

再審査報告書

令和元年 6 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------------|---|
| 販 売 名 | アテディオ配合錠 |
| 有 効 成 分 名 | バルサルタン／シルニジピン |
| 申 請 者 名 | EA 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（バルサルタンとして 80 mg 及びシルニジピンとして 10 mg）を朝食後に経口投与する。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 26 年 3 月 24 日 |
| 再 審 査 期 間 | 4 年 |
| 承 認 条 件 | なし |

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アテディオ配合錠（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

| 長期使用に関する特定使用成績調査 | |
|------------------|---|
| 目的 | 製造販売後における使用実態下で、高血圧症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討すること。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 新たに本剤が投与された高血圧症患者 |
| 実施期間 | 2014年10月～2017年8月 |
| 目標症例数 | 2,200例 |
| 観察期間 | 本剤投与開始から12カ月間 |
| 実施施設数 | 389施設 |
| 収集症例数 | 2,622例 |
| 安全性解析対象症例数 | 2,572例 |
| 有効性解析対象症例数 | 2,572例 |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

安全性解析対象 2,572 例のうち、97 例に 108 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 3.8%（97/2,572 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 12.0%（55/459 例）に比べて高くなかった。安全性解析対象症例に認められた副作用 108 件のうち、38.0%（41 件）が本剤投与開始から 1 カ月未満に発現しており、長期使用により特徴的又は高頻度で発現した副作用はなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%) |
|---------|--------------------------|
| 神経系障害 | 27 (1.0) |
| 浮動性めまい | 14 (0.5) |
| 頭痛 | 7 (0.3) |
| 心臓障害 | 8 (0.3) |
| 動悸 | 3 (0.1) |
| 血管障害 | 16 (0.6) |
| 低血圧 | 7 (0.3) |
| 起立性低血圧 | 3 (0.1) |

| | | | |
|-------------|-------|----|-------|
| | ほてり | 5 | (0.2) |
| 胃腸障害 | | 9 | (0.3) |
| | 悪心 | 5 | (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 7 | (0.3) |
| | 薬疹 | 3 | (0.1) |
| 腎および尿路障害 | | 6 | (0.2) |
| | 腎機能障害 | 3 | (0.1) |
| 臨床検査 | | 17 | (0.7) |
| | 血圧低下 | 12 | (0.5) |

MedDRA/J version 20.1

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投与がない症例が 211 例認められた。添付文書や総合製品概要等の資料を用いて本剤が第一選択薬ではないことについて周知を図ってきたが、本調査において、添付文書に記載の用法・用量に沿って使用されていない症例が認められたことから、引き続き添付文書等を用いて周知を図るとともに、再審査結果の伝達時等には改めて本剤の用法・用量や使用上の注意について情報提供を行い、適正使用を推進する。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 5 例 6 件、予測できない重篤な副作用は 2 例 3 件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 13 例 14 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表 3 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、1 件又は 2 件の発現で同様の副作用は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の副作用報告に留意する。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類 | 総数 | | 重篤 | | 非重篤 | |
|---------------|-----|----|-----|----|-----|----|
| | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計 | 15 | 17 | 2 | 3 | 13 | 14 |
| 神経系障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 振戦 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 回転性めまい | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 心臓障害 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 血行不全 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 呼吸困難 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 胃腸障害 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| 痔核 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 裂肛 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 舌炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |

| | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 乾癬 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 多汗症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 着色尿 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 乳房痛 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 乳房腫瘍 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 異常感 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 臨床検査 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 残留薬剤存在 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 2,572 例のうち、本剤投与開始前の測定値が得られた症例における収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は表 4 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤投与前と比べていずれの測定時期でも低下が認められた。

表 4 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

| 評価時期 | 投与開始前 | 3カ月 | 6カ月 | 9カ月 | 12カ月 |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 例数 | 2,313 | 2,093 | 1,924 | 1,790 | 1,740 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 149.5 ± 19.6 | 136.1 ± 16.3 | 133.9 ± 15.8 | 133.6 ± 15.1 | 133.5 ± 14.8 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 84.1 ± 14.3 | 77.0 ± 12.0 | 75.9 ± 11.8 | 75.8 ± 11.6 | 75.3 ± 11.1 |

血圧値：平均値±標準偏差

本剤投与開始前にバルサルタン 80 mg 又はシルニジピン 10 mg の単剤が投与されていた症例（本剤投与前単剤処方）及び本剤投与開始前にバルサルタン 80 mg 及びシルニジピン 10 mg が併用投与されていた症例（本剤投与前併用処方）を抽出し、それぞれ観察期間中の収縮期血圧値及び拡張期血圧値を承認時までの臨床試験（長期投与試験）の単剤処方群及び併用処方群と比較した結果、同様の傾向が認められた（表 5）。

表 5 収縮期血圧及び拡張期血圧の比較

| 調査・試験の種類 | 観察期間 | 試験群 | 対象例数※ | 開始時の血圧値 | 終了時の血圧値 |
|----------|-------|-----------|-------|------------|------------|
| 特定使用成績調査 | 1年間 | 本剤投与前単剤処方 | 454 例 | 154.3/88.7 | 133.5/76.8 |
| | | 本剤投与前併用処方 | 48 例 | 135.7/76.6 | 130.4/71.6 |
| 長期投与試験 | 52 週間 | 単剤処方 | 34 例 | 146.1/90.5 | 128.7/78.8 |
| | | 併用処方 | 92 例 | 130.5/82.1 | 134.0/82.6 |

※：本剤又は治験薬投与開始時の対象例数、血圧値：収縮期血圧値/拡張期血圧値の平均値（mmHg）

本剤投与期間中の血圧コントロールを医師が「良好にコントロールできた」、「ほぼ良好にコントロールできた」、「コントロール不良であった」及び「判定不能」の4段階で判定した結果は、「良好にコントロールできた」1,118例、「ほぼ良好にコントロールできた」992例及び「コントロール不良であった」282例であり、「判定不能」は180例であった。有効性解析対象症例から「判定不能」症例を除いた2,392例のうち、「良好にコントロールできた」又は「ほぼ良好にコントロールできた」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は88.2%であった。当該有効率は、シルニジピン10mgとバルサルタン80mgが併用された症例に関する特別調査（新薬と臨床 2016; 65: 792-802）の有効率83.4%を下回るものではなく、本剤の有効性に特に問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は1件、研究報告は1件であり（表6）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表6 措置報告及び研究報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | ① 欧州医薬品庁が、レニン・アンジオテンシン系作用薬の併用はしないよう勧告したとの報告（2014年4月） |
| 研究報告 | ① 妊娠中にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を服用した妊婦における胎児の転帰に関する報告（2015年6月） |

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上