

再審査報告書

平成 25 年 5 月 1 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① ニューロタン錠 25mg ② ニューロタン錠 50mg ③ ニューロタン錠 100mg
有 効 成 分 名	ロサルタンカリウム
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 高血圧症 2. 高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 通常、成人にはロサルタンカリウムとして 25～50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 100mg まで増量できる。 2. 通常、成人にはロサルタンカリウムとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、血圧値をみながら 1 日 100mg まで増量できる。ただし、過度の血圧低下を起こすおそれのある患者等では 25mg から投与を開始する。
承 認 年 月 日	1. ①② 平成 10 年 7 月 3 日 ③ 平成 21 年 1 月 14 日 2. ①② 平成 18 年 4 月 20 日 ③ 平成 21 年 1 月 14 日
再 審 査 期 間	1. ①② 6 年（再審査結果通知：平成 21 年 9 月 29 日） 2. ①② 4 年 ③ ①②の残余期間（平成 21 年 1 月 14 日～平成 22 年 4 月 19 日）
備 考	*「ニューロタン錠 25」及び「ニューロタン錠 50」は平成 21 年 1 月 20 日付で、医療事故防止対策としての販売名に係る医薬品製造承認取得により、「ニューロタン錠 25mg」及び「ニューロタン錠 50mg」に変更された。

下線部：再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ニューロタン錠 25mg、同錠 50mg 及び同錠 100mg（以下、「本剤」という。）が、日常の診療下において、高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症患者に長期使用された際の、投与量別の有効性及び安全性を確認することを目的として、尿中アルブミン/クレアチニン比の測定に協力できる施設において、標準的な観察期間を 1 年 6 ヶ月、目標症例数を 600 例とし、平成 18 年 6 月から平成 22 年 5 月までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 185 施設から 795 例収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験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 発現した副作用及び副作用発現率に影響を及ぼす要因について

安全性については、収集された 795 例から、初診のみで再診のない症例 8 例、契約期間外投与症例 4 例、再審査期間満了後の調査票回収症例 3 例の計 15 例を除外した 780 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 5.1%（40/780 例）であり、承認時までに実施された国際共同治験（The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan 試験、以下、「RENAAL 試験」という。）における副作用発現率 17.2%（129/751 例）及び RENAAL 試験の日本人集団での副作用発現率 34.1%（15/44 例）と比較して高くなかった。本調査において発現した主な器官別大分類別副作用発現率とその内訳は、代謝および栄養障害 1.4%（11/780 例、内訳：高カリウム血症 8 件、高尿酸血症 2 件等）、臨床検査 1.2%（9/780 例、

内訳：血中クレアチニン増加 6 件、血中カリウム増加 2 件等）、神経系障害 0.6%（5/780 例、内訳：浮動性めまい 2 件等）、皮膚および皮下組織障害 0.6%（5/780 例、内訳：蕁麻疹 2 件等）、腎および尿路障害 0.6%（5/780 例、内訳：腎機能障害 3 件等）であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

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、使用理由、罹病期間、投与前重症度、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、糖尿病性網膜症の有無、糖尿病性神経障害の有無、肝機能障害の有無、その他の合併症の有無、1 日平均投与量、1 日投与量（25mg 開始、50mg 開始 50mg 継続、50mg 開始 100mg 増量、その他）、使用期間、総投与量、前治療薬剤の有無、併用薬剤の有無及び併用療法の有無について検討された。その結果、罹病期間、使用期間及び総投与量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について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間別の副作用発現率は、「1 年未満」の患者 2.9%（4/137 例）、「1 年以上 2 年未満」の患者 0%（0/37 例）、「2 年以上 3 年未満」の患者 4.8%（1/21 例）、「3 年以上 4 年未満」の患者 4.5%（1/22 例）、「4 年以上 5 年未満」の患者 22.2%（4/18 例）及び「5 年以上」の患者 8.6%（7/81 例）であった。1 年毎の区分では例数が非常に少ない層が認められたため、可能な限り症例数のばらつきが少なくなるような区分に変更したところ、「2 年未満」の患者 2.3%（4/175 例）、「2 年以上 4 年未満」の患者 4.7%（2/43 例）、「4 年以上」の患者 11.2%（11/98 例）であり、罹病期間が長い患者ほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。糖尿病性腎症では、早期腎症期までは厳格な血糖コントロール及び降圧治療により腎症の進行を阻止することも可能とされているが（医学のあゆみ 188;587-596:1999）、発症から 5～10 年の経過で顕性蛋白尿に進展するとされている（慶應医学 82; T29-T38:2005）。本調査でも罹病期間が長い患者ほど糖尿病性腎症の進展による腎機能低下のため副作用発現率が高くなったのではないかと考えられた。

