

再審査報告書

令和 4 年 12 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アジルバ錠 10 mg ② アジルバ錠 20 mg ③ アジルバ錠 40 mg
有 効 成 分 名	アジルサルタン
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<成人> <u>通常、成人にはアジルサルタンとして 20 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 40 mg とする。</u> <小児> 通常、6 歳以上の小児には、アジルサルタンとして体重 50 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 50 kg 以上の場合は 5 mg の 1 日 1 回経口投与から開始する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は体重 50 kg 未満の場合は 20 mg、体重 50 kg 以上の場合は 40 mg とする。
承 認 年 月 日	1. ②③ 平成 24 年 1 月 18 日 1. ① 平成 26 年 3 月 18 日（剤形追加） 2. ①②③ 令和 3 年 9 月 27 日**（小児の用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 平成 24 年 1 月 18 日～令和 3 年 10 月 17 日* 2. 4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 **
備 考	* 小児の用量設定に関する治験を実施する必要があると認められ、初回承認時に 8 年とされた再審査期間は、令和 3 年 10 月 17 日まで延長された（平成 27 年 3 月 26 日付け薬食審査発 0326 第 8 号）。 **令和 3 年 9 月 27 日付けの承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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

アジルバ錠 10 mg、同錠 20 mg 及び同錠 40 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 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Ⅰの概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	日常診療の使用実態下での高血圧症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	高血圧症患者を対象とする。ただし、以下の除外基準に抵触しないこと。 ・本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
実施期間	平成 24 年 6 月～平成 28 年 1 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 12 カ月間
実施施設数	725 施設
収集症例数	3,393 例
安全性解析対象症例数	3,369 例
有効性解析対象症例数	3,240 例

表 2 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（糖尿病合併高血圧症）	
目的	本剤以外のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）単剤の降圧治療で効果不十分な糖尿病合併高血圧症患者に対する本剤の有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	高血圧症患者を対象とする。ただし、以下の選択基準のいずれも満たし、かつ除外基準に抵触しないこと。なお、添付文書の使用上の注意を参照すること。 【選択基準】 ①糖尿病を合併している者 ②降圧薬として、本剤以外の ARB を単剤投与している者 ③診察室血圧が収縮期 130 mmHg 以上かつ／又は拡張期 80 mmHg 以上の者 ④外来患者 ⑤生活リズムが一定であり、通常の起床時間帯が午前 4 時～午前 9 時 30 分である者 【除外基準】 本剤の投与禁忌に該当する患者
実施期間	平成 26 年 3 月～平成 28 年 2 月
目標症例数	登録症例数として 300 例以上
観察期間	24 週間
実施施設数	141 施設
収集症例数	376 例
安全性解析対象症例数	371 例
有効性解析対象症例数	371 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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Ⅰ

安全性解析対象 3,369 例のうち 94 例に 113 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 例以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 2.8%（94/3,369 例）であり、承認時までの臨床試験（国内 6 試験における本剤 20 mg 又は 40 mg 投与症例を併合）での副作用発現割合（10.4%（97/930 例））より高くなかった。

表 3 特定使用成績調査Ⅰ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 (%))	
代謝および栄養障害	11	(0.3)
高カリウム血症	8	(0.2)
神経系障害	31	(0.9)
浮動性めまい	15	(0.4)
体位性めまい	6	(0.2)
意識消失	3	(0.1)
心臓障害	6	(0.2)
動悸	3	(0.1)
血管障害	9	(0.3)
低血圧	6	(0.2)
腎および尿路障害	7	(0.2)
腎機能障害	6	(0.2)
臨床検査	13	(0.4)
血圧低下	10	(0.3)

MedDRA/J version 18.1

4.2. 特定使用成績調査Ⅱ

安全性解析対象 371 例のうち 7 例に 10 件の副作用が認められた（表 4）。副作用発現割合は 1.9%（7/371 例）であり、承認時までの臨床試験（国内 6 試験における本剤 20 mg 又は 40 mg 投与症例を併合）での副作用発現割合（10.4%（97/930 例））より高くなかった。

