

再審査報告書

令和 2 年 12 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イルトラ配合錠 LD イルトラ配合錠 HD
有 効 成 分 名	イルベサルタン／トリクロルメチアジド
申 請 者 名	シオノギファーマ株式会社
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（イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/1 mg 又は 200 mg/1 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 25 年 6 月 28 日
再 審 査 期 間	6 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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イルトラ配合錠 LD 及び同配合錠 HD（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書¹⁾において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 低血圧関連事象 - 血中尿酸上昇 - 血中カリウム値の変動 - 血中ナトリウム値低下 - 肝機能障害の悪化 - 血管浮腫 - ショック、失神、意識消失 - 腎不全 - 低血糖 - 横紋筋融解症 - 再生不良性貧血	- 糖尿病患者における血糖値の変動 - 間質性肺炎、肺水腫	75 歳以上の高齢者における安全性 - 腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
長期使用に関する特定使用成績調査	長期使用に関する特定使用成績調査	医療従事者向け資材（特定使用成績調査結果による情報提供）の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 低血圧関連事象、血中尿酸上昇、血中カリウム値の変動、血中ナトリウム値低下、肝機能障害の悪化、血管浮腫、ショック、失神、意識消失、腎不全、低血糖、横紋筋融解症、再生不良性貧血 <重要な潜在的リスク> 糖尿病患者における血糖値の変動、間質性肺炎、肺水腫 <重要な不足情報> 75 歳以上の高齢者における安全性、腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	高血圧症に対して本剤の投与を新たに開始した患者

¹⁾ 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づき、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はしていない。

実施期間	平成 26 年 4 月～平成 28 年 9 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 52 週間
実施施設数	207 施設
収集症例数	1,128 例
安全性解析対象症例数	1,104 例
有効性解析対象症例数	1,058 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成、配布の概要

医療従事者向け資材（特定使用成績調査結果による情報提供）の作成、配布	
目的	副作用発現率を含めた、使用実態下の調査における安全性情報を提供し、本剤を使用する際の参考情報として活用する。
安全性検討事項	副作用発現に影響を与える要因（患者因子等）
具体的な方法	長期使用に関する特定使用成績調査結果に関する資材を作成し、医薬情報担当者（MR）が医療機関を訪問して医療従事者に資材を提供、説明し、本剤を使用する際の参考情報としての活用を依頼した。
実施期間	平成 30 年 1 月～平成 31 年 3 月

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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,104 例のうち、54 例に 61 件の副作用が認められ、発現した副作用は、高尿酸血症 10 件、腎機能障害 5 件等であった。本調査における副作用発現割合は 4.9% (54/1,104 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 14.4% (81/562 例) に比べて高くなく、特に問題はないと考えた。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の特定使用成績調査での発現状況は表 5 のとおりであり、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 5 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,104 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
低血圧関連事象 ^{※1}	0	4 (0.4%)
血中尿酸上昇 ^{※2}	0	13 (1.2%)
血中カリウム値の変動 ^{※3}	1 (0.1%)	0
血中ナトリウム値低下 ^{※4}	0	1 (0.1%)
肝機能障害の悪化 ^{※5}	0	1 (1.3% ^{a)})
血管浮腫 ^{※6}	0	0
ショック、失神、意識消失 ^{※7}	0	0
腎不全 ^{※8}	2 (0.2%)	7 (0.6%)
低血糖 ^{※9}	0	0
横紋筋融解症 ^{※10}	0	0
再生不良性貧血 ^{※11}	0	0

重要な潜在的リスク		
糖尿病患者における血糖値の変動※12	0	1 (0.4% ^{b)})
間質性肺炎、肺水腫※13	0	0

a)：肝機能障害を合併する79例を母数として算出した副作用発現割合、b)：糖尿病を合併する266例を母数として算出した副作用発現割合

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

- ※1：MedDRA PT 低血圧、起立性低血圧、拡張期低血圧、血圧低下、血圧測定不能、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、起立血圧、起立血圧低下、起立血圧異常、収縮期血圧異常、外来血圧低下、外来血圧異常、拡張期血圧異常、血圧異常
- ※2：MedDRA PT 血中尿酸増加、高尿酸血症
- ※3：MedDRA HLT カリウムバランス障害、MedDRA PT 血中カリウム増加、血中カリウム減少、血中カリウム異常、低カリウム血性アルカローシス
- ※4：MedDRA SMQ 低ナトリウム血症／SIADH（狭義）
- ※5：MedDRA SMQ 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭義）、SMQ 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭義）、SMQ 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭義）、SMQ 非感染性肝炎（狭義）
- ※6：MedDRA SMQ 血管浮腫（狭義）
- ※7：MedDRA SMQ（機序分類：循環器系に起因）ショック関連の循環あるいは心臓の状態（トルサード ド ポアントを除く）（狭義）、SMQ 筋緊張低下－反応性低下発作（狭義＋広義、アルゴリズムカテゴリーA：狭域用語、カテゴリーB：筋緊張低下、カテゴリーC：反応性低下のみ）
- ※8：MedDRA SMQ 急性腎不全（狭義＋広義）、MedDRA PT 慢性腎臓病
- ※9：MedDRA SMQ 低血糖（狭義）
- ※10：MedDRA SMQ 横紋筋融解症／ミオパチー（狭義）
- ※11：MedDRA SMQ 造血障害による2種以上の血球減少症（狭義＋広義）
- ※12：MedDRA SMQ 低血糖（狭義）、SMQ 高血糖／糖尿病の発症（狭義）、MedDRA HLT 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）
- ※13：MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭義）、MedDRA HLT 肺水腫

