

再審査報告書

平成 24 年 11 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	① カルブロック錠 8mg ② カルブロック錠 16mg
有効成分名	アゼルニジピン
申請者名	第一三共株式会社
承認の 効能・効果	高血圧症
承認の 用法・用量	通常、成人にはアゼルニジピンとして 8～16mg を 1 日 1 回朝食後経口投与する。 なお、1 回 8mg あるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1 日最大 16mg までとする。
承認年月日	平成 15 年 1 月 31 日
再審査期間*	8 年
備考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（標準観察期間：12 週）は、日常診療におけるカルブロック錠 8mg、同錠 16mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下での安全性、有効性に関する問題点等を市販後早期に把握することを目的とし、予定症例数を 3,000 例とし、平成 15 年 5 月から平成 16 年 8 月まで中央登録方式により実施され、国内 1,413 施設から 5,292 例が収集された。

特定使用成績調査として、長期使用に関する調査（標準観察期間：24 ヶ月）（実施期間：平成 16 年 8 月～平成 19 年 11 月、以下同様）及び本剤の家庭血圧に及ぼす影響の検討を目的とした調査（平成 18 年 5 月～平成 19 年 9 月）が実施された。

承認時までの臨床試験においてシンバスタチンの最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC_(0-tz)」という。）が本剤併用により 2 倍に増加したこと及びその薬物相互作用の機序として P-糖蛋白の関与も示唆されたことを踏まえ、製造販売後臨床試験として、プラバスタチンとの薬物相互作用試験（平成 15 年 3 月～4 月）、アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（平成 15 年 3 月～4 月）並びに本剤及びニカルジピン塩酸塩反復投与下におけるジゴキシンの薬物動態の検討を目的とした試験（平成 15 年 3 月～4 月）が実施された。また、その他に製造販売後臨床試験として、携帯型自動血圧計を用いた 24 時間血圧、脈拍数への影響の検討を目的とした試験（平成 16 年 1 月～平成 17 年 3 月）、糖尿病合併高血圧症患者を対象とした血圧及び糖代謝、脂質代謝、腎機能に対する影響を検討した試験（平成 16 年 5 月～平成 18 年 6 月）並びに血漿レニン活性及び尿中ナトリウム排泄量とオルメサルタン又は本剤投与時の降圧効果の関連を検討した臨床薬理試験（平成 17 年 6 月～平成 18 年 2 月）が実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況（重点調査事項）

収集された 5,292 例から、初回以降来院がない 121 例及び本剤未投与 2 例の計 123 例を除外した 5,169 例が安全性評価対象症例とされた。本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発

現率」という。)は3.5% (182/5,169 例)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 14.4% (159/1,103 例)と比較して高くなかった。本調査における主な器官別大分類別副作用発現率は、臨床検査 1.2% (60/5,169 例)、神経系障害 0.8% (42/5,169 例)、全身障害および投与局所様態 0.4% (21/5,169 例)、胃腸障害 0.3% (18/5,169 例)、肝胆道系障害 0.3% (14/5,169 例)、皮膚および皮下組織障害 0.3% (14/5,169 例)、心臓障害 0.3% (13/5,169 例)であり、これらの区分のうち、承認時に副作用として発現が認められなかった肝胆道系障害を除き、いずれも承認時までの臨床試験と比較し副作用発現率は高くなかった。なお、肝胆道系障害については、平成 16 年 6 月に市販直後調査において集積された副作用に基づき、「その他の副作用」の項にγ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「γ-GTP」という。)上昇及び肝機能異常が、平成 20 年 9 月に「重大な副作用」の項に肝機能障害及び黄疸が追記され、注意喚起されている。

本調査で発現した主な副作用は、頭痛 18 件、γ-GTP 増加 17 件、浮動性めまい 16 件、肝機能異常、血中尿素増加各 12 件、発疹、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」という。)増加各 9 件、動悸 8 件、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」という。)増加各 7 件、異常感、倦怠感、血中カリウム増加各 6 件、悪心、胃不快感、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、血中クレアチニン増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加各 5 件であった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子 (重点調査事項)

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、Body Mass Index (以下、「BMI」という。)、診断名 (使用理由：本態性高血圧症、その他の高血圧症)、高血圧分類 (「高血圧治療ガイドライン 2000 (日本高血圧学会)」に基づく)、重症度 (WHO 分類)、罹病期間、脈拍、既往歴・合併症 (全体、種類別)の有無、過敏性素因 (薬剤)の有無、本剤投薬状況 (初回 1 日投与量、最大 1 日投与量)、併用薬 (全体、種類別)の有無について検討された。その結果、合併症 (肝疾患の有無)、過敏性素因 (薬剤アレルギーの有無)、併用薬 (降圧剤、カルシウム (以下、「Ca」という。)拮抗剤、シクロスポリン、ジルチアゼム、健胃消化剤、下剤・浣腸剤、利胆剤、ビタミン B₁ 剤、無機質製剤、痛風治療剤、機能検査用試薬の有無)の背景要因別の副作用発現率に有意差が認められた。副作用発現率に有意差が認められた主な要因に関する新たな対応の必要性について申請者は以下のように説明した (肝疾患の有無については「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する)。

過敏性素因 (薬剤アレルギー)「有」の患者の副作用発現率は 9.9% (9/91 例)と、「無」の患者の 3.4% (173/5,077 例)に比べ高かった。過敏性素因 (薬剤アレルギー)「有」の患者で発現した副作用は頭痛、発疹、肝機能異常、血中 ALP 増加等であり、投薬を中止しなかった症例において、4 例中 1 例は未回復であったが、3 例は回復又は軽快した。これらは全て非重篤であったことより、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

降圧剤の併用「有」の患者の副作用発現率は 4.2% (82/1,945 例)と、「無」の患者の 3.1% (100/3,224 例)に比べ高かった。器官別大分類別の副作用発現率を比較したところ、降圧剤併用「有」の患者では「無」の患者に比べ、神経系障害、心臓障害、肝胆道系障害、臨床検査の副作用発現率が 0.2~0.4%程度高かったが、降圧剤「無」の患者と比較して著しく発現率が上昇した副作用はなく、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。なお、降圧剤との併用については使用上の注意

の「相互作用（併用注意）」の項に記載している。

Ca拮抗剤併用「有」の患者の副作用発現率は7.9%（8/101例）と、「無」の患者の3.4%（174/5,068例）に比べ高かった。Ca拮抗剤併用「有」の患者において報告された副作用は浮動性めまい、頭痛、腹痛、異常感、血中尿素増加等であった。併用されたCa拮抗剤の大部分は、ジルチアゼム、ニフェジピン及びアムロジピンであり、副作用が発現した8例のうち5例がジルチアゼム併用症例であった。Ca拮抗剤併用「有」の患者のうち、ジルチアゼム併用症例を除く61例の副作用発現率は4.9%（3/61例）と著しい上昇ではなく、重篤な副作用が発現していないことから、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

ジルチアゼム併用「有」の患者の副作用発現率は12.5%（5/40例）と、「無」の患者の3.5%（177/5,129例）に比べ高かった。ジルチアゼム併用「有」の患者において報告された副作用は5例7件で、浮動性めまい2件、一過性脳虚血発作、血中尿素増加、腹痛、消化不良、食欲不振各1件であり、重篤な副作用はなかった。また、ジルチアゼムは降圧剤でもあり、降圧剤との併用については使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項に記載しており、新たな対応は不要と判断した。

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5,169例のうち、登録期限外の登録51例、服用状況が「ほとんど飲んでいない」66例、及び有効性の主要評価項目である「血圧コントロール」未記載6例の計123例を除外した5,046例が有効性評価対象症例とされた。

血圧値の推移：有効性評価対象症例5,046例の投与前及び投与12週後の血圧値は表1のとおりである。なお、血圧値の投与前と投与12週後の差（ Δ ）及びそのP値は投与前後ともに血圧値の得られている症例のデータに基づき算出した。

