

再審査報告書

平成 23 年 10 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① <u>プロプレス錠 2</u> ② <u>プロプレス錠 4</u> ③ <u>プロプレス錠 8</u> ④ <u>プロプレス錠 12</u>
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 高血圧症、腎実質性高血圧症 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. 高血圧症 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。 腎実質性高血圧症 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。 2. <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> <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	1. 平成 11 年 3 月 12 日 2. <u>平成 17 年 10 月 11 日</u>
再審査期間	1. 6 年 2. <u>4 年</u>

下線部：再審査対象

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、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」という。）阻害剤の投与が適切でない軽症から中等症の慢性心不全患者を対象に、プロプレス錠 2、同錠 4 及び同錠 8（以下、「本剤」という。）を長期使用（本剤投与開始から 1 年間経過観察）した際の有効性・安全性を検討する調査が、目標症例数を 1,000 例とし、平成 18 年 1 月から平成 20 年 11 月までの期間に中央登録方式により実施され、国内 137 施設から 1,110 例の成績が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、ACE 阻害薬の投与が適切でない慢性心不全患者を対象に、本剤を承認用法・用量に従って長期投与（60 週間）した際の有効性・安全性について検討すること及び本剤の用量と背景因子、心行動態パラメータの推移等の関連に着目し、診療実態下における本剤の用量調節に関する情報について検討する多施設共同非盲検試験が、目標症例数を 300 例とし、平成 18 年 6 月から平成 20 年 7 月までの期間に実施され、国内 50 施設から 308 例の成績が収集された。

なお、製造販売後調査は特定使用成績調査として実施されたため、使用成績調査は実施されて

いない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された1,110例から、有害事象発現の有無が不明の症例19例、契約締結前に投薬開始された症例3例、投与開始日から15日以内に患者登録票が投函されなかった症例1例の計23例を除外した1,087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、「副作用発現率」という。）は11.6%（126/1,087例）であり、承認時までの臨床試験（慢性心不全患者を対象とした全臨床試験）における副作用発現率48.2%（239/496例）と比較して高くなかった。

本調査における器官別大分類の主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査3.3%（36/1,087例）、血液及びリンパ系障害1.9%（21/1,087例）、神経系障害1.7%（18/1,087例）、腎及び尿路障害1.6%（17/1,087例）で、発現した主な副作用は、貧血16件、血圧低下14件、腎機能障害12件、低血圧11件であり、承認時までの臨床試験で認められた副作用と比較して大きな違いはなく、本剤の長期投与による副作用発現率の上昇、長期投与による特異的な副作用の発現は認められなかった。なお、安全性評価対象除外例23例から有害事象発現の有無が不明の症例19例を除いた4例中1例において腎機能障害（既知・非重篤）が認められた。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、心不全発症時期、喫煙の習慣の有無、心不全基礎疾患（種類別）、本剤投与前入院の有無、ACE阻害剤治療歴（全体、種類別）の有無、過敏症素因（全体、種類別）の有無、合併症（全体、種類別）の有無、既往歴（全体、種類別）の有無、併用薬（全体、種類別）の有無、投与前収縮期血圧、投与前拡張期血圧、投与前New York Heart Association（以下、「NYHA」という。）心機能分類、投与期間（累積）について検討された。その結果、年齢、心不全基礎疾患（高血圧性心疾患、弁閉鎖性不全症）の有無、本剤投与前入院の有無、合併症（高血圧症、腎機能障害、高尿酸血症、貧血）の有無及び併用薬（全体、利尿降圧薬、精神神経用薬、消化器用薬）の有無、投与前NYHA心機能分類により副作用発現率に有意差が認められた。

各患者層の副作用発現率は、年齢が65歳以上の患者13.2%（102/774例）、65歳未満の患者7.7%（24/313例）、高血圧性心疾患が「有」の患者7.9%（23/291例）、「無」の患者12.9%（103/796例）、弁閉鎖性不全症が「有」の患者15.7%（34/216例）、「無」の患者10.6%（92/871例）、本剤投与前入院が「有」の患者20.6%（40/194例）、「無」の患者9.6%（86/893例）、高血圧症の合併が「有」の患者10.0%（74/741例）、「無」の患者15.0%（52/346例）、腎機能障害の合併が「有」の患者17.7%（34/192例）、「無」の患者10.3%（92/895例）、高尿酸血症の合併が「有」の患者16.0%（32/200例）、「無」の患者10.6%（94/887例）、貧血の合併が「有」の患者19.9%（40/201例）、「無」の患者9.7%（86/886例）、併用薬が「有」の患者12.2%（126/1,033例）、「無」の患者0%（0/54例）、利尿降圧薬の併用が「有」の患者16.0%（82/512例）、「無」の患者7.7%（44/575例）、精神神経用薬の併用が「有」の患者19.2%（27/141例）、「無」の患者10.5%（99/946例）、消化器用薬の併用

が「有」の患者 14.6 % (58/398 例)、「無」の患者 9.9 % (68/689 例)、投与前 NYHA 心機能分類が I の患者 9.3 % (30/321 例)、II の患者 11.7 % (67/575 例)、III の患者 19.4 % (21/108 例)、IV の患者 11.1 % (4/36 例) (投与前 NYHA 心機能分類不明 47 例を除く) であった。上記因子の有無に関する対応について、申請者は以下のように説明した。

貧血「有」の患者については、貧血「無」の患者と比べ貧血の発現率が高かった。貧血「有」の患者では、65 歳以上、腎機能障害「有」の患者の割合がそれぞれ 87.6 % (176/201 例)、41.8 % (84/201 例) であり、貧血「無」の患者での 67.5 % (598/886 例)、12.2 % (108/886 例) と比べて高かったことから、症例の偏りが副作用発現率に影響を及ぼした可能性も考えられた。今後も貧血合併例の副作用発現には十分留意して適切に対応する考えである。投与前 NYHA 心機能分類 III～IV の患者については、同 I～II の患者に比べて、貧血関連、心不全の悪化、腎機能関連等の事象が多くみられ、原疾患の進行が副作用発現率の違いに影響した可能性が考えられた。なお、NYHA 心機能分類 III 等の比較的重症度の高い慢性心不全患者については、「重要な基本的注意」の項に、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察するよう記載し注意を喚起している。また、その他の背景因子についても、発現した副作用を各背景因子の有無により比較したが、特定の傾向は認められなかった (65 歳以上の患者、心不全基礎疾患を有する患者及び腎機能障害「有」の患者については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述)。したがって、現時点で「使用上の注意」改訂等の対応は不要と考える。