使用期間別の副作用発現率は、「6 ヶ月未満」の患者 29.7%（27/91 例）、「6 ヶ月以上 12 ヶ月未満」の患者 9.0%（6/67 例）、「12 ヶ月以上 18 ヶ月未満」の患者 5.1%（6/118 例）及び「18 ヶ月以上」の患者 0.2%（1/503 例）であり、「6 ヶ月未満」の患者の副作用発現率が 29.7%（27/91 例）と高かった。投与開始から早期に発現した有害事象により本剤が中止される傾向がみられることから、使用期間が短い患者で副作用発現率が高くなったと考えられた。また、総投与量別の副作用発現率は、「9,000mg 未満」の患者 26.5%（27/102 例）、「9,000mg 以上 18,000mg 未満」の患者 3.0%（6/197 例）、「18,000mg 以上 27,000mg 未満」の患者 6.7%（6/90 例）、「27,000mg 以上」の患者 0.3%（1/390 例）であり、「9,000mg 未満」の患者の副作用発現率が高かった。総投与量は使用期間に投与量を乗じることで算出していることから、総投与量が少ない患者で副作用発現率が高かったのは、使用期間が短かったことが影響したと考えられた。使用期間が短い患者で副作用発現率が高かったことについては、本剤の添付文書の使用上の注意において、一過性の血圧低下、血清カリウム上昇及び血清クレアチニン上昇が発現するおそれがあるため、本剤投与中の定期的（投与開始時：2 週間ごと、安定後：月 1 回程度）なモニタリングを行うことを記載しており、投与初期段階における患者の状態の十分な観察について記載していることから、現時点においてこれ以上の注意喚起は必要ないものとする。

なお、1 日投与量別の副作用発現率には有意差は認められなかった。また、血圧低下に関連する副作用が発現したのは、「25mg 開始」の患者及び「50mg 開始 50mg 継続」の患者各 1 例の合計

2 例であり、例数が少なかったため特定の傾向はみられなかった。申請者は、高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症患者に対する用量調整については用法・用量に記載し注意喚起を行っていること及び添付文書の使用上の注意において投与初期段階における患者の状態の十分な観察について記載していることから、これ以上の対応の必要はないものと考えたと説明した。

以上、副作用発現に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、特段の問題点は認められなかったと申請者は説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）はこれを了承した。

2-1-2 重点調査項目

本調査で設定された各重点調査項目について、申請者は以下のように説明した。

① 高カリウム血症の発現状況

腎機能障害を有する患者では高カリウム血症が発現しやすいと考えられることから、血清カリウム値を重点調査項目とした。本調査では高カリウム血症が8例で認められた。そのうち2例が重篤であり、転帰は未回復及び軽快であった。本調査における高カリウム血症の発現率1.0%（8/780例）は、RENAAL試験での発現率3.7%（28/751例）及びRENAAL試験の日本人集団での発現率11.4%（5/44例）に比べ低かったものの、本調査中で認められた副作用では最も発現件数が多い副作用であった。また、安全性集計症例780例のうち、血清カリウム値の検査結果が得られた症例の平均血清カリウム値の推移を検討したところ、本剤投与開始18ヵ月後以降の最初の受診日（以下、「評価時」という。）の血清カリウム値の平均値は本剤投与開始時の平均値と同程度であった。

