

再審査報告書

平成 22 年 8 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① デジオバン錠 20mg ② デジオバン錠 40mg ③ デジオバン錠 80mg ④ デジオバン錠 160mg
有効成分名	バルサルタン
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
承認の 効能・効果	高血圧症
承認の 用法・用量	通常、成人にはバルサルタンとして 40~80mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1 日 160mg まで増量できる。
承認年月日	①②③ 平成 12 年 9 月 22 日 ④ 平成 16 年 7 月 14 日
再審査期間	①②③ 6 年 ④ 平成 16 年 7 月 14 日から平成 18 年 9 月 21 日まで

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、デジオバン錠 20mg、同錠 40mg 及び同錠 80mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下における、未知の副作用（特に重要な副作用について）、副作用の発現状況（発現頻度、種類、程度等）、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因、並びに重点調査事項を把握することを目的として、調査予定症例数 5,000 例とし、平成 12 年 12 月から平成 15 年 11 月まで中央登録方式により実施され、国内 1,246 施設より 8,174 例が収集された。

特定使用成績調査として、①長期使用に関する調査（実施期間：平成 13 年 12 月～平成 16 年 11 月、調査予定症例数：300 例、方法：中央登録方式、以下同順）、②長期イベント調査（平成 14 年 10 月～平成 19 年 9 月、20,000 例、中央登録方式）及び③グローバルコンプライアンス調査（平成 18 年 4 月～平成 19 年 12 月、世界 45,000 例、国内 6,000 例、中央登録方式）が実施され、それぞれ①686 例（国内 216 施設）、②29,059 例（国内 2,825 施設）及び③11,102 例（国内 1,763 施設）が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 使用成績調査について

2-1. 安全性

収集された 8,174 例のうち、登録規定期間違反症例 646 例、初回投薬以降不来院症例 260 例、未服薬症例 29 例、投薬開始契約期間外症例 23 例、未投与症例及び有害事象の有無不明症例各 6 例、契約例数超過症例 3 例及び未登録症例 2 例（除外理由の重複あり）の計 916 例が除外され、7,258 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 7.6%（550/7,258 例、835 件）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験等、全 14 試験の合計）における副作用発現率 21.6%（120/556 例）より高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査 3.6%（260 例、内訳：血中尿酸増加 39 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」という。）増加 37 件、血中尿素増加 34 件、血中クレアチニン（以下、「Cr」という。）増加 32 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 31 件、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」という。）増加 30 件等）、神経系障害 1.4%（100 例、内訳：浮動性めまい 47 件、頭痛 26 件等）であり、上記以外で発現件数の多か

った副作用は、貧血 34 件であった。なお、安全性集計対象除外症例 916 例のうち、副作用判定が可能な 646 例での副作用発現率は 6.0% (39/646 例、53 件) であり、未知の副作用として口内炎及び白血球数増加各 2 件、心肺停止、心筋梗塞、胃潰瘍、メレナ及び異物感各 1 件が認められ、このうち胃潰瘍、メレナ、心肺停止及び心筋梗塞は、重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、使用理由（本態性高血圧症（軽症～中等症）、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症、高血圧症（その他）、その他）、入院・外来区分、罹病期間、重症度（WHO/ISH 病期分類）、合併症の有無及び種類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1 日投与量（最終時）、使用期間、併用薬の有無及び種類、並びにアレルギー歴の有無が検討された。その結果、使用理由、入院・外来区分、罹病期間、重症度、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1 日投与量（最終時）、使用期間及び併用薬の有無及び種類により副作用発現率に有意差が認められた。また、安全性に対して影響の大きい要因を把握するためロジスティック回帰による変数選択（変数取り込み基準 $\alpha=0.2$ ）が行われ、高齢者・非高齢者、入院・外来区分、腎機能障害の有無、1 日投与量（最終時）、使用期間、併用薬の有無及び β 遮断剤の有無が選択された。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

使用理由別の副作用発現率は、本態性高血圧症（軽症～中等症）の患者 7.0% (403/5,794 例) 及び重症高血圧症の患者 8.1% (84/1,032 例) と比べて、腎障害を伴う高血圧症の患者 14.7% (61/414 例) が高く、腎機能障害の影響によるものと考えられた。入院・外来区分別の副作用発現率は、外来 7.4% (504/6,844 例)、入院 10.9% (16/147 例) 及び入院→外来 7.5% (17/226 例) と比べて、外来→入院 32.5% (13/40 例) が高く、7/13 例は、副作用（脳梗塞 2 件、一過性脳虚血発作、片麻痺、感覚鈍麻、腎機能障害、意識消失各 1 件）の治療のために入院した。罹病期間については、罹病期間が長いほど副作用発現率が高い傾向であった。重症度については、重症度が高いほど副作用発現率が高い傾向であった。重症度が高くなるほど、腎機能障害「有」の患者の割合が高くなっており、腎機能障害の有無の影響を調整して解析したところ重症度の影響は認められなかった。合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「無」の患者 5.9% (141/2,386 例) と比べて合併症「有」の患者 8.4% (409/4,872 例) が高かった。1 日投与量（最終時）については、用量が低いほど副作用発現率が高い傾向にあり、使用期間については、使用期間が短いほど副作用発現率が高い傾向にあった。1 日投与量が高い患者に比べて低い患者で使用期間の短い症例が多く見られ、また、使用期間毎の投与中止に至った副作用発現件数を確認したところ、本剤投与中止に至った副作用発現件数の割合が、使用期間 30 日までの患者で高いことがわかった。使用期間が短い時点で副作用発現による投与中止に至った症例が多かったことが、1 日投与量が低い患者及び使用期間の短い患者で副作用発現率が高かったことに影響していると推測された。併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「無」の患者 5.4% (109/2,011 例) と比べて併用薬「有」の患者 8.4% (441/5,247 例) が高かった。併用薬の種類別の副作用発現率は、 β 遮断剤「無」の患者 7.3% (496/6,761 例) と比べて β 遮断剤「有」の患者 10.9% (54/497 例) が高く、また、消化性潰瘍用剤「無」の患者 7.1% (457/6,405 例) と比べて消化性潰瘍用剤「有」の患者 10.9% (93/853 例) が高かった。併用薬剤数別の副作用発現率を検討したところ、併用薬剤が多いと副作用発現率が高くなる傾向が認められ、併用薬剤数が多いほど β 遮断剤「有」の患者及び消化性潰瘍用剤「有」の患者の割合が高くなっていった。多剤併用をせざるをえないような患者の状態等が、副作用の発現率が高まることに影響を与えている可能性が推測された（高齢者・非高齢者、腎機能障害の有無及び肝機能障害の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」、「2-4 重点調査項目」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において特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

