

再審査報告書

平成 29 年 1 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エカード配合錠 LD エカード配合錠 HD
有効成分名	カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド
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/ヒドロクロロチアジドとして4 mg/6.25 mg 又は8 mg/6.25 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（長期使用に関する調査）は、エカード配合錠 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カ月、調査予定症例数を3,000例とし、平成21年4月から平成24年9月までに中央登録方式にて実施され、国内557施設から3,209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3,209例から、計52例（初回処方以降来院がなかった症例36例、投与開始15日後以降の登録症例15例、登録時点で既に本剤を使用していた症例1例）を除外した3,157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9.0%（283/3,157例）であり、承認時までの臨床試験における20.1%（92/458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3.3%（104/3,157例）、代謝および栄養障害3.0%（96/3,157例）、神経系障害1.0%（30/3,157例）であった。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5件以上発現した副作用は、高尿酸血症71件、血中尿酸増加51件、血中尿素増加25件、血中クレアチニン増加22件、浮動性めまい13件、低血圧、血圧低下及び光線過敏性反応各12件、低カリウム血症11件、頻尿10件、腎機能障害7件、血中カリウム減少6件、体位性めまい5件であった。

また、発現時期別の副作用発現率は、本剤投与後1～90日で4.3%（137/3,157例）及び91～180日で2.7%（79/2,887例）であり、181～270日（1.5%（40/2,697例））及び271～360日（1.6%（40/2,551例））と比較し上回る傾向が認められた。副作用発現率が高い副作用は、高尿酸血症や血中クレアチニン増加等の臨床検査値の変動であり、これらは本剤投与後1～90日及び91～180日で181～270日及び271～360日と比較し上回る傾向が認められた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、喫煙歴の有無、BMI、ウエスト周囲径、アレルギー疾患・過敏性素因の有無、合併症の有無、腎機能障害合併の有無、肝機能障害合併の有無、既往歴の有無、罹病期間、本剤投与開始前の高血圧治療薬の有無、本剤初回投与量、本剤投与期間及び併用薬の有無について検討された。その結果、性別、喫煙歴の有無、合併症の有無、腎機能障害合併の有無、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）及び併用薬の有無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。

性別毎の副作用発現率は、男性10.3%（146/1,411例）であり、女性7.8%（137/1,746例）に比べて高かった。男性において副作用発現率が高かったのは、高尿酸血症3.3%（47/1,411例）、血中尿酸増加2.1%（30/1,411例）であり、これらの副作用の女性における発現率（高尿酸血症1.4%（24/1,746例）、血中尿酸増加1.2%（21/1,746例））と比較して高く、男性において高尿酸血症の発現率が高かったことが影響した可能性が考えられた。

喫煙歴の有無別の副作用発現率は、喫煙歴「有」11.7%（48/409例）であり、喫煙歴「無」8.6%（201/2,332例）に比べて高かったが、喫煙歴「有」の症例において男性の割合が高かったことが影響している可能性が考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者10.3%（243/2,359例）であり、合併症「無」の患者5.0%（40/798例）に比べて高かった。合併症の種類（肝機能障害、腎機能障害、高尿酸血症（痛風は除く）、痛風、糖尿病、脂質異常症、心臓障害）別では、腎機能障害、高尿酸血症（痛風は除く）、糖尿病、心臓障害の有無別で副作用発現率に有意差が認められた。有意差が認められた合併症のうち、腎機能障害の有無別の副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者19.9%（51/256例）で腎機能障害「無」の患者8.0%（232/2,901例）に比べて高かった。腎機能障害「有」の患者において高尿酸血症等の合併率が高かったことが影響した可能性が考えられた。高尿酸血症の有無別の副作用発現率は、高尿酸血症「有」の患者16.2%（63/390例）で高尿酸血症「無」の患者8.0%（220/2,767例）に比べて高く、高尿酸血症「有」の患者で腎機能障害等の合併率が高かったことが影響した可能性が考えられた。糖尿病の有無別の副作用発現率は、糖尿病「有」の患者12.1%（79/653例）で糖尿病「無」の患者8.1%（204/2,504例）に比べて高く、糖尿病「有」の患者で男性の割合が高かったこと、高尿酸血症、腎機能障害等の合併率が高かったことが影響した可能性が考えられた。心臓障害の有無別の副作用発現率は、心臓障害「有」の患者15.5%（74/477例）で心臓障害「無」の患者7.8%（209/2,680例）に比べて高く、心臓障害「有」の患者で高尿酸血症、腎機能障害等の合併率が高かったことが影響した可能性が考えられた。

