

## 再審査報告書

令和3年5月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ザクラス配合錠 LD ザクラス配合錠 HD
有 効 成 分 名	アジルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
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（アジルサルタン／アムロジピンとして20 mg/2.5 mg 又は20 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	平成26年3月24日
再 審 査 期 間	平成26年3月24日～令和2年1月17日
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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザクラス配合錠 LD 及び同配合錠 HD (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、重要な特定されたリスクのうち横紋筋融解症、無顆粒球症については、再審査期間中に新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>低血圧関連事象</li> <li>腎機能障害</li> <li>高カリウム血症</li> <li>肝機能障害</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>無顆粒球症、白血球減少、血小板減少</li> <li>房室ブロック</li> <li>妊娠中の薬物曝露による胎児の障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血管浮腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害患者</li> <li>肝機能障害患者</li> <li>高齢者 (75 歳以上)</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における長期投与時の有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査 (長期使用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査 (長期使用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (長期使用)	
目的	日常診療の使用実態下での高血圧症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 低血圧関連事象、腎機能障害、高カリウム血症、肝機能障害、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロック、妊娠中の薬物曝露による胎児の障害 <重要な潜在的リスク> 血管浮腫 <重要な不足情報> 腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者 (75 歳以上)
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された高血圧症患者
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 29 年 1 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 12 カ月間
実施施設数	256 施設

収集症例数	1,052 例
安全性解析対象症例数	1,031 例
有効性解析対象症例数	1,031 例

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

### 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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,031 例のうち、30 例に 41 件の副作用が認められ、発現した副作用は、浮動性めまい及び血圧低下 各 5 例、低血圧 4 例等であった。本調査における副作用発現割合は 2.9% (30/1,031 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 11.7% (78/669 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の特定使用成績調査での発現状況は表 4 のとおりであり、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,031 例	
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
低血圧関連事象 <sup>※1</sup>	0	13 (1.3%)
腎機能障害 <sup>※2</sup>	0	1 (0.1%)
高カリウム血症 <sup>※3</sup>	0	2 (0.2%)
肝機能障害 <sup>※4</sup>	0	2 (0.2%)
横紋筋融解症 <sup>※5</sup>	0	0
無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 <sup>※6</sup>	0	0
房室ブロック <sup>※7</sup>	0	0
妊娠中の薬物曝露による胎児の障害 <sup>※8</sup>	0	0
重要な潜在的リスク		
血管浮腫 <sup>※9</sup>	0	0

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA PT 血圧低下、浮動性めまい、体位性めまい、低血圧、起立性低血圧、失神寸前の状態、失神、回転性めまい、頭位性回転性めまい、意識消失、循環虚脱、ショック

※2：MedDRA SMQ 急性腎不全 (広域)

※3：MedDRA PT 血中カリウム増加、高カリウム血症

※4：MedDRA SMQ 薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭域)

※5：MedDRA SMQ 横紋筋融解症/ミオパチー (狭域)

※6：MedDRA SMQ 無顆粒球症 (狭域)、SMQ 造血障害による白血球減少症 (狭域)、SMQ 造血障害による血小板減少症 (狭域)

※7：MedDRA SMQ 伝導障害 (狭域)

※8：MedDRA SMQ 妊娠と新生児のトピック (広域)

※9：MedDRA SMQ 血管浮腫 (狭域)

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、腎機能障害を有する症例は 81 例であった。腎機能障害「あり」症例の副作用発現割合 (6.2% (5/81 例)) は腎機能障害

「なし」症例の副作用発現割合（2.6%（25/950例））に比べて高かったが、腎機能障害「あり」症例でみられた副作用はいずれも非重篤で、浮腫、血中クレアチニン増加等、多くは腎機能障害に関連する事象であったこと等から、新たな安全性確保措置は不要と判断した。

本調査の安全性解析対象のうち、肝機能障害を有する症例は128例であった。肝機能障害「あり」症例の副作用発現割合（5.5%（7/128例））は肝機能障害「なし」症例の副作用発現割合（2.5%（23/903例））に比べて高かったが、肝機能障害「あり」症例でみられた副作用はいずれも非重篤で、肝機能障害「あり」症例の発現事象に特段の傾向はなかったこと等から、新たな安全性確保措置は不要と判断した。

本調査の安全性解析対象のうち、「65歳未満」、「65歳以上75歳未満」及び「75歳以上」の症例における副作用発現割合はそれぞれ2.5%（9/367例）、3.4%（10/298例）及び3.0%（11/366例）で、発現事象にも明確な差はなく、75歳以上の高齢者において新たな問題は認められなかった。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は55例67件、予測できない重篤な副作用は49例52件、予測できない非重篤な副作用は259例296件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で重篤2件以上又は総数5件以上収集された副作用は表5のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表5 「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	297	348	49	52	259	296
代謝および栄養障害	11	11	3	3	8	8
脱水	3	3	2	2	1	1
神経系障害	14	15	8	8	6	7
脳出血	2	2	2	2	0	0
心臓障害	9	11	4	4	5	7
心筋梗塞	2	2	2	2	0	0
肝胆道系障害	3	3	3	3	0	0
急性肝炎	2	2	2	2	0	0
腎および尿路障害	16	17	3	3	13	14
尿閉	4	4	2	2	2	2
尿臭異常	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	118	122	3	3	115	119
状態悪化	8	9	0	0	8	9
体調不良	5	5	0	0	5	5
薬効欠如	28	28	0	0	28	28
治療効果減弱	5	5	0	0	5	5
治療用製品効果不十分	53	54	0	0	53	54
臨床検査	38	42	2	2	36	40
血圧上昇	18	18	0	0	18	18