2-2. 有効性

安全性集計対象症例 7,258 例のうち、効果判定不能症例 505 例及び使用理由が不明又は未記載であった症例 4 例（除外理由の重複あり）の計 507 例が除外され、6,751 例が有効

性集計対象症例とされた。効果判定は、血圧のコントロール状況の程度について、医師により「良好、ほぼ良好、不良、判定不能」の3段階4区分で行われ、コントロール「良好」は52.2% (3,523/6,751例)、「ほぼ良好」を含めると87.1% (5,881/6,751例)であった。承認時までの試験(後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験等、11試験)における降圧効果及び有用度は効果判断基準の詳細が異なること等から使用成績調査の成績と直接比較することはできないものの、「高血圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(1989)に従って4段階5区分に有効性が評価された第Ⅲ相試験においては、「下降」であった割合は、73.0% (111/152例)、「下降傾向」であった症例の割合は8.6% (13/152例)であり、使用成績調査の結果に差があるとは考えられなかったと申請者は説明した。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性に影響を及ぼす要因として検討された各要因及び本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無が検討され、年齢、使用理由、罹病期間、重症度、合併症の有無及び種類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1回投与量(最終時)、使用期間、併用薬の有無及び種類、並びに本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無により効果判定毎の症例の割合に有意差が認められた。また、有効性に対して影響の大きい要因を把握するため、「良好」+「ほぼ良好」と「不良」との2群でのロジスティック回帰による変数選択(変数取り込み基準 $\alpha=0.2$)が行われた結果、高齢者・非高齢者、受診区分、罹病期間、1日投与量(最終時)、使用期間、併用薬の有無、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(以下、「ACE阻害薬」という。)の有無、カルシウム拮抗薬の有無、 α 遮断剤の有無、消化性潰瘍用剤の有無及び糖尿病用剤の有無が有効性に対して影響の大きい要因として選択された。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢については、高齢になるほど「良好」の症例の割合が低下する等の特異的な傾向は見られなかった。使用理由別の有効性は、本態性高血圧症(軽症～中等症)患者の「良好」の割合53.5% (2,891/5,404例)と比べて重症高血圧症患者の「良好」の割合47.6% (454/953例)及び腎障害を伴う高血圧症患者の「良好」の割合45.4% (173/381例)が低かった。これらの患者では基礎疾患の影響もあり、難治性の症例が含まれていたことによると考えられる。罹病期間別の有効性については、初めて診断の患者の「良好」の割合は58.6% (1,157/1,976例)、5年未満の患者では51.0% (752/1,475例)、5年以上の患者では48.5% (849/1,749例)であり、罹病期間の長い患者で「良好」の割合が低かった。これは、罹病期間が長いほど、難治性の症例割合が多くなったためと考えられる。重症度別の有効性は、重症の患者で「良好」の割合が低く、重症度が高いほど、臓器への影響が認められ治療抵抗性を示す症例の割合が多くなったためと考えられる。合併症の有無別の有効性は、合併症「無」の患者の「良好」の割合55.3% (1,223/2,211例)と比べて合併症「有」の患者の「良好」の割合50.7% (2,300/4,540例)が低かった。また、合併症の種類別では脂質代謝障害「有」の患者及び糖尿病「有」の患者における「良好」の割合が低かった。合併症「有」の患者では、合併症「無」の患者に比べ罹病期間が5年以上である患者の割合が高く、罹病期間の影響を受けていると考える。1日投与量別の有効性は、1日投与量が高い患者で「良好」の割合が低く、血圧コントロールが不十分のため増量したが、それでもコントロールされなかった症例が多かったためと考えられる。使用期間別の有効性は、使用期間が短い患者で「良好」の割合が低く、コントロール不十分のため、あるいは副作用発現のため早期に他剤に変更された症例が多かったためと考えられる。併用薬の有無別の有効性については、併用薬「無」の患者の「良好」の割合58.5% (1,062/1,816例)と比べて併用薬「有」の患者の「良好」の割合49.9% (2,461/4,935例)が低かった。また、併用薬の種類別では利尿剤、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、 α 遮断剤、 β 遮断剤、消化性潰瘍用剤及び糖尿病用剤「有」の患者における「良好」の割合が低かった。降圧薬の併用を要する患者では、治療抵抗性を示す患者が多くなり、その結果血圧をコントロールできた症例の割合が減少したと考えられる。本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無別の有効性は、「無」の患者の「良好」の割合56.3% (1,692/3,006例)と比べて「有」の患者の「良好」の割合48.9% (1,786/3,649例)が低かった。治療歴があり、罹病期間が長いほど治療抵抗性を示す患者が多くなり、その結果血圧をコントロールできた症例の割合が減少したと考えられる(腎機能障害の有無、肝機能障害の有無及び高齢者・非高齢者については、「2-3

特別な背景を有する患者」の項において後述)。

安全性集計対象症例 7,258 例に、有害事象の有無不明症例 6 例を加えた集計対象症例 7,264 例から、使用理由が不明であった 4 例及び使用理由が「高血圧症(その他)」であった 1 例の計 5 例を除いた 7,259 例に対し、投与開始時(投与開始日以前の 2 週間以内)、投与開始 4 週後、8 週後及び 12 週後(それぞれ前後 2 週間以内)に血圧値の測定があった症例を対象に、血圧値の推移が検討された。

投与開始時、投与開始 4 週後、8 週後及び 12 週後の収縮期血圧/拡張期血圧は、 $164.7\pm 19.19/92.0\pm 12.84$ mmHg(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 $146.5\pm 16.74/83.2\pm 11.24$ mmHg、 $143.8\pm 16.12/81.7\pm 10.68$ mmHg 及び $142.2\pm 15.91/80.8\pm 10.42$ mmHg であり、投与 12 週後の血圧値(4,514 例)は、投与前に比べいずれも有意に下降していた。高血圧症に対する前治療がなく、本剤のみの単独治療例での投与開始時及び投与 12 週後の血圧(1,628 例)は $168.9\pm 16.25/95.5\pm 11.02$ 及び $141.3\pm 14.66/81.8\pm 9.52$ mmHg といずれも投与前に比べ有意に下降していた。投与開始時から 12 週後まで降圧薬が併用され、投与開始時及び 12 週後に血圧値が測定されていた症例での投与開始前及び 12 週後の血圧は $178.0\pm 20.2/100.9\pm 13.4$ 及び $143.5\pm 17.0/82.9\pm 11.1$ mmHg であった。併用された主な降圧薬は、アムロジピンベシル酸塩 38.9% (129 例)、ニフェジピン 13.0% (43 例)、ドキサゾシンメシル酸塩 6.9% (23 例)、ベニジピン塩酸塩 6.6% (22 例)、トリクロルメチアジド 4.8% (16 例)、シルニジピン 4.5% (15 例) 等であった。

