

2.5.4 有効性の概括評価

イルベサルタンの有効性を検討する目的で、高血圧症患者を対象として比較対照 4 試験、非盲検、非対照 11 試験の計 15 試験をわが国で実施した。更に、外挿可能性を検討の上で海外長期投与試験 1 試験を評価資料とした。各試験における患者選択・除外基準の概略を 2.7.3.3.1.1 項の表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。また、国内臨床試験の主要な人口統計学的特性を 2.7.3.3.1.2 項の表 2.7.3.3-4 に示し、海外長期投与試験の主要な人口統計学的特性を 2.7.4.1.3 項の表 2.7.4.1-22 に示した。比較対照 4 試験では、類似した人口統計学的特性を有する軽・中等症本態性高血圧症患者が集積されており、イルベサルタンの降圧作用や用法・用量の検討及び類薬と比較する上で支障はないと判断し、非盲検、非対照試験でもそれぞれの試験目的に合致した患者集団が得られていると判断した。また、海外長期投与試験は国内試験と比較して有効性の評価方法や投与量が異なっていたが、2.7.4.1.2.1 項の表 2.7.4.1-11 に示したように、イルベサルタン単独投与群のうち 100 mg 以下で 1 年間投与された症例が約 400 例あったこと、3 年間にわたり効果の持続性が検討されていたことから、長期投与試験における有効性評価の主要目的である効果持続性に関しては評価可能と判断した。

2.5.4.1 比較対照試験

比較対照試験として、プラセボ対照試験 (添付資料 5.3.5.1-01)、エナラプリルとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02)、イルベサルタン 100 mg と 200 mg を比較した高用量試験 (添付資料 5.3.5.1-03) 及びロサルタンとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-04) を実施し、そのうち有効性に関する主要評価項目の評価対象となった症例はイルベサルタンが 479 例、プラセボが 38 例、エナラプリルが 127 例、ロサルタンが 197 例であった。個々の試験における有効性の評価結果を表 2.5.4-1 に示す。イルベサルタンは、100 mg でプラセボに対して優越性を示すとともに、50～100 mg でエナラプリルの承認用量 (5～10 mg) 及び 200 mg でロサルタンの承認上限用量 (100 mg) に対して非劣性を示した。

表 2.5.4-1 有効性試験結果の要約 –比較対照試験–

添付資料 番号	治療群	症例数 ^{a)}	収縮期/拡張期血圧の平均 (mmHg)		主要評価項目 及びその検定結果	副次的評価項目
			観察期基準	治療期判定		
5.3.5.1-01	SR 100 mg	38	145.0/95.0 ^{b)}	139.2/91.7 ^{b)}	<u>24 時間血圧の平均値の 下降度^{c)}</u> SR : 5.8/3.4 mmHg プラセボ : -1.7/-0.5 mmHg <u>下降度の t 検定</u> 収縮期血圧: p=0.0001 拡張期血圧: p=0.0004	<u>ABPM によるトラフ時 血圧の下降度^{c)}</u> SR : 6.6/4.3 mmHg プラセボ : -0.3/0.5 mmHg <u>トラフ時随時血圧の 下降度^{c)}</u> SR : 6.6/3.5 mmHg プラセボ : 3.8/0.3 mmHg <u>プラセボ補正した ABPM による T/P 比</u> 収縮期血圧 : 0.77 拡張期血圧 : 0.64
	プラセボ	38	142.9/92.0 ^{b)}	144.6/92.5 ^{b)}		
5.3.5.1-02	SR 50, 100 mg	132	166.9/100.3	144.0/88.4	<u>降圧率</u> SR : 73.5% (97/132 例) EN : 74.0% (94/127 例) <u>非劣性検定</u> p=0.040	<u>血圧下降度^{c)}</u> SR : 22.9/11.9 mmHg EN : 24.7/12.6 mmHg <u>血圧正常化率</u> SR : 51.5% EN : 56.7%
	EN 5, 10 mg	127	167.4/100.2	142.7/87.6		
5.3.5.1-03	SR 100 mg	57	169.7/102.7	151.1/91.7	<u>血圧正常化率</u> 100 mg : 24.6% (14/57 例) 200 mg : 15.8% (9/57 例) <u>正常化率の群間差</u> -8.8%	<u>降圧率</u> 100 mg : 52.6% (30/57 例) 200 mg : 61.4% (35/57 例)
	SR 200 mg	57	172.8/102.1	152.3/91.6		
5.3.5.1-04	SR 200 mg	195	162.2/99.6 ^{d)}	145.3/90.2 ^{d)}	<u>トラフ時坐位拡張期血圧 の下降度</u> SR : 9.37 mmHg LO : 9.22 mmHg <u>下降度の共変量による調整 平均の群間差の 95%信頼区 間の下限</u> -1.40 mmHg	<u>ピーク時坐位血圧に よる降圧率</u> SR : 66.7% (126/189 例) LO : 59.1% (114/193 例) <u>ピーク時坐位血圧に よる血圧正常化率</u> SR : 50.3% (95/189 例) LO : 43.0% (83/193 例)
	LO 100 mg	197	162.3/99.5 ^{d)}	144.7/90.3 ^{d)}		

SR : イルベサルタン, EN : エナラプリル, LO : ロサルタン

血圧正常化の判定基準は 2.7.3.1.3.2 項の表 2.7.3.1-1 参照

a) : 主要評価項目の評価対象例

b) : ABPM による 24 時間血圧の平均値

c) : 収縮期血圧/拡張期血圧. 下降度は観察期基準血圧から治療期判定血圧を引いた値.

d) : トラフ時坐位血圧

プラセボ対照試験 (添付資料 5.3.5.1-01) では, 24 時間血圧 (収縮期血圧及び拡張期血圧) の平均値の下降度 (観察期と治療期の差) は, イルベサルタン群が収縮期血圧 5.8 mmHg, 拡張期血圧 3.4 mmHg, プラセボ群が収縮期血圧-1.7 mmHg, 拡張期血圧-0.5 mmHg であり, 両群間に有意差 (収縮期血圧 ; p=0.0001, 拡張期血圧 ; p=0.0004) が認められた. また, プラセボ群で補正した T 値, P 値より求めた T/P 比は, 収縮期血圧が 0.77, 拡張期血圧が 0.64 であり, いずれ

も 0.5 以上であった。

エナラプリルとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02) では、降圧率はイルベサルタンが 73.5% (97/132 例)、エナラプリルが 74.0% (94/127 例) であり、同等限界を 10%としたハンディキャップ方式による非劣性の検定結果は $p=0.040$ で、イルベサルタン (1 日 1 回 50~100 mg 投与) の降圧作用はエナラプリル (1 日 1 回 5~10 mg 投与) に劣らないことが確認された。

