

**エックスフォージ特定使用成績調査
(CVAA489A1401, 高血圧症)の最終集計結果(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、エックスフォージ特定使用成績調査(CVAA489A1401, 高血圧症)の最終集計結果(再審査終了)を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト(DR's Net)に掲載致しました。

<留意点>

- 2010年4月～2014年1月までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 配合錠：2017年9月改訂(第11版)※ 抜粋
配合OD錠：2017年9月改訂(第5版)※ 抜粋

【効能又は効果】
高血圧症

【用法及び用量】
成人には1日1回1錠(バルサルタンとして80mg及びアムロジピンとして5mg)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。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables.....	2
List of figures.....	4
1 調査結果.....	6
1.1 調査施設数及び症例構成.....	6
1.1.1 調査医療機関数.....	6
1.1.2 症例構成.....	7
1.1.3 中止・脱落症例.....	9
1.1.4 患者背景.....	10
1.2 安全性.....	11
1.2.1 副作用発現状況.....	11
1.2.2 副作用発現時期.....	17
1.2.3 副作用の程度と転帰.....	20
1.2.4 副作用発現に影響を及ぼす要因.....	23
1.2.5 重点調査事項.....	32
1.2.6 「効能又は効果に関連する使用上の注意」及び「用法及び用量に 連する使用上の注意」に基づいた使用状況.....	40
1.3 有効性.....	43
1.3.1 有効性.....	43
1.3.2 有効性に影響を及ぼす要因.....	57
1.3.3 レスポンダー率.....	61
1.3.4 承認時までの臨床試験との比較.....	61
1.4 特別な背景を有する患者.....	64
1.4.1 小児.....	64
1.4.2 高齢者.....	64
1.4.3 妊産婦.....	64
1.4.4 腎障害を有する患者.....	64
1.4.5 肝障害を有する患者.....	65
2 特定使用成績調査に関するまとめ.....	66

List of tables

Table 1-1	設立主体別調査実施医療機関数と症例数.....	6
Table 1-2	中止・脱落症例の内訳（安全性解析対象症例）.....	9
Table 1-3	患者背景の構成（安全性解析対象症例）.....	10
Table 1-4	副作用・感染症の発現状況（安全性解析対象症例）.....	13
Table 1-5	初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）.....	18
Table 1-6	副作用の重篤度と転帰（安全性解析対象症例）.....	20

Table 1-7	患者背景要因別副作用等発現状況（安全性解析対象症例）	23
Table 1-8	合併症の有無別副作用発現状況（安全性解析対象症例）	25
Table 1-9	合併症（心疾患）有無別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	27
Table 1-10	合併症（脳血管障害）有無別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	29
Table 1-11	血中 UA 値の推移（安全性解析対象症例）	34
Table 1-12	血中 Cr 値の推移（安全性解析対象症例）	35
Table 1-13	血中 BUN 値の推移（安全性解析対象症例）	36
Table 1-14	血中 K 値の推移（安全性解析対象症例）	37
Table 1-15	血中 AST 値の推移（安全性解析対象症例）	38
Table 1-16	血中 ALT 値の推移（安全性解析対象症例）	39
Table 1-17	血中 γ -GT 値の推移（安全性解析対象症例）	40
Table 1-18	本剤使用前高血圧治療薬剤使用パターン（安全性解析対象症例）	41
Table 1-19	本剤使用前高血圧治療薬剤使用パターン別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	42
Table 1-20	収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例）	44
Table 1-21	拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例）	44
Table 1-22	非高齢者の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち非高齢者の症例）	46
Table 1-23	非高齢者の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち非高齢者の症例）	46
Table 1-24	高齢者の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち高齢者の症例）	47
Table 1-25	高齢者の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち高齢者の症例）	47
Table 1-26	後期高齢者の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち後期高齢者の症例）	48
Table 1-27	後期高齢者の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち後期高齢者の症例）	48
Table 1-28	後期高齢者で初期の収縮期圧が 160mmHg 以上の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち後期高齢者、かつ初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例）	49
Table 1-29	後期高齢者で初期の収縮期圧が 160mmHg 以上の症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち後期高齢者、かつ初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例）	49
Table 1-30	心疾患を合併する症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち心疾患を合併する症例）	50
Table 1-31	心疾患を合併する症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち心疾患を合併する症例）	50
Table 1-32	腎障害を合併する症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち腎障害を合併する症例）	51