表1 血圧値の推移

項目		投与前	12週後	Δ	P値*
収縮期血圧 (mmHg)	評価例数	4,946	4,324	4,251	<0.0001
	平均値 \pm 標準偏差	165.5 \pm 19.2	142.7 \pm 13.7	-22.3 \pm 19.1	
拡張期血圧 (mmHg)	評価例数	4,944	4,324	4,251	<0.0001
	平均値 \pm 標準偏差	92.7 \pm 13.2	80.7 \pm 9.6	-11.7 \pm 11.5	

*対応のあるt検定

血圧コントロール：有効性は、観察期間終了時における降圧効果、血圧コントロールの状況を加味し、本剤投与時の血圧コントロールを「良好、不良、判定不能」の2段階3区分で担当医師が評価した。有効性評価対象症例5,046例のうち、「判定不能」と評価された448例を除く4,598例に占める血圧コントロール「不良」の割合を無効率として算出した結果、無効率は12.3%（565/4,598例）であった。

承認時までに実施された軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした臨床試験（前期第II相試験、後期第II相至適用量検討二重盲検試験、第III相二重盲検比較試験、長期投与試験、併用投

与試験、作用機序等に関する検討試験、心血管系危険因子に及ぼす影響を検討する試験)における投与 12 週後の有効性と比較するため、本調査の対象患者のうち投与直前と投与開始 12 週時点の収縮期血圧、拡張期血圧の情報があり、前治療降圧剤が無い患者を対象として、承認時までの試験と同一の降圧度判定基準(表 2)による有効率を算出した。その結果、本調査における有効率(下降/下降+下降傾向+不変+上昇)は 77.4% (2,152/2,781 例)であり、承認時までの軽症・中等症本態性高血圧患者を対象とした試験において本剤 0.5~16mg を投与された症例の有効率 75.8% (693/914 例)と同様であった。

表 2 降圧度判定基準(承認時までの試験)

	投与前に対する変化 (mmHg)			
	下 降	下降傾向	不 変	上 昇
収縮期血圧	20 以上	19~10	±9	10 以上
拡張期血圧	10 以上	9~5	±4	5 以上
平均血圧	13 以上	12~7	±6	7 以上

※判定は収縮期血圧、拡張期血圧のそれぞれで行い、両者の判定が一致しないときには平均血圧で行う。
 ※降圧度が「下降傾向」と判定されても、血圧が 149/89mmHg 以下に低下した場合には降圧効果は「下降」と判断する。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子(重点調査事項)

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の背景因子別解析で解析された要因と同じ要因が検討された。その結果、年齢、性別、BMI、罹病期間、脈拍、糖尿病(糖尿病用剤併用)の有無、腎疾患の有無、降圧剤併用の有無(アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(以下、「ARB」という。)併用の有無)により、無効率に有意差が認められた。申請者は、無効率に有意差が認められた要因の影響について以下のように説明した(腎疾患の有無については「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する)。

年齢別の無効率は、「15 歳以上 65 歳未満」の患者 13.9% (290/2,085 例)、「65 歳以上 75 歳未満」の患者 11.2% (159/1,418 例)、「75 歳以上」の患者 10.6% (116/1,095 例)であった。「65 歳未満」の患者において無効率が高かった理由として、投与 12 週後の拡張期血圧が「65 歳未満」で高かったこと及び「高血圧治療ガイドライン 2000(日本高血圧学会)」の降圧目標が 65 歳未満でより厳格であったことが影響したと考えられた。なお、投与 12 週後の拡張期血圧の変化量は 65 歳以上では-10.5mmHg、65 歳未満では-13.7mmHg であった。

「男性」の患者の無効率は 15.4% (302/1,959 例)であり、「女性」の患者 10.0% (263/2,639 例)に比べ高かった。「男性」の患者の投与前の拡張期血圧値が「女性」の患者の投与前の拡張期に比べ高い値であり、結果として「男性」が「女性」に比べ投与 12 週後の拡張期血圧がより高かったこと、及び「男性」の患者は「女性」の患者に比して降圧目標がより厳格な値である 65 歳未満の患者の比率が高かったことが無効率が高くなった理由と考えられた。しかしながら、「男性」及び「女性」の患者における収縮期血圧/拡張期血圧の投与 12 週後の変化量はそれぞれ -21.3mmHg/-11.6mmHg 及び -24.4mmHg/-12.2mmHg であり、大きな差は認められなかった。

BMI「25kg/m²以上」の患者の無効率は 13.6% (162/1,189 例)であり、「25kg/m²未満」での 10.5% (204/1,946 例)に比べ高かった。「25kg/m²以上」の患者の投与 12 週後の収縮期血圧の変化量が -21.1mmHg と「25kg/m²未満」の -22.7mmHg に比べやや小さかったこと、及び「25kg/m²以上」の

患者での投与前の拡張期血圧の値が 94.4mmHg と「25kg/m²未満」の 91.3mmHg に比べ高い値であったため、結果として「25kg/m²以上」の患者の投与 12 週後の拡張期血圧が「25kg/m²未満」の投与 12 週後の拡張期血圧より高かったことが、無効率が高い理由として考えられた。しかしながら、「25kg/m²未満」及び「25kg/m²以上」の患者における拡張期血圧の投与 12 週後の変化量はそれぞれ-11.4mmHg 及び-11.6mmHg と同様であった。

罹病期間別の無効率は「5 年未満」の患者 11.2% (275/2,458 例)、「5 年以上 10 年未満」の患者 15.4% (88/573 例)、「10 年以上」の患者 11.5% (71/617 例) であり、「5 年以上 10 年未満」の患者で高かったものの、罹病期間の長さとも無効率に相関はなかった。

本剤投与前の脈拍別の無効率は「70 回/分未満」の患者 10.3% (102/990 例)、「70 回/分以上 80 回/分未満」の患者 10.1% (136/1,351 例)、「80 回/分以上」の患者 14.8% (154/1,038 例) であり、「80 回/分以上」の患者において無効率が高かった。「80 回/分以上」の区分では投与開始前の収縮期、拡張期ともに他の区分より血圧値が高かったことが、原因と考えられた。

糖尿病「有」の患者の無効率は 17.7% (132/746 例) であり、糖尿病「無」の患者での 11.2% (433/3,852 例) に比べ高かった。糖尿病「有」の患者で収縮期血圧の投与 12 週後の変化量が糖尿病「無」の患者に比べ小さかったことが糖尿病合併患者の無効率が高かった理由として考えられた。また、「高血圧治療ガイドライン 2000 (日本高血圧学会)」では、糖尿病合併高血圧の降圧目標 (収縮期血圧/拡張期血圧) を 130/85mmHg 未満としていたことから、担当医師が降圧目標の到達度を加味して糖尿病「有」の患者に対して血圧コントロールを「不良」と判定する割合が高くなり、無効率が高くなったと考えられた。さらに、糖尿病「有」の患者では、腎性高血圧 (症) の症例が多く含まれ、無効率が高かった可能性が考えられた。

降圧剤併用「有」の患者の無効率は 15.4% (217/1,411 例) であり、降圧剤併用「無」の患者の無効率 10.9% (348/3,187 例) に比べ高かった。さらに、降圧剤の種類別で検討した結果、ARB 併用「有」の患者の無効率は 17.0% (135/795 例) であり、ARB 併用「無」の患者での 11.3% (430/3,803 例) に比べ高かった。一般に、降圧剤の追加が必要な患者は、降圧剤治療を受けていない患者に比べ降圧剤の治療抵抗性が高いことが理由として考えられた。

