

## 再審査報告書

平成 30 年 1 月 30 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イルベタン錠 50 mg ② イルベタン錠 100 mg ③ イルベタン錠 200 mg ④ アバプロ錠 50 mg ⑤ アバプロ錠 100 mg ⑥ アバプロ錠 200 mg
有 効 成 分 名	イルベサルタン
申 請 者 名	①②③ 塩野義製薬株式会社 ④⑤⑥ 大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 果	高血圧症
承 認 の 用 量	通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg 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 日最大投与量は 200 mg までとする。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更 承 認 年 月 日	1. ①②④⑤ 平成 20 年 4 月 16 日 2. ③⑥ 平成 25 年 3 月 19 日（剤形追加）
再 審 査 期 間	1. ①②④⑤ 8 年間 2. ③⑥ 平成 25 年 3 月 19 日～平成 28 年 4 月 15 日（1 の残余期間）

## 1. 製造販売後調査全般について

イルベタン錠 50 mg、同錠 100 mg、アバプロ錠 50 mg、同錠 100 mg（以下、「本剤」）に関して、以下の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施され、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験（長期投与試験）は、いずれも塩野義製薬株式会社及び大日本住友製薬株式会社の共同で実施され、製造販売後臨床試験（薬物動態試験）は塩野義製薬株式会社により実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	日常診療における本剤長期使用時の安全性及び有効性を検討すること				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 21 年 1 月 ～ 平成 23 年 12 月	観 察 期 間	52 週間
目 標 症 例 数	3,000 例	施 設 数	国内 1,243 施設	回 収 例 数	4,876 例
特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に関する調査）					
目 的	腎機能障害を有する患者における本剤長期使用実態下での安全性及び有効性を検討すること				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 21 年 6 月 ～ 平成 24 年 11 月	観 察 期 間	52 週間
目 標 症 例 数	600 例	施 設 数	国内 207 施設	回 収 例 数	996 例
製造販売後臨床試験（長期投与試験）					
目 的	承認用法・用量での長期使用時の安全性及び有効性を検討すること				
試 験 デ ザ イン	非盲検非対照	試 験 期 間	平成 20 年 11 月 ～ 平成 22 年 6 月	投 与 期 間	52 週間
目 標 症 例 数	100 例以上	施 設 数	国内 25 施設	登 録 例 数	215 例
製造販売後臨床試験（薬物動態試験）					
目 的	本態性高血圧患者におけるイルベサルタン 100 mg 及び 200 mg の反復投与時の薬物動態を検討すること				
試 験 デ ザ イン	非盲検非対照	試 験 期 間	平成 20 年 7 月	投 与 期 間	8 日間
目 標 症 例 数	12 例以上	施 設 数	国内 1 施設	登 録 例 数	14 例

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

#### 2-1-1 安全性

##### 2-1-1-1 副作用発現状況

収集された 4,876 例から計 157 例（初回以降来院なし 148 例、有害事象の有無不明 38 例、イルベサルタン製剤の治療歴のある症例 5 例、登録違反 3 例、未服薬症例 2 例、契約違反 1 例；除外理由の重複あり）を除外した 4,719 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 3.9%（184/4,719 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 26.3%（236/898 例）に比べて高くなかった。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」1.3%（59 例、血中クレアチニン増加 12 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以下、「血中 CPK 増加」）11 件等）、「神経系障害」0.6%（26 例、浮動性めまい 15 件、頭痛及び傾眠 各 3 件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例のうち 1 例に副作用（そう痒症）が発現した。

##### 2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子が安全性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性別、年齢、体重、入院・外来、喫煙習慣の有無、高血圧症分類（JSH2009 分類）、罹病期間、合併症の有無及び各合併症（糖尿病、腎機能障害、肝機能障害）の有無、Body Mass Index（以下、「BMI」）、先行降圧剤の有無、本剤投与開始時の透析の有無、投与前血清クレアチニン値、投与前概算 GFR、最大 1 日投与量、総投与量、投与期間、併用薬剤の有無及び併用療法（高血圧治療）の有無であった。その結果、合併症の有無、各合併症（糖尿病、腎機能障害）の有無、投与前血清クレアチニン値、投与前概算 GFR、総投与量、投与期間及び併用薬剤の有無により副作用発現率に有意差が認められた（ $\chi^2$  検定又は Cochran-Armitage 検定）。これらの因子を説明変数として多変量解析を行った結果、糖尿病の有無、投与前概算 GFR、投与期間及び併用薬剤の有無が安全性に影響を及ぼす要因として検出され、申請者は以下のように説明した。