機構は、以上の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例のうち、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及び肝機能障害を有する患者)の安全性及び有効性について検討された。

なお、使用成績調査において、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者(65歳以上)：安全性集計対象症例として 3,932 例が収集され、副作用発現率は 7.2% (284/3,932 例)であり、非高齢者での 8.0% (266/3,326 例)との間に有意差は認められなかった。非高齢者で認められず高齢者のみで認められた主な副作用は、咳嗽 8 件、感覚減退 4 件であった。また、高齢者のみで認められた主な未知の副作用は、リンパ球数増加 3 件、片麻痺、喘息及び胃潰瘍各 2 件であった。また、高齢者のみで認められた未知の副作用のうち重篤であった副作用は、片麻痺 2 件、喘息、汎血球減少症、十二指腸潰瘍及び皮膚病変各 1 件であった。高齢者のみに 2 例以上認められた未知の副作用であるリンパ球数増加、片麻痺、喘息、胃潰瘍については、合併症の影響が考えられた症例、担当医により臨床的に問題なしと判断された症例等であること、及び高齢者への投与は慎重投与とされていることから、新たな対応は必要ないと申請者は説明した。一方、有効性集計対象症例として 3,684 例が収集され、「良好」の割合は 53.4% (1,967/3,684 例)であり、非高齢者での「良好」の割合 50.7% (1,556/3,067 例)より低くなることはなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性集計対象症例として 621 例が収集され、副作用発現率は 13.7% (85/621 例)であり、腎機能障害「無」の患者での 7.0% (465/6,637 例)との間に有意差が認められた。腎機能障害「有」の患者では、貧血、高カリウム血症、高尿酸血症、腎機能障害、血中 Cr 増加、血中カリウム増加、血中尿素増加、血中尿酸増加の腎機能に関連する副作用の発現頻度が腎機能障害「無」の患者より高かった。なお、使用上の注意の「慎重投与」の項に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並びに重篤な腎機能障害のある患者に慎重に投与するよう記載されており、注意が喚起されている。一方、有効性集計対象症例として 573 例が収集され、「良好」の割合は 45.9% (263/573 例)であり、腎機能障害「無」の患者の「良好」の割合 52.8% (3,260/6,178 例)と比較し、有意に低かった。罹病期間の影響で調整すると、腎機能障害の有無の影響は認められなくなることから、腎機能障害「有」の患者は腎機能障害「無」の患者に比べ罹病期間の長い患者の割合が高く、罹病期間の影響を受けていると考えたと申請者は説明した。

肝機能障害を有する患者：安全性集計対象症例として 705 例が収集され、副作用発現率

は 9.8% (69/705 例) であり、肝機能障害「無」の患者での 7.3% (481/6,553 例) との間に有意差が認められた。肝機能障害「有」の患者では、肝機能異常、ALT 増加、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、 γ -GTP 増加、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」という。) 増加の肝機能に関連する副作用の発現頻度が肝機能障害「無」の患者より高かった。なお、使用上の注意の「慎重投与」の項に肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者に慎重に投与するよう記載されており、注意が喚起されている。一方、有効性集計対象症例として 654 例が収集され、「良好」の割合は 45.7% (299/654 例) であり、肝機能障害「無」の患者の「良好」の割合 52.9% (3,224/6,097 例) と比較し、有意に低かった。これについて申請者は、肝機能障害の有無そのものが有効性に影響を及ぼしている可能性は否定できないものの、肝機能障害を有する患者での血圧コントロール状況は、コントロール「良好」又はコントロール「ほぼ良好」であった症例の割合が 84.1% (251/654 例) であったことから、特段の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、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及び肝機能障害を有する患者) における安全性及び有効性について、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

2-4. 重点調査事項

本剤の本邦における臨床試験において、高齢者での好酸球数増加、肝機能関連の AST、ALT、ALP、LDH 及びビリルビン値の上昇、腎機能関連の尿素窒素、血清 Cr、血中尿酸値の上昇、並びに外国で肝炎及び腎不全が認められたことにより、好酸球、肝機能及び腎機能に対する安全性が重点調査事項とされた。

好酸球数増加は 12 例 (0.2%、12/7,258 例) に認められ非高齢者では 5 例 (0.2%、5/3,326 例)、高齢者では 7 例 (0.2%、7/3,932 例) であり、その発現頻度は同様であった。また、どの症例も副作用の程度は軽微であった。

腎機能に関連する副作用の発現率は 1.6% (119/7,258 例) であった。腎機能に関連する主な副作用は、血中尿酸増加 39 件、血中尿素増加 34 件、血中 Cr 増加 32 件及び腎機能障害 13 件であった。未知の副作用は膀胱痛、血中クレアチニン減少、血中尿酸減少及び尿量減少各 1 件であったが、いずれも軽微であった。本剤投与前後の血中尿素、血中クレアチニン、血中尿酸の腎機能検査値についてもいずれも増加が認められたが、その変動幅は小さかった。腎機能に関連する副作用の発現に患者背景要因の影響が認められるか検討された結果、腎機能障害の有無、併用薬の有無、利尿剤の有無、ACE 阻害剤の有無及び β 遮断剤の有無については影響を否定できなかった。利尿剤や ACE 阻害剤は腎機能障害例で腎機能を悪化させることが知られている。 β 遮断剤併用例で発現した腎機能に関連する副作用 7 件のうち、転帰未回復の重篤な腎機能障害が 1 件認められた以外はいずれも非重篤であった (腎機能障害の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において前述)。