表 4 特定使用成績調査Ⅱにおける副作用

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	1	(0.3)
体位性めまい	1	(0.3)
心臓障害	2	(0.5)
心房細動	1	(0.3)
心不全	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.3)
喘息	1	(0.3)
呼吸困難	1	(0.3)
胃腸障害	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)

	口内炎	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	(0.5)
	異常感	1	(0.3)
	突然死	1	(0.3)
臨床検査		1	(0.3)
	グリコヘモグロビン増加	1	(0.3)

MedDRA/J version 19.1

4.3. 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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 281 例 316 件、予測できない重篤な副作用は 356 例 533 件、予測できない非重篤な副作用は 1,899 例 2,479 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「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 30 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。咳嗽については、本剤との関連を示唆する報告が一定数集積していたことを踏まえ、再審査申請後に「その他の副作用」の項に追記している。その他の副作用に関しては、いずれも合併症や併用薬等の影響も考えられる症例、詳細情報不足のため評価困難な症例の報告が多く、本剤との関連を強く示唆する症例の集積はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 5 「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	2,179	3,012	356	533	1,899	2,479
代謝および栄養障害	145	158	52	58	95	100
低ナトリウム血症	51	51	17	17	34	34
神経系障害	240	267	38	47	204	220
味覚不全	36	36	0	0	36	36
感覚鈍麻	50	52	1	1	49	51
傾眠	45	46	1	1	44	45
心臓障害	141	157	48	59	94	98
動悸	41	41	1	1	40	40
血管障害	122	127	17	18	105	109
ほてり	31	31	0	0	31	31
呼吸器、胸郭および縦隔障害	167	197	26	31	143	166
咳嗽	53	53	0	0	53	53
呼吸困難	33	33	4	4	29	29
胃腸障害	286	325	25	28	262	297
悪心	48	50	0	0	48	50
皮膚および皮下組織障害	189	206	24	24	165	182
光線過敏性反応	35	36	0	0	35	36
脱毛症	34	34	0	0	34	34
筋骨格系および結合組織障害	132	142	6	6	126	136
筋肉痛	31	31	0	0	31	31
一般・全身障害および投与部位の状態	433	472	37	39	397	433
異常感	72	72	1	1	71	71
倦怠感	53	54	0	0	53	54

浮腫	30	30	2	2	28	28
末梢性浮腫	58	61	1	1	57	60
臨床検査	313	367	49	60	269	307
血圧上昇	107	110	5	5	103	105
傷害、中毒および処置合併症	75	89	35	44	40	45
転倒	34	35	13	13	21	22

MedDRA/J version 24.0

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Ⅰ

有効性解析対象 3,240 例のうち本剤投与前後の測定値がある症例での診察時の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに本剤投与開始時を基準とした血圧変化量は表 6 のとおりであった。本剤投与開始から 12 カ月後まで降圧効果が確認され、使用実態下での長期使用時の有効性に特段の問題は認められなかった。

表 6 診察時血圧及び血圧変化量

		開始時	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
収縮期血圧	症例数	3,240	2,895	2,509	2,443	2,196	1,957	1,920
	血圧	155.0±20.4	140.0±18.2	138.2±17.1	137.4±16.4	135.7±16.0	134.5±15.7	134.2±15.1
	変化量	—	-15.4±20.0	-17.1±20.6	-18.2±21.3	-19.5±21.8	-20.2±21.7	-20.6±21.4
拡張期血圧	症例数	3,240	2,895	2,509	2,443	2,196	1,957	1,920
	血圧	86.6±14.2	79.0±12.1	78.0±11.5	77.2±11.0	76.3±10.8	75.4±10.9	75.3±10.7
	変化量	—	-7.7±12.6	-8.5±12.8	-9.2±13.0	-9.8±13.8	-10.7±13.5	-11.1±13.5