合併症として糖尿病「有」の患者における副作用発現率は 6.0%（62/1,035 例）であり、「無」の患者の 3.3%（122/3,684 例）に比べて高かった。糖尿病「有」の患者では、腎機能の悪化を伴うことも考えられ、それが蛋白尿や血中クレアチニン増加等を含む副作用の発現率に影響した可能性があると考えられる。

本剤投与前の概算 GFR が「60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満」の患者における副作用発現率は 6.0%（56/928 例）であり、「60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上」の患者の 3.8%（85/2,245 例）に比べて高かった。概算 GFR が「60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満」の患者で主に認められた副作用は血中クレアチニン増加（10 件）及び高カリウム血症（8 件）であった。概算 GFR が「60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満」の患者における高カリウム血症関連の副作用（高カリウム血症、血中カリウム増加）及び腎機能障害関連の副作用（血中尿素増加、高クレアチニン血症、血中クレアチニン増加、尿蛋白、腎障害、腎不全、腎機能障害）の発現率はそれぞれ 1.3%及び 1.8%であり、「60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上」の患者のそれぞれの発現率（0.2%及び 0.3%）と比較して有意に高かった。概算 GFR が低下すると高カリウム血症の発現率が高くなると報告されており（Internal Medicine 2008; 47: 1315-23）、概算 GFR が「60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満」の患者では、その生理的要因が高カリウム血症の発現率に影響した可能性、及び腎機能低下の自然経過が腎機能障害関連の副作用発現率に影響した可能性があると考えられる。なお、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において、腎機能障害により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがある旨記載し、注意喚起を行っている。

投与期間が「4週以内」、「4週超 12週以内」、「12週超 24週以内」、「24週超 36週以内」、「36週超 52週以内」及び「52週超」の患者の副作用発現率はそれぞれ 17.1% (32/187 例)、6.0% (20/332 例)、4.9% (17/347 例)、7.8% (14/180 例)、4.5% (14/311 例) 及び 2.6% (87/3,361 例) であった。「4週以内」の本剤投与中止例における有害事象による中止例の割合は 18.7% (35/187 例) であり、52週以内の他の区分（順に、10.3% (33/320 例)、8.1% (23/285 例)、10.3% (18/175 例)、13.7% (26/190 例)）よりも高い結果であったことから、投与期間が最短の区分に有害事象による中止例が多く含まれることによる影響と考える。

併用薬剤「有」の患者における副作用発現率は 4.3% (159/3,712 例) であり、「無」の患者の 2.5% (25/1,007 例) に比べて高かった。併用薬剤の主な薬効群とその副作用発現率は、「冠血管拡張剤」4.5% (74/1,633 例)、「その他の高脂血症用剤」4.4% (54/1,217 例)、「その他の血圧降下剤」4.1% (39/948 例) であり、それぞれの薬効群の併用「無」の患者（順に、3.6% (110/3,086 例)、3.7% (130/3,502 例)、3.8% (145/3,771 例)）と比べて副作用発現率に有意差は認められなかった。一方、「その他の糖尿病薬」の併用「有」の患者の副作用発現率は 5.7% (26/459 例) であり、「無」の患者の 3.7% (158/4,260 例) より有意に高く、先述したとおり、糖尿病を合併していることが副作用発現率に影響した可能性があると考えられる。