肝機能に関連する副作用の発現率は 1.9% (137/7,258 例) であった。肝機能に関連する主な副作用は、 γ -GTP 増加 37 件、ALT 増加 31 件、血中 LDH 増加 30 件、AST 増加 24 件、肝機能異常 19 件、肝障害 10 件及び黄疸 1 件であった。未知の副作用は γ -GTP 減少、ロイシンアミノペプチダーゼ上昇各 1 件であったが、いずれも軽微であった。また、本剤投与前後の AST、ALT、 γ -GTP、血中アルカリホスファターゼ、血中尿酸脱水素酵素、血中ビリルビンの肝機能検査値については、ALT のみ増加が認められたが、その変動幅は小さかった。肝機能に関連する副作用の発現に患者背景要因の影響が認められるか検討された結果、肝機能障害の有無、併用薬 β 遮断剤の有無については影響を否定できなかった。 β 遮断剤併用例で発現した肝機能に関連する副作用はいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快 9 件、未回復 14 件及び不明 4 件であった (肝機能障害の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において前述)。

以上より、機構は、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査について

3-1. 長期使用に関する調査

本調査は、使用実態下における長期使用例（使用期間1年以上、1年6ヵ月を目標とする）を対象に実施された。

1) 安全性

収集された686例のうち、登録規定期間違反症例31例、初回投薬以降不来院症例14例、投薬開始登録期間外症例3例、投薬開始契約期間外症例2例及び未服薬症例1例（除外理由の重複あり）の計46例が除外され、640例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は12.3%（79/640例、140件）であり、承認時までの長期投与試験（52週）における副作用発現率20.2%（21/104例）より高くなかった。また、長期使用に関する調査において、1年以内に発現した副作用の発現率は8.4%（54/640例）であり、使用成績調査における副作用発現率7.6%（550/7,258例）と同程度であった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、臨床検査6.4%（41例、内訳：血中LDH増加9件、ALT増加及び血中Cr増加各6件、血中カリウム増加及び血中尿酸増加各5件等）、代謝及び栄養障害2.2%（14例、内訳：高カリウム血症6件等）、神経系障害1.6%（10例、内訳：浮動性めまい5件等）であった。なお、安全性集計対象除外症例46例中、4例6件の副作用が認められ、重篤なものは失神1件、また、未知の副作用は息詰まり1件であった。

本調査における副作用発現件数140件のうち、発現時期が投与開始後1年以上のものは49件であった。また、副作用発現時期が本剤投与開始1年以下の副作用の発現率は8.4%（54/640例）、本剤使用期間が1年以上の症例において、本剤投与開始後1年を超えて発現した副作用の発現率は6.3%（30/476例）であり、有意差は認められず、1年超の使用で副作用発現件数が増加する傾向は認められなかった。また、長期使用により特異的に発現する副作用も認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、使用理由、入院・外来区分、罹病期間、重症度（WHO/ISH病期分類）、合併症の有無及び種類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1日投与量（最終時）、使用期間、併用薬の有無及び種類、並びにアレルギー歴の有無が検討された結果、併用薬の有無で副作用発現率に有意差が認められた。併用薬の有無については、使用成績調査においても副作用発現率に影響を及ぼす因子として認められた項目である。

重点調査事項として、好酸球、腎機能及び肝機能に対する安全性が設定され、検討が行われた。腎機能に関連した検査値である血中尿酸が、投与前に比べ投与後に有意に増加したが、血中尿酸の推移は投与前 $5.49 \pm 0.13 \text{mg/dL}$ 、投与後 $5.74 \pm 0.13 \text{mg/dL}$ （124例）であった。その他の腎機能検査値、肝機能検査値及び好酸球数は、投与前後で有意な増加は認められなかった。

機構は、以上の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

2) 有効性

安全性集計対象症例640例のうち、投与期間1年未満の症例160例及び効果判定不能症例56例（除外理由の重複あり）の計166例が除外され、474例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、血圧のコントロール状況の程度について、医師により「良好、ほぼ良好、不良、判定不能」の3段階4区分で評価され、「良好」であった症例の割合は51.1%（242/474例）、「ほぼ良好」を含めた割合89.0%（422/474例）であり、使用成績調査と同様であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、使用理由、入院・外来区分、罹病期間、重症度、合併症の有無及び種類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、1日投与量（最終時）、併用薬の有無及び種類、アレルギー歴の有無及び本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無が検討され、性別、罹病期間、合併症の有無、併用薬の有無及び本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無により効果判定毎の症例の割合に有意差が認められた。

また、有効性に対して影響の大きい要因を把握するため「良好」+「ほぼ良好」と「不良」の2群でのロジスティック回帰による変数選択（変数取り込み基準 $\alpha=0.2$ ）が行われ、性別、脳血管疾患の有無、糖尿病の有無、併用薬の有無、カルシウム拮抗薬の有無が選択された。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

性別の有効性は、女性患者の「良好」の割合 57.0%（131/230 例）と比べて男性患者の「良好」の割合 45.5%（111/244 例）が低かった。罹病期間別の有効性は、罹病期間の長い患者で「良好」であった症例の割合が低かった。罹病期間が長いほど、併用薬「有」の症例の割合が高く、併用薬の影響を受けていると考えられる。合併症の有無別の有効性は、合併症「無」の患者の「良好」の割合 62.8%（93/148 例）に比較して合併症「有」の患者の「良好」の割合 45.7%（149/326 例）が低く、合併症の種類別では虚血性心疾患及び糖尿病「有」の患者における「良好」であった症例の割合が低かった。併用薬の有無別の有効性は、併用薬「無」の患者の「良好」の割合 77.8%（77/99 例）と比べて併用薬「有」の患者の「良好」の割合 44.0%（165/375 例）が低かった。併用薬の種類別では ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬、 α 遮断剤、 $\alpha\beta$ 遮断剤並びに糖尿病用剤「有」の患者における「良好」の割合が低かった。これら降圧薬が併用されていた患者では、治療抵抗性の難治例が含まれていることで差が認められたものと考えられる。本剤投与開始直前の高血圧治療薬の有無別の有効性は、「無」の患者の「良好」の割合 58.4%（129/221 例）と比べて「有」の患者の「良好」の割合 44.8%（112/250 例）が低かった。本剤投与開始直前に高血圧治療薬が投与されていた患者に、本剤投与期間中に併用薬が投与されていた患者が多かった。

集計対象症例 640 例のうち、投与開始時（319 例）、投与開始 3 ヶ月後（301 例）、6 ヶ月後（280 例）、12 ヶ月後（279 例）及び 18 ヶ月後（255 例）に血圧値の測定があった症例を対象に血圧値の推移が検討された。

