

再審査報告書

平成 21 年 10 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①プロプレス錠 2 ②プロプレス錠 4 ③プロプレス錠 8 ④プロプレス錠 12
有効成分名	カンデサルタン シレキセチル
申請者名	武田薬品工業株式会社
承認の 効能・効果	1. ①②③④ <u>高血圧症、腎実質性高血圧症</u> 2. ①②③ <u>下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合</u> <u>慢性心不全（軽症～中等症）</u>
承認の 用法・用量*	1. ①②③ <u>高血圧症</u> <u>通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8mg を経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1 日 1 回 2mg から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。</u> <u>腎実質性高血圧症</u> <u>通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 2mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。</u> 1. ④ <u>通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4～8mg を経口投与し、必要に応じ 12mg まで増量する。ただし、腎実質性高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の場合には、1 日 1 回 2mg から投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量する。</u> 2. <u>通常、成人には 1 日 1 回カンデサルタン シレキセチルとして 4mg から経口投与を開始し、必要に応じ 8mg まで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認日	1. <u>平成 11 年 3 月 12 日</u> 2. <u>平成 17 年 10 月 11 日（プロプレス錠 2、同 4 及び同 8 の効能追加）</u>
再審査期間	1. <u>6 年</u> 2. <u>4 年</u>
備考	*プロプレス錠 2、同 4 及び同 8 は、平成 17 年 10 月 11 日の効能・効果を追加する承認事項一変変更承認時に、高血圧症及び腎実質性高血圧症の用法・用量が効能・効果毎の用法・用量に変更された。

下線部：今回の再審査対象

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、プロプレス錠 2、同 4、同 8 及び同 12（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、有効性に影響を与えと考えられる要因に関する問題点又は疑問点を把握することを目的とし、平成 11 年 6 月から平成 13 年 12 月まで、調査予定症例数 3,000 例として中央登録方式により実施され、国内 1,273 施設から 4,625 例収集された。

特別調査として、①高齢者高血圧症患者に対する長期投与（実施期間：平成 11 年 9 月～平成 16 年 12 月、調査予定症例数：1,500 例、方法：中央登録方式、以下同順）、②腎機能障害合併高血圧症患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討（平成 11 年 9 月～平成 16 年 12 月、中央登録方式、本剤群：50 例、対照群：50 例）及び③糖尿病合併高血圧症患者に対する長期投与（平成 14 年 4 月～平成 18 年 12 月、15,000 例、Web 上で症例の登

録、経過観察項目等の入力を行う方法）の調査が実施され、それぞれ①2,174 例（国内 308 施設）、②105 例（国内 18 施設）及び③16,908 例（国内 1,869 施設）収集された。

市販後臨床試験として、本剤の血圧日内変動（T/P 比）に及ぼす影響を検討する試験（平成 12 年 11 月～平成 15 年 11 月）及び心肥大退縮効果を検討する試験（平成 13 年 2 月～平成 16 年 7 月）が実施された。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 4,625 例のうち、本剤投与開始日から 7 日以内に患者登録票が投函されなかった症例 307 例、初回投与後不来院等の理由により有害事象の有無が不明の症例 123 例、契約書締結前に本剤の投与が開始された症例 36 例及び登録後不来院等の理由により本剤が投与されていない症例 7 例の計 473 例が除外され、4,152 例が安全性評価対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現頻度」という。）は、5.2%（215/4,152 例、374 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現頻度 24.4%（226/928 例）より高くなかった。主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、臨床検査 2.7%（111 例、内訳：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加 33 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加 29 件、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」という。）増加 23 件、血中クレアチニン（以下、「Cr」という。）増加 21 件等）、神経系障害 0.8%（35 例、内訳：浮動性めまい 28 件等）であった。なお、安全性評価対象除外症例 473 例のうち、有害事象不明の症例及び本剤が投与されなかった症例を除く 343 例において、副作用は 15 例 22 件（浮動性めまい、血中 LDH 増加各 2 件等）が認められたが、重篤なものはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、入院・外来区分、性別、年齢、体重、高血圧家族歴の有無、対象疾患（高血圧症、腎実質性高血圧症、その他疾患）、投与前重症度（WHO 分類第Ⅰ期、第Ⅱ期、第Ⅲ期）、罹病期間、副作用歴の有無、過敏性素因の有無、投与開始時の収縮期血圧（以下、「SBP」という。）、投与開始時の拡張期血圧（以下、「DBP」という。）、初回 1 日投与量、最大 1 日投与量、総投与量、投与期間、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、併用処置の有無及び種類、投与目的（初めての降圧治療、前投薬効果不十分のために切り替え・上乘せ、血圧維持）及び本剤投与前降圧剤の種類について検討された。その結果、年齢、投与前重症度、副作用歴の有無、過敏性素因の有無、投与開始時の DBP、初回 1 日投与量、合併症の有無、脳血管障害合併の有無、消化器疾患合併の有無及び腎疾患の有無により副作用発現頻度に有意差が認められた。

これらの要因のうち、影響が大きいと考えられる要因について、申請者は以下のように説明した。副作用歴の有無では、副作用歴「有」の患者での副作用発現頻度（9.6%、52/543 例）が副作用歴「無」の患者（4.5%、162/3,599 例）に比べて高かった。過敏性素因の有無では、過敏性素因「有」の患者での副作用発現頻度（9.4%、65/694 例）が過敏性素因「無」の患者（4.3%、149/3,448 例）に比べて高かった。副作用歴及び過敏性素因を有する患者は、一般的に副作用を起こしやすい体質を持っていると考えられる。副作用歴「有」の患者及び過敏性素因「有」の患者については、禁忌の項に「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」を記載し、使用上の注意の慎重投与の項に「薬剤過敏症の既往歴のある患者」を記載し注意喚起を図っていることから、現時点では特に対応の必要はないと考える。投与前重症度別の副作用発現頻度は、第Ⅰ期の患者（4.3%、107/2,491 例）に比べて第Ⅱ期（6.6%、79/1,207 例）及び第Ⅲ期の患者（6.5%、29/448 例）で高かった。投与開始時 DBP 別の副作用発現頻度は、84mmHg 以下 6.9%（83/1,209 例）、85 以上 89mmHg 以下 6.5%（21/324 例）、90 以上 99mmHg 以下 4.5%（60/1,333 例）、100 以上 109mmHg 以下 4.3%（37/860 例）、110mmHg 以上 3.3%（13/395 例）であり、90mmHg 以上の患者に比べて 89mmHg 以下の患者で副作用発現頻度が高かった。合併症の有無では、合併症「有」の患者の副作用発現頻度（5.7%、174/3,045 例）が合併症「無」の患者（3.6%、40/1,103 例）に比べて高く、消化器疾患合併「有」の患者（7.7%、

38/491 例) では消化器疾患合併「無」の患者 (4.8%、176/3,657 例) に比べて高かった。以上の背景因子により副作用発現頻度が高くなった明確な理由は不明であったが、各背景因子の有無別に、発現した副作用の種類、程度、発現日及び転帰について比較した結果、これらの背景因子を有する患者において発現した主な副作用は、浮動性めまい、血中 LDH 増加、ALT 増加、AST 増加等であり、発現した副作用の内容に特定の傾向はみられておらず、発現した副作用の重篤性、発現時期のプロファイルに大きな違いはないことから、現時点では特に対応の必要はないと考える (年齢及び腎疾患の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2. 有効性