2-1-3 心血管系イベントの発現状況

いくつかの大規模臨床試験において、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、「ARB」という。) 投与により、心血管系イベントをはじめとするリスクが増加する可能性が示唆されていることから (Subodh Verma et al: *BMJ* 2004;329:1248-1249)、心血管系イベントの発現状況について検討された。安全性評価対象症例 1,087 例において、心血管系イベントが発現した症例は 31 例 (2.9 %) で、そのうち本剤投与開始 1 年以内に発現が認められた症例は 29 例 (2.7 %) であった。心血管系イベントが発現した症例 31 例の内訳は、心筋梗塞が 6 例、脳卒中が 16 例、その他の心血管死が 9 例であり、いずれも重篤で、転帰の内訳は、回復が 2 例、軽快が 4 例、回復したが後遺症ありが 6 例、未回復が 1 例、不明が 2 例、死亡が 16 例であった。

心血管系イベントの発現状況に関して、申請者は次のように説明した。

心血管系イベントが発現した 31 例中 25 例は心血管系イベントのリスクファクターを有している症例であり、患者の基礎病態に起因するものと考えられた。他の 6 例については、患者の基礎疾患に関する検査が未実施であり、詳細な臨床経過が得られておらず、本剤との因果関係は評価困難であった症例が 1 例、心血管系イベントのリスクファクターを有しているが、イベントに至った要因が特定されず、本剤との関連性は評価困難であった症例が 5 例であった。本調査での心血管系イベント発現率は他の大規模試験 (Bertram P. et al: *The Lancet* 1997;349:747-752) と比較して高いものではなく、また上記の症例ごとの因果関係に関する考察から、本剤が心血管系イベントに関与したとは考えにくく、使用上の注意改訂等の対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、「2-1 安全性」の項の申請者の説明を

了承し、本剤を長期使用した際の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

安全性評価対象症例 1,087 例全例が有効性評価対象症例とされた。有効性として、「NYHA 心機能分類改善効果」、「左室駆出分画（以下、「LVEF」という。）値の推移及びその変化率」、「脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下、「BNP」という。）濃度の推移及びその変化量」及び「心不全の明らかな悪化」について検討された。

NYHA 心機能分類改善効果：有効性評価対象症例 1,087 例のうち、本剤投与前及び投与後に NYHA 心機能分類が評価された 933 例における NYHA 心機能分類の変化は下表のとおりであり、投与前 NYHA 心機能分類が高度の患者では改善率が高くなる傾向がみられた。

投与前 NYHA 心機能分類	有効性評価対象症例	最終評価時における NYHA 心機能分類の変化(症例数(症例割合))		
		改善	不変	悪化
I	295	0 (0%)	289 (98.0%)	6 (2.0%)
II	526	165 (31.4%)	357 (67.9%)	4 (0.8%)
III	92	61 (66.3%)	28 (30.4%)	3 (3.3%)
IV	20	13 (65.0%)	7 (35.0%)	0 (0%)
合計	933	239 (25.6%)	681 (73.0%)	13 (1.4%)

LVEF 値の推移及びその変化率：有効性評価対象症例 1,087 例のうち、本剤投与前及び投与後に LVEF 値が評価された 479 例について、投与前開始前、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後及び最終測定時における LVEF 値の推移及び変化率が検討された。LVEF 値は本剤投与前 $50.8 \pm 15.8\%$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、最終測定時点 $54.6 \pm 14.4\%$ と推移しており、最終測定時点における投与前値からの変化率は $14.1 \pm 40.5\%$ であった。なお、LVEF の投与前値により層別集計したところ、LVEF 値の低い患者（LVEF $\leq 45\%$ ）では、投与前値 $34.2 \pm 8.2\%$ 、最終測定時点 $43.4 \pm 12.0\%$ であり、LVEF 値の有意な上昇が認められたが、LVEF 値の保持されている患者（LVEF $> 45\%$ ）では、投与前値 $60.9 \pm 9.6\%$ 、最終測定時点 $61.5 \pm 10.9\%$ であり、有意差は認められなかった。

BNP 濃度の推移及びその変化量：有効性評価対象症例 1,087 例のうち、本剤投与前及び投与後に BNP 検査が実施された 609 例について、投与前開始前、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後及び最終検査時における BNP 濃度の推移及び変化量が検討された。BNP 濃度は本剤投与前 303.5 ± 446.7 pg/mL、最終検査時点 175.0 ± 255.4 pg/mL と推移しており、最終検査時点における投与前値からの変化量は -128.5 ± 434.5 pg/mL であった。

心不全の明らかな悪化：本調査において「心不全の明らかな悪化」は、心不全による入院/死亡と定義された。有効性評価対象症例 1,087 例において、「心不全の明らかな悪化」が認められた症例は 65 例（6.0%）であり、そのうち本剤投与後 1 年以内に認められた症例は 62 例（5.7%）であった。なお、承認時まで実施された国内第Ⅲ相長期投与試験（観察期間：1 年間）の評価対象症例 126 例において、本調査の「心不全の明らかな悪化」に該当する症例（心不全の悪化・増悪（入

院／死亡)として報告された症例)は15例(11.9%)であった。

上述したいずれの有効性の評価においても、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。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、入院・外来区分、心不全発症時期、喫煙の習慣の有無、ACE阻害剤治療歴(全体)の有無、合併症(全体、種類別)の有無、既往歴(全体、種類別)の有無、併用薬(全体、種類別)の有無、投与前収縮期血圧、投与前拡張期血圧、投与前NYHA心機能分類、投与前LVEF、投与前BNPについて検討された。有効性評価対象症例全例における「心不全の明らかな悪化」の発現頻度6.0%に対して、発現頻度が10%以上であった背景因子は、投与前開始時入院「有」、心不全発症時期1年以上5年未満、閉塞動脈硬化症の合併「有」、心室頻拍の合併「有」、心筋梗塞の既往「有」、冠血管拡張薬の併用「有」、強心薬の併用「有」、投与前NYHA心機能分類Ⅲ、投与前NYHA心機能分類Ⅳ、投与前LVEF \leq 45%、投与前BNP \geq 200pg/mLであり、それぞれの因子を有する患者における「心不全の明らかな悪化」の発現頻度は、11.2%(28/249例)、12.2%(22/180例)、10.0%(4/40例)、25.0%(9/36例)、10.2%(26/255例)、11.8%(30/255例)、10.4%(30/288例)、16.7%(18/108例)、16.7%(6/36例)、12.2%(35/287例)、11.8%(39/331例)であった。これらの「心不全の明らかな悪化」の発現頻度が10%以上であった因子について、申請者は以下のように説明した。