残留製品存在	5	6	0	0	5	6
傷害、中毒および処置合併症	19	20	8	8	11	12
転倒	5	5	2	2	3	3
各種物質毒性	6	6	4	4	2	2
外科および内科処置	5	5	5	5	0	0
入院	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 22.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象 1,031 例のうち、各評価時点の測定値が得られた症例における診察室血圧の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに投与前を基準とした血圧変化量は表 6（アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例）及び表 7（アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例以外）のとおりであった。アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例及びそれ以外の症例のいずれに関しても、収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤投与 1 カ月後から 12 カ月後までのいずれの評価時期においても本剤投与前と比べて低下が認められ、本剤の長期投与時の有効性に新たな問題は認められなかった。

表 6 血圧値及び血圧変化量（アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例）

評価時点		1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時
対象症例数		63	55	54	49	45	75
収縮期血圧 (mmHg)	測定値	134.8±13.1	136.3±13.9	131.3±11.2	130.7±11.4	133.1±12.8	132.5±13.7
	変化量	-4.0±14.4	-1.4±15.4	-7.7±16.2	-6.8±18.2	-6.0±15.2	-6.0±15.1
拡張期血圧 (mmHg)	測定値	74.6±9.8	76.9±9.5	73.9±8.1	73.8±7.2	74.4±9.5	74.4±9.8
	変化量	-2.8±11.1	0.7±8.6	-3.5±8.9	-3.0±9.6	-2.7±8.0	-2.8±9.3

血圧値及び変化量は平均値±標準偏差

表 7 血圧値及び血圧変化量（アジルサルタンとアムロジピン併用からの切り替え症例以外）

評価時点		1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時
対象症例数		770	673	649	589	559	933
収縮期血圧 (mmHg)	測定値	137.3±14.8	135.4±14.8	134.1±14.1	133.1±14.1	132.0±11.8	133.1±14.2
	変化量	-14.1±18.3	-15.6±19.6	-16.6±19.4	-17.6±19.8	-18.0±18.7	-17.3±19.9
拡張期血圧 (mmHg)	測定値	77.6±11.4	76.1±10.7	75.6±10.6	75.0±10.3	74.2±9.8	75.1±11.0
	変化量	-6.8±11.7	-7.7±12.4	-8.3±12.5	-8.6±13.2	-9.0±12.1	-8.7±12.7

血圧値及び変化量は平均値±標準偏差

## 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4件、研究報告は8件であった(表8)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 欧州医薬品委員会が、レニン-アンジオテンシン系薬剤のいずれか2つのクラスの併用は制限されるべきとの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(平成26年6月)</li><li>② 欧州の相互認証方式及び分散審査方式の調整グループが、欧州添付文書に副作用として中毒性表皮壊死症(TEN)を記載することを要請(平成29年4月)</li><li>③ 中国の製造所で製造されたバルサルタンの原薬に、NDMAが不純物として検出されたため、米国において、バルサルタン含有製品の自主回収が行われ、FDAはすべてのアンジオテンシンII受容体拮抗薬(以下、「ARB」)含有製品について、NDMA混入の検査を実施中であり、また、台湾当局も、アジルサルタン及びテルミサルタン含有医薬品に対して、これらの不純物の有無の測定を要請したとの報告(平成30年9月)</li><li>④ フランス国立医薬品・保険製品安全庁が、ブラジキニン介在性血管性浮腫について、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(以下、「ACE阻害薬」)のみでなく、ARB及びジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬(DPP-4阻害薬)においても注意が必要である旨勧告したとの報告(令和元年11月)</li></ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① カナダの薬剤データベースを用いた研究で、ACE阻害薬又はARBを服用している高齢患者では、コトリモキサゾールの併用は突然死のリスクの上昇に関連していたとの報告(平成26年11月)</li><li>② 高血圧症患者を対象とした臨床試験のメタ解析により、アムロジピンと心不全リスク上昇との関連が示唆されたとの報告(平成27年5月)</li><li>③ 6歳未満の小児におけるアムロジピンの毒性についての研究報告(平成28年5月)</li><li>④ 待機的経皮的冠動脈インターベンションを実施した患者における、アムロジピン使用によるクロピドグレルの効果への影響に関する研究報告(2件)</li><li>⑤ カンデサルタン、アムロジピン又はヒドロクロロチアジドを含む降圧剤のうち、2剤を含有する配合剤と各成分の単剤併用の安全性を比較した報告(平成28年6月)</li><li>⑥ 冠動脈疾患リスクのある高血圧症患者を対象としたALLHAT試験の事後解析で、治療抵抗性高血圧患者の冠動脈血行再建のリスクはアムロジピン群で高かったとの報告(平成29年4月)</li><li>⑦ 血液透析患者を対象とした後ろ向きコホート研究で、アムロジピン使用が他の降圧薬使用と比較して、全死亡リスクを上昇させたとの報告(平成30年7月)</li></ul>

## 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。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上