安全性評価対象症例 4,152 例のうち、投与開始時又は投与後の有効性評価に必要なデータが揃っていない症例 168 例及び承認効能疾患に投与されていない症例 3 例 (IgA 腎症、腎血管性高血圧症及び腎機能障害各 1 例) の計 171 例が除外され、3,981 例が有効性評価対象症例とされた。有効性評価は、医師により報告された本剤投与前後の血圧につき、降圧度判定基準 (「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について[平成元年 3 月 31 日付薬審 1 第 8 号]) に基づき「下降、下降傾向、不変、上昇、判定不能」の 4 段階 5 区分で判定された降圧効果について、本剤の投与目的別に集計された。投与目的毎の降圧効果は下表の通りである。

本剤の投与目的		下降	下降傾向	不変	上昇	有効性評価対象症例数 [判定不能例を除く]
血圧改善	初めての降圧薬治療	1,230 (77.9)	135 (86.5)	182 (98.0)	31 (100.0)	1,578
	前投薬効果不十分のための切り替え・上乗せ	1,199 (62.0)	173 (70.9)	459 (94.6)	104 (100.0)	1,935
血圧維持		159 (34.4)	24 (39.6)	197 (82.3)	82 (100.0)	462

数字は例数。()内は累積百分率。

本調査で収集した有効性評価対象症例のうち、承認時までの臨床試験 (後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験) の評価対象基準である降圧薬が併用されていない症例、投与目的疾患が高血圧症又は腎実質性高血圧症で血圧改善を目的にした症例、DBP が 120mmHg 未満の症例等を満たす集計対象症例を用いて、本調査と承認時までの試験の比較が行われたところ、投与目的疾患が高血圧症における降圧効果が下降の割合は本調査 73.0% (1,142/1,564 例)、第Ⅲ相比較試験 73.9% (99/134 例) であり、ほぼ同様の結果であった (承認時までの試験では、判定不能例を含めて降圧効果が判定されていたため、使用成績調査において同様に判定不能例を含めた降圧効果が比較された)。一方、投与目的疾患が腎実質性高血圧症における降圧効果が下降の割合は本調査 59.1% (13/22 例)、後期第Ⅱ相試験 66.7% (22/33 例) であった。この違いについて、申請者は以下のように説明した。後期臨床第Ⅱ相試験における選択基準として、「観察期の最終 2 時点の坐位血圧が安定し、その平均値が外来患者では 160/95mmHg、入院患者では 150/90mmHg 以上」が規定されていた。使用成績調査では観察期を設けて調査を実施することができないため、参考として「初めての降圧薬治療」の症例と比較したところ、「下降」と判定された症例は 71.4% (10/14 例) であり、臨床試験の「下降」と判定された症例の 66.7% (22/33 例) と大きな差はなく、新たな対応が必要な問題点はないと考える。

有効性に影響を及ぼす背景別要因の検討に際し、投与目的が①初めての降圧薬治療の場合及び②前投与薬効果不十分のための切り替え・上乗せの場合は不変及び上昇を無効とし、③血圧維持の場合は上昇を無効とした。判定不能を除いた症例数に対する無効の症例数の割合を無効率として、各要因の影響が検討された。背景別要因として、性別、年齢、体重、投与前重症度、罹病期間、投与開始時の SBP、投与開始時の DBP、初回 1

日投与量、総投与量、投与期間、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、併用処置の有無及び種類、並びに、投与目的②及び③については、本剤投与前降圧剤についても検討された。その結果、投与開始時 SBP 及び投与開始時 DBP (①②及び③)、消化器用薬併用の有無 (①及び②)、罹病期間、総投与量、肝・胆道疾患合併の有無、冠血管拡張薬併用の有無、食事制限の有無及び運動療法の有無 (以上①のみ)、年齢、初回 1 日投与量、消化器系疾患合併の有無、腎疾患合併の有無、アンジオテンシン変換酵素 (以下、「ACE」という。) 阻害薬併用の有無、交感神経抑制薬併用の有無、本剤投与前の ACE 阻害薬投与の有無及び本剤投与前の利尿薬投与の有無 (以上②のみ)、本剤投与前の他のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (以下、「ARB」という。) 投与の有無 (以上③のみ) により無効率に有意差が認められた。

これらの要因のうち、影響が大きいと考えられる要因について、申請者は以下のように説明した。投与開始時 SBP 及び投与開始時 DBP では、いずれも血圧値が高い患者に比べて低い患者で無効率が高かった。使用成績調査における有効性の評価は、「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成元年 3 月 31 日付 薬審 1 第 8 号)」の降圧度判定基準により血圧変化の絶対値で評価しており、投与開始時の SBP 及び DBP が低い症例 (SBP139mmHg 以下、DBP89mmHg 以下) では、本剤投与による血圧変動が小さく不変と評価された症例が多く、無効率が高くなったと考えられる。①の症例における総投与量毎の無効率は、350mg 以下の患者 18.3% (36/197 例)、350mg 超 700mg 以下の患者 17.5% (57/326 例)、700mg 超 1400mg 以下の患者 10.7% (70/652 例)、1400mg 超の患者 12.4% (50/403 例) であった。総投与量 700mg 以下の症例については、投与期間が 12 週未満の症例が占める割合が多く、副作用が発現した、治療途中で来院しなかった等の理由により、十分な治療効果が認められる前に本剤が投与中止されたことが無効率が高くなった要因の一つと考えられた。肝・胆道疾患合併の有無では、合併「無」の患者の無効率 12.7%、179/1,414 例に比べて合併「有」の患者で無効率 (20.9%、34/163 例) が高かった (「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。無効率が高くなった理由について検討したが、明確な理由は見出せなかった。冠血管拡張薬併用の有無では、併用「無」の患者 (13.0%、196/1,511 例) に比べて併用「有」の患者 (25.4%、17/67 例) で無効率が高かった。冠血管拡張薬併用「有」の患者では投与前の DBP が 89mmHg 以下の症例が占める割合が多く、投与前の DBP の影響により無効率が高くなった可能性も考えられた。②において、消化器系疾患合併の有無では、合併「無」の患者 (28.0%、472/1,683 例) に比べて合併「有」の患者 (36.0%、90/250 例) で無効率が高かった。消化器用薬併用の有無では、併用「無」の患者 (27.6%、436/1,579 例) に比べて併用「有」の患者 (35.7%、127/356 例) で無効率が高かった。消化器用薬併用「有」の患者では投与前の DBP が 89mmHg 以下の症例が占める割合が多く、投与前の DBP の影響により無効率が高くなった可能性も考えられた。本剤投与前 ACE 阻害薬の有無では、ACE 阻害薬「無」の患者 (26.7%、366/1,372 例) に比べて ACE 阻害薬「有」の患者 (35.0%、197/563 例) で無効率が高かった。ACE 阻害薬「有」の患者では SBP139mmHg 以下、DBP89mmHg 以下の症例が多く、投与開始時の血圧が低かったために無効率が高かった可能性が考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

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) について、使用成績調査とし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、本調査における重点調査事項として、「肝機能、腎機能、血液像 (赤血球系) に対する影響について検討 (投与前、[中] 後における肝、腎、血液等の臨床検査成績を調査) する。特に肝機能障害や腎機能障害のある患者における肝機能、腎機能、血液像 (赤血球系) に対する影響等に留意する。」と設定されており、併せて検討された。