以上より、申請者は、本剤の有効性に関する新たな調査・試験の実施、使用上の注意改訂等の対応は不要と判断したと説明し、機構は、これを了承した。

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) は、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、小児 (15 歳未満) 及び妊産婦への投与例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性、並びに新たな対応の必要性について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 2,801 例が収集された。副作用発現率は 3.2% (91/2,801 例) であり、非高齢者の 3.8% (91/2,368 例) より高くなかった。器官別大分類別及び発現した副作用毎の高齢者の副作用発現率及び重篤度において非高齢者と大きな違いはなく、転帰については、未回復の症例の割合が非高齢者で 0.3% (8/2,368 例)、高齢者で 0.5% (15/2,801 例) と高齢者においてやや高かったものの、未回復症例 15 例中 13 例が非重篤の臨床検査値異常であった。なお、転帰が未回復の症例の割合がやや高かったこと以外に高齢者において特別な傾向は

認められなかった。有効性評価対象症例として 2,513 例が収集され、高齢者における問題点は特に認められなかった（「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項で前述）。高齢者に対する本剤投与については使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項において注意喚起を行っており、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

腎機能障害を有する患者：腎疾患「有」の患者が検討され、安全性評価対象症例として 220 例が収集された。副作用発現率は 4.1% (9/220 例) であり、腎疾患「無」の患者の 3.5% (173/4,949 例) との間に有意差は認められなかった。器官別大分類別の腎疾患「有」の患者の副作用発現率は、神経系障害と臨床検査において、腎疾患「無」の患者に比べわずかに高かった。副作用の重篤度別、転帰別の副作用発現状況を検討した結果、腎疾患「有」の患者では重篤な副作用は発現しておらず、転帰についても腎疾患の有無で特別な傾向は認められなかった。有効性評価対象症例として 192 例が収集された。腎疾患「有」の患者における無効率は 19.8% (38/192 例) であり、腎疾患「無」の患者の 12.0% (527/4,406 例) に比べて有意に高かった。投与 12 週後の血圧が高かったことの原因として、投与前の収縮期血圧が腎疾患「有」の患者では腎疾患「無」の患者に比べて高かったことが考えられた。また、調査当時の「高血圧治療ガイドライン 2000（日本高血圧学会）」では、腎障害合併高血圧の降圧目標を 130/85mmHg 未満としていたため、担当医師が降圧目標の到達度を加味し、腎疾患「有」の患者に対して血圧コントロールを「不良」と判定する割合が高くなり、無効率が高くなったと考えられた。

一般に重篤な腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下する可能性があることから、使用上の注意の「慎重投与」の項に「重篤な肝・腎機能障害のある患者」について記載し、注意喚起を行っている。現時点では、腎機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性に関する使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

肝機能障害を有する患者：肝疾患「有」の患者が検討され、安全性評価対象症例として 491 例が収集された。副作用発現率は 6.3% (31/491 例) であり、肝疾患「無」の患者での 3.2% (151/4,678 例) と比べ有意に高かった。器官別大分類別の肝疾患「有」の患者の副作用発現率は、神経系障害で特に高く、次いで全身障害および投与局所様態、臨床検査、肝胆道系障害で高かった。神経系障害の主なものは浮動性めまい、頭痛等であり、一過性の血圧低下によるものと推測されるものもあった。全身障害および投与局所様態に該当する副作用として倦怠感等が報告されたが、副作用発現率が上昇する要因は不明であった。肝胆道系障害で報告された肝機能異常については重篤化した症例はなかった。副作用の重篤度別、転帰別の副作用発現状況を検討した結果、肝疾患「有」の患者で重篤な副作用は発現しておらず、転帰についても肝疾患の有無で特別な傾向は認められなかった。有効性の評価対象症例として 423 例が収集されたが、肝疾患の有無で無効率には有意差は認められなかった。

肝疾患「有」の患者において認められた副作用について、原疾患・合併症に由来した事象の可能性もあること、重篤化した症例は見当たらなかったことから、現行の添付文書「慎重投与」の項の「重篤な肝・腎機能障害のある患者」の記載にて引き続き注意喚起を行うこととした。

機構は、以上の申請者の説明より、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、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

本調査では、①未知の副作用、②使用実態下における副作用の発生状況の把握、③薬物相互作用、④脳血管障害の発生頻度の把握、⑤安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因が重点調査事項とされた（①は「5.副作用及び感染症」の項に後述、②、⑤については、「2-1-1 副作用発現状況」、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」及び「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項に前述）。

2-4-1 薬物相互作用：主としてスタチン系薬剤併用の有無と重篤有害事象発生状況及び臨床検査値（クレアチンホスホキナーゼ）の推移

承認時までの薬物動態試験において本剤との併用によりシンバスタチンの AUC_(0-tz) が 2.0 倍に増加したことから、スタチン系薬剤併用例を中心に副作用発現状況及び重篤有害事象発生状況並びに臨床検査値の推移等について検討が行われた。スタチン系薬剤併用の有無別での副作用発現率は併用「有」の患者 2.8% (30/1,053 例)、併用「無」の患者 3.7% (152/4,116 例) であり、有意差は認められなかった。「筋骨格系および結合組織障害」の副作用として、スタチン系薬剤併用「有」の患者のうち、1 例に非重篤の筋痙攣が発現した。スタチン系薬剤併用の有無にかかわらず、いずれの症例にも横紋筋融解症は発現しておらず、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」という。）増加は併用「有」の患者 0.19% (2/1,053 例)、併用「無」の患者 0.05% (2/4,116 例) に見られた。血中 CK 増加はいずれも非重篤であり、スタチン系薬剤併用「有」の患者で発現した 2 例は、両剤投与継続のまま回復又は軽快していた。また、重篤な有害事象の発現率も、併用「有」の患者 0.9% (10/1,053 例)、併用「無」の患者 1.6% (65/4,116 例) であり、スタチン系薬剤併用による重篤な有害事象発現率の上昇は認められなかった。スタチン系薬剤併用「有」の患者で CK 500 IU/L 以上の上昇を示した症例はなく、CK 200 IU/L 以上の上昇を示した症例の割合はスタチン系薬剤併用の有無で違いがみられなかった。スタチン系薬剤の種類別有害事象発現症例率は、プラバスタチン併用例 9.9% (58/587 例)、シンバスタチン併用例 7.1% (6/84 例)、フルバスタチン併用例 6.4% (6/94 例)、アトルバスタチン併用例 11.5% (28/243 例)、ピタバスタチン併用例 15.3% (11/72 例) であった。ピタバスタチン併用例の有害事象発現率が最も高かったものの、特定の有害事象への偏りは認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、プラバスタチン併用例で 1.0% (6/587 例)、アトルバスタチン併用例で 0.8% (2/243 例)、ピタバスタチン併用例で 4.2% (3/72 例) 認められたが、2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

以上より、申請者は、本剤とスタチン系薬剤の併用において特に新たな注意が必要と思われる問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-4-2 脳血管障害

承認時までに実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、脳梗塞が 1 件、一過性脳虚血発作と考えられる有害事象が 2 件認められ、夜間血圧の過度の低下が懸念されたことから、脳血管障害発生頻度の把握が重点調査事項に設定された。器官別大分類で神経系障害に区分される重篤な有害事象のうち、浮動性めまい及び失神を除いた事象を本調査における脳血管障害と定義した。脳血管障害の発症頻度は 0.3% (17/5,169 例) であった。承認時における神経系障害に区分される重篤な有害事象の発現症例率は 0.4% (4/1,103 例) であり、本調査と同程度であった。当該 17 例においては、脳血管障害の危険因子である高血圧症に加え、高脂血症、糖尿病、肥満等の危険因

子を有した症例も多く、脳梗塞を発症した 1 例を除き、全て担当医師により本剤との因果関係が否定された。脳梗塞を発症した 1 例について、担当医師により脳梗塞は自然経過で発症した可能性もあると判断されているが、血圧が低下したことが原因となった可能性も否定できないとして因果関係は不明とされた。