Table 1-33	腎障害を合併する症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち腎障害を合併する症例）	51
Table 1-34	糖尿病を合併する症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち糖尿病を合併する症例）	52
Table 1-35	糖尿病を合併する症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち糖尿病を合併する症例）	52
Table 1-36	初期の収縮期血圧が 140mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 140mmHg 未満の症例）	54
Table 1-37	初期の収縮期血圧が 140mmHg 以上 160mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 140mmHg 以上 160mmHg 未満の症例）	55
Table 1-38	初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例）	56
Table 1-39	初期の収縮期血圧が 180mmHg 以上の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 180mmHg 以上の症例）	57
Table 1-40	患者背景要因別血圧コントロール状況（有効性解析対象症例）	58

List of figures

Figure 1-1	症例構成	8
Figure 1-2	血中 UA 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	34
Figure 1-3	血中 Cr 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	35
Figure 1-4	血中 BUN 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	36
Figure 1-5	血中 K 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	37
Figure 1-6	血中 AST 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	38
Figure 1-7	血中 ALT 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	39
Figure 1-8	血中 γ -GT 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）	40
Figure 1-9	血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例）	44
Figure 1-10	非高齢者の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち非高齢者の症例）	46
Figure 1-11	高齢者の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち高齢者の症例）	47
Figure 1-12	後期高齢者の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち後期高齢者の症例）	48
Figure 1-13	後期高齢者で初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち後期高齢者、かつ初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例）	49
Figure 1-14	心疾患を合併する症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち心疾患を合併する症例）	50
Figure 1-15	腎障害を合併する症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち腎障害を合併する症例）	51

Figure 1-16	糖尿病を合併する症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち糖尿病を合併する症例）	52
Figure 1-17	初期の収縮期血圧が 140mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 140mmHg 未満の症例）	54
Figure 1-18	初期の収縮期血圧が 140mmHg 以上 160mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 140mmHg 以上 160mmHg 未満の症例）	55
Figure 1-19	初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例）	56
Figure 1-20	初期の収縮期血圧が 180mmHg 以上の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が 180mmHg 以上の症例）	57

1 調査結果

1.1 調査施設数及び症例構成

1.1.1 調査医療機関数

調査医療機関は 698 医療機関であった。設立主体は、医療機関数は開業医・診療所が 84.53%、法人・個人等の開設病院が 11.17%と、症例数は開業医・診療所が 81.36%、法人・個人等の開設病院が 12.78%と、両設立主体で全体の 90%以上を占めた。

Table 1-1 設立主体別調査実施医療機関数と症例数

設立主体分類	設立主体	医療機関数 (構成比%)	症例数 (構成比%)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	8 (1.15)	65 (1.91)
B	厚生労働省開設の国立病院	1 (0.14)	4 (0.12)
C	都道府県立・市町村立病院	11 (1.58)	78 (2.30)
D	A～C以外の公的病院	10 (1.43)	52 (1.53)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	78 (11.17)	434 (12.78)
F	開業医・診療所	590 (84.53)	2763 (81.36)
	合計	698	3396

1.1.2 症例構成

本調査は 726 施設と契約し 3,448 例が登録されたが、「医師多忙等による記入拒否」23 例、「医師転出・退職・開業等による記入不能」25 例、「医師体調不良・死亡による記入不能」2 例、「カルテ紛失等による記入不能」1 例、「未投与」1 例の計 52 例の調査票収集不能を除いた固定症例数は 3,396 例であった。調査票固定症例 3,396 例のうち、調査票にて投与開始日が修正されたことに伴う「投与開始後 2 週間を超過しての登録」15 例、「初回投薬以降不来院」32 例、「調査票に担当医師の署名又は記名・捺印のない」2 例、「投与開始日が登録期間外」2 例、「有害事象の有無不明」5 例、「データの信頼性が保証できない症例」5 例の計 57 例（除外理由が重複しているため、各除外理由の合計値と一致しない）の安全性解析除外症例を除いた 3,339 例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例 3,339 例のうち、「医師による効果判定不能症例」167 例と「効果判定未記載症例」5 例の計 172 例の有効性解析除外症例を除いた 3,167 例を有効性解析対象症例とした。