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査における75歳以上の高齢者における副作用発現割合は5.9%（26/444例）であり、15歳以上75歳未満の症例における副作用発現割合4.2%（28/660例）と明確な差はなく、75歳以上の高齢者において新たな問題は認められなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、腎機能障害を有する症例は82例で、腎機能障害「あり」症例の副作用発現割合（15.9%（13/82例））は腎機能障害「なし」症例の副作用発現割合（4.0%（41/1,022例））に比べて高かった。腎機能障害「あり」症例で認められた副作用は、高尿酸血症及び腎機能障害 各3件、慢性腎臓病2件等であり、腎機能障害患者の自然経過が副作用として検出された可能性もあると考えた。腎機能の悪化については、本剤の添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな安全性確保措置は不要と判断した。

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10例11件、予測できない重篤な副作用は9例11件、予測できない非重篤な副作用は9例11件であった。なお、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、基本語別で非重篤2件以上又は重篤1件以上収集された副作用は表6のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表6 「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	18	22	9	11	9	11

血液およびリンパ系障害	1	1	1	1	0	0
好酸球増加症	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	2	3	1	1	1	2
低カリウム血症	1	1	1	1	0	0
神経系障害	1	1	1	1	0	0
出血性脳梗塞	1	1	1	1	0	0
心臓障害	4	4	4	4	0	0
完全房室ブロック	1	1	1	1	0	0
徐脈	1	1	1	1	0	0
心停止	1	1	1	1	0	0
心不全	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	3	3	0	0
間質性肺疾患	1	1	1	1	0	0
呼吸停止	1	1	1	1	0	0
過敏性肺炎	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	4	4	0	0	4	4
腹部膨満	2	2	0	0	2	2
腎および尿路障害	2	3	0	0	2	3
尿失禁	1	2	0	0	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1	1	0	0
突然死	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象 1,058 例のうち、各評価時点の測定値が得られた症例における収縮期血圧及び拡張期血圧並びに投与前を基準とした血圧変化量は表 7 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤投与 4 週後から 52 週後までのいずれの評価時期においても本剤投与前と比べて低下が認められ、本剤の有効性に新たな問題は認められなかった。

表 7 各評価時点における血圧値及び投与前を基準とした血圧変化量

評価時点		4 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後	最終測定時
対象症例数		832	849	802	801	811	1,058
収縮期血圧 (mmHg)	投与前	150.8±19.7	150.5±20.1	150.3±19.5	150.3±19.8	151.0±19.7	150.5±19.9
	投与後	137.7±16.5	135.6±15.6	135.1±14.5	133.8±14.3	132.4±13.4	133.4±15.8
	変化量	-13.1±18.4	-15.0±19.6	-15.3±19.6	-16.5±20.0	-18.6±20.0	-17.2±20.9
拡張期血圧 (mmHg)	投与前	83.4±13.8	83.2±13.5	83.2±13.3	83.3±13.5	83.5±13.4	83.4±13.8
	投与後	77.2±11.7	76.4±11.4	75.8±10.9	75.4±10.5	74.6±10.6	75.1±11.5
	変化量	-6.2±11.2	-6.9±12.0	-7.4±12.1	-7.8±12.3	-8.9±12.7	-8.3±12.9

血圧値及び変化量は平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は2件であった（表8）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① イルベサルタンの米国添付文書の改訂（平成24年10月） ② 欧州医薬品庁の欧州医薬品委員会の会合で、イルベサルタン含有医薬品の添付文書の禁忌に、糖尿病又は中等度から重度腎障害患者において、アリスキレン含有医薬品と併用しないことを追記する勧告がなされたとの報告（平成25年7月） ③ イルベサルタンの企業中核データシートの改訂（平成26年2月）
研究報告	① 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阻害剤又はARBを服用している高齢患者では、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（平成26年11月） ② 国内において、米国及び日本の規制当局が公開している有害事象情報データベースのデータを用いてARB投与患者での癌リスクを解析した研究報告（平成29年7月）

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。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上