高齢者 (65 歳以上) は、安全性評価対象症例として 2,210 例収集された。副作用発現頻

度は 6.0% (132/2,210 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) (4.3%、83/1,942 例) に比べて高かった。申請者は以下のように説明した。高齢者に発現した主な副作用は、AST 増加 19 件、血中 LDH 増加 17 件、血中 Cr 増加 16 件、浮動性めまい 15 件等であった。非高齢者に発現した副作用と比較すると、臨床検査の発現頻度が 65 歳以上の患者で 3.4% (76/2,210 例) であり、65 歳未満の患者での発現頻度 1.8% (35/1,942 例) に比べて高く、その他の副作用発現頻度には大きな差は認められなかった。重篤な副作用については、すべて 65 歳以上の症例で発現しており、「腎機能障害及び血中クレアチニン増加」、「腎機能障害、高カリウム (以下、「K」という。) 血症及び貧血」、「腎機能障害、血中尿素 (以下、「BUN」という。) 増加及び高 K 血症」、「上室性不整脈」、「小脳出血」、並びに「脳梗塞」各 1 例であった。腎機能障害が発現した 3 例については、合併症 (糖尿病性腎症、慢性腎不全)、併用薬等の他の要因との関連も考えられたが、本剤による腎機能の悪化の可能性も考えられた。腎機能障害については使用上の注意の重大な副作用の項に「急性腎不全」が記載されており、その他の副作用の項に「BUN、クレアチニンの上昇」が記載され注意喚起が図られている。脳梗塞については、高度の動脈硬化性血管病変を有していたと考えられ、脳梗塞発症のリスクが非常に高いと考えられたが、本剤投与による降圧が脳梗塞の誘因になった可能性も考えられた。上室性不整脈については本剤投与中に軽快していること、小脳出血については高血圧のコントロール不良によるものと考えられ、本剤との関連が考えにくい症例であった。なお、使用上の注意の慎重投与の項には高齢者が記載され、さらに高齢者への投与の項に「高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること [一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある)。] 」と記載され、注意喚起が図られている。

一方、高齢者における投与目的毎の降圧効果は下表の通りであり、初めての降圧治療及び切り替え・上乘せの場合は、「下降、下降傾向」を有効例、「不変、上昇」を無効例とし、血圧維持の場合は「下降、下降傾向、不変」を有効例、「上昇」を無効例としたときの有効率及び無効率は、いずれの投与目的においても、非高齢者との間に違いは認められなかった。

		下降	下降傾向	不変	上昇	合計
初めての降圧治療	65歳未満	668 (79.1)	73 (87.7)	87 (98.0)	17 (100.0)	845
	65歳以上	562 (76.7)	62 (85.1)	95 (98.1)	14 (100.0)	733
切り替え・上乘せ	65歳未満	503 (60.2)	80 (69.8)	200 (93.8)	52 (100.0)	835
	65歳以上	696 (63.3)	93 (71.7)	259 (95.3)	52 (100.0)	1,100
血圧維持	65歳未満	58 (32.8)	9 (37.9)	81 (83.7)	29 (100.0)	177
	65歳以上	101 (35.4)	15 (40.7)	116 (81.4)	53 (100.0)	285

数字は例数。()内は累積百分率

腎機能障害 (腎疾患) を有する患者は、安全性評価対象症例として 392 例収集された。副作用発現頻度は 7.4% (29/392 例) であり、腎機能障害「無」の患者 (4.9%、185/3,756 例) に比べて有意に高かった。腎機能障害「有」の患者における腎及び尿路障害の副作用発現頻度 1.5% (6/392 例) が、腎機能障害「無」の患者における腎及び尿路障害の副作用発現頻度 0.03% (1/3,756 例) に比べて高かったためと考えられると申請者は説明した。腎機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、血中 Cr 増加 7 件、腎機能障害 6 件、浮動性めまい 5 件、BUN 増加 4 件等であり、腎機能障害 6 例 6 件のうち 3 例は重篤であった。3 例のうち 1 例は本剤投与中止後も腎機能が悪化し透析が導入され、他の 2 例は本剤中止後に腎機能が軽快していることから、本剤投与により腎機能が悪化した可能性も考えられた症例である。腎機能障害「有」の患者については、使用上の注意の慎重投与の項に「重篤な腎障害のある患者 [過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがある

ので、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること]」と記載され、注意喚起が図られており、申請者は、現時点では新たな対応は必要ないと考えたと説明した。なお、肝機能、血液像（赤血球系）に対する影響については、腎機能障害の有無で副作用発現頻度に差はなく、特に問題となる点は認められなかったと申請者は説明した。

一方、有効性評価対象症例は356例収集された。腎機能障害の有無別の投与目的毎の降圧効果は下表の通りである。投与目的が切り替え・上乗せの患者で、腎疾患「有」の患者の無効率が「無」の患者に比べ有意に高かった。申請者は、無効率が高くなった理由について検討したが、明確な理由は見出せなかったと説明した。

			下降	下降傾向	不変	上昇	合計
初めての降圧治療	腎疾患	あり	68 (74.7)	7 (82.4)	13 (96.7)	3 (100.0)	91
		なし	1,162 (78.2)	127 (86.7)	169 (98.1)	28 (100.0)	1,486
切り替え・上乗せ	腎疾患	あり	135 (55.1)	25 (65.3)	70 (93.9)	15 (100.0)	245
		なし	1,063 (63.0)	148 (71.7)	388 (94.7)	89 (100.0)	1,688
血圧維持	腎疾患	あり	8 (40.0)	0 —	9 (85.0)	3 (100.0)	20
		なし	151 (34.2)	24 (39.7)	187 (82.1)	79 (100.0)	441

数字は例数。()内は累積百分率

肝機能障害（肝疾患）を有する患者は、安全性評価対象症例として441例収集された。副作用発現頻度は6.8%（30/441例）であり、肝機能障害「無」の患者（5.0%、184/3,707例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者における肝胆道系障害の副作用発現頻度は2.0%（9/441例）であり、肝機能障害「無」の患者における肝胆道系障害の副作用発現頻度0.3%（12/3,707例）であった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、AST増加13件、ALT増加10件、肝機能異常9件であり、これらはいずれも重篤ではなく、ほとんどが回復又は軽快していると申請者は説明した。肝機能障害のある患者については、使用上の注意の慎重投与の項に「肝障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〕」と記載され、注意喚起が図られており、申請者は、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明した。なお、腎機能、血液像（赤血球系）に対する影響については、肝機能障害の有無で発現頻度に差はなく、特に問題となる点は認められなかったと申請者は説明した。

一方、有効性評価対象症例は419例収集された。肝機能障害「有」有無別の患者の投与目的毎の降圧効果は下表の通りである。投与目的が初めての降圧治療の患者で、肝・胆道系疾患「有」の患者の無効率が「無」の患者に比べ有意に高かった。申請者は、無効率が高くなった理由について検討したが、明確な理由は見出せなかったと説明した。

			下降	下降傾向	不変	上昇	合計
初めての降圧治療	肝・胆道疾患	あり	114 (70.4)	15 (79.1)	24 (93.9)	10 (100.0)	163
		なし	1,116 (78.9)	119 (87.3)	158 (98.5)	21 (100.0)	1,414
切り替え・上乗せ	肝・胆道疾患	あり	134 (61.8)	14 (68.2)	56 (94.0)	13 (100.0)	217
		なし	1,064 (62.0)	159 (71.3)	402 (94.7)	91 (100.0)	1,716
血圧維持	肝・胆道疾患	あり	11 (28.2)	3 (35.8)	17 (79.5)	8 (100.0)	39
		なし	148 (35.1)	21 (40.0)	179 (82.5)	74 (100.0)	422

数字は例数。()内は累積百分率

小児（15歳未満）及び妊産婦への投与症例は収集されなかった。

なお、重篤な肝機能障害、黄疸、腎不全、腎機能障害の副作用例が市販後に集積したことから、平成13年2月に使用上の注意の重大な副作用の項に急性腎不全、肝機能障害、黄疸を記載し、注意喚起を図っていると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