投与開始時及び 18 ヶ月後の収縮期血圧/拡張期血圧は $163.7\pm 18.52/91.0\pm 11.66\text{mmHg}$ （平均値 \pm 標準偏差）及び $139.2\pm 14.62/78.5\pm 9.88\text{mmHg}$ であり、いずれも投与前と比較し有意に下降していた。以上より、使用成績調査での観察期間である 12 週間（3 ヶ月間）以降においても血圧は穏やかに下降していることが確認された。

以上より、機構は、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

3-2. 長期イベント調査

本調査は、使用実態下における本剤の 3 年間の長期降圧治療における、有害事象発現状況及び脳・心血管系イベントの発現状況を把握する目的で実施された。

収集された 29,059 例のうち、初回投薬以降不来院症例 565 例、有害事象の有無不明症例 28 例、登録前投与症例及び投薬開始契約期間外症例各 17 例、未登録症例 4 例、契約例数超過症例 3 例、重複症例及び期間外登録票受領症例各 2 例並びに未投与症例 1 例の計 639 例が除外され、28,420 例が安全性集計対象症例とされた。また、安全性集計対象症例 28,420 例中 11,988 例（42.1%）が調査期間の 3 年に満たず中止、脱落し、16,151 例（56.8%）が満了した。なお、主な中止理由は「通院途中より来院せず」50.1%（6,010/11,988 例）、「有害事象の発現」15.1%（1,807/11,988 例）、「降圧効果不十分」11.0%（1,314/11,988 例）、「その他」26.8%（3,217/11,988 例）、不明 37.1%（4,450/11,988 例）であった。

1) 安全性

安全性集計対象症例 28,420 例中の副作用発現率は 6.8%（1,925/28,420 例、2,497 件）であった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、神経系障害 1.8%（505 例、内訳：浮動性めまい 203 件、頭痛 78 件、血栓性脳卒中 40 件、体位性めまい 35 件等）、臨床検査 1.0%（291 例、内訳：血圧低下 187 件等）、胃腸障害 0.8%（218 例、内訳：悪心 44 件等）、心臓障害 0.7%（210 例、内訳：動悸 34 件等）、全身障害及び投与局所様態 0.6%（178 例、内訳：異常感 34 件、倦怠感 31 件、末梢性浮腫 30 件等）、代謝及び栄養障害 0.6%（174 例、内訳：高カリウム血症 71 件、高グリセリド血症 40 件等）、血管障害 0.5%（144 例、内訳：低血圧 81 件等）であった。上記以外で発現件数の多かった副作用は、咳嗽 67 件であった。なお、安全性集計対象除外症例 639 例のうち、10 例 13 件の副作用が認めら

れ、重篤なものは脳出血、完全房室ブロック及び心筋梗塞各 1 件であった。また、本調査中に発現し、医師又は申請者が重篤と判断した有害事象の発現率は、8.8% (2,500/28,420 例) であった。主な器官別大分類別の有害事象の発現率及びその内訳は、心臓障害 2.0% (568 例、内訳：心不全 136 件、狭心症 115 件、心筋梗塞 66 件、急性心筋梗塞 65 件、不安定狭心症 47 件、うっ血性心不全 35 件、心房細動 33 件等)、神経系障害 2.0% (557 例、内訳：血栓性脳出血 153 件、脳出血 76 件、脳梗塞 65 件、塞栓性脳梗塞 45 件等)、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) 1.7% (492 例、内訳：胃癌 77 件、肺の悪性新生物 74 件、大腸癌 35 件、肝の悪性新生物 28 件、膵癌 27 件、前立腺癌 26 件等)、感染症及び寄生虫症 0.8% (223 例、内訳：肺炎 119 件等) であった。

2) 有効性

安全性集計対象症例 28,420 例のうち、有効性評価不能症例 2,795 例、適応外使用症例 115 例 (糖尿病性腎症、ネフローゼ症候群、腎疾患あるいはその予防に用いられた症例 43 例、心不全、心筋梗塞、心疾患あるいはその予防に用いられた症例 39 例、心・腎等の臓器保護に用いられた症例 5 例、使用理由が不明の症例 18 例及び他剤から変更された症例等 10 例) 計 2,910 例が除外され、25,510 例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、血圧のコントロール状況について医師により「良好、ほぼ良好、不良、判定不能」の 3 段階 4 区分に評価され、「良好」と評価された症例の割合は 52.2% (13,304/25,510 例)、「良好」又は「ほぼ良好」と評価された症例の割合は 84.7% (21,607/25,510 例) であった。

有効性集計対象症例 25,510 例のうち、血圧初期値が測定されており、また途中段階いずれかの時点での血圧値が測定された症例 25,343 例について、登録時と各調査時期の血圧平均値及び脈拍数平均値の推移が検討された。その結果、投与前 (25,343 例)、投与後 6 ヶ月 (19,701 例)、投与後 36 ヶ月 (10,408 例) の収縮期血圧/拡張期血圧は、 $161.0 \pm 0.12 / 90.2 \pm 0.08 \text{ mmHg}$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 $140.4 \pm 0.12 / 79.9 \pm 0.08 \text{ mmHg}$ 、投与後 36 ヶ月 $135.9 \pm 0.13 / 77.1 \pm 0.10 \text{ mmHg}$ であり、投与後 6 ヶ月から 36 ヶ月のいずれの時期においても投与開始時に比較して有意な低下が認められた。

3) 脳血管系及び心血管系イベントの発現状況

脳血管系及び心血管系イベントは、担当医師により調査票有害事象欄に記載されたもの及び欄外記載を企業採択したもののうち、実施要綱に記載した脳血管系イベント (脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作、くも膜下出血)、心血管系イベント (心筋梗塞、狭心症、無症候性心筋虚血、心不全) とされた。

脳血管系イベントは 566 例で発現し、発現したイベントは脳梗塞 372 例、一過性脳虚血発作 98 例、脳出血 81 例、くも膜下出血 22 例であり、心血管系イベントは 594 例で発現し、発現したイベントは狭心症 251 例、心不全 222 例、心筋梗塞 123 件、無症候性心筋虚血 23 件であった。申請者は、使用上の注意の改訂等の対応を要する新たな知見は得られなかったと説明した。