心不全発症時期については、1年未満、1年以上5年未満、5年以上の患者間で「心不全の明らかな悪化」の発現頻度は、4.5%(16/355例)、12.2%(22/180例)、5.6%(6/107例)であり、一定の傾向は認められなかった。一方、投与前開始時入院「有」、投与前NYHA心機能分類 \geq Ⅲ、投与前LVEF \leq 45%、投与前BNP \geq 200pg/mLについては、入院患者、NYHA心機能分類高度、LVEF低値、BNP高値の背景因子を有する患者は、比較的重症であり予後不良の患者が多いことが報告されており(Tsuchihashi M et al. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-959、Shiba N et al. *Circ J* 2004; 68: 427-434)、病態の不安定な患者の割合が高かったことが推察される。閉塞動脈硬化症の合併、心室頻拍の合併、心筋梗塞の既往、冠血管拡張薬の併用、強心薬の併用についても、閉塞動脈硬化症の合併「有」の患者ではBNP $>$ 500pg/mLの患者の割合が37.5%(9/24例)であったこと、心室頻拍の合併、心筋梗塞の既往、冠血管拡張薬の併用が「有」の患者ではLVEF \leq 45%の患者の割合が69.0%(20/29例)、47.4%(90/190例)、43.5%(81/186例)であったこと、強心薬の併用「有」の患者ではBNP \geq 200pg/mLの患者の割合が50.7%(114/225例)と高いことから(検査実施例における比較)、病態の安定していない患者が比較的多く含まれていたことが推察される。以上のことから、これらの患者集団には、心不全の病態が安定していない患者の割合が比較的高かったことが推察されるため、現時点で有効性に関する新たな対応は必要ないと考える。なお、本調査と疫学調査では患者背景が異なるため、厳密な比較は困難であるが、本邦での疫学調査において、心不全の悪化による入院率(1年間)は35.2%であったことが報告されており(Tsuchihashi M et al. *Am Heart J* 2001; 142: e7)、上述の各部分集団での「心不全の明らかな悪化」の発現頻度10~25%は、疫学調査を上回るものではなかった。

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新たな対応が必要な特段の間

題はないと判断した。

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、虚血性心疾患及び拡張型心筋症以外の基礎疾患を有する患者）については、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された。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった（本剤の妊婦への投与は禁忌である）。

特別な背景を有する患者における安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。

高齢者（65歳以上）：安全性評価対象症例として774例が収集された。高齢者における副作用発現率は13.2%（102/774例）であり、非高齢者における副作用発現率7.7%（24/313例）と比べて高かった。高齢者において多く発現した主な副作用は、突然死3例、脳血管障害7例、貧血関連事象23例、低血圧関連事象20例、腎機能関連事象26例等であった。突然死3例はいずれも死因が特定できず本剤との因果関係の正確な評価が困難な症例であった。脳血管障害は、高齢者で0.9%（7/774例）、非高齢者で0.3%（1/313例）にみられ、高齢者の7例中6例は75歳以上の症例であり2例が死亡に至った。脳血管障害では、高齢そのものがリスクファクターとされている。本調査で脳血管障害がみられた症例は、年齢の他にも脳血管障害発症のリスクファクターも有しており患者の基礎病態に基づくものと考えられた症例や因果関係評価が困難な症例であり、本剤との関係が強く示唆される症例はなかった。貧血関連事象は、高齢者で3.0%（23/774例）、非高齢者で1.3%（4/313例）にみられ、高齢者で貧血関連事象がみられた23例のうち13例が貧血を合併していた症例であった。腎機能関連事象は、高齢者で3.4%（26/774例）、非高齢者で1.0%（3/313例）にみられ、高齢者ではうち7例が重篤であり、そのうち1例が死亡に至った。一般に高齢者では加齢に伴う動脈硬化により腎機能障害が起りやすい状態であり、さらに慢性心不全を有していることから非常に腎障害のリスクが高い患者群である。低血圧関連事象は、高齢者で2.6%（20/774例）、非高齢者で1.6%（5/313例）にみられ、高齢者ではうち2例が重篤であった。重篤症例の1例は発現日及びそれ以降の血圧値の推移が不明で評価困難な症例、他の1例は本剤8mg/日投与開始後2ヵ月で血圧低下（116/42mmHg）を発現し、4mg/日に減量後に回復した症例である。非重篤症例は多くが本剤投与中止もしくは減量により軽快もしくは回復に至っており、発現時期、転帰等に関して非高齢者と大きく傾向が異なることはなかった。以上、これらの副作用はいずれも使用上の注意に記載済みの副作用であり、高齢者層における新たな副作用の発現傾向はみられなかった。なお、高齢者については、使用上の注意の「慎重投与」の対象となっており、現時点では新たな対応は必要ないとする。

有効性評価対象症例として774例が収集された。「心不全の明らかな悪化」の発現頻度は高齢者で6.3%（49/774例）であり、非高齢者の5.1%（16/313例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性評価対象症例として192例が収集された。腎機能障害を「有」の患者における副作用発現率は17.7%（34/192例）であり、腎機能障害「無」の患者における副作用発現率10.3%（92/895例）と比べて高かった。腎機能障害「無」の患者に比べて腎機能障害「有」の患者で発現率が高かった主な副作用は、貧血関連事象4.7%（9/192例）、腎機能障害関連事象5.2%（10/192例）、カリウム関連事象3.1%（6/192例）であり、腎機能障害「無」の患者で

