

## 再審査報告書

平成 30 年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エックスフォージ配合錠
有 効 成 分 名	バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩
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	成人には 1 日 1 回 1 錠（バルサルタンとして 80 mg 及びアムロジピンとして 5 mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
承 認 年 月 日	平成 22 年 1 月 20 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エックスフォージ配合錠（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

本剤に関して、表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に係る特定使用成績調査	
目的	長期使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	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副作用発現状況、腎機能検査値及び肝機能検査値の推移
対象患者	高血圧症の患者（本剤を過去に投与したことがある患者を除く）
実施期間	平成 22 年 4 月～平成 24 年 9 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	698 施設
収集症例数	3,396 例
安全性解析対象症例数	3,339 例
有効性解析対象症例数	3,167 例

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 特定使用成績調査

#### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,339 例のうち、101 例に 124 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 4 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 3.0%（101/3,339 例）であり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験及び長期投与試験）における副作用発現割合 13.2%（112/848 例）と比べて高くなかった。安全性解析対象症例に認められた副作用 124 件のうち、26.6%（33 件）が 4 週以内に、46.0%（57 件）が 12 週以内に、66.9%（83 件）が 26 週以内に発現しており、長期使用に伴って高頻度で発現した副作用はなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
神経系障害	8	( 0.2)
浮動性めまい	4	( 0.1)
体位性めまい	4	( 0.1)

血管障害	17	( 0.5)
低血圧	13	( 0.4)
肝胆道系障害	7	( 0.2)
肝機能異常	7	( 0.2)
腎および尿路障害	7	( 0.2)
腎機能障害	4	( 0.1)
臨床検査	37	( 1.1)
血圧低下	16	( 0.5)
拡張期血圧低下	5	( 0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	( 0.1)

MedDRA/J version 16.1

本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いないこととされているが、本調査において、本剤投与開始前の高血圧症治療薬の投与がない症例が 31 例認められた。添付文書や医療機関向け資料を用いて本剤が第一選択薬ではないことについて周知を図ってきたが、添付文書に記載の用法・用量に沿って使用されていない症例が存在することを確認したことから、改めて本剤の用法・用量や使用上の注意を説明し、適正使用を推進する活動を行った。今後も、引き続き添付文書等を用いて周知を図り、適正使用を推進する。

#### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目に関して、腎機能障害「有」の患者及び肝機能障害「有」の患者の副作用発現割合は 5.0% (13/260 例) 及び 3.1% (14/448 例) であり、それぞれ腎機能障害「無」の患者及び肝機能障害「無」の患者の副作用発現割合 2.9% (88/3,079 例) 及び 3.0% (87/2,891 例) と大きな違いはなかった。腎機能検査値として、血中の尿酸、クレアチニン (以下、「Cr」)、尿素窒素 (以下、「BUN」) 及びカリウム (以下、「K」) の推移を検討した。Cr、BUN 及び K の平均値は投与開始後に上昇傾向が認められたが、いずれも一過性であった。肝機能検査値として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼの推移を検討したところ、いずれの検査値の平均値にも明確な変動は認められなかった。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 93 例 112 件、予測できない重篤な副作用は 29 例 44 件、予測できない非重篤な副作用は 86 例 97 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	111	141	29	44	86	97
神経系障害	6	9	2	5	4	4
失神	1	2	1	2	0	0
一過性脳虚血発作	1	3	1	3	0	0
眼障害	12	13	3	3	9	10
眼充血	3	3	0	0	3	3
心臓障害	9	10	6	7	3	3
不整脈	3	3	0	0	3	3
洞不全症候群	2	2	2	2	0	0
血管障害	7	7	1	1	6	6
血圧変動	3	3	1	1	2	2
不安定血圧	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	11	12	2	3	9	9
嚥下障害	3	3	1	1	2	2
胃食道逆流性疾患	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	13	15	2	2	11	13
水疱	2	2	0	0	2	2
爪の障害	1	2	0	0	1	2
腎および尿路障害	11	11	1	1	10	10
着色尿	3	3	0	0	3	3
尿異常	2	2	0	0	2	2
尿臭異常	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	1	1	7	7
熱感	2	2	0	0	2	2
空腹	2	2	0	0	2	2
臨床検査	14	14	4	4	10	10
血圧上昇	6	6	2	2	4	4
収縮期血圧上昇	2	2	1	1	1	1
傷害、中毒および処置合併症	6	6	3	3	3	3
体内異物	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 16.1

再審査期間終了後平成30年7月までの期間に機構へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は46例57件、予測できない重篤な副作用は47例59件であり、予測できない非重篤な副作用は88例107件収集した。添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（例数件数）は嚥下障害（重篤：2例2件、非重篤：21例21件）であつ

た。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

## 5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 3,167 例における収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は表 4 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、投与開始 1 カ月後にはそれぞれ 140 及び 80 mmHg 以下に低下し、その後も維持されていた。