高用量試験 (添付資料 5.3.5.1-03) では、降圧率は 100 mg 群が 52.6% (30/57 例)、200 mg 群が 61.4% (35/57 例) と 200 mg 群が 100 mg 群を上回っていたが、血圧正常化率は逆に 100 mg 群が 24.6% (14/57 例)、200 mg 群が 15.8% (9/57 例) と 100 mg 群が 200 mg 群を上回っていた。血圧正常化率に影響を与える観察期の収縮期血圧に 100 mg 群と 200 mg 群で不均衡が見られた (Wilcoxon 順位と検定: $p=0.1154$) ことがその一因と考えた。事実、事後解析ではあるものの、両群間の患者分布の不均衡を調整すると血圧正常化率に差はなくなった。

ロサルタンとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-04) を計画するにあたり、高用量試験で問題となった降圧作用に影響を及ぼす背景因子の分布が群間で不均衡になることを避けるため、「観察期血漿レニン活性」並びに「観察期終了時のトラフ時坐位収縮期血圧」の 2 因子を用いた層別割付を実施した。更に、前述したようにトラフ時坐位拡張期血圧の下降度だけでなく降圧率と血圧正常化率も求めるために、観察期と治療期最終時の 2 回に限り、午前 8 時頃 (服薬前のトラフ時) に加え、午前 11 時頃 (服薬 3 時間後; ピーク時) にも坐位血圧を測定した。試験計画時には、血圧日内変動から考え、午前 11 時の観察期血圧は午前 8 時の観察期血圧より高くなるものと想定していたが、症例によっては午前 11 時の観察期血圧のほうが低く、結果として、選択基準血圧を下回るものが見られた。したがって、ピーク時坐位血圧を用いた降圧率と血圧正常化率の算出は、試験計画時のピーク時坐位血圧測定全例と、観察期のピーク時坐位血圧が選択基準血圧を下回った症例を除外した 2 集団で実施することを開鍵前に決定し、統計解析計画書を変更の上で層別解析を追加実施した。その結果、トラフ時坐位拡張期血圧の下降度はイルベサルタンが 9.4 mmHg、ロサルタンが 9.2 mmHg、両群の共変量による調整平均の差は 0.21 mmHg、その 95%信頼区間は -1.40~1.81 mmHg で、下限が非劣性が成立する -2.2 mmHg より大きいことから、イルベサルタン 200 mg の降圧作用はロサルタンの上限用量である 100 mg に劣らないことが確認できた。また、降圧率は全例でイルベサルタンが 66.7% (126/189 例)、ロサルタンが 59.1% (114/193 例)、血圧正常化率は全例でイルベサルタンが 50.3% (95/189 例)、ロサルタンが 43.0% (83/193 例) と、平均値ではいずれもイルベサルタンがロサルタンに優った。また、観察期のピーク時坐位血圧が選択基準血圧を下回った症例を除く集団では降圧率はイルベサルタンが 72.5% (74/102 例)、ロサルタンが 59.6% (65/109 例)、血圧正常化率はイルベサルタンが 43.1% (44/102 例)、ロサルタンが 35.8% (39/109 例) となり、全例での結果と同じくイルベサルタンがロサルタンに優り、特に、降圧率では両群の差の 95%信頼区間の下限が 0 を挟まないことから、ピーク時における降圧作用はロサルタンに比べ、イルベサルタンのほうが強いことが窺われた。

なお、エナラプリルとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02) とロサルタンとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-04) は非劣性試験であり、分析感度についてはそれぞれ以下のように考えた。また、非劣性限界値選択の妥当性は 2.7.3.1.3.3 項に示した。

国内におけるプラセボ対照試験は1試験あり (添付資料 5.3.5.1-01), プラセボ投与群における随時血圧による血圧下降度は, ピーク時坐位血圧下降度 (観察期基準血圧-治療期判定血圧) が 4.1/2.7 mmHg (収縮期血圧/拡張期血圧, 以下同じ) であり, 95%信頼区間の上限は収縮期血圧が 7.0 mmHg, 拡張期血圧が 4.5 mmHg であった. また, トラフ時坐位血圧下降度は 3.8/0.3 mmHg であり, 95%信頼区間の上限は収縮期血圧が 8.7 mmHg, 拡張期血圧が 3.4 mmHg であった. これに対して, エナラプリルとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02) におけるピーク時坐位血圧下降度はイルベサルタンが 22.9/11.9 mmHg, エナラプリルが 24.7/12.6 mmHg であり, ロサルタンとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-04) におけるトラフ時坐位血圧下降度はイルベサルタンが 17.0/9.4 mmHg, ロサルタンが 17.5/9.2 mmHg と, いずれの試験の血圧下降度も, プラセボ対照試験 (添付資料 5.3.5.1-01) におけるプラセボ投与群の血圧下降度の 95%信頼区間の上限を超えていたことから, 国内で実施したこれらの比較試験は十分な分析感度を有しているものと考えた.

2.5.4.2 非盲検, 非対照試験

非盲検, 非対照試験として, イルベサルタンの投与期間が12週までの本態性高血圧症患者 (添付資料 5.3.5.2-01, 5.3.5.2-09), 重症高血圧症患者 (添付資料 5.3.5.2-03), 腎障害を伴う高血圧症患者 (添付資料 5.3.5.2-04), 腎実質性高血圧症患者を対象とした試験 (添付資料 5.3.5.2-05), 本態性高血圧症患者を対象としてイルベサルタンの血圧日内変動に与える影響試験 (添付資料 5.3.5.2-08), 利尿薬との併用試験 (添付資料 5.3.5.2-02), ABPM 法による T/P 比を求める試験 (添付資料 5.3.5.2-07), 脂質・糖代謝に与える影響試験 (添付資料 5.3.5.2-06) の計9試験とイルベサルタンの投与が6ヵ月以上の長期投与2試験 (添付資料 5.3.5.2-10, 5.3.5.2-11) を実施した. また, 海外長期投与1試験 (添付資料 5.3.5.2-12) をイルベサルタンの長期投与における有効性の評価に使用した. その結果, イルベサルタン 50~100 mg 1日1回投与により, ほぼ既存薬に匹敵する降圧作用が本態性高血圧症患者のみならず重症高血圧症や腎障害を伴う高血圧症患者で認められること, 利尿薬との併用で効果は増強するが安全性上の問題はないこと, 血圧日内変動や脂質・糖代謝に影響を与えないこと, 長期投与による作用の減弱はないことが認められた. なお, 腎実質性高血圧症患者を対象とした試験では, 目的とする臨床評価ができるだけの症例数が収集できなかった. 各試験の降圧効果判定と累積降圧率を表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す.

また, 海外長期投与試験におけるトラフ時坐位血圧下降度の経時的推移を表 2.5.4-4 に示す. 国内長期投与試験同様, 長期投与による作用の減弱はないことが認められた.