3. 特別調査について

3-1 高齢者高血圧症に対する長期投与

本調査は、60歳以上の高血圧症患者を対象に患者登録時から3年間経過観察し、安全性及び有効性を検討することを目的として実施された。

1) 安全性

収集された2,174例のうち、有害事象の有無が不明の症例8例、本剤が未投与の症例1例計9例が除外され、2,165例が安全性評価対象症例とされた。副作用発現頻度は5.3%（115/2,165例、236件）であった。主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、臨床検査3.0%（64例、内訳：ヘモグロビン減少、血中Cr増加及びBUN増加各12件、血中尿酸増加10件、赤血球数減少8件、ALT増加及びAST増加各7件、血中LDH増加6件等）、神経系障害1.1%（24例、内訳：浮動性めまい9件、体位性めまい5件等）であり、上記以外で発現件数が多かった副作用は、貧血9件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、入院・外来区分、性別、年齢、体重、高血圧家族歴の有無、対象疾患、投与前重症度、罹病期間、副作用歴の有無、過敏性素因の有無、登録開始時のSBP、登録開始時のDBP、投与期間、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、併用処置の有無及び種類について検討された。その結果、年齢、罹病期間、副作用歴の有無、過敏性素因の有無、心・循環器疾患合併の有無、呼吸器疾患合併の有無、併用薬の有無、Ca拮抗薬併用の有無、冠血管拡張薬併用の有無及び消化器用薬併用の有無で副作用発現頻度に有意差が認められた。

これらの要因のうち、影響が大きいと考えられる要因について、申請者は以下のように説明した。副作用歴の有無では、副作用歴「無」の患者（5.0%、105/2,109例）に比べて副作用歴「有」の患者（18.2%、10/55例）で副作用発現頻度が高かった。副作用歴「有」の患者については、禁忌の項に「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」を記載し、使用上の注意の慎重投与の項に「薬剤過敏症の既往歴のある患者」を記載し注意喚起を図っていることから、現時点では特に対応の必要はないと考える。心・循環器疾患合併の有無では、合併「無」の患者（4.5%、78/1,734例）に比べて合併「有」の患者（8.6%、37/431例）で副作用発現頻度が高かった。併用薬の有無では、併用薬「無」の患者（2.8%、19/675例）に比べて併用薬「有」の患者（6.5%、96/1,487例）で副作用発現頻度が高かった。Ca拮抗薬併用の有無では、併用「無」の患者（4.6%、83/1,803例）に比べて併用「有」の患者（8.9%、32/359例）で副作用発現頻度が高かった。冠血管拡張薬併用の有無では、併用「無」の患者（5.0%、103/2,055例）に比べて併用「有」の患者（11.2%、12/107例）で副作用発現頻度が高かったが、症例数が少なく、特定の傾向は見出せなかった。消化器用薬併用の有無では、併用「無」の患者（4.6%、82/1,788例）に比べて併用「有」の患者（8.8%、33/374例）で副作用発現頻度が高かった。心・循環器疾患合併「有」の患者、併用薬「有」の患者、Ca拮抗薬併用「有」の患者、消化器用薬併用「有」の患者において発現した主な副作用は、血中尿酸増加、血中Cr増加、BUN増加等であった。背景要因の有無で発現した副作用の内容に大きな違いはなく、発現した副作用の重篤性、発現時期を同様に比較した結果、そのプロファイルについても大きな違いはないことから、現時点では特に対応の必要はないと考える。

2) 有効性

安全性評価対象症例 2,165 例のうち、選択基準（60 歳以上、WHO 分類第 I 期及び第 II 期等）に合致しない症例 52 例、除外基準（6 ヶ月以内の脳血管障害、冠動脈疾患既往例、ARB、ACE 阻害薬併用例等）に抵触する症例 26 例、承認効能疾患に投与されていない症例 2 例（大動脈弁閉鎖不全及び慢性腎炎各 1 例）の計 80 例が除外され、2,085 例が有効性評価対象症例とされた。有効性に関する事項は、血圧、脈拍の推移及び心血管合併症の発現状況とされた。患者登録時、本剤投与 1、2 及び 3 年後の SBP は、 139.5 ± 11.0 、 139.2 ± 12.3 、 139.1 ± 12.3 及び 137.2 ± 12.0 mmHg（平均±標準偏差、以下同様）、DBP は、 78.9 ± 8.2 、 78.6 ± 8.5 、 78.1 ± 8.6 及び 77.3 ± 8.3 mmHg、脈拍数は 71.6 ± 8.8 、 71.5 ± 8.8 、 71.4 ± 8.6 及び 71.4 ± 8.6 bpm であり、長期投与による有効性の減弱等の問題となる点は認められなかった。また、有効性評価対象症例 2,085 例のうち 94 例（18.9/1,000 人・年）に心血管系合併症が発現した。心血管系合併症の内訳は、心臓血管障害 51 例（10.1/1,000 人・年）、脳血管障害 35 例（6.9/1,000 人・年）、腎不全が 8 例（1.6/1,000 人・年）であった。これらの値は、60 歳以上の高齢者高血圧症を対象とした大規模臨床試験^{1)~4)}のプラセボ群の心血管系合併症発現状況と比べると、全心血管系合併症、脳血管障害、心臓血管障害のいずれにおいても、本調査での心血管系合併症の発現率は低く、また、各試験の降圧薬群（β 遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬）の心血管系合併症の発現率と同程度ないしそれ以下であったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の高齢者への長期投与において、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

3-2 腎機能障害を有する患者に対する調査

本調査は、腎機能障害合併高血圧症患者を対象に Ca 拮抗薬を対照薬として、患者登録（本剤又は Ca 拮抗薬投与開始後 1 ヶ月以上経過した時点）後の初回検査から 2 年間経過観察し、安全性及び有効性を検討することを目的として実施された。

1) 安全性

収集された 105 例（本剤群 65 例、Ca 拮抗薬群 40 例）全例が安全性評価対象症例とされた。本剤投与群における副作用発現頻度は 18.5%（12/65 例、25 件）であり、発現した主な副作用は、高 K 血症 3 件、高尿酸血症及び体位性めまい各 2 件であった。Ca 拮抗薬投与群の副作用発現頻度は 5.0%（2/40 例、2 件）であり、発現した副作用は貧血及び不眠症各 1 件であった。

本剤投与群において安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、罹病期間、調査開始時の血清 Cr 値、副作用歴の有無、過敏性素因の有無、調査開始時の SBP、調査開始時の DBP、投与期間、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、併用処置の有無及び種類について検討され、消化器疾患合併の有無で有意差が認められた。消化器疾患合併「有」の患者の副作用発現頻度は 57.1%（4/7 例）、消化器疾患合併「無」の患者の副作用発現頻度 13.8%（8/58 例）であり、消化器疾患合併「有」の患者の副作用発現例 4 例において発現した副作用に一定の傾向はなく、明確な理由は不明であると申請者は説明した。

2) 有効性

安全性評価対象症例 105 例のうち、調査開始時及びそれ以降の検査値が揃っていない症例 1 例が除外され、104 例が有効性評価対象症例とされ、調査開始（患者登録後の初

1) *Lancet* 1991;338:1281-1285

2) *Lancet* 1997;350:757-764

3) *J Hypertens* 1998;16:1823-1829

4) *Am J Hypertens* 2000;13:461-467

回検査）時及び調査開始時以降の随時血圧が測定された 100 例（本剤投与群 61 例、Ca 拮抗薬投与群 39 例）が血圧に対する有効性評価対象とされた。本剤投与群及び Ca 拮抗薬投与群の調査開始時点における SBP/DBP 値は、 $135.4 \pm 14.6/80.7 \pm 9.2$ mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）及び $137.0 \pm 13.3/82.3 \pm 8.8$ mmHg であり、有意差は認められなかった。24 ヶ月までの各時点における調査開始時からの血圧変化量においても有意差は認められなかった。測定最終時点における調査開始時からの SBP/DBP の変化量は、 $-2.2 \pm 19.7/-2.8 \pm 10.3$ mmHg 及び $-0.9 \pm 17.0/0.6 \pm 12.5$ mmHg であり、有意差は認められなかった。