### 2-1-1-3 重点調査項目

本調査では、重篤な肝機能障害、高カリウム血症、横紋筋融解症の発現が重点調査項目に設定され、申請者は以下のように説明した。

重篤な肝機能障害及び横紋筋融解症の発現は認められなかった。重点調査項目に該当する副作用として、肝機能異常 14 件、高カリウム血症 12 件、血中 CPK 増加 11 件、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」）増加 8 件、血中カリウム増加 5 件、肝障害 4 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、アルコール性肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 異常及び肝酵素上昇 各 1 件が認められた。本調査で認められた高カリウム血症関連の副作用（高カリウム血症及び血中カリウム増加）の発現率は 0.4% (17 例/4,719 例) であり、承認時までの臨床試験における該当副作用の発現率（1.2% (11 例/898 例)）と比べて、発現頻度の上昇は認められなかった。重篤な副作用は、高カリウム血症 3 件及び血中カリウム増加 3 件であり、これら重篤な副作用を発現した 6 例のうち 1 例は情報不足により本剤との因果関係を判定することが困難であったが、他の 5 例はいずれも慢性腎不全、糖尿病性腎症等の腎機能障害を有する患者であった。なお、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において、腎機能障害を有する患者で高カリウム血症が発現するおそれがある旨を記載し注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

## 2-1-2 有効性

### 2-1-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 4,719 例から計 183 例（血圧未測定症例<sup>1)</sup> 169 例、投与日数不足症例<sup>2)</sup> 138 例；除外理由の重複あり）を除外した 4,536 例が有効性解析対象症例とされた。

<sup>1)</sup> 本剤投与開始日を 1 日目として、21 日目以降の血圧値の情報がない症例。

<sup>2)</sup> 本剤投与開始日を 1 日目として、投与日数が 21 日未満である症例。

血圧コントロール状況は、担当医により「良好」、「不良」の2段階に「判定不能」を加えた3区分で判定された。有効性解析対象症例のうち、最終評価時点の血圧コントロール状況が判定された症例（以下、「血圧コントロール状況評価症例」）は3,926例であり、血圧コントロール状況評価症例における良好率<sup>3)</sup>は、85.4% (3,353/3,926例)であった。

有効性解析対象症例のうち、各評価時期に血圧値の変化量が算出可能な症例を対象とした収縮期血圧及び拡張期血圧の推移並びに血圧変化量は表1のとおりであった。本剤投与開始4週後には、収縮期血圧、拡張期血圧ともに下降が認められ、投与開始12週以降の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ140 mmHg未満及び80 mmHg未満に低下し、その後52週時点まで維持されていた。

表1：各評価時点における収縮期血圧及び拡張期血圧の推移並びに血圧変化量

評価時期	4週後	12週後	24週後	52週後
例数	3,344	3,414	2,742	3,031
収縮期血圧 (mmHg)	140.8±15.5	136.3±14.3	135.9±14.2	133.9±13.1
変化量(mmHg)	-17.2±18.5	-21.2±19.7	-21.5±20.3	-23.3±20.3
変化率 (%)	-10.1	-12.6	-12.7	-13.8
拡張期血圧 (mmHg)	80.1±11.3	77.7±10.9	77.2±10.6	76.3±10.1
変化量(mmHg)	-8.7±11.7	-10.7±12.4	-10.9±12.5	-11.9±12.8
変化率 (%)	-8.7	-10.9	-11.2	-12.2

血圧は平均値±標準偏差

有効性解析対象症例のうち、本剤単独治療開始症例（本剤投与前に降圧剤を服用しておらず、本剤単独で高血圧治療を開始した症例、本剤投与開始後に本剤以外の降圧剤が追加された症例を含む）で、表2に示す判定基準により最終評価時点の降圧効果が判定された症例は2,230例であった。降圧効果が「下降」と判定された症例の割合（以下、「下降率」）は68.0% (1,516/2,230例)であり、本剤承認時までの臨床試験での下降率（69.0% (601/871例)）と比べて大きな違いはなかった。

表2 降圧効果の判定基準

	投与前に対する下降度 (mmHg)			
	下降	下降傾向	不変	上昇
収縮期血圧	20.0以上	10.0以上 20.0未満	-10.0超 10.0未満	-10.0以下
拡張期血圧	10.0以上	5.0以上 10.0未満	-5.0超 5.0未満	-5.0以下
平均血圧	13.0以上	7.0以上 13.0未満	-7.0超 7.0未満	-7.0以下