本調査の対象患者である高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症の患者は腎機能障害を有していること及び本剤の添付文書において「高カリウム血症の患者」を「慎重投与」としており、血清カリウム値に注意が必要な旨既に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」においても注意喚起していることから、現時点において更なる注意喚起の必要はないものと考えられる。

② 貧血の発現状況

腎機能障害を有する患者では腎性貧血を生じる可能性があり、糖尿病性腎症患者に本剤を投与する場合、腎機能障害のない患者と比較して貧血を生じる可能性が高いと予想されることから、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットを重点調査項目とした。本調査において赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少に関連する事象は認められなかった。また、本調査では非重篤の貧血が1例で認められた。安全性集計症例780例のうち、赤血球系臨床検査値（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の検査結果が得られた症例の検査値の推移を検討したところ、赤血球系臨床検査値の平均値は、本剤投与前に比べ評価時にはいずれも低下していたが、急激な低下ではなく、腎性貧血や加齢等の要因が考えられた。本剤の添付文書の「その他の副作用」の項において「貧血」を記載しており、現時点において更なる注意喚起の必要はないと考える。

③ 白血球数及び血小板数の変動の発現状況

赤血球系臨床検査値とともに、白血球数、血小板数を重点調査項目とした。本調査では白血球数減少又は血小板数減少を発現した症例は認められなかった。安全性集計症例 780 例のうち、白

血球数及び血小板数の検査結果が得られた症例の検査値の推移について検討した。白血球数及び血小板数の平均値は、いずれも本剤投与初期には軽度の低下が認められたが、本剤投与継続中に回復していることから臨床的意義は少ないと考える。高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症に対する適応での承認前から本剤の添付文書の「重大な副作用」の項において、白血球減少及び血小板減少について注意喚起しており、本調査の結果からは現時点において更なる注意喚起は必要ないと考える。

④ 低血糖症の発現状況

本剤投与により糖尿病患者において低血糖が発現する可能性があることから、空腹時血糖を重点調査項目とした。本調査では低血糖を発現した症例は認められなかった。また、安全性集計症例780例のうち、空腹時血糖の検査結果が得られた症例の空腹時血糖の推移を検討したところ、空腹時血糖の平均値は、本剤投与前に比べ評価時に空腹時血糖は低下していたが、観察期間中には特に変動がみられず、糖尿病に対する併用療法や治療コンプライアンス等の要因が考えられた。本剤の添付文書の「重大な副作用」の項において低血糖を記載しているが、本調査の結果からは現時点において更なる注意喚起の必要はないと考える。

⑤ 心血管系イベント発現率

RENAAL 試験において、心血管系イベントの発現がプラセボ群に比べて多い傾向にあったこと及び承認時に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受容体拮抗薬投与により心血管系イベントの発現リスクが増加する可能性があるとの報告がなされていたことから (BMJ 329:1248:2004)、心筋梗塞等の心血管系イベントを重点調査項目とした。本調査では心血管系副作用として脳幹出血及び脳梗塞が各 1 例認められた。脳幹出血を発現した症例は、本剤投与中に発現したものの、高血圧を合併した糖尿病患者であり脳血管疾患のリスク要因を有していること、また、有害事象発現前後の血圧コントロール状況が不明であることから、脳幹出血の原因の特定は困難であった。脳梗塞を発現した症例は、原疾患及び合併症に高血圧、2 型糖尿病、蛋白尿を伴う糖尿病性腎症、高脂血症を有しており、脳梗塞の発症要因として、本剤以外に高血圧及び高脂血症が考えられる症例であった。なお、これらの副作用の転帰は「回復したが後遺症あり」(脳幹出血)及び「回復」(脳梗塞)であった。いずれも重篤な副作用であったものの、心血管系副作用の発現頻度は 0.3% (2/780 例) であり、RENAAL 試験の心血管系イベント発現率 5.5% (41/751 例) と比べて低く、本調査の結果からは、本剤投与により心血管系副作用の発現リスクが増加することとは示唆されていないと考える。

以上より、重点調査項目に関する新たな対応は不要と考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-1-3 その他の安全性の調査項目 (低血圧関連副作用の発現状況)