表 2.5.4-2 非対照試験における降圧効果判定及び累積降圧率

添付資料番号	判定時投与量 (mg)	降圧効果判定					累積降圧率 (下降例/評価例)
		下降	下降傾向	不変	上昇	計	
5.3.5.2-01	12.5	15	1	1	0	17	13.2% (15/114)
	25	29	3	1	0	33	38.6% (44/114)
	50	21	9	1	0	31	57.0% (65/114)
	100	10	13	6	4	33	65.8% (75/114)
	計	75	26	9	4	114	—
	95%信頼区間 ; 56.3～74.4%						
5.3.5.2-02	12.5	9	0	0	0	9	30.0% (9/30)
	25	8	1	0	0	9	56.7% (17/30)
	50	3	0	2	0	5	66.7% (20/30)
	100	5	0	2	0	7	83.3% (25/30)
	計	25	1	4	0	30	—
	95%信頼区間 ; 65.3～94.4%						
5.3.5.2-03	12.5	7	0	0	0	7	31.8% (7/22)
	25	1	0	0	0	1	36.4% (8/22)
	50	6	1	0	0	7	63.6% (14/22)
	100	4	2	1	0	7	81.8% (18/22)
	計	18	3	1	0	22	—
	95%信頼区間 ; 59.7～94.8%						
5.3.5.2-04	12.5	1	0	0	0	1	4.3% (1/23)
	25	6	1	0	0	7	30.4% (7/23)
	50	6	0	0	0	6	56.5% (13/23)
	100	4	2	2	1	9	73.9% (17/23)
	計	17	3	2	1	23	—
	95%信頼区間 ; 51.6～89.8%						
5.3.5.2-05	25	3	0	0	0	3	75.0% (3/4)
	50	0	0	0	0	0	75.0% (3/4)
	100	0	1	0	0	1	75.0% (3/4)
	計	3	1	0	0	4	—
	95%信頼区間 ; 19.4～99.4%						
5.3.5.2-06	50	7	2	3	0	12	28.0% (7/25)
	100	3	5	5	0	13	40.0% (10/25)
	計	10	7	8	0	25	—
	95%信頼区間 ; 21.1～61.3%						
5.3.5.2-07	50	8	0	1	0	9	88.9% (8/9)
	100	9	0	0	0	9	100% (9/9)
	95%信頼区間 ; 66.4～100.0%						
5.3.5.2-08	6.25	0	0	0	0	0	0% (0/10)
	12.5	4	1	0	0	5	40.0% (4/10)
	25	2	0	2	0	4	60.0% (6/10)
	50	0	0	1	0	1	60.0% (6/10)
	計	6	1	3	0	10	—
	95%信頼区間 ; 26.2～87.8%						
5.3.5.2-09	6.25	4	0	0	0	4	14.8% (4/27)
	12.5	6	2	1	0	9	37.0% (10/27)
	25	7	2	0	0	9	63.0% (17/27)
	50	3	1	1	0	5	74.1% (20/27)
	計	20	5	2	0	27	—
	95%信頼区間 ; 53.7～88.9%						

注 : 各試験の概略は 2.7.3.1.2 項及び表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.5.4-3 国内長期投与試験における降圧効果判定及び降圧率

添付資料番号	投与群	降圧効果判定					降圧率 (下降例/評価例)
		下降	下降傾向	不変	上昇	計	
5.3.5.2-10	単独	50	4	6	0	60	83.3% (50/60)
	併用	15	1	0	0	16	93.8% (15/16)
	計	65	5	6	0	76	85.5% (65/76)
	95%信頼区間 ; 75.6~92.5%						
5.3.5.2-11	-	19	4	1	2	26	73.1% (19/26)
	95%信頼区間 ; 52.2~88.4%						

注：各試験の概略は 2.7.3.1.2 項及び表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.5.4-4 海外長期投与試験でのトラフ時血圧の推移 (添付資料 5.3.5.2-12)

評価項目		投与期間				
		6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
有効性評価対象例数		1358	1231	595	458	186
トラフ時坐位拡張期血圧		86.2	85.0	85.2	84.8	84.5
下降度 ^{a)} (mmHg)	平均値	14.3	15.3	14.8	15.2	15.9
	標準偏差	6.79	6.97	6.71	7.04	6.87
トラフ時坐位収縮期血圧		134.7	133.5	132.1	131.4	130.6
下降度 ^{a)} (mmHg)	平均値	18.8	19.6	18.2	18.0	20.3
	標準偏差	14.54	14.52	14.40	15.10	14.68

a)：観察期基準血圧から各時点における血圧値を引いた値

2.5.4.3 既承認 ARB との比較

国内既承認 ARB に対するイルベサルタンの位置付けについて、申請資料及び公表論文をもとに国内、海外に分けて検討した。

2.5.4.3.1 国内試験成績

国内における既承認の ARB には、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル (以下、カンデサルタン)、バルサルタン、テルミサルタン及びオルメサルタン メドキシミル (以下、オルメサルタン) がある。いずれの ARB もエナラプリルを対照とした第 3 相比較試験^{11~15)}が行われており、それぞれの試験デザインと結果の要約を、イルベサルタンでも実施したエナラプリルとの比較試験 (添付資料 5.3.5.1-02) と対比させて表 2.5.4-5 に示す。

各試験とも旧ガイドラインに従い、治験薬は 1 日 1 回食後に 12 週間投与され、選択基準血圧は類似していることから、いずれの試験もほぼ同じ試験デザインで実施されていると考えた。ただし、イルベサルタンとロサルタンの試験が通常用量範囲内の 2 用量 (エナラプリルは 5→10 mg) の任意漸増法、その他の薬剤では通常用量範囲を超えた上限用量を含む 3 用量 (エナラプリルは 5→10→20 mg) の任意漸増法で実施されている。また、イルベサルタンとテルミサルタン、オルメサルタンの試験では評価対象集団を FAS (Full Analysis Set) と PPS (Per Protocol Set) に分けて集計・解析を行っているが、その他の薬剤では評価対象集団を FAS と PPS に分けていないため、便宜上、判定不能例を含んだ解析を FAS、判定不能例を除いた解析を PPS としてまとめた。更に、イルベサルタンとオルメサルタンでは主要評価項目の評価対象集団として PPS

を用いているのに対し、他の試験では FAS (あるいは判定不能を含む成績) を用いている。

エナラプリル 20 mg までの用量で実施した試験 (カンデサルタン, バルサルタン, テルミサルタン及びオルメサルタン) 結果と, 10 mg までの用量で実施した試験 (イルベサルタン及びロサルタン) 結果を比較すると, エナラプリルは降圧率, 血圧下降度, 副作用発現率のいずれも試験間で大きな差はなかった。

また, これらの試験における主要評価項目は旧ガイドラインに則った降圧率であることから, ARB 間の大まかな比較も可能と考えた。イルベサルタンとロサルタンは通常用量範囲内, カンデサルタン, バルサルタン, テルミサルタン及びオルメサルタンは通常用量範囲を超え上限用量まで使用されていることを考慮すると, これらの試験成績からイルベサルタン 50~100 mg の降圧作用が通常用量の既承認 ARB より劣るとは考えられない。