なお、本調査においては、血清 Cr 値の逆数の推移、透析までの時間及び血清 Cr 値倍増までの時間が検討された。調査開始（患者登録後の初回検査）時及び調査開始時以降の血清 Cr が測定された 101 例（本剤投与群 63 例、Ca 拮抗薬投与群 38 例）の調査開始時点における 1/Cr 値は、 0.655 ± 0.161 dL/mg（本剤投与群）及び 0.636 ± 0.204 dL/mg（Ca 拮抗薬投与群）（以下、同順）であり、有意差は認められなかった。1/Cr の推移の傾き、並びに測定最終時点における調査開始時からの 1/Cr 変化率は、 -0.0084 ± 0.1791 及び -0.0080 ± 0.2768 dL/mg/年、並びに -7.7 ± 20.0 及び $-12.8 \pm 22.2\%$ であり、有意差は認められなかった。調査開始（患者登録後の初回検査）時及び調査開始時以降の血清 Cr が測定された 101 例（本剤投与群 63 例、Ca 拮抗薬投与群 38 例）のうち、透析に移行した症例は、本剤投与群では 63 例中 1 例（1.6%、8.1/1,000 人・年）、Ca 拮抗薬投与群では 38 例中 3 例（7.9%、42.7/1,000 人・年）であった。また、血清 Cr 値の倍増が認められた症例は、本剤投与群では 63 例中 3 例（4.8%、25.5/1,000 人・年）であり、Ca 拮抗薬投与群では 38 例中 2 例（5.3%、29.0/1,000 人・年）であった。

以上、申請者は安全性、有効性ともに問題となる点は認められなかったと説明した。機構は、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3-3 糖尿病合併高血圧症患者に対する長期投与

本調査は、糖尿病合併高血圧患者を対象に本剤の長期使用例（3 年間）における心血管系合併症の発現頻度、これらの発現頻度と血圧コントロール・血糖コントロール等の関連を検討することを目的として実施された。

1) 安全性

収集された 16,908 例のうち、調査票に記載された日付に不整合が認められた症例 35 例、本剤が投与されなかった症例 4 例の計 39 例が除外され、16,869 例が安全性評価対象症例とされた。副作用発現頻度は、1.6%（265/16,869 例、411 件）であった。発現した主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、臨床検査 0.5%（80 例、内訳：血中 Cr 増加 29 件、血圧低下 14 件等）、腎及び尿路障害 0.3%（45 例、内訳：腎機能障害 23 件等）、神経系障害 0.2%（42 例、内訳：浮動性めまい 28 件等）であった。上記以外で発現件数が多かった副作用は、高 K 血症 15 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、BMI、高血圧家族歴の有無、飲酒の習慣の有無、喫煙の習慣の有無、過敏性素因の有無、糖尿病と診断されてからの期間、6 ヶ月以上前の脳血管障害の有無、6 ヶ月以上前の心疾患の有無、腎機能障害の有無、解離性大動脈瘤の有無、閉塞性動脈硬化症の有無、糖尿病性網膜症の有無、高脂血症の有無、高尿酸血症の有無、その他の合併症の有無、SBP、DBP、脈圧、HbA1C、空腹時血糖値、随時血糖値、総コレステロール（以下、「TC」という。）値、トリグリセリド（以下、「TG」という。）値、血清 Cr 値、アルブミン指数値、1 日投与量、最大 1 日投与量、投与期間、総投与量、高血圧併用治療の有無及び種類、糖尿病治療の有無及び種類、高脂血症治療の有無、その他の併用薬剤の有無について検討された。その結果、性別、体重、BMI、喫煙の習慣の有無、糖尿病と診断されてからの期間、6 ヶ月以上前の心疾患の有無、腎機能障害の有無、糖尿病性網膜症の有無、その他の合併症の有無、空腹時血糖値、血清 Cr 値、1 日投与量、最大 1 日投与量、利尿剤併用の有無、ACE 阻害薬併用の有無及びインスリン併用の有無、運動療法の有無で副作用発現頻度に有意差が認められた。

これらの要因のうち、影響が大きいと考えられる要因について、申請者は以下のように説明した。腎機能障害の有無では、腎機能障害「無」の患者（1.4%、215/15,685 例）に比べて腎機能障害「有」の患者（4.2%、50/1,184 例）で副作用発現頻度が高かった。腎機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は、腎機能障害 16 例、血中 Cr 増加 13 例であり、また登録時の血清 Cr 値が 1.5mg/dL 以上の症例で発現した主な副作用は腎機能障害 11 例、血中 Cr 増加 10 例であった。現在使用上の注意の慎重投与の項に「腎障害のある患者〔過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、1 日 1 回 2mg から投与を開始するなど慎重に投与すること〕」を記載し注意喚起を図っていることから、現時点では新たな対応の必要はないと考える。性別では、女性（1.3%、108/8,239 例）に比べて男性（1.8%、157/8,630 例）で副作用発現頻度が高かった。糖尿病と診断されてからの期間では、1 年未満の患者（1.6%、30/1,878 例）、1～5 年未満の患者（1.1%、57/5,001 例）及び 5～10 年未満の患者（1.3%、45/3,387 例）に比べて 10～20 年未満の患者（2.3%、59/2,585 例）及び 20 年以上の患者（3.9%、26/665 例）で副作用発現頻度が高かった。糖尿病性網膜症合併の有無では、合併「無」の患者（1.5%、226/15,212 例）に比べて合併「有」の患者（2.4%、39/1,657 例）で副作用発現頻度が高かった。血清 Cr 値では、1.0mg/dL 未満の患者（1.3%、136/10,362 例）及び 1.0～1.5mg/dL 未満の患者（1.8%、79/4,437 例）に比べて 1.5mg/dL 以上の患者（6.8%、31/453 例）で副作用発現頻度が高かった。利尿剤併用の有無では、併用「無」の患者（1.5%、234/15,794 例）に比べて併用「有」の患者（2.9%、31/1,075 例）で副作用発現頻度が高かった。ACE 阻害薬併用の有無では、併用「無」の患者（1.5%、245/16,195 例）に比べて併用「有」の患者（3.0%、20/674 例）で副作用発現頻度が高かった。インスリン併用の有無では、併用「無」の患者（1.5%、228/15,471 例）に比べて併用「有」の患者（2.6%、37/1,398 例）で副作用発現頻度が高かった。男性、糖尿病と診断されてからの期間が 10 年以上、糖尿病性網膜症「有」、利尿剤併用例「有」、ACE 阻害薬併用「有」及びインスリン併用「有」の患者では、腎機能障害「有」及び血清 Cr 値が 1.0mg/dL 以上の患者が有意に多く、これらが副作用発現頻度に影響を及ぼした可能性が考えられた。BMI では、22.5～25 未満の患者（1.5%、65/4,292 例）及び 25 以上の患者（1.3%、97/7,684 例）に比べて 22.5 未満の患者（2.1%、70/3,284 例）で副作用発現頻度が高かった。BMI が 22.5 未満の患者で副作用発現頻度が高くなった明確な理由は不明であったが、発現した主な副作用は既に使用上の注意に記載済の浮動性めまい、高 K 血症、血中 Cr 増加等であり、BMI が 22.5 以上の患者で発現した副作用とほぼ同様の内容であり現時点では特に対応の必要はないと考える。