また、登録票は 3,559 例が受け付けられたが、「既に登録されている患者識別番号と重複している」14 例、「投与開始日が契約期間外」32 例、「投与開始後 2 週間を超過しての登録」73 例、「契約例数超過」10 例、「一度症例登録された後登録不可となった症例（同一症例の登録票が 2 度提出されたため、後に受領した登録票に対し登録不可とすべきだったが、誤った指示を行い先に受領した登録票も登録不可としてしまった）」1 例の計 111 例（理由が重複しているため、各除外理由の合計値とは一致しない）は登録が不可とされた。

なお、本調査は腎機能障害を有する患者、並びに肝機能障害を有する患者で少なくとも本剤が 1 年間投与された症例として各 100 例が収集されることを目標に実施したが、それぞれ、192 例、356 例収集されており、調査としての目標を達している。

Figure 1-1 症例構成

登録症例	3448 例		
		収集不能症例	52 例 ^{注1)}
		医師多忙等による記入拒否	23 例
		医師転出・退職・開業	25 例
		医師体調不良・死亡	2 例
		カルテ紛失等による記入不能	1 例
		未投与	1 例
固定症例	3396 例		
		安全性解析除外症例	57 例 ^{注1)}
		投与開始後 2 週間超過登録	15 例
		初回投薬以降不来院	32 例
		調査票に担当医師の署名又は記名・捺印がない	2 例
		投薬開始登録期間外	2 例
		有害事象の有無不明	5 例
		データの信頼性が保証できない症例	5 例
安全性解析対象症例	3339 例		
		有効性解析除外症例	172 例 ^{注1)}
		医師による効果判定不能	167 例
		効果判定未記載	5 例
有効性解析対象症例	3167 例		

注 1) 除外理由が重複しているため、各除外理由の症例数の合計とは一致しない。

1.1.3 中止・脱落症例

安全性解析対象症例 3,339 例の中で、中止・脱落症例を Table 1-2 に示す。中止脱落症例は 657 例と 19.68%を占め、内訳では「途中より来院せず」が最も多く 5.84%であった。

Table 1-2 中止・脱落症例の内訳（安全性解析対象症例）

中止・脱落理由	症例数	症例率 (%)
有害事象の発現	96	2.88
降圧効果が不十分	86	2.58
治療方針の変更	120	3.59
途中より来院せず	195	5.84
転院	122	3.65
患者・家族の希望	65	1.95
合計	657	19.68

*重複する内訳があるため合計数と一致しない

1.1.4 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景の構成を Table 1-3 に示す。男女はほぼ均等であり、年齢では高齢者（65 歳以上）が 6 割以上を占め、後期高齢者（75 歳以上）は 35.22% を占めた。罹病期間については、不明・未記載が 42.86% を占めたが、5 年以上が 5 年未満の約 1.4 倍であった。合併症の罹患は 78.17% で、中でも脂質異常症の罹患が 41.21% であった。本剤以外の高血圧症治療薬の併用ありの割合は 26.53% であり、その他の薬剤の投与ありの割合は 66.76% であった。

Table 1-3 患者背景の構成（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	症例率 (%)	
全体		3339	-	
性別	男	1709	51.18	
	女	1630	48.82	
年齢	15 歳未満	0	0.00	
	15 歳以上 40 歳未満	53	1.59	
	40 歳以上 50 歳未満	216	6.47	
	50 歳以上 60 歳未満	480	14.38	
	60 歳以上 70 歳未満	900	26.95	
	70 歳以上 80 歳未満	1026	30.73	
	80 歳以上	664	19.89	
	非高齢者（65 歳未満）	1199	35.91	
前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満）	964	28.87		
後期高齢者（75 歳以上）	1176	35.22		
罹病期間	5 年未満	783	23.45	
	5 年以上	1125	33.69	
	不明・未記載	1431	42.86	
合併症	なし	729	21.83	
	あり	2610	78.17	
	腎障害	なし	3079	92.21
	あり	260	7.79	
	肝障害	なし	2891	86.58
	あり	448	13.42	
	脂質異常症	なし	1963	58.79
	あり	1376	41.21	
	糖尿病	なし	2567	76.88
	あり	772	23.12	
	心疾患	なし	2917	87.36
	あり	422	12.64	
	脳血管障害	なし	2992	89.61
	あり	347	10.39	
その他	なし	1865	55.86	
あり	1474	44.14		
本剤以外の高血圧治療薬	なし	2453	73.47	