既往歴の有無別の副作用発現率は、既往歴「有」の患者12.7%（70/552例）で既往歴「無」の患者8.2%（213/2,603例）に比べて高く、既往歴「有」の患者において男性の割合が高かったこと、腎機能障害や高尿酸血症等の合併率が高かったことが影響した可能性が考えられた。

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27.0%（73/270例）、「91日以上180日以下」の患者20.0%（38/190例）、「181日以上360日以下」の患者16.8%（47/279例）、「361日以上」の患者5.2%（125/2,418例）であり、投与期間が短いほど副作用発現率が高く、本剤の長期投与により副作用が増加する傾向は認められなかった。これは投与期間が短い集団ほど副作用による本剤投与中止症例が多く含まれていたためと考えられた。

併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「有」の患者 10.2% (262/2,560 例) で併用薬「無」の患者 3.5% (21/597 例) に比べて高かった。併用薬「有」の患者の併用薬の内訳では、カルシウム (以下、「Ca」) 拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素 (以下、「ACE」) 阻害剤及び抗血小板剤・抗凝固剤について、併用薬「無」の患者と比較して併用薬「有」の患者で副作用発現率が高かったが、高尿酸血症、腎機能障害等の合併率が高かったことが影響した可能性が考えられた。

以上の背景因子において、高尿酸血症及び腎機能障害を合併していることによる影響が考えられたが、すでに本剤の添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行っている。

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 85 例を除いた 3,072 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。収縮期血圧の変化量は、本剤投与前と比較して観察終了時 (2 週間から 12 カ月の間で最終の検査・観察日) には -17.5 ± 19.9 mmHg (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であり有意な低下がみられた (対応のある t 検定 ; $p < 0.001$)。拡張期血圧の変化量は、本剤投与前と比較して観察終了時には -8.5 ± 12.6 mmHg であり有意な低下がみられた (対応のある t 検定 ; $p < 0.001$)。

承認時までの臨床試験 (長期投与試験、投与期間は 48 週間) における観察終了時の血圧変化量は、収縮期血圧 -18.4 ± 12.9 mmHg (137 例)、拡張期血圧 -13.4 ± 8.5 mmHg (137 例) であり、本調査よりも低下していた。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た。また、本調査では承認時までの臨床試験では対象とされていなかった、既に他の高血圧治療薬により血圧値が良好にコントロールされている症例が含まれていたことによる影響も考えられたことから、日常診療下における長期投与時の有効性として、本調査の結果は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 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	観察終了時 ^{#2}
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	3072	2775	2456	2240	2006	1818	3072
	平均値	152.4	139.2	136.7	135.8	135.3	133.8	134.9
	標準偏差	18.0	15.9	15.3	14.7	14.6	14.4	16.4
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	3072	2775	2456	2240	2006	1818	3072
	平均値	84.4	77.9	76.6	76.2	75.6	75.1	75.9
	標準偏差	13.0	11.7	11.1	11.2	11.0	10.8	11.5

#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 カ月の間で最終の検査・観察日

有効性評価対象症例全体 (3,072 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 16.7% (512/3,072 例)、観察終了時では