2) 有効性

安全性評価対象症例 16,869 例のうち、選択基準、除外基準に抵触する症例 9 例が除外され、16,860 例が有効性評価対象症例とされた。主要評価項目である突然死、脳血管障害及び心臓血管障害の発現例数はそれぞれ 33 例（0.8/1,000 人・年）、294 例（7.3/1,000 人・年）及び 377 例（9.4/1,000 人・年）であった。申請者は、糖尿病患者の疫学データ（Fujishima M et al: Diabetes 45,S14-16,1996.）と比較し、以下のように説明した。本調査では全例が糖尿病に高血圧症も合併しており、心血管系合併症発現の高リスク症例であることから、本調査の脳血管障害の発現頻度（7.3/1,000 人・年）が、上記疫学データ（6.5/1,000 人・年）より高くなっていると考えられるが、虚血性心疾患（心筋梗塞・心臓突然死）に対しては、上記疫学データ（5.0/1,000 人・年）より本調査の発現頻度（141 例、3.5/1,000 人・年）が低かった。

主要評価項目である心血管系合併症の発現率と最終血圧値との関連については、血圧区分（SBP130mmHg 未満かつ DBP80mmHg 未満、SBP130mmHg 以上又は DBP80mmHg 以上）の上昇に伴い、主要評価項目の発現率が有意に上昇した（ $P=0.002$ 、Log-rank 検定）。また、心血管系合併症発症前最終 HbA_{1c} 区分（6.5 未満、6.5 以上）の上昇に伴い、主要評価項目の発現率が有意に上昇した（ $P=0.033$ 、Log-rank 検定）。基準カテゴリーを血圧「SBP130mmHg 未満かつ DBP80mmHg 未満」かつ「HbA_{1c} 6.5%未満」とし、性別、年齢、糖尿病罹病期間、脳血管障害既往歴、心疾患既往歴、腎機能障害、閉塞性動脈硬化症及び糖尿病網膜症の因子で調整した Cox 回帰により推定した心血管系合併症ハザード比は、

血圧、HbA_{1c}1 の区分が相乗的に主要イベント発現率に影響しており、「血圧 130/80mmHg 以上かつ HbA_{1c}1 6.5%以上」及び「血圧 140/90mmHg 以上かつ HbA_{1c}1 6.5%未満」のカテゴリにおいて、基準カテゴリからの有意なハザードの上昇が認められた。

なお、有効性評価対象症例 16,860 例の血圧値の推移は、下表の通りであった。

	登録時	3 カ月後	6 カ月後	1 年後	2 年後	3 年後
SBP	152.4±18.3 (16,860)	142.1±15.2 (14,694)	141.6±15.7 (15,796)	141.2±15.4 (14,692)	140.0±15.2 (13,459)	138.6±14.8 (11,853)
DBP	84.1±12.1 (16,860)	79.0±10.4 (14,694)	78.7±10.6 (15,796)	78.3±10.4 (14,692)	77.4±10.3 (13,459)	76.6±10.2 (11,853)

平均値±標準偏差、単位：mmHg、（ ）：例数

以上より、申請者は、糖尿病合併高血圧症に関する特別調査について検討した結果、安全性、有効性ともに問題となる点は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 市販後臨床試験について

4-1 血圧日内変動（T/P 比）に及ぼす影響の検討

高血圧症患者における本剤 1 日 1 回投与での降圧効果の持続性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。主な選択基準は、年齢 30 歳以上 80 歳未満、観察期終了時の随時血圧値が SBP150mmHg 以上、DBP95mmHg 以上の少なくとも一方を満たす患者であった。4 週間以上最長 6 週間の観察期を経た後、本剤 1 日 1 回 4mg 朝食後投与で投与を開始し、十分な降圧に達しない場合には原則 4 週以降に必要な応じ 1 日 8mg、さらには 12mg まで増量して投与された。十分な降圧に達成した用量にて、治療期に 2 回 2 週以内の間隔で携帯型自動血圧計による血圧日内変動の測定（ABPM）実施後まで継続投与し、試験薬投与を終了することとされた（最長 16 週間）。ABPM は観察期及び治療期に 2 回ずつ実施され、観察期及び治療期の ABPM より算出された個人毎の SBP 並びに DBP の T/P 比が主要評価項目とされた。

組み入れられた 49 例のうち 6 例が観察期に試験を中止し、43 例に試験薬が投与された。そのうち 1 回でも治療期に ABPM の評価が行われ、選択基準に抵触しなかった 40 例が最大の解析対象集団（以下、「FAS」という。）とされ、主要な解析対象集団とされた。また、治療期に十分な降圧に達しない時点で ABPM が実施された症例 23 例、治療期の ABPM がいずれも未実施又は測定不備のもの 2 例等計 24 例（除外理由の重複有り）を除く 19 例が試験実施計画書に適合した対象集団（以下、「PPS」という。）とされた。試験が完了したのは 41 例であり、未完了例の中止理由は被験者及び被験者の家族等の同意の撤回（2 例）によるものであった。

SBP 及び DBP の両方で Peak 効果を認めた 27 例の個人毎に算出した T/P 比の平均値は SBP 0.855、DBP 2.192 であった。また、SBP 及び DBP のどちらか一方で Peak 効果を認めた 36 例の個人毎に算出した T/P 比の平均値は SBP 0.666、DBP 7.275 であった。

ABPM から求めた 24 時間平均血圧は、観察期 151.6/89.7mmHg（SBP/DBP、以下同様）、治療期 140.9/83.8mmHg を示し、本剤投与により 10.6/5.9mmHg と有意な低下が認められた。覚醒時血圧及び睡眠時血圧の平均値の低下量はそれぞれ 11.7/6.6mmHg 及び 8.8/4.8mmHg、起床から 2 時間の早朝平均血圧は 11.2/7.6mmHg であり、有意な低下が認められた。脈拍はいずれの時間帯においても変化は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤は ABPM による血圧値を有意に低下させ、0.5 以上の T/P 比及び早朝血圧の低下を認めることから、24 時間に亘る持続的で安定した降圧作用を有すると説明した。

一方、本剤が 1 回以上投与された 43 例における副作用発現頻度は 25.6% (11/43 例、14 件) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現頻度 24.4% と同様の発現率であった。発現した副作用は、浮動性めまい、呼吸困難及び血中クレアチンキナーゼ増加各 2 件、気力低下、構音障害、視覚障害、食道炎、関節痛、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、以下「GTP」という。) 増加、血中アルカリフォスファターゼ (以下、「ALP」という。) 増加及び血中ナトリウム減少各 1 件であり、いずれも使用上の注意に記載され注意喚起されている副作用、あるいは継続投与により消失が確認された副作用、軽微な副作用で本剤に特異的ではなく本剤投与の安全性を危惧させるような副作用ではなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で本試験成績を踏まえた新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

4-2 心肥大退縮効果に対する検討

心肥大を合併した高血圧症患者を対象に、本剤の長期投与における心肥大退縮効果を検討することを目的とした無作為割付非盲検試験が実施された。なお、アデカット (デラプリル塩酸塩) についても同様に検討された。主な選択基準は、年齢 20 歳以上 85 歳未満、降圧薬未治療例では観察期間の 2 時点のいずれの SBP も 150mmHg 以上又は 2 時点のいずれの DBP も 95mmHg 以上の少なくとも一方を満たす患者、観察期以前の降圧薬治療例では観察期の 2 時点のいずれの SBP も 140mmHg 以上又は 2 時点のいずれの DBP も 90mmHg 以上の少なくとも一方を満たす患者、観察期前の心エコーの測定で心室中隔壁厚が 12mm 以上又は左室後壁厚が 12mm 以上の少なくとも一方を満たす患者であった。対象患者は、4 週間の観察期を経た後、本剤群又はアデカット群に割付けられた。本剤群では 1 日 1 回 4mg 投与から開始し、降圧目標に達しない場合には 4 週以降に必要なに応じ 1 日 8mg、さらには 12mg まで増量して投与された。アデカット群では 1 日 30mg 朝夕 2 回分割服用から開始し、降圧目標に達しない場合には 4 週以降に必要なに応じ 1 日 60mg、さらには 120mg まで増量して投与された。主要評価項目は、投与終了時 (24 週後) の MRI 測定による左室心筋重量 (以下、「LVM」という。Simpson 法) の観察期との比較とされた。