はそれぞれ 2.0 % (18/895 例)、1.7 % (15/895 例)、0.7 % (6/895 例) であった。

腎機能障害「有」の患者で認められた貧血関連事象は、いずれも非重篤であり、発現時期、転帰等において腎機能障害「無」の患者と異なった傾向はみられていない。腎機能障害「有」の患者で認められた腎機能関連事象のうち重篤な症例は 3 例であった。1 例 (BUN 増加) は 60 歳代男性で腎機能障害の他に虚血性心疾患、糖尿病、動脈硬化症等の合併症を有しており、本剤投与開始約 10 ヶ月後に心不全の悪化のために心肺停止を来し、蘇生術後の採血にて BUN 上昇を認め、死亡に至った。他の 1 例 (急性腎不全) は、50 歳代女性で、本剤投与開始約 1 ヶ月半後にクレアチニンの上昇を認め、本剤を含む複数の薬剤を中止し、発現から約 1 ヶ月後に軽快した。残りの 1 例 (血中クレアチニン増加、BUN 増加) は 80 歳代男性で、本剤投与開始約 3 ヶ月後に心不全の悪化を認め、その後血清クレアチニン及び BUN の増加が発現したが、原疾患の悪化との関連が考えられた。腎機能障害を有する患者で発現した腎機能関連事象については、既に腎障害を合併していることから基礎疾患の影響が大きいと考えられ、心不全に罹患していることから腎機能関連事象の発現リスクが高い患者群であり、また発現時期、転帰等において腎機能障害のない患者と異なった傾向はみられていない。腎機能障害患者で認められたカリウム関連事象のうち重篤な症例は 2 例であった。1 例は腎機能関連事象で述べた死亡例と同一症例であり、蘇生術によるイベントであることが推測される症例であった。他の 1 例は 80 歳代女性で本剤投与開始約 8 ヶ月後に高カリウム血症を認め、本剤投与中止後に回復した症例である。高齢で腎機能障害を合併しており、本剤投与開始前からカリウム値が軽度高値で推移しており、本剤以外の要因も考えられた。これらの副作用及び腎機能障害患者への投与については、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起を図っており、現時点では新たな対応は必要ないと考える。

有効性評価対象症例として 192 例が収集された。「心不全の明らかな悪化」の発現頻度は腎機能障害「有」の患者で 12.0 % (23/192 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 4.7 % (42/895 例) との間に有意差が認められた。患者背景を比較したところ、腎機能障害「有」の患者では、投与前 BNP が 200pg/mL 以上の患者の割合は 54.5% (84/154 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 39.3% (247/628 例) に比し高い (検査実施例における比較) ことが判明した。BNP 高値の患者については予後が不良であることが報告されていることから (N.Shiba, et al: *Circ J* 2004;68:427-434)、腎機能障害を有する患者集団には、病態の不安定な患者の割合が比較的高かったと考えられる。

肝機能障害を有する患者：安全性評価対象症例として 62 例が収集された。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 11.3 % (7/62 例) であり、肝機能障害のない患者における副作用発現率 11.6 % (119/1,025 例) との間に有意差は認められず、重篤性、発現時期や転帰等に特定の傾向は認められず、発現率の高かった副作用はなかった。なお、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。]」と記載して注意喚起を図っており、現時点では新たな対応は必要ないと考える。

有効性評価対象症例として 62 例が収集された。「心不全の明らかな悪化」の発現頻度は肝機能障害「有」の患者で 9.7 % (6/62 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 5.8 % (59/1,025 例) との間に有意差は認められなかった。

虚血性心疾患及び拡張型心筋症以外の心不全基礎疾患を有する患者：承認時までに実施された

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験の対象の基礎疾患の多くは陳旧性心筋梗塞又は拡張型心筋症であったため、これら以外の心不全基礎疾患を有する患者について、本剤の安全性及び有効性が検討された。安全性評価対象症例として 565 例が収集された。虚血性心疾患及び拡張型心筋症以外の心不全基礎疾患「有」の患者における副作用発現率は 10.6 % (60/565 例)、虚血性心疾患或いは拡張型心筋症の基礎疾患「無」の患者における副作用発現率 12.6 % (66/522 例) であり、虚血性心疾患及び拡張型心筋症以外の心不全基礎疾患「有」の患者に偏って多く発現した副作用はみられなかった。特定使用成績調査において収集された有効性評価対象症例の心不全基礎疾患は、虚血性心疾患 370 例、拡張型心筋症 158 例、高血圧性心疾患 291 例、弁閉鎖性不全症 216 例、その他 196 例 (重複あり) であった。これらのうち、高血圧性心疾患、弁閉鎖性不全症、その他を心不全基礎疾患とする症例の「心不全の明らかな悪化」の発現頻度はそれぞれ 2.1 % (6/291 例)、5.6 % (12/216 例)、4.6 % (9/196 例) であり、虚血性心疾患を基礎疾患とする患者での 8.4 % (31/370 例) 及び拡張型心筋症を心不全基礎疾患とする患者での 11.4 % (18/158 例) を上回るものではなかった。以上のことから、陳旧性心筋梗塞及び拡張型心筋症以外の慢性心不全患者に対しても、陳旧性心筋梗塞及び拡張型心筋症の患者と同様に有効である。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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、虚血性心疾患及び拡張型心筋症以外の心不全基礎疾患を有する患者) について、現時点で新たな注意喚起の必要はないと判断した。

2-4 重点調査事項 (貧血に関連する有害事象)

承認時までに実施された国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において赤血球数減少、ヘモグロビン量減少及びヘマトクリット値減少の赤血球系検査値異常の発現率がプラセボ群に比べ本剤群で高く、貧血の発現に本薬のレニン-アンジオテンシン系の抑制作用が関与する可能性が考えられたことから、市販後の調査において貧血に関連する有害事象が充分把握できる計画を検討することが必要との機構の判断に対する回答に基づき、貧血関連事象の発現状況が重点調査事項に設定された。

特定使用成績調査での貧血の発現率は 1.5 % (16/1,087 例) であり、承認時までの臨床試験での 0.8 % (4/496 例) と比べて高かったが、その他の赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少の発現率については上回ることはなく、これら貧血関連事象も含めた発現率は特定使用成績調査で 2.5 % (27/1,087 例)、承認時までの臨床試験で 9.5 % (47/496 例) であり、発現状況に大きな違いはなかった。本調査において、貧血合併例において重篤な貧血が 2 例報告されたが、1 例はロキソプロフェンナトリウム併用例で、消化管出血を併発した症例であり、本剤の投与継続中に事象は回復しその後再発は認められなかった。もう 1 例は慢性心不全の病態悪化による腎障害の悪化に伴うものと考えられる症例であり、いずれも本剤との関連が強く唆されるものではなかった。また、赤血球数減少 5 例、ヘモグロビン減少 5 例、ヘマトクリット減少 3 例については重篤なものはなく、処置することなく 5 例は回復、4 例は軽快しており、特に問題となる点は認められなかった。なお、貧血については「重要な基本的注意」の「慢性心不全の場合」の項に「(4) 本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能、貧血の指標 (ヘモグロビン等) 及び患者の状態を十分に観察し