機構は、以上の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要となるような問題はないと判断した。

3-3. グローバルコンプライアンス調査

本調査は、本剤を用いた日常診療下において、1 種類又は複数種類のコンプライアンス向上ツールの使用が、患者のコンプライアンスと治療継続に対して、また、最終的に血圧コントロールに対して与える影響を把握することを目的として実施された。本調査は多国籍、多施設調査として、韓国、イタリア、ドイツ、トルコ、フランス、台湾等での実施が計画されたものの、各国の法令や保険制度によりプロトコルの変更が必要となったことから、結果をグローバルで合算することが不可能と判断されるに至った。よって、韓国、ドイツ、台湾及び本邦においては調査は実施されたものの、他の地域では調査は実施されていない。よって、国内のみの調査の結果を以下に報告する。なお、本調査においては調査に伴うコンプライアンス向上ツールとして、患者用啓発資料、家庭血圧計、飲み忘れ防止器の 3 種類のうち、1 種類又は複数種類が患者により選択され、本剤投与後 6 ヶ月の時

点でツールは変更可能とされた。また、観察期間は1年間とされた。

収集された11,102例のうち、18歳未満であった症例45例、契約期間外等の理由により登録が認められなかった症例及び患者背景票のみ回収された症例各35例、患者背景票が未回収であった症例28例の計75例（除外理由の重複あり）が除外され、11,027例が安全性評価対象症例及び有効性評価対象症例とされた。また、安全性解析対象症例11,027例中2,061例（18.7%）が調査期間の1年に満たず中止、脱落し、8,614例（78.1%）が満了した。なお、主な中止理由は「追跡不能」54.3%（1,119/2,061例）、「患者の希望」19.1%（394/2,061例）であった。

本調査における安全性及び有効性に関する検討内容については以下の通りである。

1) 安全性

安全性集計対象症例11,027例中の副作用発現率は1.2%（137/11,027例、162件）であった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、神経系障害0.4%（44例、内訳：浮動性めまい19件、頭痛12件、体位性めまい8件等）、胃腸障害0.2%（24例、内訳：悪心9件等）、臨床検査0.1%（16例、内訳：血圧低下8件等）であった。

2) 有効性

有効性集計対象症例11,027例において、血圧の推移が検討された。投与開始前（10,799例）、投与後6ヵ月（9,998例）、投与後12ヵ月（8,954例）の拡張期血圧/収縮期血圧は、 $159.1 \pm 18.2/90.7 \pm 12.5$ mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）、投与後6ヵ月 $138.8 \pm 15.1/80.0 \pm 10.4$ mmHg、投与後12ヵ月 $136.4 \pm 14.1/78.7 \pm 9.9$ mmHgであった。

また、有効性集計対象症例11,027例において、患者コンプライアンス向上ツール別（A:患者用啓発資料、B:家庭血圧計、C:飲み忘れ防止器、A+B、A+C、B+C及びA+B+Cの7層）の本剤投与前及び投与後最終時の血圧値が比較され、各層の血圧正常化率が検討された。投与後12ヵ月の時点で「収縮期血圧140mmHg未満又は拡張期血圧90mmHg未満」であれば「達成」、達成していない場合は「未達」、投与開始前又は投与後最終時の血圧が測定されていない場合は「不明」と評価された。患者コンプライアンス向上ツール別の「達成」であった症例の割合は、A:74.9%（890/1,188例）、B:74.1%（2,216/2,990例）、C:72.0%（90/125例）、A+B:74.8%（1,841/2,462例）、A+C:76.4%（172/225例）、B+C:76.7%（178/232例）、A+B+C:71.3%（2,690/3,774例）であり、いずれも良好な結果であると申請者は説明した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は945例1,438件であった。主な器官別大分類別副作用は、神経系障害169例192件（17.9%）、臨床検査131例164件（13.9%）、心臓障害130例175件（13.8%）、肝胆道系障害116例124件（12.3%）、腎及び尿路障害が110例119件（11.6%）であった。このうち、未知・重篤な副作用は、476例664件であり、主な器官別大分類別の副作用は、心臓障害117例156件（心不全32件、心筋梗塞30件、狭心症24件、房室ブロック10件等）、神経系障害80例89件（脳梗塞23件、脳出血22件等）、全身障害及び投与局所様態46例49件（発熱14件、突然死12件等）、胃腸障害32例35件（胃潰瘍10件等）であり、上記以外で多かった未知・重篤な副作用は、多形紅斑10件であった。転帰は、回復又は軽快365件、未回復41件、後遺症あり18件、死亡94件、胎児死亡2件及び不明144件であった。転帰が死亡であった67例94件について、申請者は以下のように説明した。

転帰が死亡であった主な副作用は、突然死12件、死亡8件、心肺停止（心停止を含む）及び心筋梗塞7件、心不全（うっ血性心不全及び急性心不全を含む）6件、脳梗塞（塞栓性脳梗塞を含む）4件、脳出血、播種性血管内凝固及び多臓器不全各3件であったが、原疾患を含む基礎疾患の影響が考えられる症例、死亡疾患の続発症と考えられた症例、情報不足により評価が困難であった症例等であった。また、既知・重篤な副作用は583例774件であり、発現した主な副作用は高カリウム血症47件、肝障害46件、肝機能異常38件、間質性肺疾患32件、血圧低下31件であった。投与から発現までの期間に一定の傾向は見られなかった。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集された未知の副作用は重篤 480 例 673 件（再審査期間以降に機構に報告された副作用も含む）及び非重篤 1,201 例 1,426 件の計 1,625 例 2,099 件であった。申請者は、重篤な症例が 10 例以上もしくは非重篤な症例も含め累計で 15 例以上集積された未知の副作用について、今後の対応の必要性等について検討し、以下のように説明した。