表 2.5.4-5 国内既承認の ARB 比較試験成績一覧

項目		イルベサルタン	ロサルタン ¹¹⁾	カンデサルタン ¹²⁾	バルサルタン ¹³⁾	テルミサルタン ¹⁴⁾	オルメサルタン ¹⁵⁾
通常用量		50～100 mg	25～50 mg	4～8 mg	40～80 mg	20～40 mg	10～20 mg
適宜		200 mg まで増量可	100 mg まで増量可	12 mg まで増量可	160 mg まで増量可	80 mg まで増量可	40 mg まで増量可
試験方法	選択基準 (mmHg)	SBP160 又は DBP95 以上で, SBP150 かつ DBP90 以上.	160/95 以上	160/95 以上	160/95 以上	160/95 以上	SBP160 又は DBP95 以上で, SBP150 かつ DBP90 以上.
	治療期間と増量法	12 週間. 2～4 週後に増量. 2 用量.	12 週間. 4 週後に増量. 2 用量.	12 週間. 4 週おきに増量. 3 用量.	12 週間. 4 週おきに増量. 3 用量.	12 週間. 2 週おきに増量. 3 用量.	12 週間. 2～4 週後に増量. 3 用量.
	被験薬の 1 日用量	50→100 mg	25→50 mg	4→8→12 mg	40→80→160 mg	20→40→80 mg	10→20→40 mg
	対照薬 (エナラプリル) の 1 日用量	5→10 mg	5→10 mg	5→10→20 mg	5→10→20 mg	5→10→20 mg	5→10→20 mg
試験成績 (注 1)	観察期 坐位 SBP (mmHg)	166.9 ± 9.9 (134 例) 167.3 ± 9.0 (132 例)	169 ± 9 (144 例) 168 ± 10 (143 例)	170.0 ± 10.7 (134 例) 171.1 ± 12.0 (128 例)	170.3 ± 11.9 (152 例) 171.2 ± 12.5 (152 例)	171 ± 9 (104 例) 171 ± 9 (113 例)	167.7 ± 12.2 (139 例) 165.7 ± 11.4 (145 例)
	観察期 坐位 DBP (mmHg)	100.3 ± 6.0 (134 例) 100.3 ± 5.8 (132 例)	101 ± 6 (144 例) 101 ± 5 (143 例)	101.3 ± 5.9 (134 例) 101.9 ± 5.7 (128 例)	101.3 ± 6.3 (152 例) 102.2 ± 6.9 (152 例)	103 ± 7 (104 例) 101 ± 6 (113 例)	101.5 ± 6.8 (139 例) 101.0 ± 6.3 (145 例)
	観察期 MBP (mmHg)	122.5 ± 6.1 (134 例) 122.7 ± 5.3 (132 例)	124 ± 5 (144 例) 123 ± 5 (143 例)	124.2 ± 6.4 (134 例) 125.0 ± 6.1 (128 例)	124.4 ± 6.6 (152 例) 125.2 ± 7.3 (152 例)	126 ± 6 (104 例) 124 ± 6 (113 例)	123.6 ± 6.9 (139 例) 122.5 ± 6.5 (145 例)
	降圧率 (%) (FAS) (注 2)	72.4 (97/134 例) 71.2 (94/132 例)	68.1 (98/144 例) 68.5 (98/143 例)	73.9 (99/134 例) 66.4 (85/128 例)	73.0 (111/152 例) 63.8 (97/152 例)	76.0 (79/104 例) 64.6 (73/113 例)	74.3 (110/148 例) 62.3 (94/151 例)
	降圧率 (%) (PPS) (注 3)	73.5 (97/132 例) 74.0 (94/127 例)	73.1 (98/134 例) 76.0 (98/129 例)	77.3 (99/128 例) 72.6 (85/117 例)	79.9 (111/139 例) 74.0 (97/131 例)	75.5 (74/98 例) 67.0 (73/109 例)	75.5 (105/139 例) 63.4 (92/145 例)
	血圧正常化率 (%) (注 4)	51.5 (68/132 例) 56.7 (72/127 例)	45.8 (66/144 例) 42.7 (61/143 例)	54.5 (73/134 例) 40.6 (52/128 例)	45.4 (69/152 例) 41.4 (63/152 例)	49.5 (50/101 例) 43.4 (43/99 例)	54.7 (76/139 例) 44.8 (65/145 例)
	SBP 下降度 (mmHg)	22.9 ± 12.5 (130 例) 24.7 ± 12.3 (120 例)	23 (134 例) 22 (129 例)	23.1 ± 14.3 (128 例) 23.2 ± 13.8 (117 例)	24 ± 13 (139 例) 25 ± 13 (131 例)	26 ± 12 (101 例) 24 ± 13 (99 例)	25.9 (131 例) 21.9 (134 例)
	DBP 下降度 (mmHg)	11.9 ± 6.8 (130 例) 12.6 ± 7.8 (120 例)	13 (134 例) 12 (129 例)	12.5 ± 8.2 (128 例) 12.2 ± 7.8 (117 例)	13 ± 8 (139 例) 13 ± 8 (131 例)	15 ± 8 (101 例) 13 ± 7 (99 例)	14.8 (131 例) 12.3 (134 例)
	副作用 (他覚) 発現率 (%)	11.9 (16/135 例) 29.2 (40/137 例)	9.0 (13/144 例) 20.3 (29/143 例) (臨検異常含)	10.4 (14/134 例) 27.3 (35/128 例)	15.1 (23/152 例) 30.3 (46/152 例)	18.9 (20/106 例) 40.7 (48/118 例)	9.5 (14/148 例) 31.1 (47/151 例)
	副作用 (臨検異常) 発現率 (%)	11.3 (15/133 例) 12.2 (16/131 例)	—	11.9 (16/134 例) 6.3 (8/128 例)	6.8 (10/148 例) 9.0 (13/144 例)	8.5 (9/106 例) 15.3 (18/118 例)	10.2 (15/147 例) 10.7 (16/149 例)

観察期基準血圧と血圧下降度は平均値 ± 標準偏差, 血圧下降度は観察期基準血圧から治療期判定血圧を引いた値.