収縮期血圧と拡張期血圧の判定が一致しない場合は平均血圧により判定する。

### 2-1-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子が有効性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性別、年齢、喫煙習慣の有無、高血圧症分類（JSH2009分類）、罹病期間、合併症の有無及び各合併症（糖尿病、腎機能障害、肝機能障害）の有無、BMI、先行降圧剤の有無、先行降圧剤（切替え）<sup>4)</sup>の有無、本剤投与開始時の透析の有無、最大1日投与量、併用薬剤の有無、併用薬剤（高血圧治療）の有無及び併用療法（高血圧治療）の有無であった。その結果、年齢、高血圧症分類（JSH2009分類）、罹病期間、各合併症（腎機能障害、肝機能障害）の有無、BMI、先行降圧剤（切替え）の有無、最大1日投与量、併用薬剤の有無及び併用薬剤（高血圧治療）の有無により良好率に有意差が認められた（ $\chi^2$ 検定又はCochran-Armitage検定）。これらの因子を

<sup>3)</sup> 「良好」と判定された症例数を「良好」又は「不良」と判定された症例数の合計数で除して算出された。

<sup>4)</sup> 本剤投与開始前に投与を中止した薬剤（本剤に切り替える前の降圧剤）

説明変数として多変量解析を行った結果、年齢、高血圧症分類（JSH2009 分類）、先行降圧剤（切替え）の有無及び併用薬剤（高血圧治療）の有無が検出され、申請者は以下のように説明した。

年齢が「65歳以上」の高齢者の良好率は87.8%（2,010/2,288例）であり、「65歳未満」の非高齢者の82.0%（1,343/1,638例）と比べて高かった。高齢者と非高齢者の本剤投与前及び最終評価時の血圧値を比較したところ、収縮期血圧値に大きな差はなかったが、高齢者の拡張期血圧値（投与前84.4±12.9 mmHg及び最終評価時74.5±10.7 mmHg）は非高齢者の拡張期血圧値（投与前94.6±12.4 mmHg及び最終評価時81.6±10.7 mmHg）と比較して低く、この拡張期血圧の差が良好率に影響した可能性があると考ええる。

高血圧症分類（JSH2009 分類）が「正常血圧」、「正常高値血圧」、「Ⅰ度高血圧」、「Ⅱ度高血圧」及び「Ⅲ度高血圧」の患者の良好率はそれぞれ92.9%（184/198例）、89.7%（218/243例）、86.8%（1,327/1,528例）、85.4%（1,174/1,375例）及び77.3%（450/582例）であり、高血圧の程度が軽度な区分の良好率が高かった。先行降圧剤（切替え）「無」の患者の良好率は86.2%（2,188/2,537例）であり、「有」の患者の83.9%（1,165/1,389例）より高かった。併用薬剤（高血圧治療）「無」の良好率は88.8%（1,676/1,888例）であり、「有」の患者の82.3%（1,677/2,038例）より高かった。先行降圧剤（切替え）「無」の患者の大半を占める先行降圧剤がなかった症例や併用薬剤（高血圧治療）のなかった比較的軽度の高血圧患者の良好率が高かったことから、罹患している高血圧の重症度が良好率に影響した可能性があると考ええる。

以上より、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認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

### 2-1-3 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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、本調査において収集された症例より抽出された。なお、15歳未満の小児及び妊産婦への使用例はなかった。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象症例として2,725例が収集された。高齢者及び65歳未満の患者の副作用発現率は4.1%（113/2,725例）及び3.6%（71/1,994例）であり、有意差は認められなかった。血圧コントロール状況評価症例のうち、高齢者は2,288例であった。「2-1-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、高齢者の良好率は非高齢者より高かったが、これは本剤投与前及び最終評価時の拡張期血圧の差が影響したと考える。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として541例が収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は6.3%（34/541例）で、腎機能障害「無」の患者の3.6%（150/4,178例）に比べて高かったが、現時点で新たな対応は必要ないものとする（「2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項を参照）。血圧コントロール状況評価症例のうち、腎機能障害を有する患者は443例であった。腎機能障害「有」の患者の良好率は81.3%（360/443例）であり、腎機能障害「無」の患者の85.9%（2,993/3,483例）より低かった。その理由は明らかでないが、腎機能障害「有」の患者の良好率も80%を超えていたこと、最終評価時の腎機能障害「有」の患者の血圧値（収縮期：135.9±18.2 mmHg、拡張期：75.0±12.2 mmHg）は腎機能障害「無」の患者の血圧値（収縮期：135.6±15.1 mmHg、拡張期：77.8±11.0 mmHg）と比較して大きな差はないこと等から特段の問題はないと考えた。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として455例が収集された。肝機能障害「有」