61.9% (1,902/3,072 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ものを「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) では、本剤投与開始時 5.8% (58/994 例) 及び観察終了時 28.4% (282/994 例)、高齢者 (65 歳以上) では、本剤投与開始時 17.3% (359/2,078 例) 及び観察終了時 63.2% (1,314/2,078 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について検討した場合でも、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 94.2% (2,895/3,072 例) に対し高血圧治療薬「無」の患者 5.8% (177/3,072 例) であり、大部分の症例が他の薬剤から切替えて使用されていた。前治療薬の内訳は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、「ARB」) 単剤が 34.3% (993/2,895 例)、ARB 及び Ca 拮抗剤の併用が 24.2% (700/2,895 例)、Ca 拮抗剤単剤が 5.8% (168/2,895 例) 等であった。ARB 及び利尿剤を併用していた症例 (1.7%、50/2,895 例) の、観察終了時の血圧変化量は、収縮期血圧 -0.3 ± 17.8 mmHg、拡張期血圧 -2.2 ± 11.2 mmHg であり、投与前後で大きな変化は認められなかったが、これらの症例においては、投与前の血圧値が正常値に近く (収縮期血圧 : 134.3 ± 17.4 mmHg、拡張期血圧 : 74.8 ± 12.2 mmHg)、既に ARB と利尿剤の併用により血圧がコントロールされている症例に対してアドヒアランスの向上等を目的として本配合剤への切替えがなされたためと推察された。その他の前治療薬別で検討した場合は、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。

本剤の「用法及び用量」及び「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項では、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がなかった症例が 5.8%

(177/3,072 例) 認められ、高血圧が軽症であるにもかか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) 及び妊産婦に対する使用例はなかった。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 2,142 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 9.4% (201/2,142 例) であり、65 歳未満の患者における副作用発現率 8.1% (82/1,015 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、高尿酸血症 48 件、

血中尿酸増加 35 件、血中尿素増加及び血中クレアチニン増加各 20 件であり、本剤の投与が中止された重篤な副作用として、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血圧及び腎機能障害等が、非重篤かつ転帰が未回復である副作用として血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がみられたが、多くの症例で合併症として腎機能障害を有していたことが影響していた可能性が考えられた。また、血清尿酸値、血清クレアチニン値、血清尿素窒素、血清カリウム値及び血糖値に関する副作用発現率を比較した結果、血清クレアチニン値及び血清尿素窒素に関連した副作用は、高齢者（特に 75 歳以上）で発現率が高くなる傾向が認められたが、血清尿酸値、血清カリウム値及び血糖値に関連した副作用発現率は高齢者と非高齢者で差は認められなかった。

有効性解析対象として、2,078 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、65 歳以上 75 歳未満（842 例）で -17.1 ± 19.5 mmHg 及び -7.9 ± 12.0 mmHg、75 歳以上（1,236 例）で -18.4 ± 20.6 mmHg 及び -8.2 ± 13.1 mmHg で、非高齢者（994 例）での変化量（ -16.7 ± 19.2 mmHg 及び -9.5 ± 12.4 mmHg）と同程度であり、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 256 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 19.9%（51/256 例）であり、腎機能障害「無」の患者の 8.0%（232/2,901 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「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、250 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（250 例）において -15.8 ± 19.9 mmHg 及び -7.7 ± 12.8 mmHg で、腎機能障害「無」の患者（2,822 例）での変化量（ -17.6 ± 19.9 mmHg 及び -8.6 ± 12.6 mmHg）と同程度であり、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 193 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 11.9%（23/193 例）であり、肝機能障害「無」の患者の 8.8%（260/2,964 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、高尿酸血症 7 件及び血中尿酸増加 3 件であり、副作用の種類、重篤度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、186 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（186 例）において -17.6 ± 20.4 mmHg 及び -8.8 ± 12.5 mmHg で、肝機能障害「無」の患者（2,886 例）での変化量（ -17.5 ± 19.8 mmHg 及び -8.5 ± 12.6 mmHg）と同程度であり、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、現時点で新たな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 96 例 144 件（自発報告 69 例 110 件、特定使

用成績調査 23 例 29 件、治験¹⁾ 1 例 1 件、文献 3 例 4 件) であり、転帰の内訳は、回復 68 件、軽快 38 件、未回復 10 件、回復したが後遺症あり 2 件、死亡 11 件、不明 15 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 66 例 85 件、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 47 例 59 件報告された。