以上より、申請者は、脳血管障害について本剤との関連が高いと考えられるものはなく、現時点で新たな対応は不要と考えたと説明し、機構は、これを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 長期使用に関する調査

3-1-1 安全性

3-1-1-1 副作用発現状況

収集された 3,534 例から、初回以降来院のない 63 例、6 ヶ月調査票回収不能 8 例、登録期限外の登録 7 例、本剤未投与 2 例の計 80 例を除外した 3,454 例が安全性評価対象症例とされた（標準観察期間：24 ヶ月）。なお、安全性評価対象症例から除外された 80 例のうち 1 例で非重篤な副作用（潮紅）が発現したが、使用上の注意から予測できるものであった。副作用発現率は 4.5%（156/3,454 例）であり、承認時までの本邦における長期投与試験（投与期間 1 年）の副作用発現率 16.6%（127/765 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別副作用発現率は、神経系障害 1.0%（36 例）、臨床検査 0.9%（30 例）、全身障害および投与局所様態 0.7%（23 例）、心臓障害 0.6%（21 例）、胃腸障害 0.6%（19 例）、血管障害 0.4%（13 例）、皮膚および皮下組織障害 0.3%（11 例）であった。また、5 件以上発現した副作用は、浮動性めまい 14 件、血圧低下 10 件、頭痛 8 件、末梢性浮腫 7 件、徐脈、血中尿素増加各 6 件、体位性めまい、肝機能異常、異常感各 5 件であった。なお、本調査終了時点で使用上の注意から予測できない副作用であった徐脈についてはその後の集積状況に基づき、平成 21 年 7 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に追記された。

初発の副作用の発現時期別の副作用発現率は、投与 6 ヶ月未満 2.8%（95/3,454 例）、6 ヶ月以降 12 ヶ月未満 1.1%（31/2,919 例）、12 ヶ月以降 18 ヶ月未満 0.5%（14/2,605 例）、18 ヶ月以降 24 ヶ月未満 0.6%（15/2,370 例）、24 ヶ月以降 0.1%（1/1,391 例）であり、本剤の長期使用に伴い、副作用の発現頻度の増加傾向や特徴的な副作用の発現は認められなかった。

3-1-1-2 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、BMI、診断名（使用理由：本態性高血圧症、その他の高血圧症）、高血圧分類（「高血圧治療ガイドライン 2004（日本高血圧学会）」）、重症度（1993 年 WHO 分類）、罹病期間、合併症（全体、種類別）の有無、本剤投薬状況（初回 1 日投与量、最大 1 日投与量）、アレルギー歴（全体、薬剤、その他）の有無、投与開始時併用薬（全体、種類別）の有無について検討された。その結果、診断名、肝疾患合併の有無、腎疾患合併の有無、呼吸器疾患合併の有無、悪性新生物合併の有無、アレルギー歴の有無、アレルギー歴（薬剤）の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響及び新たな対応の必要性について、申請者は以下のように説明した（腎疾患及び肝疾患については「3-1-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する）。

診断名「その他の高血圧症」の患者の副作用発現率は 14.3%（5/35 例）であり、「本態性高血圧

症」の患者 4.4% (151/3,419 例) に比べ高かった。「その他の高血圧症」 35 例のうち 19 例が腎性高血圧症であり、副作用が発現した 5 例はいずれも腎性高血圧症の症例であった。

合併症（呼吸器疾患）「有」の患者の副作用発現率は 8.4% (11/131 例) と、「無」の患者の 4.4% (145/3,323 例) に比べ高かった。合併症（呼吸器疾患）「有」の患者において 3 件以上発現した副作用は、浮動性めまい 3 件であり、その他の副作用も含め「有」の患者において重篤な副作用は発現しなかった。

合併症（悪性新生物）「有」の患者の副作用発現率は 12.5% (5/40 例) であり、「無」の患者 4.4% (151/3,414 例) に比べ高かった。合併症（悪性新生物）「有」の患者において複数件発現した副作用はなかった。また、「有」の患者において重篤な副作用が 1 例 2 件（慢性腎不全・腎性貧血）発現したが、合併症である慢性腎不全の自然経過と考えられた症例であった。

アレルギー歴「有」の患者の副作用発現率は 11.9% (16/134 例) と、「無」の患者 4.2% (139/3,317 例) に比べ高かった。アレルギー歴「有」の患者において発現した副作用はいずれも 1 件又は 2 件であり、発現の偏りを判断するのは困難であった。アレルギー歴の内訳では、アレルギー歴（薬剤）「有」の患者の副作用発現率が 14.3% (11/77 例) と、「無」群 4.3% (144/3,374 例) に比べ高かったことから、アレルギー歴「有」の患者での副作用発現率が高かったことは、アレルギー歴（薬剤）「有」が影響していると考えられた。

承認審査時に使用実態下での安全性を確認することとしていた各スタチン系薬剤、チトクローム P450（以下、「CYP」という。）3A4 阻害剤との併用の有無別では、副作用発現率に有意差は認められなかった。

以上の結果より、調査・試験の追加実施、使用上の注意改訂等の対応は不要と判断した。

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

3-1-2 有効性

3-1-2-1 有効性

安全性評価対象症例 3,454 例のうち、本剤投与前後のいずれかで血圧値の記載がない 389 例、服薬状況が「ほとんど飲んでいない」 11 例、有効性判定の記載が一度もない 8 例、除外基準違反（透析施行例） 1 例の計 409 例を除いた 3,045 例を有効性評価対象症例とされた。

血圧値の推移：有効性評価対象症例 3,045 例の血圧値の推移は表 3 のとおりである。血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）はいずれも投与 6 ヶ月時点には投与前に対し有意な低下を認め、その低下は 24 ヶ月にわたり持続していた（投与開始 6、12、18、24 ヶ月の全時点で $P < 0.0001$ (Dunnett の多重比較検定))。

表 3 血圧値の推移

項目		投与前	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後
収縮期血圧 (mmHg)	評価例数	3,045	2,982	2,635	2,400	2,194
	平均値±標準偏差	160.3±18.6	139.8±14.2	138.7±13.2	137.7±13.8	136.8±13.4
拡張期血圧 (mmHg)	評価例数	3,045	2,981	2,635	2,400	2,192
	平均値±標準偏差	89.9±12.8	79.0±10.2	78.3±9.4	77.8±9.7	77.4±9.8

血圧コントロール：使用成績調査と同じ基準により無効率を算出したところ、有効性評価対象症例 3,045 例のうち有効性判定が「判定不能」であった 162 例を除いた 2,883 例の観察期間終了時（中止例は中止時）の無効率は 15.3%（442/2,883 例）であった。承認時における有効性と比較するため、投与直前と投与開始 6 ヶ月後以降の収縮期、拡張期血圧データがあり、前治療降圧剤が無い患者を対象として、承認時までの長期投与試験と同一の降圧度判定基準（表 2）による有効率（下降/下降+下降傾向+不変+上昇）を算出したところ、本調査における有効率は投与開始 1 年後で 79.7%、観察終了時（投与開始 2 年後もしくは中止時）で 81.2%であり、承認時までの長期投与試験の 52 週時の 87.4%（83/95 例）より低かった。承認時までの長期投与試験と比較して本調査における有効率が低かった理由として、承認時までの試験では本剤 8mg/日から投与を開始し、4 週目以降に降圧効果が十分でない場合には 16mg/日に増量するように規定されていたが、本調査においては血圧コントロールの状況に基づく厳密な増量規定がなかったことが影響した可能性が推察された。