(注 1) 成績は上段が被験薬, 下段が対照薬 (エナラプリル) の成績

(注 2) ロサルタン, カンデサルタン, バルサルタンは, 判定不能例を含んだ成績

(注 3) ロサルタン, カンデサルタン, バルサルタンは, 判定不能例を除外した成績

(注 4) イルベサルタンとオルメサルタンは PPS, その他は FAS による成績

2.5.4.3.2 海外試験成績

参考資料として添付した海外で実施した実薬対照試験成績のまとめを表 2.5.4-6 に示す。

トラフ時坐位血圧の下降度は、イルベサルタン 75～150 mg はアテノロール 50～100 mg と差がなく、イルベサルタン 75～300 mg はエナラプリル 10～40 mg と差がなく、イルベサルタン 75～150 mg はアムロジピン 5～10 mg に劣り、イルベサルタン 300 mg はロサルタン 100 mg に優り (収縮期, 拡張期血圧とも $p<0.01$), イルベサルタン 150 mg はバルサルタン 80 mg に優る (収縮期血圧; $p<0.01$, 拡張期血圧; $p<0.01$) 成績が得られており, 海外における臨床試験でもイルベサルタンは類薬であるロサルタンやバルサルタンと同等以上の降圧作用を示すことが認められている。

表 2.5.4-6 海外実薬対照試験成績のまとめ

試験番号	投与期間 (週)	治療群	症例数	収縮期及び拡張期坐位血圧の平均値 (mmHg)		血圧下降度 (mmHg) 収縮期/拡張期
				観察期基準	治療期判定	
5.3.5.1-12	12	イルベサルタン 75～150 mg	101	157.9/101.8	143.1/89.4	15.0/12.3
		アテノロール 50～100 mg	108	158.2/101.1	145.4/90.0	13.2/11.6
5.3.5.1-13	12	イルベサルタン 75～300 mg	95	163.8/101.0	144.1/88.4	19.0/12.7
		エナラプリル 10～40 mg	97	165.0/101.8	145.8/87.7	18.1/14.0
5.3.5.1-14	12	イルベサルタン 75～150 mg	80	168.5/99.7	150.8/89.8	17.8/10.5
		アムロジピン 5～10 mg	82	171.1/101.3	148.4/86.7	22.2/14.9
5.3.5.1-15	8	プラセボ	138	152.1/100.1	148.9/95.1	3.7/4.9
		イルベサルタン 150 mg	129	154.7/100.9	142.2/91.2	12.0/9.7
		イルベサルタン 300 mg	134	155.2/100.4	138.4/88.8	16.4/11.7
		ロサルタン 100 mg	131	153.2/100.5	141.8/91.8	11.3/8.7
5.3.5.1-16	8	イルベサルタン 150～300 mg	131	155.3/100.9*	141.5/89.6	13.7/10.2
		ロサルタン 50～100 mg	140	154.2/100.7**	143.1/92.2	11.7/7.9
5.3.5.1-17	8	イルベサルタン 150 mg	202	159.2/100.7	142.9/90.1	16.2/10.5
		バルサルタン 80 mg	211	158.2/100.8	148.4/93.4	10.0/7.3

* 178 例での平均値, ** 192 例での平均値 (いずれも観察期基準血圧のみを測定した症例を含む)

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の方法

イルベサルタンが属す ARB は、他の降圧薬に比べ副作用が少なく、わが国では Ca 拮抗薬に次いで多用されている。

既承認 ARB の添付文書に記載されている重大な副作用から、イルベサルタンで注意すべき有害事象として、「血管浮腫」、「肝機能障害、黄疸」、「腎不全」、「高カリウム血症」及び「ショック、失神、意識消失」が考えられる。その他、イルベサルタンの反復投与毒性試験で「赤血球検査値」に影響がみられている[2.6.6.9.1 項参照]。また、平成 17 年 4 月 1 日付けの薬食安発第 0401003 号及び同日付事務連絡により、全ての ARB の使用上の注意に「低血糖」が追記された。これらの有害事象はいずれも一般的な臨床検査や患者の自他覚症状を観察することで把握できることから、イルベサルタンの安全性を検討するために特別な検査や処置は不要と考えた。

各種高血圧症患者を対象として国内で実施した 15 の第 2/3 相臨床試験において、治験薬投与期間中に発現した全ての自他覚症状や理学的検査値異常、並びに治験薬の投与前後における臨床検査値の推移をもとに判定した異常変動をもとに、イルベサルタンの安全性を検討した。有害事象は「理学的検査値異常を含む自他覚症状」と「臨床検査値異常変動」に分け、それぞれを因果関係の有無別に集計した。各試験における安全性の評価項目、評価時期、有害事象の重症度や因果関係判定基準を 2.7.4 項の表 2.7.4.7-1～表 2.7.4.7-3 に示したが、試験により大きくは異ならないと考えた。

海外における長期投与試験では、国内試験同様、「自他覚症状」と「臨床検査値異常変動」をもとにイルベサルタン長期投与における安全性が検討されている。臨床検査項目も国内試験と大差なかったことから、安全性の評価方法に国内外で問題となるほどの違いはないと考えた。ただし、海外における長期投与試験では「臨床検査値異常変動」に対して、イルベサルタンとの因果関係は判定されていない。

2.5.5.2 安全性評価対象となった患者集団

安全性評価対象例の人口統計学的特性を比較対照 4 試験と非盲検、非対照 9 試験の計 13 試験と長期投与試験（国内長期投与 2 試験と海外長期投与 1 試験）に分けて表 2.5.5-1 に示す。

比較対照 4 試験を含む 13 試験では、イルベサルタン群とプラセボを含む対照薬群の人口統計学的特性の間に大きな差はなかった。一方、長期投与試験では、国内長期投与試験における人口統計学的特性は比較対照 4 試験を含む 13 試験と差は見られなかったが、海外長期投与試験と比較した場合、国内長期投与試験の患者体重が約 20 kg 軽く、収縮期血圧が約 15 mmHg 高かった。なお、長期投与試験における国内外の患者体重の違いが安全性の評価に与える影響については 2.7.4.1.3 項で考察したが、国内試験に比べ海外試験での投与量が多いため、投与量を体重補正した曝露量は海外試験のほうが多くなり、海外試験を利用して安全性を評価した場合でも、イルベサルタンの安全性を過小評価することにはならないと考えた。また、患者血圧と安全性の関係については直接検討していないが、重症高血圧症患者を対象とした試験（添付資料 5.3.5.2-03）では、有害事象や副作用の種類、程度、頻度が安全性を評価した全対象集団と変わらないことから、収縮期血圧の違いは安全性の評価には影響しないと考えた。

表 2.5.5-1 国内臨床試験及び海外長期投与試験安全性評価症例の人口統計学的特性

項目		分類	比較対照試験を含む国内 13 試験				長期投与試験	
			イルベサルタン	プラセボ	エナラプリル	ロサルタン	国内試験	海外試験
症例数			791	40	137	198	107	1545
性別	男 (%) ^{a)}		490 (61.9)	27 (67.5)	82 (59.9)	151 (76.3)	50 (46.7)	980 (63.4)
	女 (%) ^{a)}		301 (38.1)	13 (32.5)	55 (40.1)	47 (23.7)	57 (53.3)	565 (36.6)
年齢 (歳)	平均値		57.0	58.7	56.5	57.6	56.7	55.6
	(標準偏差)		10.3	9.2	10.5	10.9	10.4	11.2
体重 (kg)	平均値		65.4	64.6	64.1	68.9	63.2	86.4
	(標準偏差)		12.3	10.7	11.4	13.6	10.3	17.9
基準 血 圧	収縮期 (mmHg)	平均値	166.3	164.7	166.8	162.3	168.4	153.7
		(標準偏差)	11.5	9.8	9.0	9.9	10.4	15.4
	拡張期 (mmHg)	平均値	100.4	99.5	100.0	99.5	100.6	100.5
		(標準偏差)	7.0	5.7	6.0	6.4	5.7	4.1

a) : 性別の構成率

2.5.5.3 曝露の程度

国内における前期第 2 相試験では、臨床効果をみながら 1 日 1 回 6.25 mg から最大 50 mg まで増量し、4 日間～10 週間の範囲で投与した。後期第 2 相試験では、1 日 1 回 12.5～100 mg の範囲内で増量し、短期投与では 10～12 週間、長期投与 (長期投与試験 1) では最長 1 年間投与した。第 3 相試験では、一部、25～100 mg、主に 50 mg～100 mg、最大 200 mg を 1 日 1 回、入院患者には 2～4 週間、外来患者には 4～12 週間、長期投与 (長期投与試験 2) では 6 ヶ月間投与した。詳細は表 2.5.1-2 に示した。