再審査期間中に収集された重篤な副作用のうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できる副作用の内訳は、低ナトリウム血症 27 件、意識消失 6 件、低カリウム血症及び急性腎不全各 5 件、腎機能障害 4 件、脱水、心房細動、低血圧、間質性肺疾患、肝機能異常及び横紋筋融解症各 3 件等であり、再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用の内訳は、脳梗塞 4 件、痙攣及び心不全各 3 件、低クロール血症、大動脈解離及び突然死各 2 件、肺炎、結腸癌、胃癌、肺の悪性新生物、代謝性アシドーシス、低カルシウム血症、自殺既遂、脳出血、一過性脳虚血発作、視床出血、心肺停止、心室性頻脈、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋梗塞、高血圧、メレナ、胃潰瘍、黒皮症、急速進行性糸球体腎炎、胸部不快感、溺死、心拍数減少、血中クロール減少、体重減少、転倒及び熱中症各 1 件であった。また、再審査期間中に収集された重篤な副作用のうち、転帰が死亡の症例は、大動脈解離及び突然死各 2 例、自殺既遂、脳出血、脳梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、間質性肺疾患及び溺死 1 例であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用又は転帰が死亡の重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

脳梗塞の 4 例のうち 3 例は、脳梗塞後遺症を合併する患者が脳梗塞により死亡した症例、一過性脳虚血発作を既往し、左内頸動脈の起始部の狭窄を有する患者に脳梗塞が発現した症例、脳梗塞の既往がある患者に脳梗塞が再度発現した症例であり、基礎疾患に起因した可能性が考えられた。他の 1 例は、本剤切替え 11 日後に脳梗塞を認めた症例であるが、詳細情報が不足しており、評価困難であった。

痙攣 3 例のうち 1 例は、本剤開始約 7 カ月後に一時的に痙攣を発現した症例であり、本剤継続下で再発は認められていないことから、他の要因が疑われた。1 例は痙攣発作を発現し意識不明となり、低ナトリウム血症及び心不全も認められた症例であり、低ナトリウム血症により痙攣を発現した可能性が考えられる。1 例は、低ナトリウム血症及び低カリウム血症により痙攣を発現した可能性が考えられる症例であった。

心不全 3 例のうち 1 例は、心不全を合併する患者において本剤開始約 20 日後に心不全の悪化を発現した症例であり、患者の基礎疾患に起因した可能性が考えられる。他の 2 例は詳細情報が不足しており評価困難な症例であった。

低クロール血症 2 例は、いずれもカンデサルタン シレキセチル (以下、「カンデサルタン」) 単剤から本剤へ切替えた症例で、1 例は本剤開始 20 日後に低ナトリウム血症、低クロール血症、低カルシウム血症及び体重減少が発現した症例である。他の 1 例は、本剤開始 7 日後に嘔気、嘔吐を発現し、その 3 日後に低クロール血症と判明した症例である。低クロール血症としては使用上の注意に未記載であるが、「重要な基本的注意」の項にヒドロクロロチアジド (以下、「HCTZ」) による電解質失調を、「その他の副作用」の項に低クロール性アルカローシスを記載しており、現時点での対応は不要と考える。

大動脈解離 2 例のうち 1 例は、本剤開始 4 カ月後に急性腎機能障害を認め、投与中止後に脳血

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。

管発作及び大動脈解離を発現し死亡した症例である。投与中止から1カ月以上経過後に発現しており、本剤との関連は低いと考えられる。他の1例の死亡症例は詳細情報が不足しており評価困難な症例であった。

突然死2例、自殺既遂及び溺死各1例は、いずれも詳細な情報が得られていない症例であり、評価困難な症例であった。

脳出血の1例は、本剤開始3カ月後に脳出血を発現し、その約5カ月後に脳出血により死亡した症例である。高血圧、糖尿病、脂肪肝の動脈硬化疾患リスクを有しており、かつ血圧、血糖コントロールが良好ではなかったことから、患者素因に起因したものと考えられた。