ながら投与を開始し、慎重に投与すること（以下略）」と記載し、また、使用上の注意の「その他の副作用」の項にも記載済みであり、重篤例は、いずれも本剤の関連が強く示唆されるものではないため、現時点で新たな対応は必要ないと考え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、貧血に関連する有害事象について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. 製造販売後臨床試験の概要

承認時までの国内第Ⅲ相二重盲検比較試験では、慢性心不全患者を対象に4mg/日投与から開始し、8mg/日に増量した際の有効性及び安全性が検討されたものの、後期第Ⅱ相用量設定試験では、心行動態の改善以外の評価項目において、プラセボ群、2mg/日群、4mg/日群、8mg/日群の間で用量反応性が明確でなかったこと等から、「4mg及び8mg長期投与時の有効性及び安全性並びに4mgから8mgへの増量頻度と増量時の有効性及び安全性」を検討する製造販売後臨床試験が実施された。

製造販売後臨床試験は、以下の2点を目的とした多施設共同非盲検試験で、さらに、本剤4mg及び8mg長期投与時の有効性及び安全性並びに用量と背景因子、心行動態パラメータ等との関連が検討された。

- ①ACE阻害薬の投与が適切でない慢性心不全患者を対象に、本剤を承認用法・用量に従って長期投与（60週間）した際の有効性・安全性について検討する。
- ②本剤の用量と背景因子、心行動態パラメータの推移等の関連に着目し、診療実態下における本剤の用量調節に関する情報につき検討を行う。

ACE阻害薬の投与が適切でないと試験責任医師に判断された、NYHA心機能分類Ⅱ又はⅢに該当する外来の成人慢性心不全患者を対象に、1日1回本剤4mg/日から投与が開始され、忍容性に問題がなく増量が必要と判断された場合は、原則として投与開始12週後までに8mg/日まで増量された。なお、投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿薬を併用している患者、心不全の重症度の高い患者は、2mg/日から投与を開始することが考慮された。用量は必要に応じ適宜増減され、60週間投与時の有効性及び安全性が検討された。目標登録症例数は300例とされた。本試験には308例登録され、重大なGCP違反の19例（治験審査委員会における審議必須事項の未審議18例、原データの紛失1例）を除き、試験薬を少なくとも1回以上投与された被験者からなる「最大の解析対象集団」は289例であり、このうち試験完了例は252例、中止例は37例であった。中止理由の内訳は、有害事象が27例、試験実施計画書からの重大な逸脱が2例、自発的な中止が2例、その他が6例であった。

有効性の主要評価項目は、BNP濃度変化率、LVEF値変化率、左室拡張末期径（以下、「LVDd」という。）変化率、NYHA心機能分類の本剤投与前後の変化とされた。有効性は、最大の解析対象集団289例の治療期60週時点までのデータを用いて検討し、計量値データについて投与パターン別時点別の要約統計量及び平均の両側95%信頼区間を算出し、有意水準5%（両側検定）として1標本t検定を適用した。

本試験完了又は中止時における本剤の最終用量の内訳は、2又は4mg/日が119例、8mg/日が170例であった。また、治療期4週毎及び本剤用量増減時に、用量増量又は減量、あるいは変更しな

い理由を集計した結果、4mg/日投与の継続については、「血圧低下等による増量困難」より「十分効果を認めたため増量の必要はない」との判断が多かった。一方、8mg/日へ増量した症例の大半は、治療期開始4週から12週の間、効果増強を期待して増量した症例が多かった。

BNP 濃度変化率：データレビューの結果、BNP 濃度変化率の分布は外れ値の影響で大きく歪んでおり、測定値の対数変換値の変化量の分布は正規分布に近かったため、BNP 濃度についてはBNP 濃度の対数変換値の変化量が評価された。BNP 濃度の対数変換後の幾何平均値は0週で60.9pg/mL、治療期60週で49.5pg/mLであった。治療期最終時点の幾何平均値は53.2pg/mLであり、0週に対する比は0.87倍（95%信頼区間：0.798～0.955）であり、有意な減少がみられた。最終用量別では、最終用量2又は4mg/日の幾何平均値は治療期0週で60.0pg/mL（119例）、治療期60週で55.0pg/mL（100例）、治療期最終時点で58.1pg/mL（117例）、治療期最終時点の0週に対する比は0.97倍（95%信頼区間：0.838～1.116）であり、最終用量8mg/日の幾何平均値は治療期0週で61.6pg/mL（170例）、治療期60週で46.2pg/mL（154例）、治療期最終時点で50.1pg/mL（170例）、治療期最終時点の0週に対する比は0.81倍（95%信頼区間：0.726～0.912）であった。

LVEF 値変化率：LVEF 値の平均値は0週で56.8%であり、試験期間中58.2～59.0%の範囲で推移した。治療期最終時点での平均値は58.4%、0週からの変化率の平均値は6.8%（95%信頼区間：2.969～10.562）であり、有意な増加がみられた。最終用量別では、最終用量2又は4mg/日のLVEFの平均値は治療期0週で56.1%（119例）、治療期60週で55.6%（100例）、治療期最終時点で55.9%（117例）、0週から治療期最終時点までの変化率の平均値は1.98%（95%信頼区間：-2.630～6.592）であり、最終用量8mg/日の治療期0週での平均値は57.2%（170例）、治療期60週で60.7%（154例）、治療期最終時点の平均値は60.1%（170例）、0週から治療期最終時点までの変化率の平均値は10.1%（95%信頼区間：4.506～15.612）であった。