患者背景要因		症例数	症例率 (%)
全体		3339	-
	あり	886	26.53
その他の薬剤の投与	なし	1110	33.24
	あり	2229	66.76

1.2 安全性

有害事象

本調査では、調査票の有害事象欄に記載された有害事象及び企業採択事象を有害事象として取り扱った。企業採択事象とは、調査票の有害事象欄以外の記載内容あるいは調査症例ではあるが他の情報源（自発報告、学会報告）から収集した安全性情報に基づき安全性情報部が有害事象として評価した事象を指す。

有害事象の集計の対象期間

本調査では、有害事象の集計対象期間を以下のとおり規定した。

- ・ 対象期間：本剤投与終了日（又は中止・脱落日）+30日まで
- ・ 安全性解析期間対象有害事象：対象期間に発現した有害事象
- ・ 安全性解析期間対象外有害事象：対象期間外に発現した有害事象

有害事象、重篤な有害事象、及び副作用の集計は、安全性解析期間対象有害事象を対象とした。ただし、有害事象一覧は安全性解析期間対象外有害事象を特定できる形で安全性解析期間対象外有害事象を含めて表示した。

1.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 3,339 例の副作用・感染症の発現状況を Table 1-4 に示す。副作用・感染症（以下、副作用等）は 101 例 124 件に認められ、副作用等の発現症例率は 3.02%（101 例/3,339 例）であった。

主な副作用等の器官別大分類と発現症例率は、「臨床検査」が 1.11%（37 例/3,339 例）、「血管障害」が 0.51%（17 例/3,339 例）、「神経系障害」及び「代謝および栄養障害」が 0.24%（8 例/3,339 例）、「胃腸障害」，「肝胆道系障害」，及び「腎および尿路障害」が各 0.21%（7 例/3,339 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 0.15%（5 例/3,339 例）の順で多かった。主な副作用の種類別の発現件数率は、血圧低下が 0.48%（16 件/3,339 例）, 低血圧が 0.39%（13 件/3,339 例）, 肝機能異常が 0.21%（7 件/3,339 例）, 拡張期血圧低下が 0.15%（5 件/3,339 例）, 浮動性めまい, 体位性めまい, 腎機能障害, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 0.12%（4 件/3,339 例）であった。重篤な副作用については、「1.2.3 副作用の程度と転帰」に記載する。未知の副作用は収縮期血圧上昇が 2 件, 歯肉炎, 痛風, 幻覚, 眼精疲労, 心不全, うっ血性心不全, 高血圧, 喘息, 胃食道逆流性疾患, 頸部脊柱管狭窄症, 腰部脊柱管狭窄症, 水腎症, 緊張性膀胱, 及びヘリコバクター検査陽性が各 1 件であった。なお、感染症の発現はなかった。

一方、承認時までの副作用発現症例率は 13.21% (112 例/848 例) であった (別紙様式 2)。承認時までの集計ではみられず、本特定使用成績調査でみられた副作用の主なものは、低血圧が 13 件 (13 件/3,339 例, 0.39%) , 拡張期血圧低下が 5 件 (5 件/3,339 例, 0.15%) であった。承認時までの集計においても血圧低下が 2 件 (2 件/848 例, 0.24%) 認められている。

なお、血圧低下については、本剤の添付文書 (2013 年 8 月改訂, 第 6 版) の使用上の注意の重要な基本的注意に記載し注意喚起されている [本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下 (失神及び意識消失等を伴う) を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。]。また、添付文書のその他の副作用の項に低血圧が 0.5% 未満の欄に記載されている。