急性心筋梗塞の1例は、狭心症や高脂血症を合併する高齢患者に発現した死亡症例であり、患者の基礎疾患による影響が考えられた。

心筋梗塞の1例は、本剤開始約3カ月後に心筋梗塞を発現し死亡した症例である。高齢患者で、本剤投与前より高血圧、LDL-コレステロールの軽度高値が認められており、冠血管リスクを有する患者の自然経過と考えられた。

間質性肺疾患の1例は本剤開始7カ月後に間質性肺炎を発現し、本剤継続下で病状は改善したが、間質性肺炎発現から約10カ月後に風邪気味となり、急性肺炎及び急性呼吸不全を発現し、死亡に至った。本剤継続下で病状が一時改善していることから、本剤と死亡との関連性は低いと考える。

また、使用上の注意から予測できない、かつ転帰が死亡以外の重篤な副作用のうち、1件のみ認められた症例は、詳細情報が不足している、他の要因が疑われる、又は基礎病態の悪化の可能性のある症例であった。

使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は109例121件収集され、本剤との関連性を強く示唆する副作用の集積は認められなかった。

再審査期間中に総合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、これらの副作用が認められた症例は、原疾患又は合併症等の本剤以外との関連性が考えられた症例や、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、現時点では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、薬剤との相互作用によると思われる副作用が2例2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、芍薬甘草湯を投与中の患者が本剤開始約1カ月後に低カリウム血症を発現し、その1カ月後に転倒、心室性頻脈、意識障害を認めた症例である。すでに本剤の添付文書の「併用注意」の項において、グリチルリチン製剤との併用で血清カリウム値の低下があらわれやすい旨注意喚起している。

他の1例は、ロキソプロフェンナトリウム水和物との併用により膀胱炎を発現した症例であるが、詳細情報が不足しており評価困難な症例であった。

以上より申請者は、現時点では使用上の注意の改訂は行う必要はないと考えるが、今後も相互作用に関する情報に留意して安全性の確保に努める旨を説明し、機構はこれを了承した。

また、再審査期間中に、相互作用に関する外国措置報告が4報、研究報告が1報報告されている。内容については、「5. 重大な措置、海外からの情報」及び「6. 研究報告」の項に記載する。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成27年1月現在、本剤は日本以外に108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6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、本剤の米国添付文書において、HCTZによる急性近視及び続発性閉塞隅角緑内障に関する注意喚起が追記されたという報告であった。国内においては、平成25年3月に「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。

2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、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、「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には投与しない旨を、「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を既に記載しているため、さらなる対応は不要と判断した。

3報目は、カンデサルタン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（ $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）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、4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。5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。6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、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項に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、現時点において追加の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は6報であり、がん発症リスクに関する報告3報、術後急性腎不全及び死亡のリスクに関する報告1報、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報及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤併用による突然死リスク上昇に関する報告1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、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、がん発症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別、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、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とした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の情報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。

5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、傾向スコアにて患者背景を調整したサブコホートでの解析の結果では有意な差を示さなかったことから、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や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。

6報目は、カナダの薬剤データベースを用いた66歳以上の患者を対象としたネステッドケース・コントロール研究の結果、ACE阻害剤又はARBによる治療を受けた患者において、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤併用と突然死のリスク上昇との関連が認められたとする報告であった。処方薬以外の薬剤の使用や突然死に関する他のリスク因子が不明であること、アモキシシリンを基準として比較しているが、アモキシシリンはスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤とは治療対象範囲が異なること等から、両剤の併用と突然死のリスク上昇との関連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、HCTZ 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 1 報を機構へ報告した。

当該報告は、米国の包括的医療プログラムを用いて、非ヒスパニック系白人において処方薬とがん発症との関連を評価した結果、HCTZ 等の光感受性の降圧薬を長期間投与した場合に、口唇がんの発症リスクが上昇したとの報告であった。口唇がんのリスクとして考えられている飲酒、ヒトパピローマウイルス感染等の交絡因子の調整がされていないこと、口唇がんの特に大きな原因として考えられている喫煙の状況について、調整されているもののケース・コントロールのいずれも約 4 分の 1 が不明であったこと等から、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。

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