LVDd 値変化率：LVDdの平均値は0週で51.7mm、治療期60週で50.9mmであった。治療期最終時点の平均値は50.9mm、0週からの変化率の平均値は-1.10%（95%信頼区間：-2.449～0.253）であり、有意な変動はみられなかった。最終用量別では、最終用量2又は4mg/日のLVDdの平均値は治療期0週で52.4mm（119例）、治療期60週で52.6mm（100例）、治療期最終時点で52.0mm（117例）、0週から治療期最終時点までの変化率の平均値は-0.18%（95%信頼区間：-2.120～1.752）であり、最終用量8mg/日の治療期0週での平均値は51.2mm（170例）、治療期60週で49.8%（154例）、治療期最終時点の平均値は50.1mm（170例）、0週から治療期最終時点までの変化率の平均値は-1.73%（95%信頼区間：-3.558～0.134）であった。

NYHA 心機能分類：治療期0週におけるNYHA心機能分類の内訳は、289例中Ⅱ_Sが196例、Ⅱ_Mが66例、Ⅲが27例であった。NYHA心機能分類の変化について、治療期開始後の改善率は、治療期最終時点で20.8%（60/288例）であったが、最終用量による違いはなかった。また、治療期に用量を4mg/日から8mg/日へ増量した被験者について、8mg/日投与開始日を起点としたNYHA心機能分類の改善率は8mg/日投与終了時点で15.3%（27/176例）であり、悪化した被験者は0.6%（1/176例）であった。

有効性の主要評価項目に与える背景因子の影響について、年齢、性別、心不全基礎疾患、各変数の0週値等による部分集団の検討が行われた。BNP濃度及びLVEF値は0週値が高いほど改善していた。NYHA心機能分類は女性より男性の方が、また0週の安静時12誘導心電図の所見が正

常範囲であった被験者で改善率が高かった。

これらのことから、本剤の慢性心不全に対する承認用法・用量の長期投与による心不全指標の改善が示され、本剤の承認用法・用量の長期投与時の有効性が示されたと申請者は説明した。

また、8mg/日投与開始日を起点として、4週におけるNYHA心機能分類は、175例中Iが7例、II_Sが120例、II_Mが35例、IIIが13例であり、24週では157例中Iが6例、II_Sが115例、II_Mが26例、IIIが10例、52週では118例中Iが11例、II_Sが84例、II_Mが15例、IIIが8例であった。36週以降にIの被験者が増加し、28週以降にII_S、II_Mの被験者が減少した。IIIの被験者はもともと少なかったが減少傾向にあった。以上、心不全症状への治療効果の増強が必要な患者に対して、4mg/日から8mg/日へ増量した際、NYHA心機能分類の変化に改善を示す症例がみられた。

以上の有効性に関する試験成績より、申請者は以下のように考察した。実臨床において慢性心不全患者に対する本剤の使用実態に則してデザインされた本試験において、本剤8mgへの増量は、その大半が治療開始期4週から12週で効果増強を期待して行われていた。一般的に慢性心不全患者は経時的に増悪するケースが少なくない中で、本試験において本剤4mgから8mgに増量した際のNYHA心機能分類の推移を確認したところ、慢性心不全が進行した症例は非常に少なく、不変もしくは改善の推移がみられた。以上、本試験の結果から現在の慢性心不全治療におけるARBの使用実態の中で、本剤8mgへの増量の意義はあると考えられた。

安全性の主要評価項目である有害事象は92.4% (267/289例) に1,059件認められた。器官別大分類別における主な有害事象及び有害事象発現率は、感染症及び寄生虫症57.1% (165/289例)、胃腸障害29.1% (84/289例)、筋骨格系及び結合組織障害23.2% (67/289例) であり、発現した主な有害事象は、鼻咽頭炎115件、上気道の炎症25件、転倒・転落20件、浮動性めまい19件であった。また、器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、神経系障害6.6% (19/289例)、臨床検査4.2% (12/289例)、心臓障害及び胃腸障害各2.1% (6/289例) であった。重篤な有害事象の発現率は17.0% (49/289例)、65件認められ、このうち死亡は1.0% (3/289例) であった。重篤な副作用の発現率は1.4% (4/289例)、4件 (死亡1例を含む) であり、内訳は急性腎盂腎炎、脳出血、回転性めまい及び狭心症 (各1例1件) であった。投与中止に至った有害事象の発現率は9.7% (28/289例) で、28件認められ、2例以上に認められた有害事象は血圧低下1.0% (3/289例)、浮動性めまい、肺炎各0.7% (2/289例) であった。最終用量別の有害事象発現率は2mg/日又は4mg/日の被験者で92.4% (110/119例)、8mg/日の被験者では92.4% (157/170例) であり、有害事象の程度別 (軽度、中等度、高度) では2mg/日又は4mg/日の被験者で89.1% (106/119例)、22.7% (27/119例)、2.5% (3/119例)、8mg/日の被験者では88.8% (151/170例)、20.6% (35/170例)、1.2% (2/170例) で、大きな差はなかった。臨床検査及び血圧・脈拍数に関連した有害事象の程度は軽度～中程度で、安全性上問題となるものはなかった。なお、本解析対象集団から除外された19例のうち原データ紛失の1例を除いた18例において63件の有害事象が認められたが、浮動性めまいの2件を除き、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は6例7件 (白内障2件、突然死、うっ血性心不全、心室性頻脈、直腸S字結腸癌、脱水各1件) であった。これらの転帰は死亡1件 (突然死)、未回復2件 (骨関節炎、心不全) を除いていずれも回復又は軽快であった。