の患者及び「無」の患者の副作用発現率は4.4% (20/455 例) 及び3.8% (164/4,264 例) であり、有意差は認められなかった。血圧コントロール状況評価症例のうち、肝機能障害を有する患者は371 例であった。肝機能障害「有」の患者の良好率は79.8% (296/371 例) であり、肝機能障害「無」の患者の86.0% (3,057/3,555 例) より低かった。その理由は明らかでないが、肝機能障害「有」の患者の良好率も約80%であったこと、最終評価時の肝機能障害「有」の患者の血圧値(収縮期: 136.4±16.0 mmHg、拡張期: 79.3±11.6 mmHg) は肝機能障害「無」の患者の血圧値(収縮期: 135.5±15.4 mmHg、拡張期: 77.3±11.1 mmHg) と比較して大きな差はないこと等から特段の問題はないと考えた。

以上より、申請者は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、現時点で新たな対応が必要な問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

## 2-2 特定使用成績調査(腎機能障害を有する患者に関する調査)

### 2-2-1 安全性

#### 2-2-1-1 副作用発現状況

収集された996 例から計16 例(初回以降来院なし10 例、有害事象の有無不明10 例、未服薬症例3 例、登録違反1 例;除外理由の重複あり)を除外した980 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は8.8% (86/980 例) であり、発現した主な副作用は、高カリウム血症18 件、血中クレアチニン増加12 件、低血圧8 件、浮動性めまい7 件、血圧低下及び血中尿素増加各6 件であった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

本剤投与前の血清クレアチニン値が「1.5 mg/dL 未満」、「1.5~3.0 mg/dL 未満」及び「3.0 mg/dL 以上」の患者の副作用発現率はそれぞれ8.3% (52/627 例)、12.4% (25/201 例) 及び5.3% (5/95 例) であり、有意差は認められなかった( $\chi^2$  検定及びCochran-Armitage 検定)。

本剤投与前の概算GFR 値が「90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上」、「60~90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満」、「45~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満」、「30~45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満」、「15~30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満」及び「15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満」の患者の副作用発現率はそれぞれ0% (0/44 例)、4.5% (7/157 例)、10.4% (26/251 例)、10.6% (24/226 例)、9.7% (15/154 例) 及び9.3% (8/86 例) であり、概算GFR 値の低下に伴って増加する傾向が認められた(Cochran-Armitage 検定)。また、本剤投与前の概算GFR 値が「60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満」の患者の副作用発現率は10.2% (73/717 例) であり、「60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上」の患者の3.5% (7/201 例) より有意に高かった( $\chi^2$  検定)。申請者は、概算GFR が低い区分の患者では、その生理的要因が高カリウム血症の発現率に影響した可能性、及び腎機能低下の自然経過が腎機能障害関連の副作用発現率に影響した可能性があると考え、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において、既に腎機能障害により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがある旨記載して注意喚起を行っており、現時点で新たな対応は不要と考えたと説明した。

#### 2-2-1-2 重点調査項目

本調査では、重篤な肝機能障害、高カリウム血症、横紋筋融解症の発現が重点調査項目に設定され、申請者は以下のように説明した。

重篤な肝機能障害及び横紋筋融解症の発現は認められなかった。重点調査項目に該当する副作用として、高カリウム血症18 件、肝機能異常3 件、血中カリウム増加及び血中CPK 増加各2 件、肝障害及び $\gamma$ -GTP 増加各1 件が認められた。本調査で認められた高カリウム血症関連

の副作用（高カリウム血症及び血中カリウム増加）の発現率は 1.9%（19 例/980 例）であり、承認時までの臨床試験における該当副作用の発現率（1.2%（11 例/898 例））と比べて有意差は認められなかった。重篤な副作用は高カリウム血症 11 件（10 例）であり、いずれも慢性腎不全、糖尿病性腎症等の合併症や併用薬の影響も考えられる症例であった。なお、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において、腎機能障害を有する患者で高カリウム血症が発現するおそれがある旨を記載し注意喚起を行っている。