無作為化された 30 例 (本剤群 14 例、アデカット群 16 例、以下同順) のうち、試験薬が投与された 29 例 (14 例、15 例) が FAS とされ、主要な解析対象集団とされた。また、22 例 (10 例、12 例) が PPS とされた。試験が完了したのは 26 例 (11 例、15 例) であり、未完了例の中止理由は有害事象発現のため (本剤群 1 例) 及び降圧目標に達しなかったため (本剤群 2 例) であった。

本剤群及びアデカット群の MRI 測定による LVM の減少率は、FAS では 10.9 ± 8.4 及び $10.6 \pm 8.0\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)、PPS では 10.3 ± 6.7 及び $11.2 \pm 8.4\%$ であり、いずれも薬剤投与 24 週間後の LVM は観察期と比較して有意に減少した。なお、SBP 及び DBP は、本剤群並びにアデカット群のいずれも、投与 4 週後以降治療期を通じて投与開始時と比較して有意に低下した。また、血中ホルモンへの影響を検討する目的で、投与終了時の血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、アンジオテンシン I 濃度、アンジオテンシン II 濃度、ACE 活性、アドレナリン濃度、ノルアドレナリン濃度及びドーパミン濃度を観察期と比較したところ、本剤群ではアドレナリン濃度が、アデカット群では血漿アルドステロン濃度と ACE 活性がそれぞれ有意に低下したが、その他の測定項目では、有意な変動は認められなかった。

一方、本剤群における副作用は、浮動性めまい、体位性めまい、嘔吐、尿中ブドウ糖陽性、血中 ALP 増加が各 1 例 (7.1%) に認められた。アデカット群では咳嗽 4 例 (26.7%)、頭痛、動悸、上腹部痛、胃潰瘍、悪心、発疹、末梢性浮腫、ALT 増加、AST 増加、血中 LDH 増加、好中球数減少、白血球数増加が各 1 例 (6.7%) に認められた。

以上より、機構は、現時点で本試験結果を踏まえた新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 副作用及び感染症について

5-1. 重篤な副作用

再審査期間中に収集され、厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は使用成績調査 10 例（19 件）、特別調査 46 例（116 件）、副作用・感染症自発報告 417 例（912 件）、文献情報 9 例（11 件）、治験例 8 例（10 件）及び他社試験 1 例（1 件）の合計 491 例（1,069 件）であった。主な副作用は、AST 増加 38 件、ALT 増加 37 件、肝機能異常 35 件、高 K 血症 34 件、血中 Cr 増加 32 件、急性腎不全 29 件、血中 LDH 増加 28 件、 γ -GTP 増加 27 例、横紋筋融解及び腎機能障害各 25 件、BUN 増加 22 件、間質性肺疾患 21 件等であり、転帰は、回復又は軽快 814 件、不変 98 件、死亡 46 件、後遺症あり 39 件、不明又は転帰未記載 72 件であった。

重篤かつ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うち、臨床上的重要性、転帰、累積件数等の観点から申請者が注目した副作用は、感染症及び寄生虫症（B 型肝炎及び C 型肝炎各 1 例）、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）（乳癌、大腸癌、卵巣癌及び肺の悪性新生物各 1 例）、免疫系障害（アナフィラキシーショック 4 例、アナフィラキシー反応 1 例）、神経系障害（脳梗塞 9 例、脳血栓 1 例）、心臓障害（房室ブロック 3 例、完全房室ブロック 1 例）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害（胸水 4 例）、肝胆道系障害（肝不全及び劇症肝炎各 2 例）、腎及び尿路障害（無尿及び乏尿各 4 例）、皮膚及び皮下組織障害（スティーブンス・ジョンソン症候群 3 例、中毒性表皮壊死融解症 1 例）であった。これらの副作用は、使用上の注意の重大な副作用に記載済の副作用に伴って発現したと考えられた症例、原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因との関連も疑われた症例、原疾患等の他の要因との関連が強く、本剤との関連性が考えにくい症例、詳細情報が入手できず、評価が困難な症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと考えたと申請者は説明した。

転帰が死亡の症例 24 例（46 件）について、申請者は以下のように説明した。間質性肺疾患が発現した 4 例は、臨床経過から特発性や感染あるいは他疾患由来の続発性の経過と考えられる症例、治療に用いられた免疫抑制剤による日和見感染と考えられる症例、画像所見がなく死因の評価が困難な症例及び画像所見から間質性肺炎の診断に疑問が残る、心因については不明である症例であった。さらに原因不明の器質化性肺炎 1 例が報告されたが、発症前及び発症後の画像所見等詳細情報が不足しており、評価が困難な症例であった。間質性肺炎については、使用上の注意の重大な副作用の項に記載し注意喚起を図っていることから、現時点では新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様症例には十分留意していく考えである。使用上の注意から予測できない副作用による死亡例として、脳出血 2 例、脳梗塞、急性心不全、肝不全及び劇症肝炎各 1 例報告されている。これらは、基礎疾患によるもの、血圧上昇により心不全を起こしたと考えられる症例、併用薬の関与が最も疑われた症例、アルコール性肝障害が考えられた症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと考える。他の、使用上の注意から予測できない副作用による死亡例についても、基礎疾患等の他要因との関連が強い症例、死因等の詳細情報が入手できず評価材料不足の症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと考える。

5-2. 未知の副作用

再審査期間中に収集された、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うち 5 件以上発現した副作用は、呼吸困難 24 件、関節痛 17 件、発熱及び脱毛症各 14 件、女性化乳房 13 件、筋骨格硬直 11 件、振戦、胸痛及び血圧上昇各 10 件、不整脈、咽頭不快感、頻脈、勃起不全、胸部不快感及び異常感各 9 件、嘔声、便秘、口渇及び多汗症各 8 件、汎血球減少症、心不全、多形紅斑、筋痙攣及び冷汗各 7 件、末梢冷感、血尿、紫斑及び血中ブドウ糖増加各 6 件、うつ病、意識レベルの低下、耳鳴、嗅覚錯誤、狭心症、徐脈、腹部膨満、排尿困難、四肢痛、血中トリグリセリド増加及び尿中ブドウ糖陽性各