申請者は、本調査の適応症である糖尿病性腎症の進行した患者での、自律神経障害に起因する起立性低血圧をはじめとする低血圧関連の副作用の発現状況について検討し、以下のように説明した。本調査では低血圧関連の副作用が 2 例で認められたが、いずれも非重篤であり転帰は回復

であった。また、安全性集計症例 780 例のうち、収縮期血圧及び拡張期血圧の検査結果が得られた症例の血圧値の推移を以下の表 1 に示す。

本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において、本剤の投与による血圧低下のリスクについては注意喚起しており、現時点において更なる注意喚起の必要はないものとする。

表 1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

検査値		本剤投与前	投与 1 ヶ月後	投与 3 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	評価時
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	742	647	668	598	592
	平均値	147.1	139.1	138.0	136.3	135.4
	標準偏差	17.0	16.7	16.8	15.5	16.3
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	741	646	667	597	593
	平均値	81.2	76.8	76.3	75.4	75.1
	標準偏差	12.5	11.5	11.1	10.9	11.7

機構は、血圧低下に関し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から、途中脱落や臨床検査値の変動が不安定等の理由により効果判定が不能であった症例 139 例、有効性に対する再調査不能症例 33 例、対象効能・効果外使用症例 26 例（高血圧 11 例、1 型糖尿病 5 例及び IgA 腎症 4 例等）の計 198 例を除いた 582 例が解析対象とされた。有効性については、尿蛋白（尿中アルブミン/クレアチニン比）値の推移、血清クレアチニン値の推移及び全般改善度について検討された。

2-2-1 尿蛋白（尿中アルブミン/クレアチニン比）値の推移

本調査における有効性集計症例 582 例のうち、尿蛋白（尿中アルブミン/クレアチニン比）値が得られた症例における尿蛋白値の推移を以下の表 2 に示す。

表 2：尿蛋白（尿中アルブミン/クレアチニン比）値の推移

検査値		本剤投与前	投与 1 ヶ月後	投与 3 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	評価時
尿蛋白 (尿中アルブミン/ クレアチニン比、 mg/g・Cr)	症例数	288	228	255	288	224
	幾何平均値	214.7	203.6	157.8	164.1	138.5
	95%信頼区間	177.6～259.7	163.2～253.9	126.4～197.0	132.9～202.6	111.2～172.5
	解析結果 [†]		P=0.0055	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001

†：対数変換値による対応のある t 検定（vs 本剤投与前）

2-2-2 血清クレアチニン値の推移

本調査における有効性集計症例 582 例のうち、血清クレアチニン値が得られた症例における平均血清クレアチニン値の推移を以下の表 3 に示す。申請者は、血清クレアチニン値の推移について以下のように説明した。血清クレアチニン値は、本剤投与前に対し、評価時には約 22%の上昇が認められ、投与前値との間に有意差がみられた。本剤投与前の血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満の患者では本剤投与後も血清クレアチニン値が維持され、3.0mg/dL 以上の患者では上昇傾向

が認められるとの報告がある（臨床医薬 10;103-122:1994）。本調査でも投与前血清クレアチニン値 3.0mg/dL 未満の症例及び 3.0mg/dL 以上の症例に分け、血清クレアチニン値の推移を確認したところ、以下の表 4 に示すとおり、前述の報告と同様の傾向が認められた。以上のこと及びその他の研究（Arch Intern Med 160:685-693:2000、Drug Saf 16:55-64:2007）でも指摘されているとおり、腎機能障害を有する患者に本剤を投与する際には、腎機能を反映する血清クレアチニン値等を慎重にモニターする必要があると考えられた。

表 3：血清クレアチニン値の推移

検査値		本剤投与前	投与 1 ヶ月後	投与 3 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	評価時
血清クレアチニン (mg/dL)	症例数	394	299	345	394	336
	平均値	1.010	1.065	1.073	1.139	1.232
	標準偏差	0.692	0.766	0.760	1.029	1.169
	解析結果†		P=0.2574	P=0.0011	P<0.0001	P<0.0001