3-1-2-2 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、患者背景因子及び併用薬が検討された。その結果、性別、年齢、BMI、高血圧分類（「高血圧治療ガイドライン 2004」（日本高血圧学会）に基づく）、重症度（1993 年 WHO 分類）、罹病期間、合併症の有無、糖尿病合併の有無、腎疾患合併の有無、最大 1 日投与量、投与開始時併用薬の有無、投与開始時併用薬（降圧剤）の有無及び降圧剤種類別（ α 遮断剤、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」という。）阻害剤、ARB、その他の降圧剤）併用の有無、投与開始時併用薬（CYP3A4 阻害剤）の有無により無効率に有意差が認められた。これらの主な要因の影響及び新たな対応の必要性について、申請者は以下のように説明した。

合併症「有」の患者の無効率は 16.2%（352/2,167 例）と、「無」の患者の 12.6%（90/716 例）に比べ高かった。また、合併症の内訳では糖尿病「有」の患者の無効率 22.7%（133/585 例）が「無」の患者の無効率 13.4%（309/2,298 例）に比べ有意に高く、腎疾患「有」の患者の無効率（26.5%：45/170 例）も「無」の患者の無効率 14.6%（397/2,713 例）に比べ有意に高かった。糖尿病「無」の患者の観察終了時の平均血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）は 136.8/78.0mmHg、「有」の患者は 140.0/76.9mmHg、腎疾患「無」の患者は 137.5/77.8mmHg、「有」の患者は 137.5/76.9mmHg であり、糖尿病及び腎疾患の有無によらず同程度の血圧まで低下していたにもかかわらず、いずれも「有」の患者で無効率が高かったのは、糖尿病合併高血圧、腎疾患合併高血圧では、より厳格な降圧目標としていたためと考えられた。

性別では、「男性」の患者の無効率は 16.9%（242/1,430 例）と、「女性」の患者 13.8%（200/1,453 例）に比べ高く、BMI 別の無効率は、「18.5 kg/m²未満」の患者 10.5%（6/57 例）、「18.5 kg/m²以上 25.0 kg/m²未満」の患者 13.8%（163/1,179 例）、「25.0 kg/m²以上」の患者 18.4%（139/754 例）であり、BMI の増加及び罹病期間が長期になることに伴い無効率が上昇する傾向が認められたが、男性や BMI が高い患者ほど、罹病期間が長くなるに従い糖尿病「有」の患者、腎疾患「有」の患者の割合が高くなっていったことが影響したと考えられた。

年齢別の無効率は、「65 歳未満」の患者 15.4%（205/1,329 例）、「65 歳以上 75 歳未満」の患者 17.2%（158/918 例）、「75 歳以上」の患者 12.4%（79/636 例）であり、「65 歳以上 75 歳未満」の患者で高かったものの、年齢と無効率に相関はみられなかった。

本剤投与前の高血圧分類別の無効率は、「至適血圧」の患者 7.1% (2/28 例)、「正常血圧」の患者 6.0% (4/67 例)、「正常高値血圧」の患者 11.5% (20/174 例)、「軽症高血圧」の患者 11.4% (120/1,050 例)、「中等症高血圧」の患者 17.3% (192/1,108 例)、「重症高血圧」の患者 22.8% (104/456 例)であった。血圧の分類が重症になるに従い、無効率が上昇する傾向が認められたが、一般に投与前の血圧が高ければ高いほど、降圧目標に達成することが困難になると考えられるため、担当医師が降圧目標の到達度を加味し、血圧コントロールを「不良」と判定して、無効率が高くなった可能性が考えられた。

最大 1 日投与量別の無効率は、「8mg 以下」の患者 10.3% (57/554 例)、「8mg 超 16mg 以下」の患者 16.3% (377/2,313 例)、「16mg 超」の患者 50.0% (8/16 例)であり、最大 1 日投与量が増加するに従い、無効率が上昇する傾向が認められた。難治性の症例ほど投与量の増量が必要となり、結果として最大 1 日投与量が多くなったためと考えられた。

投与開始時併用薬「有」の患者の無効率は 16.7% (336/2,013 例)であり、「無」での 12.2% (106/870 例)に比べ高かった。投与開始時併用薬「有」の患者の無効率上昇は、降圧剤併用「有」、CYP3A4 阻害剤「有」の患者が影響していると考えられた。

投与開始時併用薬（降圧剤）「有」の患者の無効率は 18.5% (240/1,294 例)と、「無」の患者の無効率 12.7% (202/1,589 例)に比べ高かった。一般に、降圧剤の追加や切り替え投与が必要な患者は、降圧剤治療を受けていない患者より、降圧剤の治療抵抗性が高いことが推測される。また、併用薬（降圧剤）「有」の患者では糖尿病、腎疾患合併患者が多かったことが影響したと考えられた。

投与開始時併用薬（CYP3A4 阻害剤）「有」の患者の無効率は 18.3% (147/804 例)と、「無」の患者の無効率 14.2% (295/2,079 例)に比べ高かった。併用薬（CYP3A4 阻害剤）「有」の患者では糖尿病、腎疾患合併患者が多かったことにより、無効率が高くなったと考えられた。

以上より、無効率と有意な関連が認められた各要因について検討した結果、新たな調査・試験の実施、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

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問題はないと判断した。

3-1-3 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（65 歳以上）、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）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が行われた。なお、本調査において小児への投与例は収集されなかった。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性、並びに新たな対応の必要性について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 65 歳以上 75 歳未満の高齢者 1,084 例、75 歳以上の高齢者 757 例が収集された。年齢別の副作用発現率は「65 歳未満」の患者 4.3% (70/1,613 例)、「65 歳以上 75 歳未満」の患者 4.4% (48/1,084 例)、「75 歳以上」の患者 5.0% (38/757 例)であり、年齢別の副作用発現率に有意差は認められなかった。「65 歳以上 75 歳未満」の患者において器官別大分類で 10 例以上発現した副作用は、神経系障害 15 例 (1.4%) であり、75 歳以上では、臨床検査 11 例 (1.5%)、神経系障害 10 例 (1.3%) であった。また、5 件以上発現した副作用

は、「65歳以上75歳未満」、「75歳以上」とともに浮動性めまいであり、それぞれ8件、5件発現し、1件を除いては非重篤であった。重篤な1件は「75歳以上」の患者で認められた。当該症例は、胃腸炎を併発しており、浮動性めまい発症時の白血球数及びC反応性蛋白値が高値を示していたことが影響した可能性があるものの、症状発現前の血圧低下がめまいの原因となった可能性があり、血圧低下の一因として本剤の関与が考えられた。臨床検査の副作用発現率は、年齢層が高いほど増加しており、75歳以上で発現した臨床検査の副作用は、腎機能関連（血中クレアチニン増加、血中尿素増加各4件）が多かった。重篤な副作用は、65歳以上75歳未満、75歳以上それぞれにおいて、3例4件（脳梗塞、汎血球減少症、下腹部痛・憩室炎）、2例3件（徐脈性不整脈・心不全、浮動性めまい）認められたが、いずれの副作用も本剤の投与以外の要因の影響が考えられた。転帰については、75歳以上の高齢者において未回復の割合がやや高かったものの、転帰が未回復であった7例中4例が非重篤の肝機能異常及び臨床検査値異常であり、それ以外に年齢別で転帰が異なる傾向は認められなかった。有効性評価対象として65歳以上75歳未満の高齢者918例、75歳以上の高齢者636例が収集された。年齢別の無効率は、65歳未満で15.4%（205/1,329例）、65歳以上75歳未満で17.2%（158/918例）、75歳以上で12.4%（79/636例）であり、有意差が認められたが、年齢と無効率に相関は認められなかった。

妊産婦：本剤投与約18ヵ月後に妊娠予定のため本剤投与を中止され、その後妊娠が確認された1例の情報を収集した。当該症例では、胎児死亡が確認されたが、妊娠の約1ヵ月前に本剤の投与を中止しており、担当医師により胎児死亡と本剤との関連性はないと判断された。本剤は、妊婦又は妊娠している可能性ある婦人への投与を禁忌としているが、今後とも同様の情報の収集に努める。