海外長期投与試験では、10～75 mg の開始用量、最大 300 mg を 1 日 1 回、最長 3 年間投与した。詳細は表 2.7.4.1-11 に示した。

2.5.5.4 有害事象

国内で実施した臨床試験において、イルベサルタン又は対照薬が投与され、安全性が評価された症例から完全除外例と判定不能例を除き「理学的検査値異常を含む自他覚症状」(以下、自他覚症状) が評価された症例数はイルベサルタンが 898 例、プラセボが 40 例、エナラプリルが 137 例及びロサルタンが 198 例であり、臨床検査値が評価された症例数はイルベサルタンが 896 例、プラセボが 40 例、エナラプリルが 131 例及びロサルタンが 198 例であった。有害事象発現症例について、「自他覚症状」と「臨床検査値異常変動」別に発現件数、発現例数と発現率を表 2.5.5-2 に示す。なお、個々の試験における完全除外例並びに安全性判定不能例とその理由については表 2.7.4.1-5、表 2.7.4.1-6 に示した。

自他覚症状の有害事象はイルベサルタン投与例で 898 例中 423 例 (47.1%) に発現し、そのうちイルベサルタンとの因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は 117 例 (13.0%) に発現した。プラセボ投与例とロサルタン投与例での有害事象発現率はそれぞれ 50.0% (20/40 例) と 49.0% (97/198 例)、副作用はそれぞれ 12.5% (5/40 例) と 11.6% (23/198 例) であり、イルベサルタンでの発現率と差はなかったが、エナラプリルの有害事象発現率、副作用発現率はそれぞれ

62.0% (85/137 例) と 29.2% (40/137 例) であり、イルベサルタンを含む他の薬剤投与例での発現率より高かった。

臨床検査値異常変動は、896 例中 271 例 (30.2%) に発現し、そのうちイルベサルタンとの因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動 (副作用) は 140 例 (15.6%) に発現し、プラセボ、エナラプリル又はロサルタン投与例での臨床検査値異常変動 (副作用) 発現率と大きな差はなかった。

表 2.5.5-2 国内で実施した全臨床試験における有害事象発現率

		イルベサルタン		プラセボ		エナラプリル		ロサルタン	
		副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
自他覚 症状	評価対象例数	898		40		137		198	
	発現件数	175	771	5	33	56	173	28	162
	発現例数	117	423	5	20	40	85	23	97
	発現症例率	13.0%	47.1%	12.5%	50.0%	29.2%	62.0%	11.6%	49.0%
臨床 検査 異常	評価対象例数	896		40		131		198	
	発現件数	232	529	4	14	33	60	43	57
	発現例数	140	271	4	11	16	30	25	33
	発現症例率	15.6%	30.2%	10.0%	27.5%	12.2%	22.9%	12.6%	16.7%

また、表 2.5.5-3 に示すように、国内外のプラセボ対照試験でイルベサルタン投与例での有害事象発現率はプラセボと同程度で、イルベサルタンは安全性の高い薬剤であることが確認されている。

表 2.5.5-3 プラセボ対照試験での有害事象発現率

添付資料 番号	イルベサルタン				プラセボ		
	症例 数	投与量	副作用発現例 (発現率)	有害事象発現例 (発現率)	症例 数	副作用発現例 (発現率)	有害事象発現例 (発現率)
5.3.5.1-01	39	100 mg	2 (5.1%)	20 (51.3%)	40	5 (12.5%)	20 (50.0%)
5.3.5.1-05	491	1～100 mg	92 (18.7%)	259 (52.7%)	79	11 (13.9%)	39 (49.4%)
5.3.5.1-06	240	100～300 mg	50 (20.8%)	123 (51.3%)	79	21 (26.6%)	48 (60.8%)
5.3.5.1-07	202	75～150 mg	46 (22.8%)	137 (67.8%)	117	26 (22.2%)	88 (75.2%)
5.3.5.1-08	417	150～900 mg	116 (27.8%)	296 (71.0%)	107	19 (17.8%)	65 (60.7%)
5.3.5.1-09	165	75～150 mg	17 (10.3%)	34 (20.6%)	50	8 (16.0%)	12 (24.0%)
5.3.5.1-10	126	37.5～300 mg	23 (18.3%)	68 (54.0%)	44	16 (36.4%)	29 (65.9%)
5.3.5.1-11	274	75～150 mg	56 (20.4%)	156 (56.9%)	135	23 (17.0%)	68 (50.4%)

2.5.5.5 比較的良好に見られる有害事象

国内における比較対照 4 試験で発現した有害事象 (自他覚症状) の集計結果を表 2.7.4.2-6、有害事象 (臨床検査値異常変動) の集計結果を表 2.7.4.3-3 に示した。発現率が 1% (6 例) 以上の比

較的よく見られる有害事象 (自他覚症状) は全てが非重篤な有害事象で、イルベサルタン投与後には 520 例中「鼻咽頭炎」72 例 (13.8%), 「頭痛」32 例 (6.2%), 「咳嗽」20 例 (3.8%), 「筋骨格硬直」16 例 (3.1%), 「浮動性めまい」15 例 (2.9%), 「下痢」15 例 (2.9%), 「鼻漏」13 例 (2.5%), 「咽喉頭疼痛」10 例 (1.9%), 「倦怠感」9 例 (1.7%), 「不眠症」8 例 (1.5%), 「便秘」8 例 (1.5%), 「上気道の炎症」8 例 (1.5%), 「上腹部痛」7 例 (1.3%), 「発熱」6 例 (1.2%), 「湿疹」6 例 (1.2%), 「体位性めまい」6 例 (1.2%) であり、プラセボやロサルタン投与後に見られる有害事象と種類、発現頻度共に大きな差はなかった。一方、エナラプリル投与後には、ACE 阻害薬の薬理作用に起因する「咳嗽」の発現頻度が 32.8% (45/137 例) と高かった。また、6 例以上発現した比較的よく見られる有害事象 (臨床検査値異常変動) は、イルベサルタン投与後に臨床検査値が評価された 518 例中「CK 増加」41 例 (8.2%, 498 例測定), 「ALT (GPT) 増加」17 例 (3.3%, 509 例測定), 「血中コレステロール増加」12 例 (2.4%, 510 例測定), 「尿中ブドウ糖陽性」12 例 (2.4%, 507 例測定), 「尿中蛋白陽性」12 例 (2.4%, 507 例測定), 「尿中白血球陽性」11 例 (3.7%, 299 例測定), 「AST (GOT) 増加」10 例 (2.0%, 509 例測定), 「血中尿酸増加」9 例 (1.8%, 510 例測定), 「血中ブドウ糖増加」8 例 (2.7%, 293 例測定), 「血中尿素増加」8 例 (1.6%, 510 例測定), 「白血球数増加」7 例 (1.4%, 508 例測定), 「血中ビリルビン増加」7 例 (1.8%, 498 例測定), 「好酸球数増加」6 例 (1.2%, 490 例測定), 「血中 LDH 増加」6 例 (1.2%, 507 例測定) であり、検査症例数を考慮に入れるとエナラプリルやロサルタン投与後に見られる臨床検査値異常変動と差はなかった。