一過性脳虚血発作が 28 例（重篤 16 例、非重篤 12 例）収集されたが、経過等からは他の要因も考えられ、本剤との因果関係は明確でないと考えた。脳梗塞が 23 例（重篤 22 例、非重篤 1 例）収集され、うち 14 例は高血圧症も含め、複数の脳梗塞発症の危険因子を有するハイリスク患者であった。脳出血が 21 例（重篤 21 例）収集され、詳細が不明なため因果関係評価が困難な症例、あるいは併用薬の関与や他の発症要因が考えられた症例等である。心不全が 44 例（重篤 31 例、非重篤 13 例）収集され、そのうち 17 例は詳細情報不明、あるいは他の要因が示唆された症例等であり、本剤との因果関係が明確ではないと考えられた。現在までに国内で集積されている症例の多くは、加齢及び基礎疾患の関与が高いと考えられる症例であり、本剤の薬理作用から本剤が心不全の発症・増悪に関与したとは考え難い。狭心症が 39 例（重篤 21 例、非重篤 18 例）収集され、うち 25 例は高血圧症も含め、複数の狭心症の危険因子を有するハイリスク患者であり、また、26 例が 65 歳以上の高齢者であった。ほとんどの症例で、加齢、喫煙及び基礎疾患の関与が高いと考えられ、本剤との関連性は明確でないと考える。心筋梗塞が 32 例（重篤 30 例、非重篤 2 例）収集され、21 例は高血圧症を含め複数の心筋梗塞発症の危険因子を有するハイリスク患者であった。また、高齢者が 22 例含まれており、加齢の影響も考えられた症例であった。房室ブロックが 13 例（重篤 10 例、非重篤 3 例）収集され、ほとんどの症例は、詳細が不明であり評価が困難な症例、併用被疑薬の関与も考えられる症例等、本剤との因果関係は明確ではなかった。胃潰瘍が 19 例（重篤 10 例、非重篤 9 例）収集され、本剤開始後に症状が発現し、本剤中止後に回復していることから、本剤が関与した可能性を否定できない重篤な症例が 2 例あった。他の 17 例については、胃潰瘍の既往があった症例、情報が不足しており評価が困難であった症例等、本剤との因果関係が明確でない症例であった。多形紅斑が 14 例（重篤 10 例、非重篤 4 例）収集され、そのうち 7 例は併用被疑薬と同時かほぼ同時に本剤を中止した後に回復した症例、本剤中止後に発症もしくは悪化している症例等、本剤との因果関係が明確ではないと考えられた。時間的経過から本剤との関連を否定できない症例が 7 例あったが、これらのうち 5 例は臨床経過より多形紅斑と判断することが困難な症例であった。横紋筋融解が 18 例（重篤 15 例、非重篤 3 例）収集されているものの、筋症状又はクレアチンキナーゼ値上昇のみ認められた症例、臨床経過の詳細不明な症例等、横紋筋融解症とは判定し難い症例が 12 例含まれていた。発熱が 28 例（重篤 15 例、非重篤 13 例）収集されたが、そのうち 27 例は他の疾患の随伴症状と考えられる症例、詳細情報不明症例等、本剤との因果関係が明確でないと考えられた。突然死が 13 例（重篤 13 例）収集され、1 例は死因として心筋梗塞の疑いが報告されているものの、その他の 12 例の死因は不明であった。その他、未知の副作用として、期外収縮 32 例、高脂血症 23 例（非重篤を含む、以下同様）、糖尿病 22 例、低ナトリウム血症 20 例、低カリウム血症 18 例、うつ病 21 例、振戦 16 例、耳鳴 19 例、高血圧 47 例、発声障害 18 例、喘息 17 例、呼吸困難 17 例、口内炎 27 例、胃炎 26 例、消化不良 20 例、脱毛症（円形脱毛症を含む）30 例、筋骨格硬直 19 例、筋痙縮 16 例、頻尿 32 例、女性化乳房 25 例、冷感（末梢冷感を含む）20 例、異常感 15 例、白血球数増加 19 例についても検討したが、いずれも本剤との因果関係が明確ではないこと、ほとんどが非重篤な症例であること等により、現時点で早急な対応を必要とするものはないと考える。なお、PSUR 第 12 版（平成 17 年 6 月 1 日～平成 18 年 5 月 31 日）において、出血性疾患/出血、横紋筋融解症、低ナトリウム血症及び間質性肺炎が今後も慎重に監視を継続する副作用としてあげられていたが、出血性疾患/出血、低ナトリウム血症及び間質性肺炎については、本剤との関連性が示唆される情報が集積されなかったことから、PSUR 第 13 版（平成 18 年 6 月 1 日～平成 21 年 5 月 31 日）では慎重に監視を継続する副作用から除外された。横紋筋融解症については、国内において本剤との因果関係が強く疑われる症例が少ないため、早急な対応は不要と考えるものの、今後も類似の報告に留意する。

機構は、再審査期間終了後の重篤な副作用及び未知の副作用の収集状況、並びに新たな対応の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。再審査期間終了後に収集された、未知・重篤な副作用は348例545件であり、発現した主な副作用は、高血圧（血圧上昇、高血圧緊急症、収縮期高血圧、腎血管性高血圧を含む）22件、心不全（急性心不全、うっ血性心不全を含む）18件であった。転帰が死亡であった症例は55例89件であり、発現した主な副作用及びその内訳は死亡8件、肺炎7件、突然死6件、間質性肺疾患5件及び脳出血4件であった。これらの症例について、死亡であった8件及び突然死であった6件は、基礎疾患、加齢の影響が考えられるものの、死亡に至った臨床経過が不明であった症例等であり、本剤との関連性は明確ではなかった。肺炎であった7件は、併発していた疾患により全身状態が悪化し、易感染状態にあった可能性が高いと考えられた症例等であった。間質性肺疾患であった5件は、被疑薬が明確でない症例、本剤投与開始時期が不明な症例、医師により本剤との関連はないと報告された症例等であった。脳出血であった4件及びくも膜下出血が起こった症例1件については、本剤との因果関係が評価困難であった症例、血圧コントロール不良による可能性が考えられた症例等であった。その他の副作用が認められた症例に関しても、主に加齢や基礎疾患の影響が考えられた症例、情報が不足しており本剤との関連性を評価することが困難であった症例であった。以上より、早急な対応は必要ないと判断された。また、未知の副作用については1,012例1,384件が収集された。発現した主な副作用は、高血圧（コントロール不良の血圧、血圧上昇、収縮期高血圧、高血圧緊急症、腎血管性高血圧を含む）51例、頻尿（夜間頻尿を含む）33例、高脂血症（高トリグリセリド血症、血中トリグリセリド増加を含む）及び脱毛症（円形脱毛症）各22例、心不全（急性心不全、うっ血性心不全を含む）、耳鳴、尿臭異常各17例、低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少を含む）15例であった。再審査期間後に15例以上、累積で30例以上報告された副作用に関して、以下のように申請者は説明した。高血圧（コントロール不良の血圧、血圧上昇、収縮期高血圧、高血圧緊急症、腎血管性高血圧を含む）については、本剤の効果不良と考えられる症例、他の疾患の影響が考えられた症例等であった。心不全（急性心不全、うっ血性心不全を含む）については、塩分の過剰摂取、過労、患者素因の影響が考えられた症例、本剤投与前より心不全が存在していた症例等であった。頻尿（夜間頻尿を含む）については、本剤継続中に改善を認めている症例等であった。脱毛症（円形脱毛症を含む）については、ストレス等の要因が考えられた症例等であった。高脂血症（高トリグリセリド血症、血中トリグリセリド増加を含む）については、基礎疾患の関与も否定できない症例、本剤継続中に回復した症例等であった。耳鳴りについては、偶発症の可能性も考えられた症例等であった。低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少を含む）については、併用薬の影響も考えられた症例等であった。また、既知・重篤であった副作用は、436例601件が収集された。発現した副作用のほとんどは、血圧低下、高カリウム血症、肝障害、腎障害等の、「重大な副作用」の項に既に記載された副作用の関連事象であり、特別な対応は不要と考えた。なお、未知の副作用のうち、横紋筋融解症については、本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の横紋筋融解症の報告が集積されたことから、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（「使用上の注意」の改訂について、2010年7月6日付、薬食安発0706第1号）に基づき、「重大な副作用」の項に横紋筋融解症を追記した。