腎機能障害を有する患者：腎疾患「有」の患者は安全性評価対象症例として209例が収集された。腎疾患「有」の患者での副作用発現率は10.0%（21/209例）、腎疾患「無」の患者では4.2%（135/3,245例）であり、有意差が認められた。腎疾患「有」の患者において、器官別大分類で特定の副作用発現率が上昇する傾向は認められず、3件以上発現した副作用は血中尿素増加3件であった。腎疾患「有」において重篤な副作用が2例4件（下腹部痛・憩室炎、慢性腎不全・腎性貧血）発現したが、原因の特定が困難な副作用及び合併症である慢性腎不全の自然経過と考えられた副作用であった。一般に重篤な腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下する可能性があることから、使用上の注意の「慎重投与」の項に「重篤な肝・腎機能障害のある患者」を記載し、注意喚起を行っている。腎疾患「有」の患者は有効性評価対象症例として170例が収集された。腎疾患「有」の患者の無効率は26.5%（45/170例）、腎疾患「無」の患者では14.6%（397/2,713例）であり、有意差が認められた。「高血圧治療ガイドライン2004（日本高血圧学会）」では、腎疾患合併高血圧の降圧目標は、より厳格な降圧目標としていたため、担当医師が降圧目標の到達度を加味し、これらの患者に対して血圧コントロールを「不良」と判定する割合が高くなり、無効率が高くなったと考えられた。

肝機能障害を有する患者：肝疾患「有」の患者は安全性評価対象症例として288例が収集された。肝疾患「有」の患者での副作用発現率は8.3%（24/288例）、肝疾患「無」の患者では4.2%（132/3,166例）であり、有意差が認められた。肝疾患「有」の患者において3件以上発現した副作用は末梢性浮腫3件であった。また、肝疾患「有」の患者において重篤な副作用が1例2件（慢性腎不全、腎性貧血）発現したが、合併症である慢性腎不全の自然経過と考えられた症例であった。副作用

の重篤度別、転帰別の副作用発現状況を検討した結果、肝疾患「有」の患者で未回復の割合がやや高かったものの、転帰が未回復の3例はいずれも非重篤な副作用（心房細動、低血圧、肝機能異常）であった。肝疾患「有」の患者は有効性評価対象症例として238例が収集された、肝疾患「有」の患者の無効率は17.6%（42/238例）、肝疾患「無」の患者では15.1%（400/2,645例）であり、有意差は認められなかった。本剤は、肝臓で代謝されることから、使用上の注意の「慎重投与」の項に「重篤な肝・腎機能障害のある患者」を記載し、注意喚起を行っている。

以上より、本調査の結果からは特別な背景を有する患者について新たに注意喚起すべき事項は認められなかった。

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、妊産婦、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、現時点で新たな注意喚起の必要はないと判断した。

3-2 その他の特定使用成績調査

本剤の家庭血圧に及ぼす影響の検討のために実施された特定使用成績調査（標準観察期間：16週）では、5,395例が収集され、初回以降来院がない101例、登録期限超過26例、本剤未投与3例、有害事象の有無未記載1例の計131例を除外した5,264例の副作用発現率は2.9%（154/5,264例）であった。主な器官別大分類別副作用発現率は、神経系障害0.9%（45/5,264例）、臨床検査0.7%（39/5,264例）、血管障害0.4%（21/5,264例）、全身障害および投与局所様態0.3%（17/5,264例）、胃腸障害0.3%（14/5,264例）であった。また、6件（0.11%）以上発現した副作用は、浮動性めまい22件、頭痛17件、ほてり9件、低血圧、血圧低下各7件、動悸6件であり、いずれも調査終了時点ですでに使用上の注意から予測できる副作用であった。安全性評価対象除外例131例のうち、有害事象発現の有無が確認できたのは27例であり、このうち1例（1件）に本剤との因果関係が否定できない非重篤な肝障害が認められた。

申請者は、当該特定使用成績調査において調査・試験の追加実施や使用上の注意の改訂等の対応が必要となる新たな問題点は認められていないと説明し、機構はこれを了承した。

4. 製造販売後臨床試験

4-1 プラバスタチンとの薬物相互作用の検討

日本人健康成人男性8例を対象として、Day 1に本剤8mg又はプラバスタチン10mgを単回投与、Day 3～6にプラバスタチン10mg又は本剤8mg（Day 1で投与しなかった薬剤）を1日1回反復投与し、Day 7に本剤8mgとプラバスタチン10mgを併用投与（いずれも朝食後投与）する2群2期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7日間以上）。プラバスタチン併用投与時のアゼルニジピン（以下、「本薬」という。）の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」という。）及び投与0時間後から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{(0-\infty)}$ 」という。）は本剤単独投与時の0.98及び0.91倍、本剤併用投与時のプラバスタチンアシッド体の C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ はプラバスタチン単独投与時の0.91及び0.95倍であった。

以上の結果について、申請者は本剤とプラバスタチンの併用により、本薬、プラバスタチンともに、薬物動態への影響はほとんど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、プラバスタチンと本剤との併用に際しての注意喚起は、

現時点では不要と判断した。

4-2 アトルバスタチンとの薬物相互作用の検討

日本人健康成人男性 8 例を対象として、Day 1 に本剤 8mg を単回投与し Day 3~6 にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回反復投与し Day 7 に本剤 8mg とアトルバスタチン 10mg を併用投与する方法と Day 1 にアトルバスタチン 10mg を単回投与し Day 3~6 に本剤 8mg を 1 日 1 回反復投与し Day 7 に本剤 8mg とアトルバスタチン 10mg を併用投与する方法（いずれも朝食後投与）の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間 7 日間以上）。アトルバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は本剤単独投与時の 0.79 及び 0.77 倍、本剤併用投与時のアトルバスタチンアシッド体の C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ はアトルバスタチン単独投与時の 1.00 及び 0.82 倍、本剤併用投与時のアトルバスタチンラクトン体の C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ はアトルバスタチン単独投与時の 1.13 及び 1.25 倍であった。

以上の結果について、申請者は以下のように説明した。本薬の血漿中濃度は、アトルバスタチンの併用により低下を示したが、臨床上問題となるものではないと考えられた。アトルバスタチンラクトン体の血漿中濃度は本剤との併用によりわずかに上昇したが、アトルバスタチンアシッド体の薬物動態にはほとんど影響しないことが示された。また、これらの変動に伴う臨床上問題となる事象の発現は認められなかったことから、本試験の範囲で両薬剤の併用は忍容であると考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本試験成績を踏まえて新たな対応は必要ないと判断した。

4-3 本剤及びニカルジピン塩酸塩反復投与下におけるジゴキシンの薬物動態

本剤がシンバスタチンの血中濃度を上昇させたメカニズムには、CYP3A4 の阻害の他に P-糖蛋白阻害が考えられたため、P-糖蛋白の基質となる代表的な薬剤であるジゴキシンの薬物動態に対する本剤の影響が検討された。本剤の対照薬として *in vitro* で P-糖蛋白の阻害活性を有し、かつ臨床の場で広く使われている類薬のニカルジピン塩酸塩が用いられた。日本人健康成人男性 16 例を対象として、Day 1 にジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回朝食後に投与、Day 4~7 に本剤 8mg を 1 日 1 回朝食後に反復投与し、Day 8 に朝絶食下でジゴキシン 0.25mg と本剤 8mg を併用投与する方法と、Day 1 にジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回朝食後に投与し、Day 4~7 にニカルジピン塩酸塩 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後反復投与し、Day 8 に朝絶食下でジゴキシン 0.25mg とニカルジピン塩酸塩 20mg を併用、夕食後にニカルジピン塩酸塩 20mg 投与する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