5 件であった。これらの副作用のうち、臨床上的重要性、転帰、累積件数等の観点から申請者が注目した副作用について検討され、申請者は以下のように説明した。汎血球減少症の 7 例は原因薬剤の特定が困難な症例、病態の進展等他の要因が考えられる症例、他の薬剤の関与が強く示唆される症例、詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であった。うつ病 5 例及び抑うつ気分 1 例は、うつ状態の経過、既往の有無等の詳細な情報が入手できず評価が困難な症例であった。振戦 10 例は、風邪に併発した症例、肝不全に伴うフラッシングとして報告された症例、リチウム濃度の上昇が認められた症例、併用薬との関連も考えられた症例、神経内科学的診断等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であった。不整脈及び頻脈各 9 例は、併用薬の関与が強く疑われた症例、 β ブロッカーの投与中止が契機となって症状が発現した可能性が考えられた症例、発現時の心電図所見、薬剤の投与状況、転帰等の詳細情報が入手できず評価が困難であった症例、本剤投与前に頻脈あるいは頻拍を認め、他の要因も考えられた症例、イベント発現前後の心電図、不整脈の有無等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であった。呼吸器、胸郭及び縦隔障害として、呼吸困難 24 例、咽頭不快感 9 例、嗄声 8 例が報告されており、本剤を含む複数の薬剤を服用後にアレルギー様症状を発現している症例、症状発現時の呼吸器・循環器系の検査所見、転帰等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例、患者の基礎病態(心不全等の心疾患)の関与が考えられた症例、使用上の注意に記載済の咳と共に発現した症例等であった。便秘 8 例は、年齢、併用薬、精神的な要因等の他の要因との関連も考えられる症例、詳細不明な症例等であり、脱毛症 14 例は、詳細情報が入手できず評価が困難な症例、本剤投与中に発現し中止後に回復又は軽快しているものの患者からの訴えのみでストレス、加齢等の関連も考えられる症例、本剤投与継続中で軽快している症例等であった。関節痛 17 例、筋骨格硬直 10 例及び筋痙攣 7 例は、年齢、合併症、併用薬等との関連も考えられた症例、本剤投与中に発現し中止後に回復しているものの整形外科的な精査は得られておらず他の疾患の可能性も考えられた症例、投薬状況、経過等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であった。女性化乳房 13 例及び勃起不全 9 例は、併用薬との関連も考えられたが本剤投与中に発現し中止後に回復又は軽快しているものの、患者の病態、精神的な要因等によるものと考えられた症例、薬剤の投与状況、発現後の経過、転帰等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例、併用薬(ジゴキシン)との関連が強く疑われた症例、本剤投与継続中に回復している症例等であった。発熱 14 例、胸痛 10 例、胸部不快感及び異常感各 9 例、並びに口渇 8 例は、感染症あるいは併用薬等との関連も考えられた症例、使用上の注意に記載済である肝機能障害又は横紋筋融解症を併発していた症例、症状発現時の臨床検査値の推移、薬剤の投与状況、心電図変化等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例、ウイルス感染による可能性が強いと考えられた症例、基礎の心疾患の進展に伴う症状と考えられた症例、冠動脈疾患発症のハイリスク患者において、狭心症を発現した症例等であった。なお、異常感については、気分不良 5 例、浮遊感 4 例報告されているが、倦怠感、めまい及びふらつきが関連症状として既に使用上の注意に記載されていることから、現時点では特に対応の必要はないと考える。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

再審査期間終了後に収集された副作用について、申請者は以下のように説明した。再審査申請後から平成 21 年 6 月 20 日までに収集した副作用のうち、重篤な副作用が発現した症例は 266 例であった。転帰死亡と報告された未知・重篤な副作用は、汎血球減少症、胃腸出血及び突然死各 2 件、肺炎、胃癌、舌の悪性新生物、播種性血管内凝固、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心不全、労作性呼吸困難、肺障害、ラ音、メレナ、糖尿病性腎症、早産児、ポッター症候群、腎形成不全、肺低形成、胸痛、死亡、胸部 X 線異常、総肺気量減少及び体重増加各 1 件であった。各症例について検討したところ、これらは、発症時期や病期等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例、時間的にも本剤との関連は考えにくい症例、患者の基礎疾患に起因したイベントと考えられた症例、患者背景、死亡にいたる臨床経過等の詳細情報が入手できず、評価が困難な症例等であった。また、

妊娠中に本剤が投与され、出生児が死亡した症例を 2 例入手している。1 例は、妊娠 8 週頃から投与開始され、26 週時に妊娠が判明、その後 28 週で娩出するまで母体に本剤が投与され、腎機能障害、ポッター症候群が報告された症例であった。他の 1 例は、本剤及びアスピリン投与中の患者が妊娠し、妊娠 24 週まで投与され、肺低形成、腎形成不全、早産児が報告された症例であった。これらの事象は、ARB や ACE 阻害薬で知られている事象であり、本剤においても妊婦は禁忌とし、使用上の注意においても注意喚起を図っており、再審査申請後の平成 19 年 11 月及び平成 20 年 8 月の 2 回に亘り、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項において「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こと。また、投与中に妊娠が判明した場合は、直ちに投与を中止すること。」[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高 K 血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]と下線部を追記する添付文書の改訂も行った。したがって、現時点では新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様の症例には十分留意していく考えである。再審査期間終了後に入手した症例のうち、未知・重篤な副作用として、脳梗塞 7 件、汎血球減少症、一過性脳虚血発作、洞不全症候群、糖尿病性腎症各 3 件報告されている。いずれの症例も、患者の基礎疾患等の他要因との関連が考えられた症例、詳細情報が入手できず評価が困難な症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はないことから、現時点で特に対応の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、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

6. 相互作用について

再審査期間中に、薬物相互作用と考えられるプロトロンビン時間延長及び治療薬毒性が各 1 例収集された。プロトロンビン時間延長については、ワルファリンカリウムとの相互作用が疑われた症例であるが、ワルファリンカリウム抑制効果があるとされる併用薬（ユビデカレノン）が投与されており、ユビデカレノン中止後、プロトロンビン時間が延長していることからその抑制が解除されたことが原因と考えられる症例である。治療薬毒性については、ジギタリス中毒に伴う嘔気、嘔吐を認めた報告であるが、薬剤の投与状況等の詳細情報が入手できず評価が困難な症例である。

以上の相互作用については、本剤との関連性を強く示唆するものではなく、現時点では特に対応の必要はないと考えるが、今後も同様の報告には十分留意する考えであると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

なお、自発報告により症例を入手したこと及び ARB が ACE 阻害薬と同様の機序によりリチウムとの併用により中毒症状があらわれたとの文献報告があったことから、再審査申請後の平成 19 年 11 月、「リチウム」が使用上の注意の相互作用の項に追記された。また、選択的アルドステロン拮抗剤であるエプレレノンが平成 19 年 7 月に製造販売承認を取得し、使用上の注意に ARB との併用注意が記載されたこと、及び、NSAIDs、COX-2 選択的阻害剤は ARB との併用で降圧作用の減弱や腎機能の悪化がみられたとの報告があることから、平成 20 年 6 月、「エプレレノン」「NSAIDs」及び「COX-2」が追記された。

7. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、安全性に関する報告 3 件であった。1 件は本剤の側鎖代謝物 t-1,2 及び 1,4-cyclohexanediol(ChD)はジゴキシンとの併用により不整脈を惹起させる可能性があるというものであった。本報告はイヌ心不全モデルを用いた実験成績であるが、申請者が実施した非臨床試験ではジギタリス誘発不整脈増悪作用は認められていないと申請者は説明した。他の 2 件は、CYP2C9 遺伝

子変異（*1/*3）患者において本剤のクリアランスが減少し、低血圧をきたしたというものであった。本剤は CYP2C9 で主に代謝され、その代謝クリアランスは CYP2C9 遺伝子変異の影響を受けうる。しかし、本剤の全クリアランスに占める代謝クリアランスの割合は低く、主として未変化体として尿又は糞中に排出されることから、報告された AUC の上昇が CYP2C9 遺伝子変異のみで説明できるとは考えにくいと申請者は説明した。

以上より、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様報告には十分留意する考えであると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 21 年 4 月現在、海外 106 カ国で承認され、86 カ国で販売されている。再審査期間中、フランスにおいて、ARB は妊娠中期又は後期においては禁忌であることを再度注意喚起するドクターレターが、当局の局長名で平成 15 年 6 月 23 日に発行され、医療関係者に郵送されると共に、当局の医薬品安全性情報の website に掲載された。本邦では、使用上の注意の項において注意喚起されており（「5. 副作用及び感染症について」の項において前述）、現時点では新たな対応の必要はないと考えるが、引き続き適正使用情報の収集に努めると申請者は説明し、機構はこれを了承した。なお、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行われていない。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリー1（薬事法第 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