†：本剤投与前に対する t 検定結果

表 4：投与前値別の血清クレアチニン値の推移

検査値	投与前値		本剤投与前	投与 1 ヶ月後	投与 3 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	評価時
血清クレアチニン (mg/dL)	3.0 未満	症例数	384	289	335	384	327
		平均値	0.927	0.961	0.975	1.006	1.090
		標準偏差	0.428	0.483	0.467	0.530	0.695
		解析結果†		P=0.0554	P=0.0002	P<0.0001	P<0.0001
	3.0 以上	症例数	10	10	10	10	9
		平均値	4.197	4.076	4.350	6.252	6.390
		標準偏差	1.225	1.251	1.301	2.126	2.605
		解析結果†		P=0.517	P=0.517	P=0.0270	P=0.0037

†：本剤投与前に対する t 検定結果

2-2-3 全般改善度

全般改善度は本剤投与前後の臨床検査値も含めた患者の総合的な状態等から担当医師により判断され、原則として投与開始 1 年 6 ヶ月後以降の最初の診察日に「有効、無効、判定不能」の 3 段階で評価された。有効性解析対象症例数に占める「有効」症例数の割合が有効率とされ、本調査における有効率は 74.9%（436/582 例）であった。

申請者は、本調査での有効性の結果について、以下のように説明した。本調査では尿中アルブミン/クレアチニン比の本剤投与前に対する減少率の幾何平均値は評価時に約 30%であり、本剤投与前に対し、観察各時点において統計学的な有意差が認められていた（表 2 参照）。糖尿病性腎症では年間 10～20%尿アルブミンが増加するものと考えられているのに対し（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009:87-104:2009）、本調査では観察各時点において減少効果が認められたことから、本剤の尿中アルブミン/クレアチニン比に対する減少効果が認められたものとする。

また、RENAAL 試験の主評価項目である複合エンドポイントに含まれる血清クレアチニン値倍増、End Stage Renal Disease（以下、「ESRD」という。）及び死亡のうち、最初に発現した事象での

累積発現率を本調査で確認した。本調査における有効性解析対象症例 582 例のうち、血清クレアチニン値が倍増した症例が 12 例 (2.1%) 認められたが、ESRD 及び死亡に至った症例は認められなかった。本調査における当該複合エンドポイントの発現率は 2.1% (12/582 例) であり、RENAAL 試験での 43.5% [血清クレアチニン値倍増 21.6% (162/751 例)、ESRD 19.6% (147/751 例)、死亡 21.0% (158/751 例)] よりも低かった。本調査への登録症例の血清クレアチニン、尿中アルブミン/クレアチニン比はいずれも RENAAL 試験よりも低く、糖尿病性腎症の進行度が早期である症例の割合が多かったため、複合エンドポイントの発現率が低くなったのではないかと考えられた。

RENAAL 試験における早朝第一尿の尿中アルブミン/クレアチニン比の幾何平均値は、投与前、投与 3、12、24 及び 36 ヶ月後で 1,172.52、885.33、726.43、596.69 及び 448.87 mg/g・Cr であった。RENAAL 試験と本調査では、患者背景や試験デザインが異なるため、承認時までの試験と有効性を厳密に比較することは困難であるが、本調査では尿中アルブミン/クレアチニン比減少効果は RENAAL 試験と同程度と考えられ、複合エンドポイント発現率は RENAAL 試験より低かったことから、有効性の成績において新たな問題点は認められなかったものとする。

2-2-4 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された要因から使用理由を除いた因子について解析が行われた結果、罹病期間、投与前重症度、合併症の有無、糖尿病性網膜症の有無、糖尿病性神経障害の有無、使用期間、併用薬剤の有無により全般改善度の有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間別の有効率は、「1 年未満」の患者 89.2% (91/102 例)、「1 年以上 2 年未満」の患者 72.4% (21/29 例)、「2 年以上 3 年未満」58.8% (10/17 例)、「3 年以上 4 年未満」86.7% (13/15 例)、「4 年以上 5 年未満」80.0% (12/15 例) 及び「5 年以上」の患者 77.8% (42/54 例) であり、特定の傾向は認められなかったが、「2 年以上 3 年未満」の患者の有効率が低かったことにより、有意差が認められたと考えられた。罹病期間の各群における症例数は、1 年未満で 57 例、1 年以上 2 年未満で 10 例、2 年以上 3 年未満で 7 例、3 年以上 4 年未満で 7 例、4 年以上 5 年未満で 5 例、5 年以上で 16 例とばらつきが大きく、検出力の差により有意差が認められたのではないかと考えられた。