本剤併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は、ジゴキシン単独投与時の 1.49 及び 1.42 倍であった。本剤併用時、ジゴキシンの最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」という。）は単独投与時に比べて 0.53 時間短縮し、腎クリアランス（以下、「 CL_R 」という。）は 2.41 L/h 減少した。一方、ニカルジピン塩酸塩併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ はジゴキシン単独投与時の 1.57 倍及び 1.23 倍であった。ニカルジピン塩酸塩併用時、ジゴキシンの t_{max} は単独投与時に比べて 0.30 時間短縮し、 CL_R は 5.73 L/h 減少した。

以上の結果を踏まえ、申請者は、承認後の平成 15 年 5 月（販売開始時）、ジゴキシンの薬物動

態（AUC、 C_{max} 、 t_{max} 及び CL_R ）に対する併用による影響の程度並びに変動幅等の詳細を添付文書中に記載し、注意喚起を行った。

4-4 その他の製造販売後臨床試験

その他の製造販売後臨床試験として、①軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした携帯型自動血圧計を用いた24時間血圧及び脈拍数への影響の検討、②2型糖尿病を合併した軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした血圧及び糖代謝、脂質代謝、腎機能に対する影響の検討及び③軽症・中等症高血圧症患者を対象とした血漿レニン活性及び尿中ナトリウム排泄量とオルメサルタン又は本剤投与時の降圧効果の関連についての臨床薬理的検討を目的とした3つの試験が実施された。各試験における安全性の結果は、以下のとおりであった。

①携帯型自動血圧計を用いた24時間血圧及び脈拍数への影響の検討

試験薬を投与された238例全例（本薬群80例、アムロジピンベシル酸塩群81例、ベニジピン塩酸塩群81例、以下、それぞれ「AZ群」、「AM群」、「BE群」）が安全性評価対象とされた。有害事象発現率はAZ群48.8%（39/80例）、AM群49.4%（40/81例）、BE群59.7%（46/77例）、副作用発現率はAZ群13.8%（11/80例）、AM群13.6%（11/81例）、BE群15.6%（12/77例）であった。重篤な有害事象はAZ群に1例（帯状疱疹）、BE群に1例（肺炎・急性気管支炎）発現したが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はBE群に1例（不整脈）に認められた。死亡例は認められなかった。

②糖尿病合併高血圧症患者を対象とした血圧及び糖代謝、脂質代謝、腎機能に対する影響の検討

試験薬を投与された223例全例が安全性評価対象とされた。有害事象発現率は81.2%（181/223例）、副作用発現率は19.7%（44/223例）であった。重篤な有害事象は15例17件（糖尿病悪化2件、胃癌、房室ブロック・くも膜下出血、白内障、脊椎圧迫骨折、子宮脱、胆石摘出、パーキンソン病、狭心症、イレウス、胆管癌・転移性肝癌、肺炎、心房細動、前立腺摘除各1件）に発現したが、胃癌と房室ブロックの2例を除き、試験薬との因果関係は否定された。なお、重篤な有害事象は試験責任医師が追跡不要と判断したもの及び来院せず追跡不可能となったものを除いて、全て回復又は軽快した。投与中止に至った有害事象は4.0%（9/223例）であった。死亡例は認められなかった。

③血漿レニン活性及び尿中ナトリウム排泄量とオルメサルタン又は本剤投与時の降圧効果の関連についての臨床薬理的検討

試験薬が投与された30例全例が安全性評価対象とされた。有害事象のうち自覚症状・他覚所見は、オルメサルタン投与時で70.0%（21/30例）、本剤投与時で63.3%（19/30例）に発現し、副作用発現率はそれぞれ10.0%（3/30例）、6.7%（2/30例）であった。臨床検査値異常変動はオルメサルタン投与時で33.3%（10/30例）、本剤投与時で40.0%（12/30例）に発現し、副作用発現率はそれぞれ26.7%（8/30例）、30.0%（9/30例）であった。有害事象は、試験責任医師が追跡不要と判断した1例を除き、投薬又は無処置で全て回復又は軽快し、死亡例及び重篤な有害事象の発現はなく、投与中止に至った有害事象もなかった。

以上の製造販売後臨床試験において、本剤投与による安全性上の問題点はなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

5. 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報告症例は、130例 169件であり、そのうち重篤な副作用は、自発報告 97例 130件、使用成績調査 3例 3件、特定使用成績調査 12例 15件、製造販売後臨床試験 2例 2件の計 114例 150件であった。主な重篤な副作用は、肝障害 13件、徐脈 12件、肝機能異常 7件、房室ブロック、洞不全症候群、洞停止各 6件、腹水 5件、浮動性めまい、完全房室ブロック、薬疹、腎機能障害各 4件、心停止、心不全、脳梗塞、末梢性浮腫各 3件であった。重篤な副作用の転帰の内訳は、回復 79件、軽快 47件、未回復 10件、回復したが後遺症あり 4件、死亡 6件、不明 4件であった。このうち死亡に至った 5例（6件）の概要は以下のとおりであった。

自殺既遂の 1例（62歳、男性）は、本剤服薬状況等不明であり、本剤との関連性を評価することは困難であった。心不全及び中毒性表皮壊死融解症が発現した 1例（60歳代、男性）は、急性心筋梗塞を発症し、治療過程で不整脈、左下腿コンパートメント症候群、肺炎、急性呼吸促迫症候群を併発していた。約 1ヵ月半後、皮疹が出現し、本剤（投与量不明）を含む使用中の薬剤は全て中止された。その後、高熱、表皮剥離等が認められ、中毒性表皮壊死融解症と診断され、心不全にて死亡した。担当医は被疑薬は不明と判断していること、また本剤を含めた薬剤の詳細な投与状況等が不明であることから、申請者は本剤との関連性の評価は困難であると説明した。心筋梗塞を発症した 1例（95歳、女性）は、本剤 16mg 投与開始 5日目に冷汗等を認め、亜急性心筋梗塞と診断され、直ちに本剤の投与は中止されたが、3日後に死亡した。担当医は、本剤と関連あるかもしれないと判断したものの、患者は高齢であり、本剤投与開始前より化膿性膝関節炎及び筋炎を併発しており、投与開始日には C 反応性蛋白が高値で炎症に基づく尿素窒素及び AST の上昇も認められていたことから合併症による発症の可能性も考えられる症例であった。劇症肝炎を発現した 1例（83歳、女性）は、本剤 8mg 投与開始 82日目に倦怠感、全身浮腫があり、高度の肝障害を認め、本剤投与中止されたが、中止 7日後に死亡した。申請者は、時間的経過から本剤との関連性が疑われるが、併用薬であるアロプリノールの重大な副作用として劇症肝炎が知られており、アロプリノールの投与期間は約 4年と長いものの、アロプリノールの関与も完全には否定できないと考えた。なお、劇症肝炎については、その他に重篤な肝胆道系障害と併せて検討し、平成 20年 9月に使用上の注意の「重大な副作用」の項を新設して、「肝機能障害、黄疸」を記載し、すでに注意喚起を行っている。突然死の 1例（64歳、男性）は、本剤投与開始約 1年 7ヵ月後に本剤投与継続中に死亡した。本剤投与開始前から重症の僧帽弁狭窄を有しており、心房細動及び脳梗塞も認められていたことから、既存の心疾患により形成された血栓が原因となる心原性脳梗塞の再発によるものとも考えられたが、解剖しておらず死因は不明であった。以上より、死亡例に認められた副作用のうち、劇症肝炎以外は、本剤との関連性が高いと考えられるものはなく、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と申請者は説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、上述の死亡例を含め 62例 78件であり、内訳は皮膚障害関連 11例 11件、腎機能障害関連 5例 5件、腹水 5例 5件、脳血管障害関連 4例 4件、心不全関連 4例 4件、浮腫関連 4例 4件、血小板減少関連 3例 4件、一過性の意識消失関連 3例 3件、心停止 3例 3件、その他（死亡例のうち自殺既遂、心筋梗塞、劇症肝炎及び突然死の 4例 4件を除く）28例 31件であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