## 2-2-2 有効性

安全性解析対象症例 980 例から計 26 例（血圧未測定症例<sup>1)</sup>23 例、投与日数不足症例<sup>2)</sup>14 例；除外理由の重複あり）を除外した 954 例が有効性解析対象症例とされた。

血圧コントロール状況は、担当医により「良好」、「不良」の 2 段階に「判定不能」を加えた 3 区分で判定された。有効性解析対象症例のうち、血圧コントロール状況評価症例は 752 例であり、良好率<sup>3)</sup>は、80.6%（606/752 例）であった。

有効性解析対象症例のうち、各評価時期に血圧値の変化量が算出可能な症例を対象とした収縮期血圧及び拡張期血圧の推移並びに血圧変化量は表 3 のとおりであった。本剤投与開始 4 週間後には、収縮期血圧、拡張期血圧ともに下降が認められ、投与開始 12 週以降の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ 140 mmHg 未満及び 80 mmHg 未満に低下し、その後 52 週時点まで維持されていた。

表 3：各評価時点における収縮期血圧及び拡張期血圧の推移並びに血圧変化量

評価時期	4 週後	12 週後	24 週後	52 週後
例数	590	629	520	618
収縮期血圧 (mmHg)	140.1±19.2	136.5±17.1	134.7±16.3	134.0±15.2
変化量(mmHg)	-7.7±19.4	-9.9±19.5	-10.3±19.3	-11.8±19.8
変化率 (%)	-4.4	-5.9	-6.2	-7.1
拡張期血圧 (mmHg)	77.4±12.0	75.8±11.4	74.6±11.0	75.1±10.5
変化量(mmHg)	-4.3±11.7	-5.0±12.2	-5.8±12.3	-6.1±12.6
変化率 (%)	-4.1	-4.9	-6.0	-6.1

血圧は平均値±標準偏差

以上より、申請者は、腎機能障害を有する患者を対象とした本調査結果から、本剤の安全性及び有効性について、新たな対応が必要な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。

## 3. 製造販売後臨床試験の概要

### 3-1 製造販売後臨床試験（長期投与試験）

本剤承認時までに国内ガイドラインを満たす長期投与試験成績が得られなかったことから、100 mg を超える高用量も含む長期投与における有効性及び安全性を確認する試験を実施する必要があるとされた。

軽症及び中等症の本態性高血圧患者 166 例に対し、本剤投与開始 4 週間は 100 mg/日で、4 週間以降は 50～200 mg/日の範囲で適宜増減投与を可能として、1 日 1 回朝食後に投与された。有害事象は 78.9%（131/166 例）で発現し、主な有害事象は、鼻咽頭炎 41 例及び血中 CPK 増加 12 例であった。副作用は 10.8%（18/166 例）で発現し、主な副作用は、心室性期外収縮、血中 CPK 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加 各 2 例であった。発現時期については、本剤投与

開始後 3 カ月以内での有害事象及び副作用の発現が多く、長期投与による有害事象及び副作用の増加傾向は認められなかった。また、投与期間が長くなるに伴って発現が増加した事象も認められなかった。

有効性の最大の解析対象集団 (FAS) は、本剤を服用した 166 例から治療期 (52 週間) の有効性に関するデータが全くない 1 例を除いた 165 例とされた。FAS における収縮期血圧及び拡張期血圧の推移並びに血圧変化量は表 4 のとおりであった。本剤投与開始 4 週後には、収縮期血圧、拡張期血圧ともに下降が認められ、その後 52 週時点まで維持されていた。

表 4：各評価時点における座位収縮期血圧及び拡張期血圧の推移並びに血圧変化量

評価時期	4 週後	12 週後	24 週後	52 週後
例数	164	160	158	151
収縮期血圧 (mmHg)	149.8±15.0	142.9±13.5	136.2±11.6	134.5±9.6
変化量(mmHg)	-14.3±13.3	-21.1±14.1	-27.9±13.6	-29.7±12.6
拡張期血圧 (mmHg)	90.8±10.0	88.2±9.2	84.4±9.0	83.5±7.8
変化量(mmHg)	-7.6±7.9	-10.3±8.3	-14.2±8.5	-15.1±7.2