2.5.5.5.1 投与量との関連性

発現した有害事象 (自他覚症状) と発現時投与量との関連を表 2.7.4.2-8 に示したが、特に投与量との関連は見られなかった。

2.5.5.5.2 投与方法との関連性

全ての試験が 1 日 1 回投与で行われていることから、発現した有害事象 (自他覚症状) と投与方法との関連は検討していない。

2.5.5.5.3 投与期間との関連性

発現した有害事象 (自他覚症状) と発現時期との関連を表 2.7.4.2-14 に示したが、特に投与期間との関連は見られなかった。

国内長期投与試験では、イルベサルタンの長期投与によって新たな有害事象の発現や、既知有害事象の発現頻度が増加する傾向は見られなかった。また、海外長期投与試験でも、長期投与以外の試験で認められた有害事象のほかに新たな種類の有害事象の発現はなかったと報告されている。

2.5.5.5.4 背景因子等との関連性

発現した有害事象 (自他覚症状) と有害事象の重症度、年齢、性別、体重、併用薬の有無、高血圧症重症度 (WHO/ISH 基準) 及び降圧効果判定結果との関連を、それぞれ表 2.7.4.2-7、表

2.7.4.2-9～表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-15 に示したが、殆どの有害事象が軽～中等度の重症度であり、特定の背景因子で有害事象発現率が増加することはなかった。

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

既承認 ARB の添付文書を参考として「血管浮腫」、「肝機能障害、黄疸」、「腎不全」、「高カリウム血症」、「ショック、失神、意識消失」及び「低血糖」を、非臨床試験成績及び前回申請時の併合集計結果より「赤血球検査値」及び「CK」を、更に、イルベサルタンの投与中止の原因となった非重篤有害事象をその他の重要な有害事象と規定し、詳細を検討した。

(1) 既承認 ARB の添付文書を参考に設定して検討した有害事象

国内試験では、「肝機能障害、黄疸」、「高カリウム血症」を除き、「血管浮腫」、「腎不全」、「ショック、失神、意識消失」及び「低血糖」に関連する有害事象の発現はなかった。「肝機能障害、黄疸」については1例で「悪心、発熱、黄疸、肝炎」が発現し、12例で「血清カリウム上昇」が発現したが、全例とも重篤な有害事象ではなかった。「ALT (GPT) 増加」や「AST (GOT) 増加」もそれぞれ875例中41例 (4.7%) 及び873例中27例 (3.1%) に発現したが、イルベサルタンの投与を中止又は中止すべきであったと判定されたものはなかった。「低血糖」発現例はなかった。海外長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2-12) では、「血管浮腫」、「ショック」、「黄疸」、「肝炎」、「慢性腎不全」が各1件報告されているが、「ショック」の1例を除き、いずれも重篤なものではなかった。「ショック」の1例はイルベサルタンとの因果関係が否定されている。「失神」は13件報告され、そのうち6件が重篤と判定された。臨床検査値異常変動は「肝機能検査値上昇」が9件、「ALT (GPT) 増加」及び「血清カリウム上昇」が各8件、「低血糖」は5件報告されたが、そのうち長期投与試験を中止したのは「ALT (GPT) /AST (GOT) 増加」の1例であった。

既承認 ARB の添付文書を参考に設定した有害事象に関する分析と考察を、2.7.4.2.1.4 項及び2.7.4.3.3 項に示した。また、海外長期投与試験において発現した有害事象一覧を表 2.7.6.6.12-11、重篤有害事象一覧を表 2.7.6.6.12-14 に示し、臨床検査値異常変動を表 2.7.6.6.12-17 に示した。

(2) 非臨床試験成績及び前回申請時の併合集計結果より設定して検討した有害事象

国内試験では非臨床試験成績より設定した「赤血球数減少」が875例中13例 (1.5%)、「ヘモグロビン量減少」が876例中13例 (1.5%)、「ヘマトクリット値減少」が877例中16例 (1.8%) に発現したが、イルベサルタンの投与を中止又は中止すべきであったと判定されたものはなかった。前回申請時の併合集計結果より設定した「CK 増加」は809例中61例 (7.5%) に発現したが、イルベサルタンの投与を中止又は中止すべきであったと判定されたものはなかった。海外長期投与試験では、「CK 増加」が8件、「ヘマトクリット値減少」が3件、「ヘモグロビン量減少」が2件発現したが、「赤血球数減少」は発現しなかった。また、長期投与試験を中止した症例は「ヘマトクリット値減少」の1例であった。

非臨床試験成績及び前回申請時の併合集計結果より設定した臨床検査値異常変動 (有害事象) に関する分析と考察を 2.7.4.3.3 項に示し、海外長期投与試験における臨床検査値異常変動を表 2.7.6.6.12-17 に示した。

(3) イルベサルタン投与中止の原因となった非重篤有害事象

国内試験で非重篤有害事象の発現によりイルベサルタンの投与が中止された症例は 27 例あり、25 例は自他覚症状、2 例は臨床検査値異常変動による中止例であった。発現した自他覚症状は「浮動性めまい」が 5 例、「頭痛」が 4 例、「血圧上昇」、「動悸」、「血圧低下」が各 3 例であり、臨床検査値異常変動は「白血球数減少、好中球数減少」と「血中トリグリセリド増加」の各 1 例であった。発現した有害事象は「脳梗塞」の 1 例を除き、イルベサルタンの投与中止により回復又は回復傾向を示し、「脳梗塞」の 1 例も併発した「構音障害」は投薬中止後軽快した。海外長期投与試験では 1545 例中 171 例 (11.1%) で有害事象のためにイルベサルタンの投与が中止されており、発現した自他覚症状は「心筋梗塞」が 17 件、「頭痛」が 14 件、「浮動性めまい」が 11 件、「狭心症」が 10 件であり、臨床検査値異常変動による投薬中止例は少なく、イルベサルタン単独投与例群の 1544 例中 5 件であった。

イルベサルタン投与中止の原因となった非重篤有害事象に関する分析と考察を 2.7.4.2.1.4 項に示し、海外長期投与試験でイルベサルタンの投与中止の原因となった有害事象を表 2.7.6.6.12-16 に示した。