皮膚障害関連の重篤な副作用は、11例11件であり、薬疹4件、スティーブンス・ジョンソン症候群2件、紅斑、発疹、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹が各1件であった。併用薬等、他の要因の関与が疑われる症例がほとんどであったこと、使用上の注意の「その他の副作用」の項に「発疹」を記載して注意喚起を行っていること、各重症薬疹型の副作用はいずれも本剤との関連が疑われるものはないことから、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した（中毒性表皮壊死融解症が発現した症例については前述）が、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

腎機能障害関連について、本剤を含めた降圧剤の降圧作用によると考えられる腎機能障害が1件あるが、それ以外は合併症の自然経過による増悪と考えられるもの、他の要因による脱水の影響や併用薬の影響が考えられるもの等、本剤との直接的な関連性が高いと考えられるものは少なく、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

腹水が発現した症例は、いずれも本剤投与開始前より低アルブミン血症を呈していた患者で、本剤投与直後に発現し、本剤中止後に改善したため、本剤が腹水の発現を助長した可能性が考えられた。また、腹水の性状を確認できた症例では、腹水が白濁しており、本剤についてCAPD（持続的外来腹膜透析）施行中の患者の透析排液が白濁するとの報告もあることから、本剤との関連性は高いと考えられた。なお転帰はいずれも回復又は軽快であった。以上を踏まえ、平成22年7月に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「乳び腹水（低アルブミン血症の患者で起こりやすい）」を追記し、すでに注意喚起を行っている。

これらの事象以外についても事象毎に新たな対応の必要性について検討したが、本剤との因果関係が不明確であること、現時点での使用上の注意の注意喚起の記載状況、重篤度、集積件数等を踏まえ、新たな対応は不要と判断した。

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は344例406件であり、そのうち非重篤な副作用は、285例328件であった。主な副作用は、異常感14件、傾眠11件、血圧上昇10件、頻脈、血中トリグリセリド増加、味覚異常各8件、意識消失、口渇、医療機器合併症各7件、貧血、不整脈、胸部不快感、顔面浮腫各6件、心房細動、咳嗽、口内炎、無力症、ヘモグロビン減少、白血球数増加各5件であった。これらの副作用について、申請者は、重篤例を含めた関連副作用とともに検討し、以下のように説明した。

顔面浮腫の副作用は6件であったが、顔面浮腫に関連する副作用は、眼瞼浮腫1件、眼窩周囲浮腫2件、口唇腫脹3件、舌腫脹1件（重篤）、顔面腫脹2件も含め、15例15件であった。平成17年6月に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「浮腫」を追記して注意喚起を行っているが、本剤との関連性が明確あるいは高いと考えられるものの多くが血管浮腫等のアレルギー反応であったと推察されることを踏まえ、「血管浮腫」を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。

異常感に関連する副作用は、気分不良9件、ぼーっとした4件等であり、本剤の主作用である血圧低下に関連すると考えられるものや、使用上の注意から予測できる副作用（浮遊感、倦怠感、ほてり）に伴うと考えられるものであったが、症例の集積状況を勘案して、「異常感（気分不良）」について、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起する必要があると判断した。

傾眠の副作用11例11件中、本剤との関連性が高いと考えられるものが8件あり、症例の集積

状況を踏まえ、「眠気」について、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行う必要があると判断した。

口内炎関連の副作用は、本剤との関連性が高いと考えられるものの集積状況を踏まえ、「口内炎」を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行う必要があると判断した。

以上より、「血管浮腫」、「異常感（気分不良）」、「眠気」及び「口内炎」については、再審査期間終了後の平成 23 年 7 月に、「その他の副作用」の項に追記し注意喚起を行った。

この他の事象については、本剤との関連性、重篤性を踏まえた集積状況、現在の使用上の注意の記載状況を勘案して、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

6. 相互作用

再審査期間中に収集した自発報告において、相互作用によると思われる副作用は、11 例 15 件収集された。このうち、現時点で使用上の注意の「相互作用」の項に記載済みの薬効群・薬剤以外の薬剤を併用し副作用が発現した 4 例について、申請者は以下のように説明した。

コルヒチン及びシクロスポリンと本剤の併用例で、血中 CK 増加、AST 増加、ALT 増加、疲労（易疲労感）を発現した 1 例では、本剤 16mg 投与開始 8 日目に AST 76 IU/L、ALT 129 IU/L、15 日目に CK 616 IU/L となり、歩行後の下肢の易疲労感も認められ、本剤及びコルヒチン投与中止 15 日後に回復した。以前より、ベーチェット病に対して、コルヒチンが投与されており、本剤と同時にシクロスポリン、インダパミドも投与開始されていた。本剤とコルヒチンとシクロスポリンが CYP3A4 を競合的に阻害し、本剤、コルヒチンあるいはシクロスポリンの作用が増強していた可能性はあるが、本剤との関連性は不明である。

テルビナフィンと本剤を併用しており頭痛を発現した 1 例では、本剤 16mg、ドキサゾシンメシル酸塩、ラフチジンを投与中に、テルビナフィン 125mg を投与開始した頃から、頭痛が認められたが、患者背景、服薬状況、転帰等不明であり、相互作用について評価することは困難であった。

タクロリムスと本剤を併用しており肝障害を発現した 1 例では、本剤 8mg 投与開始 22 日目に軽度の肝障害（AST 193 IU/L、ALT 127 IU/L）が認められ、本剤投与を中止し、中止 9 日後に回復した。本剤投与開始約 2 ヶ月前より、タクロリムス水和物 1mg が投与されていた。本剤とタクロリムス水和物が CYP3A4 を競合的に阻害し、本剤あるいはタクロリムス水和物の作用が増強していた可能性があるが、併用時に原疾患による血球減少の回復が認められていたことから、タクロリムス水和物の作用が増強されていたと推察される。相互作用が肝障害の発現に影響しているかについては、不明であった。

ジクロフェナクと本剤を併用しておりショック、急性腎不全を発現した 1 例では、本剤 16mg 及びオルメサルタン メドキシミル 20mg 投与開始 3 日目のジクロフェナクナトリウム坐剤 50mg 投与 1 時間後にショック及び急性腎不全が認められた。本剤投与中止後、輸液負荷にてショックは回復し、血液透析等にて徐々に急性腎不全も回復した。非ステロイド性消炎鎮痛剤はシクロオキシゲナーゼを抑制し、プロスタグランジン（PGE₂ や PGI₂）の合成を阻害することにより、輸入細動脈を収縮させ、腎血流量を低下させることが知られている。また、ARB はアンジオテンシン II による輸出細動脈収縮を解除することにより、特に腎機能障害患者において腎血流量低下を引

き起こす可能性があると考えられる。しかしながら、一般に Ca 拮抗剤は主に輸入細動脈を拡張させるため、腎血流量低下作用は知られておらず、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による相加的な腎血流量低下は起こり難いとする。

以上より、相互作用による副作用と明確に判断できるものはなく、また、CYP3A4 に関連した相互作用の可能性については、使用上の注意の「相互作用」の項の冒頭に本剤が CYP3A4 で代謝されることを記載して注意喚起を行っており、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

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

本剤は、平成 24 年 9 月現在、外国において承認、販売されていない。

再審査期間中に、国内で緊急安全性情報の配布、警告の新設等、安全性に関して重大な措置は実施されなかった。また、有効性に影響を及ぼすと考えられる重大な要因は推定されておらず、再審査期間中若しくは再審査申請時に、効能・効果の変更、用法・用量の変更等、有効性に関して措置は実施されなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省あるいは機構に報告された本剤の安全性及び有効性に影響を与える研究報告はなかった。

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