表 4 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

評価時期	0 カ月 <sup>#</sup>	1 カ月	2 カ月	6 カ月	12 カ月
例数	3,099	2,631	2,502	2,569	2,370
収縮期血圧 (mmHg)	149.0 ± 19.6	136.7 ± 15.3	135.8 ± 14.8	134.4 ± 14.4	133.1 ± 13.6
例数	3,098	2,630	2,499	2,568	2,369
拡張期血圧 (mmHg)	82.5 ± 12.9	76.5 ± 10.7	76.3 ± 10.4	75.5 ± 10.3	74.8 ± 9.7

血圧は平均値 ± 標準偏差、<sup>#</sup>投与開始日又は開始直前

最終評価時の収縮期血圧が 140 mmHg 未満又は本剤投与開始時の収縮期血圧から 20 mmHg 以上低下した症例、最終評価時の拡張期血圧が 90 mmHg 未満又は本剤投与開始時の拡張期血圧から 10 mmHg 以上低下した症例、及び最終評価時の収縮期血圧が 140 mmHg 未満又は本剤投与開始時の収縮期血圧から 20 mmHg 以上低下し、かつ最終評価時の拡張期血圧が 90 mmHg 未満又は本剤投与開始時の拡張期血圧から 10 mmHg 以上低下した症例の割合は、それぞれ 75.8% (2,400/3,167 例)、92.9% (2,943/3,167 例) 及び 74.0% (2,345/3,167 例) であった。承認時までの臨床試験（長期投与試験）において、52 週時点のレスポナー<sup>1)</sup>の割合は 96.0% (291/303 例) であり、本調査の有効性解析対象症例のうち、本剤投与開始日の拡張期血圧が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ収縮期血圧が 180 mmHg 未満の症例での 12 カ月時点でのレスポナー<sup>1)</sup>の割合は 94.0% (233/248 例) と大きな違いはないことから、本剤の有効性に特に問題はないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 12 件、研究報告は 8 件であり（表 5）、再審査申請時点に対応中の事案はなかった。また、再審査期間終了後、平成 30 年 7 月までに報告した外国の措置報告は 10 件であり、いずれも新たな対応は必要ないことから、現時点で更なる安全確保措置は必要ないと考える。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核データシートの改訂に関する報告（4 件） ② 米国添付文書の改訂に関する報告（3 件）
------	--

<sup>1)</sup> 評価時点の拡張期血圧が 90 mmHg 未満に低下した、又はベースラインと比較して 10 mmHg 以上低下した症例。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>③ オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) により、妊娠中のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (以下、「ARB」) 及びアンジオテンシン変換酵素 (以下、「ACE」) 阻害薬の使用の禁忌について再度注意喚起されたとの報告 (平成 24 年 6 月)</li> <li>④ イギリスの医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) からの勧告に関する報告 (2 件)</li> <li>⑤ 欧州医薬品庁 (EMA) の欧州医薬品委員会 (CHMP) が、糖尿病又は腎障害患者において、バルサルタンを含む ARB 又は ACE 阻害薬とアリスキレンを併用しないことを勧告したとの報告 (平成 25 年 7 月)</li> <li>⑥ ロシアの添付文書の改訂に関する報告 (平成 25 年 9 月)</li> </ul>
研究報告※	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国で各種降圧薬と乳癌の関係を調べる住民ベースのケースコントロール研究が行われ、カルシウムチャンネル遮断薬を 10 年以上使用している閉経女性では、非使用者に比べて乳癌のリスクが上昇したとの報告 (平成 25 年 12 月)</li> <li>② カナダでカルシウムチャンネル遮断薬投与中に CYP3A4 阻害作用を有するクラリスロマイシンを併用投与された高齢者と CYP3A4 阻害作用のないアジスロマイシンを併用投与された高齢者を比較する後ろ向きコホート研究が行われ、低血圧による入院リスクや併用 30 日以内の急性腎障害による入院リスク等がクラリスロマイシン併用の患者で有意に高かったとの報告 (平成 25 年 12 月)</li> </ul>
備考	<p>※ コディオ配合錠 MD 及び同配合錠 EX の再審査時に評価済みの 6 件を除く。平成 30 年 7 月までに報告された 10 件の外国の措置は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 各国規制当局より、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の併用についての注意喚起が出されたとの報告 (3 件)</li> <li>② 米国添付文書の改訂に関する報告 (平成 26 年 4 月)</li> <li>③ バルサルタン及びアムロジピンの副作用として、添付文書や製品概要に中毒性表皮壊死融解症が追記され、注意喚起されたとの報告 (3 件)</li> <li>④ 米国食品医薬品局 (FDA) がカリウム低下薬 (sodium polystyrene sulfonate) と他の経口製剤とを同時に服用しないように勧告したとの報告 (平成 29 年 9 月)</li> <li>⑤ バルサルタン原薬に不純物が混入していたことによる、バルサルタン含有医薬品の回収報告 (2 件)</li> </ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上