以上により、承認用法・用量の長期投与時の安全性に問題はなく、2mg/日又は4mg/日から開

始し、8 mg/日へ増量しても副作用発現率が高まることはないことが示されたと申請者は説明した。

本剤の用量調節に関する情報を収集するための調査項目として、イベント（心血管系イベント、心血管系イベントによる死亡、心不全の悪化による入院、心不全の悪化による入院又は死亡、非致死性心筋梗塞、併用心不全治療薬の追加・増量処置）の発現、本剤の用量増減・変更しない理由、併用心不全治療薬の種類及び用量の変更理由、ACE 阻害薬の投与が適切でないと判断した理由が設定された。本剤の用量増減・変更しない理由、併用心不全治療薬の用量の変更理由、ACE 阻害薬の投与が適切でないと判断した理由については、治療期 4 週毎（4～56 週）の各来院時において調査された。全イベントの発現割合は 18.3 %（53/289 例）であった。最終用量が 2mg/日又は 4mg/日の被験者の全イベントのいずれかの発現割合は 19.3 %（23/119 例）、8mg/日の被験者では 17.6%（30/170 例）であり、最終用量により発現割合に大きな違いはなかった。本剤の用量を増減・変更しない理由は、4mg/日継続については、「十分効果を認めたため増量は必要ない」が 66～93 件（治療期 4 週毎の件数の範囲、以下同様）であり、「血圧低下等による増量困難」の 2～10 件、「8mg/日増量時の血圧低下等が懸念され増量困難」の 30～40 件と比較して多かった。8mg/日への増量については、「効果不十分」の 0～11 件より、「効果増強期待」の 2～68 件の方が多かった。併用心不全治療薬の種類及び用量の変更理由について、治療期移行時に併用心不全治療薬を増量した被験者は 3.8 %（11/289 例）、減量した被験者は 5.2 %（15/289 例）であり、ほとんどいなかった。治療期移行時に心不全治療薬を中止した被験者は 10.7 %（31/289 例）であり、中止理由は「血圧低下あるいは低血圧関連症状発現のため」の 0～1 件に比べて「その他の忍容性の問題のため」の 0～5 件の方が多かった。治療期に心不全治療薬を追加した患者は 11.8 %（34/289 例）であり、追加理由は「心不全症状・所見に対し効果増強を期待」が 0～3 件、「心不全症状・所見に対し効果不十分のため」が 0～4 件と同程度であった。なお、試験責任医師が ACE 阻害薬の投与が適切でないと判断した理由は、「咳」が 95.2 %（275/289 例）、「血圧低下」が 0.7 %（2/289 例）であった。

その他の評価項目については、レニン活性に増加がみられ、12 週毎のレニン活性の 0 週との比は 1.23～1.31 倍の範囲で推移し、終了時点では 1.29 倍と有意な増加がみられた。最終用量別の治療期終了時点での 0 週との比は、8mg/日の被験者では 1.39 倍であり、2 又は 4mg/日の被験者の 1.15 倍に比べて大きく増加していた。心胸郭比（CTR）、安静時 12 誘導心電図、体重、アルドステロン、炎症マーカー（好感度 CRP、IL-6）に明らかな変動はみられなかった。

機構は、製造販売後臨床試験のデザインが非盲検、非対照であり、用量間の有効性及び安全性を厳密に比較検討することは困難であるものの、本試験における有効性及び安全性について、8mg への増量が必要と判断された症例においても特段の問題はみられていないため、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. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用・感染症報告症例は、特定使用成績調査 41 例 55 件、副作用・感染症自発報告 13 例 18 件、文献情報 2 例 2 件及び製造販売後臨床試験 5 例 5 件の計 61 例 80 件であり、すべて重篤な副作用症例であった。転帰の内訳は、回復 30 件、軽快 28 件、不変 5 件、死亡 12 件、後遺症あり 3 件、不明 2 件であった。

未知・重篤な副作用は44件報告され、臨床上の重要性、転帰、累積件数等の観点から注目された副作用について検討がなされた。未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

神経系障害：脳出血が3件、脳梗塞が2件、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、頸動脈閉塞、血栓性脳梗塞、構語障害が各1件報告された。転帰は、回復又は軽快3件（血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、構語障害各1件）、後遺症あり3件（脳出血、脳梗塞、血栓性脳梗塞各1件）、死亡3件（脳出血、脳梗塞、頸動脈閉塞各1例）、不明1件（脳出血1件）であった。脳出血については、1件は高齢者で血圧コントロールが不良な症例（転帰：不明）、1件はワルファリンの影響が疑われた症例（転帰：死亡）、もう1件は合併症（高脂血症、高血圧症等）とアスピリンの影響が疑われた症例（転帰：後遺症あり）であった。脳梗塞、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、頸動脈閉塞、血栓性脳梗塞、構語障害が発現した症例についてはいずれも高齢者であり、高血圧症、心房細動、脳出血や脳梗塞の既往等、患者の基礎病態に起因したと考えられた症例や、血圧や臨床経過等の詳細が不明な症例であった。いずれも本剤との関連性を強く示唆する症例ではなく、使用上の注意の「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。

心臓障害：心不全が8件、徐脈、心停止、慢性心不全、うっ血性心不全が各2件、心室性頻脈、狭心症が各1件報告された。転帰は、慢性心不全の死亡2例を除いては、いずれも回復又は軽快であった。心不全、慢性心不全、うっ血性心不全については、いずれも基礎病態に起因する病態の悪化と考えられた症例であった。徐脈、心停止については高度の高カリウム血症に伴い発現した症例であった。心室性頻脈については臨床経過に関する情報が不明のため本剤との関連は評価が難しい症例、狭心症については冠動脈狭窄の進展に起因したと考えられた症例であった。いずれも本剤との関連性を強く示唆する症例ではなく、現時点では特に対応の必要はないと考える。

全身障害及び投与局所様態：突然死が3例報告され、すべて70歳以上の高齢者であり、いずれも自宅で死亡しているところを発見された。剖検はされていないが、患者の基礎病態に起因した可能性が高く、現時点では特に対応の必要はないと考える。

その他の未知・重篤な副作用については、原疾患、合併症、併用薬等他の要因との関連も考えられた症例、本剤以外の要因との関連が強いと考えられた症例、あるいは本剤との関連を評価する情報が不足していた症例等であり、本剤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。

患者の転帰が死亡と報告された症例は、特定使用成績調査で8例、自発報告で1例、製造販売後臨床試験で2例の計11例が報告され、12件の副作用が発現した。

転帰が死亡とされた症例に発現した副作用のうち、未知の副作用としては、突然死が3例、慢性心不全が2例、脳出血、脳梗塞、頸動脈閉塞が各1例報告された。慢性心不全については、いずれの症例も80歳代であり、経過が不明な症例、基礎疾患の悪化によるものと考えられた症例であった。脳出血、脳梗塞、頸動脈閉塞については、脳出血の症例はワルファリンの影響が疑われた症例、脳梗塞、頸動脈閉塞の症例は高齢者であり、高血圧症、心房細動、脳出血や脳梗塞の既往等、患者の基礎病態に起因したと考えられた症例や、血圧や臨床経過等の詳細が不明な症例であった。