血圧は平均値±標準偏差

収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満に低下した場合を血圧正常化と定義した場合、FAS の血圧正常化割合は投与 24 週後で 55.1% (87/158 例)、52 週後で 60.9% (92/151 例)、投与終了時で 58.2% (96/165 例) であった。申請者は、以下のように説明した。

承認時までの臨床試験 (国内長期投与試験) では、収縮期血圧が 150 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満に低下した場合を血圧正常化と定義しており、血圧正常化割合は 59.8% (49/82 例) であった。血圧測定の評価時期及び血圧正常化の定義が異なるものの、本試験の結果は、承認時までの臨床試験と大きな違いはないと考える。

### 3-2 製造販売後臨床試験 (薬物動態試験)

本剤承認時までに日本人健康成人を対象とした 200 mg 反復投与試験及び日本人高齢者における臨床用量の反復投与試験が実施されていなかったこと、並びに日本人高血圧患者の薬物動態も検討されていなかったことから、高齢者を含む日本人高血圧患者を対象とした薬物動態試験を実施する必要があるとされた。申請者は、以下のように説明した。

65 歳以上の高齢者 7 例を含む日本人高血圧患者 14 例を対象に、本剤 100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 8 日間食後に反復投与した後、6 日間休薬し、本剤 100 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回 8 日間食後に反復投与した。本剤 100 mg 投与時には 3 例に 3 件 (関節痛、上気道感染及び尿中血陽性 各 1 件)、休薬中に 1 例 1 件 (白血球数増加)、200 mg 投与時に 1 例 1 件 (挫傷) の有害事象が発現し、このうち副作用は尿中血陽性であった。本剤 100 mg 及び 200 mg を投与したときの 8 日目のイルベサルタンの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、各投与期の投与 1 日目の薬物動態パラメータとの間に有意差はなかったことから (paired t-検定)、反復投与による蓄積性はないと考える。

表 5：薬物動態パラメータ

用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
100 mg	2,620±1,400	11,700±5,900	2.6±1.1	10.06±3.36
200 mg	3,520±1,550	17,400±8,800	2.4±1.4	10.50±5.63

平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>0-τ</sub>：投与から投与間隔時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、T<sub>1/2</sub>：消失半減期

高齢者 7 例の薬物動態パラメータは、本剤 100 mg 投与時、200 mg 投与時ともに非高齢者 7 例と有意差はなく (t-検定)、高齢者と非高齢者の薬物動態に大きな差はないと判断した。

機構は、製造販売後臨床試験に関する申請者の説明を了承した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 161 例 203 件(特定使用成績調査 42 例 54 件、自発報告等 119 例 149 件) であり、申請者は以下のように説明した。

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 119 例 147 件で、転帰は回復 72 件、軽快 38 件、未回復 23 件、回復したが後遺症あり 2 件及び不明 12 件であった。主な副作用は、高カリウム血症 33 件、血中カリウム増加 9 件、腎機能障害及び横紋筋融解症 各 8 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 53 例 56 件で、転帰は回復 30 件、軽快 15 件、未回復 4 件、死亡 1 件及び不明 6 件であった。このうち、転帰が死亡であった副作用は胃癌であったが、本剤投与約 5 カ月後に認められた時点で進行がんであったこと、一般的にピロリ菌感染や胃潰瘍が胃癌に関連すると言われており、偶発的な発症の可能性が考えられたことから、本剤との関連性は低いと考えた。

主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、肺疾患関連の副作用(間質性肺疾患 5 例、肺障害 2 例)、伝導障害関連の副作用(心房細動、心房粗動、房室ブロック、第二度房室ブロック、洞停止、心室性頻脈、洞結節機能不全 各 1 件)、心不全関連の副作用(心不全及びうっ血性心不全 各 2 例、慢性心不全 1 例)であった。肺疾患関連の副作用について、再審査期間後の追加情報により重篤な間質性肺疾患と判明した 1 例を含む間質性肺疾患 6 例のうち 4 例と肺障害 2 例は、いずれも併用薬や合併症等の関与が疑われる症例であり、残りの 2 例は詳細情報が得られなかったために本剤との関連性を判定することが困難な症例であった。伝導障害関連の副作用について、第二度房室ブロックの 1 例及び心室性頻脈の 1 例は詳細情報が得られなかったために本剤との関連性を判定することが困難な症例であったが、残りの 5 例はいずれも併用薬や合併症等の関与が疑われる症例であった。心不全関連の副作用を発現した 5 例は、いずれも原疾患の悪化や合併症等の関与が疑われる症例であった。