投与前重症度が「軽度」、「中等度」及び「重度」の患者の有効率は 82.6% (233/282 例)、65.7% (153/233 例) 及び 81.0% (34/42 例) であった。投与前重症度が「中等度」の患者では、「軽度」及び「重度」の患者に比し投与前空腹時血糖値が高く、尿蛋白 (尿中アルブミン/クレアチニン比) が減少した症例の割合が低かったことが影響したのではないかと考えられた。

合併症「有」の患者の有効率は 72.9% (357/490 例) であり、合併症「無」の患者の 88.4% (61/69 例) に比べて低かった。また、合併症の内訳でみると、糖尿病性網膜症の有無別及び糖尿病性神経障害の有無別で有効率に有意差が認められた。糖尿病性網膜症や糖尿病性神経障害を合併する患者は、合併症がない患者に比べ、原疾患である糖尿病性腎症が進行していることが考えられる。

使用期間が「6 ヶ月未満」、「6 ヶ月以上 12 ヶ月未満」、「12 ヶ月以上 18 ヶ月未満」及び「18 ヶ月以上」の患者の有効率は 70.0% (21/30 例)、58.1% (25/43 例)、64.6% (53/82 例) 及び 78.9% (337/427 例) であり、使用期間が長い症例ほど有効率が高くなる傾向があった。使用期間が長い症例で有効率が高くなる傾向がみられた要因として、「無効」と判断された症例が投与後早期に脱落したた

めに、使用期間が長い症例で有効率が高くなったと考えられた。

併用薬剤「有」の患者の有効率は 73.9% (386/522 例) であり、併用薬剤「無」の患者の 95.2% (20/21 例) に比べて低かった。併用薬剤「有」の患者の大部分は糖尿病性腎症の進行に伴う合併症を有しており、合併症の有無別での検討と同様、併用薬剤「有」の患者では原疾患である糖尿病性腎症が進行していることが考えられ、腎機能の低下により、無効と判断された症例が多かったと考えられた。