(突然死については本項で前述した。)以上の突然死、慢性心不全、脳出血、脳梗塞、頸動脈閉塞については、本剤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。

また、転帰が死亡とされた症例に発現した副作用のうち、使用上の注意から予測できる副作用として、間質性肺疾患、横紋筋融解、BUN増加・血中カリウム増加が各1例報告された。間質性肺疾患の症例は、高齢の慢性心不全患者において、多剤投与下で間質性肺炎と診断され、投与薬剤の中止、ステロイドパルス療法を施行したが死亡した症例であった。主治医はDLST(薬剤リンパ球刺激試験)が陰性で、本剤の投与を中止しても改善がみられなかったことから本剤との関連を否定したが、投与中に発現したことから本剤との関連も否定できないと考えられた。横紋筋融解の症例は、糖尿病、労作性狭心症を合併する高齢の患者であり、本剤、フロセミドを含む多剤併用下において横紋筋融解症を発症し、急性腎不全を併発し死亡した症例である。イベント(横紋筋融解)発現前からカリウムが低値で遷延しており、さらに下痢もみられていたことから、脱水があったとも考えられ、患者の病態や併用薬との関連も考えられた。BUN増加・血中カリウム増加の症例は、心不全の悪化により心停止となり、蘇生術の30分後に採血、測定された症例であり、蘇生術によるイベントと考えられた症例であった。

以上のことから、本剤と死因との関連性を強く示唆する症例はなかった。

なお、間質性肺疾患、横紋筋融解、急性腎不全、高カリウム血症については、現在、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。

未知の副作用は75件収集され、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注目された副作用について使用上の注意への追記の必要性が検討された。未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。

代謝及び栄養障害：脱水が3件報告されているが、いずれも高齢者であり、気温の高い6月、9月に発現している。1件は原因不明の下痢を起こしていたにも関わらず、併用薬の利尿剤を減量する等の対応がとられなかった症例、1件は熱中症により生じたと考えられた症例、もう1件は利尿剤の影響が考えられた症例であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。以上のとおり、本剤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。

胃腸障害：下痢が3件、胃炎が2件、胃腸出血が1件報告されている。下痢については、1件は下剤を併用していた症例、残りの2件は時間的に本剤との関連も考えられたがいずれも他の要因も考えられた症例であり、いずれも転帰は回復であった。胃炎については、1件は症状改善後に本剤投与を再開しており、その後再発したとの情報がない症例、もう1件は、合併症の慢性胃炎の自然経過の可能性も考えられた症例であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。胃腸出血については、併用薬のロキソプロフェンナトリウムの関与も考えられた症例であり、転帰は回復であった。以上のとおり、本剤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。

生殖系及び乳房障害：女性化乳房が2件報告されている。1件は本剤投与中に発現し、投与中止後に回復しているが、その後の本剤の再投与により女性化乳房の再発はみられず、併用薬(使

用上の注意に女性化乳房が記載済みの薬剤)との関連も考えられた症例(転帰:回復)、もう1件は本剤中止後の経過が不明であり評価困難な症例(転帰:不明)である。以上のとおり、本剤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。

その他の未知の副作用については、「原疾患、合併症、併用薬等他の要因との関連も疑われた症例」、「本剤以外の要因との関連が強いと考えられた症例」、あるいは「本剤との関連を評価する情報が不足していた症例」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する必要はないと考えるが、今後の集積情報を踏まえて対応する。

なお、再審査期間中に本剤への病原体の混入が疑われた感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用と考えられる報告は入手されなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。

また、外国において、平成21年10月時点で、カンデサルタン シレキセチル単剤の製剤が、「心不全」の効能では60カ国以上で承認されている

再審査期間中に、外国における措置に関する報告が機構に3件であった。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

1報目は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制剤が心不全の治療に用いられた際に重篤な高カリウム血症の危険因子となる可能性に関するドクターレターがフランス当局より平成17年9月28日に発行され、医療関係者に郵送されるとともに、フランス当局の医薬品安全性情報の website に平成17年10月7日付で掲載された件についての報告(平成17年10月21日付)であった。本邦における本剤の使用上の注意では、本剤投与中の重篤な高カリウム血症及びカリウム保持性利尿剤、カリウム補給剤との併用時の高カリウム血症については既に記載済みであり、現時点では特に対応の必要はないと考える。2報目は、フランスでの8mg錠30錠(ロット142)の包装過程で4mg錠が混入していた事実が確認され、同ロットの包装作業を停止し検査を実施した件及びその直前に既に発送済みの8mg錠(ロット141)の回収を実施した件についての報告(平成19年4月6日付)であった。本件はフランス国内でのブリスター包装及び最終包装を委託している会社で生じた製造上の問題であり、これら最終製品の流通はフランス国内のみのため、現時点では特に対応の必要はないと考える。3報目は、ARB及びACE阻害剤の妊婦への投与は禁忌であることに関するリマインドのためのドクターレターが、フランス当局の医薬品安全性情報の website に平成20年11月17日付で掲載された件についての報告(平成20年11月28日付)であった。本邦においては妊婦又は妊娠している可能性のある婦人について既に禁忌としており、また平成20年8月の時点でARB及びACE阻害剤の妊婦への投与禁忌について「適正使用のお願い」をARB及びACE阻害剤販売会社が医療従事者に配布し、ARB及びACE阻害剤の適正使用の徹

底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が、引き続き適正使用情報の収集に努める。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関して、「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の使用と自殺のリスク上昇との関連」についての研究報告調査報告書が1報、平成19年8月22日付で機構に報告された (Torbjorn C et al: *Eur J Pharmacol* 2007;63:591-596)。本研究はデンマークのデータベースを用いたコホート内症例対照研究であり、自殺例743例と対照14,860例のデータに基づき、自殺と心血管治療薬との関連について検討された。ARBの使用による自殺リスクは、粗オッズ比が1.97 (95%信頼区間 0.77-5.00) で、交絡要因 (過去1年間の抗糖尿病薬及び抗癌薬の使用並びに向精神薬の常用) による補正後のオッズ比は3.52 (95%信頼区間 1.33-9.30) であった。自殺例743例のうち、ARB服用中の症例は5例のみであり、また、各薬剤曝露の絶対数に偏りがあったこと等を踏まえると、本結果は、本剤の使用と自殺リスクの上昇との関連性を強く示唆するものではなく、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、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 (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