また、再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 233 例 271 件であり、申請者は以下のように説明した。

主な非重篤な副作用は、口内炎関連の副作用 17 件(内訳;口内炎 14 件、頬粘膜のあれ 2 件及び出血性口内炎 1 件)、光線過敏性関連の副作用 12 件(内訳;光線過敏性反応 11 件及び日光皮膚炎 1 件)、女性化乳房 10 件、口渇関連の副作用 10 件(内訳;口渇 7 件及び口内乾燥 3 件)、脱毛症 8 件、多汗症関連の副作用 7 件(内訳;多汗症 6 件及び冷汗 1 件)及び口腔内不快感 5 件であった。いずれの副作用についても、併用薬や合併症等の本剤以外の要因の関与が考えられる症例、及び詳細情報が得られず本剤との関連性が評価困難な症例が大部分であった。

以上のとおり、使用上の注意から予測できない副作用に関して、本剤との因果関係が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用が疑われた副作用は収集されなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

本剤は、平成 27 年 8 月現在、米国、欧州諸国等世界 120 カ国以上で承認、販売されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 3 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 件は、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）及び米国食品医薬品局（以下、「FDA」）より、糖尿病及び中等度から重度の腎障害患者に対してはアリスキレンフマル酸塩（以下、「アリスキレン」）との併用を避けることが勧告されたとの報告である。アリスキレンとの併用については、平成 25 年 3 月 26 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき国内添付文書の改訂を行っており、「禁忌」の項にアリスキレンを投与中の糖尿病患者を追記し、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の「併用注意」の項に腎機能障害のある患者へ投与する場合の注意を追記した。

1 件は、EMA、FDA 等より、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」）の併用は推奨すべきではなく、特に糖尿病関連腎障害（糖尿病性腎症）の患者には併用すべきではないと勧告されたとの報告であり、他の 1 件は、本剤の CCDS が改訂され、禁忌の項に糖尿病性腎症患者において本剤と ACE 阻害薬を併用してはならないことが追記されたとの報告である。ACE 阻害薬との併用については、平成 26 年 6 月 3 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、国内添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項に追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 3 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、2009 年 11 月より前に公表された ARB の 7 剤のいずれかを含む無作為化比較試験のメタ解析を行った結果、ARB 投与により、新規に癌と診断されるリスクが上昇することが示唆されたとの報告であった。FDA による ARB の癌リスクに関するメタ解析では、ARB による癌リスクの増加は認められていないこと、EMA による ARB と発癌リスクに関する評価報告書では ARB による発癌リスクの有意な上昇は確認されなかったと結論づけていることから、現時点对対応は不要と判断した。

2 報目は、ALTITUDE 試験（腎機能障害を伴った 2 型糖尿病患者において、心疾患及び腎イベントの発症リスクをアリスキレンが低下させるかどうかを確認するために実施された国際共同試験）において、ACE 阻害薬又は ARB にアリスキレンを上乗せ投与した場合、有害事象の発現頻度の上昇が認められたことから、試験の中止が発表されたとの報告であった。アリスキレンとの併用については、「6. 重大な措置、海外からの情報」の項で先述したとおり、国内添付文書の改訂を行った。

3 報目は、カナダの薬剤給付データベースを用いた症例対照研究の結果、ACE 阻害薬又は ARB を服用している高齢の患者では、コトリモキサゾールの併用は突然死のリスクの上昇に関連していたとの報告であった。対照集団と比較して、該当患者集団には心不全患者やループ利尿薬の使用患者が多く、患者状態が悪かったと考えられること、調整されていない突然死のリスク因子の存在や、情報バイアスの影響も否定できないこと、著者は突然死の原因は ACE 阻害薬又は ARB

との相互作用による高カリウム血症によるものと推測しているが、その根拠となる血中カリウム濃度のデータはないこと等を踏まえると、当該報告を以って、本剤とコトリモキサゾールの併用による突然死のリスク上昇について結論することは困難と考え、現時点で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。

#### 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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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