以上、2-2-1～2-2-4 より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な問題点はないと説明し、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、肝機能障害を有する患者）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 15 歳未満の小児及び妊産婦に対する使用例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者は安全性解析対象として 419 例収集された。高齢者の副作用発現率は 4.8% (20/419 例) であり、非高齢者の 5.5% (20/361 例) との間に有意差は認められなかった。高齢者には重篤な副作用として糖尿病性腎症、腎機能障害、心房細動及び脳梗塞が計 3 例 4 件認められたが、これらの副作用は発症前後の臨床経過の情報が不足しており本剤との関連が不明なもの、或いは原疾患や合併症の影響も考えられたものであった。高齢者及び非高齢者において認められた副作用はともに高カリウム血症、血中クレアチニン増加等であり、高齢者と非高齢者の間で認められた各事象の割合に顕著な差は認められないこと、高カリウム血症については「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っていること及び高齢者への投与については使用上の注意に記載していることから、高齢者使用例において更なる注意喚起は必要ないと考える。高齢者は有効性解析対象として 327 例収集された。高齢者の有効率は 77.1% (252/327 例) であり、非高齢者の 72.2% (184/255 例) との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者は安全性解析対象として 132 例収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 6.1% (8/132 例) であり、肝機能障害を有さない患者の 5.1% (32/629 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者には重篤な副作用として脳幹出血及び腎機能障害が各 1 例認められた。このうち、腎機能障害を発現した症例は本剤投与前より糖尿病性腎症による保存期腎不全を有し、基本治療（食事）のコンプライアンスが不良の症例であり、脳幹出血を発現した症例は、「2-1-1 重点調査項目 ④心血管イベント発現率」の項で前述した症例と同一症例で、原因の特定が不可能と考えられた。肝機能障害を有する患者及び肝機能障害を有さない患者において最も多く認められた副作用はともに高カリウム血症であった。高カリウム血症については「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っていること及び肝機能障害を有する患者への投与については「慎重投与」の項に記載し注意喚起を行っていることから、肝機能障害を有する患者に対する使用において更なる注意喚起は必要ないと考える。肝機能障害を有する患者は有効性解析対象として 100 例収集された。肝機能障害を有する患者の有効率は 67.0% (67/100 例) であり、肝機能障害を有さない患者の 76.5% (358/468 例) との間に有意差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、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、特定使用成績調査で 20 件、自発報告で 12 件、文献・学会で 1 件の計 33 件であり、そのうち、重篤な副作用は 14 例 18 件であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は腎機能障害 3 件、高カリウム血症 2 件等、計 14 件であり、転帰は回復 4 件、軽快 6 件、未回復 3 件、回復したが後遺症あり 1 件であった。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、脳幹出血、心筋梗塞、糖尿病性腎症、突然死の 3 例 4 件であり、転帰は未回復 1 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 2 件であった。申請時の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。転帰が死亡であった心筋梗塞及び突然死を発現した 1 例は、蛋白尿の治療のために本剤 50mg 1 日 1 回投与を開始し、本剤投与 17 日後に心肺停止し、死亡した。本剤投与中に死亡しており、死因は心筋梗塞とされているが十分な根拠が無く、解剖も行われていないことから、真の死因は不明であり本剤との関連を評価することは困難であった。現状では本剤との関連性は明確ではないと判断し、使用上の注意の改訂は行わず、今後も同様の情報の収集、評価に努めることとした。その他の申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用の 2 例 2 件については、原疾患等の患者の要因の影響が大きいと考えられること、詳細が得られず症状発現前後の臨床経過等の情報が不足していることから、本剤との関連を評価することは困難であった。現状ではこれらの症例において、本剤との関連性は明確ではないと判断し、使用上の注意の改訂は行わず、今後も同様の情報の収集、評価に努めることとした。

再審査期間中に収集された申請時の使用上の注意から予測できない副作用は 16 例 18 件であり、そのうち、重篤な副作用は上述の 3 例 4 件であった。2 件以上収集された非重篤な副作用は、高尿酸血症、高血圧各 2 件であった。高尿酸血症については 2 件とも非重篤で投与を継続しており、「血中尿酸値上昇」を既に「その他の副作用」の項に記載していること、高血圧については 2 件とも本剤との関連性が明確ではないことから、使用上の注意の改訂は行わず、今後も同様の情報の収集、評価に努めることとしたと申請者は説明した。

なお、再審査期間中の平成 19 年 8 月、本剤との関連性を否定できない国内症例があったため「その他の副作用」の項に「紅斑」及び「関節痛」を、平成 21 年 7 月、国内外での副作用報告に基づき「その他の副作用」に「勃起不全」を追記した。

再審査期間中に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。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する情報はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 6 月時点で「高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症」の効能では米国の他 73 カ国で承認、販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかったが、再審査期間中に機構に報告された措置報告は 2 報であった。申請者はこれらの報告について以下のように説明した。

1 報は英国の規制当局である The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) が、Drug Safety Advice Vol.1, No.5, 2007 (通知日：平成 19 年 12 月 3 日) で「ACE 阻害薬及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は妊娠期には投与すべきでない。」と報告したものであった。もう 1 報は欧州医薬品審査庁の平成 20 年 4 月の報道発表であり、全てのアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の製品情報に妊娠第 1 トリメスター（最初の 3 ヶ月）における使用は避けるべきであると記載することを勧告したものであった。本剤の本邦の添付文書では、上記 2 報の措置報告入手時点で「妊婦又は妊娠している可能性がある婦人」はすでに「禁忌」とされており、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にも妊婦又は妊娠している可能性がある婦人に対して投与しない旨記載済みであることから、使用上の注意の改訂は行わず、今後も類似情報の入手、評価、対応に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性及び有効性に関す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