2.5.5.7 重篤な有害事象

(1) 死亡

国内の臨床試験においてイルベサルタンが一度でも投与された 959 例のうちで死亡例はなかったが、観察期のプラセボ投与期間中に 1 例が動脈解離により死亡した。詳細は表 2.7.4.2-21 に示した。

海外長期投与試験では表 2.7.4.2-22 に示したように、1545 例中 6 例が「血液量減少性ショック」、「交通事故」、「冠動脈閉塞/突然死」、「心膜炎」、「突然死 (心筋梗塞)」、「突然死」により死亡したが、イルベサルタンとの因果関係が否定できなかった症例は「突然死 (心筋梗塞)」の 1 例であった。

(2) その他の重篤な有害事象

国内の臨床試験において表 2.7.4.2-23 に示したように、イルベサルタンが投与された 959 例中 7 例に死亡を除く重篤な有害事象が発現した。そのうちイルベサルタンとの因果関係が否定できなかったものは「脳梗塞」、「高血圧性脳症」、「脳出血」の 3 例であった。また、「咬刺傷」と「腰部脊椎管狭窄」の 2 例ではイルベサルタンの投与を中止することなく試験が終了した。詳細は表 2.7.4.2-24 に示した。

海外の長期投与試験において死亡を含む重篤有害事象は 1545 例中 171 例 (11.1%) に発現したが、イルベサルタン単独投与時の発現率は 6.1% (94/1544 例) であった。イルベサルタンとの因果関係が否定できなかった死亡を含む重篤有害事象 (副作用) は、171 例中 11 例に 14 件発現した。内訳は「心筋梗塞」4 件、「狭心症」及び「失神」の各 2 件、「心臓の侵襲的処置」、「深部静脈血栓症」、「皮膚悪性腫瘍」、「胸痛」、「生殖器悪性腫瘍」及び「泌尿器悪性腫瘍」の各 1 件であった。そのうちイルベサルタン単独投与時には 5 例に 8 件発現し、内訳は「心筋梗塞」2

件、「狭心症」、「心臓の侵襲的処置」、「深部静脈血栓症」、「皮膚悪性腫瘍」、「生殖器悪性腫瘍」及び「泌尿器悪性腫瘍」の各 1 件であった。詳細は 2.7.6.6.12 項の表 2.7.6.6.12-14～表 2.7.6.6.12-15 に示した。

2.5.5.8 有害事象の予防、軽減、管理方法

前述したように、イルベサルタンは安全性の高い薬剤であることが確認されているものの、薬理学的特性や非臨床・臨床試験成績、既承認 ARB の使用上の注意を参考として、以下の集団にイルベサルタンを投与する場合の有害事象の予防、軽減、管理方法について考察した。なお、腎障害、肝障害、高齢者に対する用法・用量についての考察は 2.7.3.4.5 項に示した。

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

国内臨床試験での投与経験はないが、既承認の ARB 同様、イルベサルタンの投与により、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させる恐れがあるため、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(2) 高カリウム血症の患者

国内臨床試験で血清カリウム異常変動例は 16 例あり、そのうち増加例は表 2.7.4.7-16 に示した 12 例であった。また、「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号安全課長通知)における重篤度分類のグレード 3 (6.0 mEq/L) 以上に該当する増加例は 12 例中 1 例あったが、イルベサルタンの投与終了により速やかに正常範囲内に回復した。しかし、カリウムの尿中排泄を抑制する ARB の薬理学的特性から、血清カリウム値の高い症例にイルベサルタンを投与する場合には、既承認の ARB 同様注意する必要があると考え、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(3) 重篤な腎機能障害のある患者

透析患者を含む腎機能障害患者にイルベサルタンを反復経口投与しても、イルベサルタンが血漿中へ著しく蓄積する傾向はみられず、腎機能障害を合併する高血圧症患者に投与しても表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-37 に示したように、有害事象の発現率が高くなることはなかった。したがって、腎機能障害患者でイルベサルタンの投与量を調整する必要はないが、重篤な腎機能障害患者では過度の降圧により腎機能が悪化する恐れがあるため、重篤な腎機能障害のある患者にイルベサルタンを投与する場合には、既承認の ARB 同様注意する必要があると考え、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者

2.5.3.2.4 項に示したとおり、軽・中等度肝硬変患者にイルベサルタンを投与しても蓄積傾向

は認められず、また、国内臨床試験では重篤な肝機能障害患者を除外しているものの、肝機能障害を合併する患者における有害事象発現率は、表 2.7.4.2-17 に示したように安全性評価全例での発現率と差がなかった。したがって、肝機能障害患者でもイルベサルタンの投与量を調節する必要はないと判断した。しかしながら、重症肝硬変患者、胆汁うっ滞のある患者に投与した後の薬物動態は検討されておらず、イルベサルタンの主排泄経路は胆汁經由糞中排泄と考えられるため、肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者にイルベサルタンを投与する場合には、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(5) 脳血管障害のある患者

国内臨床試験での投与経験はないが、既承認の ARB 同様、イルベサルタンの投与により脳血管障害のある患者では、過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがあるため、脳血管障害のある患者にイルベサルタンを投与する場合には、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(6) 高齢者

国内臨床試験では、高齢の高血圧症患者における副作用発現率は非高齢者における発現率と差がなく、高齢者でもイルベサルタンの用量を調節する必要はないと判断した。しかしながら、2.5.3.2 項に示したように、高齢者は非高齢者と比べて有意差はないものの AUC が若干高くなること、75 歳以上の後期高齢者に対する投与経験が少ないこと、一般に高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性のあることから、高齢者にイルベサルタンを投与する場合には、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(7) 血液透析中、利尿降圧剤投与中及び嚴重な減塩療法中の患者

国内臨床試験での投与経験はないが、既承認の ARB 同様、血液透析中、利尿降圧剤投与中及び嚴重な減塩療法中の患者ではイルベサルタンの投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす恐れがあるため、これらの患者にイルベサルタンを投与する場合には、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項にこれらの患者に対する注意事項を記載して注意喚起し、有害事象の予防、軽減を図ることとした。

(8) 妊婦、産婦、授乳婦等

ラット受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5-01) で、イルベサルタン 50 mg/kg/日の投与で胎児に腎乳頭欠損や腎盂拡張等の腎の異常並びに尿管水腫の発現率の増加及び出生児の哺育期に体重増加抑制、180 mg/kg/日の投与で胎児に皮下水腫の発現率の増加が認められた[2.6.6.6.1 項参照]。また、哺乳中ラットにおける乳汁移行性の試験 (添付資料 4.2.2.2-01) で、イルベサルタン 10 mg/kg の投与で乳汁中への移行が観察された[2.6.4.6.3 項参照]。

したがって、国内で実施した臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を除外すると共に、これらの患者ではイルベサルタンの投与は「禁忌」とし、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることにより有害事象の予防、軽減を図ることとした。