血圧及び変化量は平均値±標準偏差 (mmHg)

また、診察室血圧が血圧正常症例（収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の症例）の割合は、本剤投与開始時が 16.5%（535/3,240 例）、最終評価時が 61.5%（1,991/3,240 例）であった。

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ

有効性解析対象 371 例のうち本剤投与前後の測定値がある症例での診察時の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに本剤投与開始時を基準とした血圧変化量は表 7 のとおりであり、いずれの評価時点でも降圧効果が確認された。

表 7 診察時血圧及び血圧変化量

		開始時	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後
収縮期血圧	症例数	355	153	275	288	302	287
	血圧	144.9±17.0	141.1±14.5	138.1±16.9	139.3±18.6	136.8±16.6	133.3±15.7
	変化量	—	-5.1±15.3	-6.9±16.6	-5.4±18.6	-8.9±16.9	-11.4±18.2
拡張期血圧	症例数	355	153	275	288	302	287
	血圧	81.5±11.1	78.5±11.7	77.6±11.7	78.1±10.8	77.3±10.6	76.2±10.2
	変化量	—	-3.7±11.2	-3.7±11.3	-3.5±10.7	-4.6±11.9	-5.4±11.1

血圧及び変化量は平均値±標準偏差 (mmHg)

また、診察室血圧の降圧目標達成率（収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 80 mmHg 未満である症例の割合）は、本剤投与開始時が 11.5% (41/355 例)¹⁾、最終評価時が 33.0% (117/355 例) であった。

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 5 件、研究報告は 3 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可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 アジルサルタン メドキシミル及びその配合剤の米国添付文書等の相互作用の項に、レニン-アンジオテンシン系（以下、「RAS」）の Dual blockade に関する注意喚起が追記される等の添付文書改訂の報告（平成 24 年 10 月） ② 欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の欧州医薬品委員会（以下、「CHMP」）が、アジルサルタン メドキシミルについて、糖尿病患者及び腎機能障害患者でアリスキレンとの併用を禁忌とすることを指示したとの報告（平成 25 年 10 月） ③ EMA の CHMP が、RAS 阻害薬（ARB、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬、直接的レニン阻害薬）のいずれか 2 つのクラスの併用は制限されるべきとするファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）の勧告を支持したとの報告（平成 26 年 6 月） ④ 中国で製造されたバルサルタンの原薬に NDMA が不純物として検出されたため、米国で本原薬含有製品の自主回収が行われ、米国食品医薬品局（FDA）は根本原因を特定するための調査及びすべての ARB 含有製品について混入の有無を判定する検査を指示したとの報告（平成 30 年 9 月） ⑤ フランス国立医薬品・保健製品安全庁（ANSM）が、ACE 阻害薬、ARB 及び DPP-4 阻害薬で治療された患者におけるブラジキニン介在性血管性浮腫について注意が必要であることを勧告したとの報告（令和元年 11 月）
研究報告	① 観察研究のメタアナリシスにより、心臓血管外科術施行前に RAS 阻害薬を服用していた患者における術後の急性腎不全及び死亡のリスクを検討した研究報告（平成 26 年 2 月） ② 米国の調査（Medicare Current Beneficiary Survey: MCBS）に登録された 70 歳以上の高血圧症患者のデータを用いて、降圧薬の服用と転倒による重篤な損傷のリスクの関連を検討した研究報告（平成 26 年 3 月） ③ カナダの薬剤データベースを用いて、66 歳以上の患者での ACE 阻害薬又は ARB と抗菌薬（スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、シプロフロキサシン等）との併用と突然死のリスクとの関連を検討した研究報告（平成 26 年 11 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。

以上

¹⁾ 本調査の選択基準（診察室血圧が収縮期 130 mmHg 以上かつ／又は拡張期 80 mmHg 以上の者）による適格性評価は患者登録時の時点で行なっており、本剤投与開始時では適格性評価は行なっていない。