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となるような問題点はないと判断した。

5. 相互作用について

再審査期間中に、相互作用が疑われた副作用発現症例が15例報告された。相手薬剤としてはロキソプロフェンナトリウムが2例、他の薬剤は各1例であった。また、相互作用が疑われた副作用の種類は、主に血圧の変動であった。いずれの症例においても血中濃度測定などの明確な裏付けはなく、薬剤毎の症例数もごく少数であったことから使用上の注意改訂等の特別な対応を要する相互作用は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中に、安全性に関する研究報告が1件あった。ラットを用いて、プラバスタチンとの併用時におけるバルサルタンの血漿中濃度及び血圧降下作用への影響について検討され、その結果、プラバスタチン併用時にはバルサルタンの血漿中濃度がバルサルタン単独投与時よりも増加し、全身クリアランスの低下及び血圧降下作用の延長が見られたというものであった。当該報告について、申請者は以下のように説明した。

これまでにヒトにおけるバルサルタンとプラバスタチンの薬物動態学的相互作用の報告はなく、動物実験の結果がそのままヒトに投与した場合と同様の結果になるとはいえないと考える。なお、本剤とプラバスタチンの相互作用が疑われた副作用として、血小板数減少が発現した報告が1例あるものの、両剤中止により軽快したことから担当医が相互作用を疑ったものであり、両剤の血中濃度は測定されておらず、相互作用か否か明確でない症例であった。

以上より、現時点では、本報告をもって特別な対策は必要ないと考えるが、今後とも類似の報告に留意し、慎重に対処していきたい。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成21年9月時点で、ドイツ、イギリス、アメリカ、フランス、カナダ等128カ国で承認されている。

再審査期間中、海外での措置に関する報告が3件あった。これらの報告について、申請者は以下のように説明した。1件目は、フランス保健製品衛生安全庁によりアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」という。）は妊娠初期においても使用しないことが望ましい旨の使用上の注意の改訂が指示された報告である。本剤の国内添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項には、妊娠期間にかかわらず禁忌としているため、報告時では特別な対応は不要と考えた。しかし、再審査期間終了後に、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にACE阻害薬を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクが降圧薬を投与されていない患者群に比べ高かったとの文献報告（*N Engl J Med.* 354; 2443-2451, 2006）が発表されたことに基づき、再審査申請後の平成19年6月に、本剤の国内添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、ACE阻害薬の妊娠初期の曝露による胎児奇形のリスクの上昇に関する追記が行われた。2件目は、米国の添付文書において、主に心筋梗塞後の本剤の予後改善効果についてカプトプリルを対照として検討した大規模試験（VALIANT）での結果に基づき、心不全患者や心筋梗塞後の患者への血圧低下等に関する注意喚起の改訂、及び、副作用の項に横紋筋融解症が追記された報告である。申請者は、心不全及び心筋梗塞患者に関する注意喚起については、米国において、本剤は心筋梗塞及び心不全も適応症としているためになされたことから、高血圧症しか適応症がない本邦においては新たな注意喚起は不要と考えた。また、血圧低下については、既に添付文書において注意喚起がなされている。横紋筋融解症については、ARBでのPMS studyの報告から追記された副作用であり、本剤に特定された記載ではない。また、国内においては、再審査期間中に18例（重篤15例、非重篤3例）、再審査期間後に重篤な症例が11例報告されたが、時間経過等から本剤との因果関係が明確でない症例が多く、特別な対応は必要ないと評価したものの、本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の横紋筋融解症の報告が集積されていることから、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（「使用上の注意」の改訂について、2010年7月6日付、薬食安発0706第1号）に基づき、「重大な副作用」の項に横紋筋融解症を追記した。なお、本剤の添付文書「その他の副作用」の項には、筋肉痛及びクレアチンホスホキナーゼ（CK、CPK）上昇が記載されている。3件目はフランスの添付文書において、既に記載のある高カリウム血症の記載箇所を変更する改訂、並びに腎機能障害及び低血圧の追記が行われた報告である。申請者は、これらの副作用については国内の添付文書の重大な副作用の項等で既に注意喚起していることから、対応は不要と評価し

たと説明した。また、フランスの添付文書に麻酔、手術時の注意が追記されたが、国内添付文書では、重要な基本的注意の項に「手術前24時間は投与しないことが望ましい」として手術時の注意喚起を既に行っていることから、対応は不要と評価したと申請者は説明した。

機構は、再審査期間終了後の国内外における重大な措置について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

平成21年9月現在、国内の措置1件及び海外の措置5件に関する報告があった。国内の措置は、本剤を含むARB及びACE阻害薬は妊婦に対して禁忌としていたが、平成20年8月に医療機関に対して妊娠時の使用に関する注意喚起を行った。海外措置5件のうち、1件目は平成18年10月に本剤の企業中核データシート（CCDS）が改訂され、妊娠初期のACE阻害薬及びARBの使用による胎児の先天性欠損のリスクについて追記された。国内においても、平成19年6月に添付文書の改訂を行い、妊娠初期におけるACE阻害薬の曝露による胎児奇形のリスクの上昇に関して追記した。他の措置報告は、妊娠第2期及び第3期の本剤投与に関する注意から妊娠中の投与全体に関する注意喚起への変更に伴う米国添付文書の改訂、英国医薬品医療製品規制庁のDrug safety updateへの記載、欧州医薬品庁による勧告、ドイツ連邦医薬品・医療機器研究所による勧告であった。いずれも上述のとおり国内においては添付文書に記載済みであることから、特別な対応は不要と考えた。

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