Table 1-4 副作用・感染症の発現状況（安全性解析対象症例）

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績 調査の累積	合計
調査施設数	72	695	761
調査症例数	848	3339	4187
副作用等の発現症例数	112	101	213
副作用等の発現件数	144	124	268
副作用等の発現症例率	13.21%	3.02%	5.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	3 (0.35)	1 (0.03)	4 (0.10)
* 気管支炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 歯肉炎	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
鼻咽喉頭炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 副腎新生物	1 (0.12)	-	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	6 (0.71)	-	6 (0.14)
貧血	3 (0.35)	-	3 (0.07)
* ビタミンB12欠乏性貧血	1 (0.12)	-	1 (0.02)
好酸球増加症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
白血球増加症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
代謝および栄養障害	14 (1.65)	8 (0.24)	22 (0.53)
糖尿病	3 (0.35)	-	3 (0.07)
* 痛風	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高コレステロール血症	2 (0.24)	1 (0.03)	3 (0.07)
高カリウム血症	-	3 (0.09)	3 (0.07)
高尿酸血症	4 (0.47)	2 (0.06)	6 (0.14)
低カリウム血症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
高脂血症	5 (0.59)	-	5 (0.12)
* 成人潜在性自己免疫性糖尿病	1 (0.12)	-	1 (0.02)
2型糖尿病	1 (0.12)	-	1 (0.02)
精神障害	1 (0.12)	2 (0.06)	3 (0.07)
* 幻覚	-	1 (0.03)	1 (0.02)
不眠症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
睡眠障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
神経系障害	16 (1.89)	8 (0.24)	24 (0.57)
* 小脳梗塞	1 (0.12)	-	1 (0.02)
脳梗塞	-	1 (0.03)	1 (0.02)
浮動性めまい	7 (0.83)	4 (0.12)	11 (0.26)
体位性めまい	1 (0.12)	4 (0.12)	5 (0.12)
頭部不快感	1 (0.12)	-	1 (0.02)
頭痛	3 (0.35)	-	3 (0.07)

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績 調査の累積	合計
調査施設数	72	695	761
調査症例数	848	3339	4187
副作用等の発現症例数	112	101	213
副作用等の発現件数	144	124	268
副作用等の発現症例率	13.21%	3.02%	5.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
末梢性ニューロパチー	1 (0.12)	-	1 (0.02)
傾眠	2 (0.24)	-	2 (0.05)
* 脳底動脈閉塞	1 (0.12)	-	1 (0.02)
眼障害	4 (0.47)	2 (0.06)	6 (0.14)
* 眼精疲労	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 結膜出血	1 (0.12)	-	1 (0.02)
眼瞼浮腫	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 高眼圧症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 硝子体浮遊物	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 涙器障害	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 網脈絡膜症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
耳および迷路障害	3 (0.35)	-	3 (0.07)
* 耳痛	1 (0.12)	-	1 (0.02)
耳鳴	1 (0.12)	-	1 (0.02)
頭位性回転性めまい	1 (0.12)	-	1 (0.02)
心臓障害	5 (0.59)	2 (0.06)	7 (0.17)
心房細動	1 (0.12)	-	1 (0.02)
房室ブロック	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 心不全	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* うっ血性心不全	-	1 (0.03)	1 (0.02)
動悸	1 (0.12)	-	1 (0.02)
心室性期外収縮	2 (0.24)	-	2 (0.05)
* ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.12)	-	1 (0.02)
血管障害	3 (0.35)	17 (0.51)	20 (0.48)
* 動脈硬化症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
潮紅	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 高血圧	-	1 (0.03)	1 (0.02)
低血圧	-	13 (0.39)	13 (0.31)
起立性低血圧	-	1 (0.03)	1 (0.02)
ほてり	2 (0.24)	-	2 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 喘息	-	1 (0.03)	1 (0.02)
咳嗽	-	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	11 (1.30)	7 (0.21)	18 (0.43)

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績 調査の累積	合計
調査施設数	72	695	761
調査症例数	848	3339	4187
副作用等の発現症例数	112	101	213
副作用等の発現件数	144	124	268
副作用等の発現症例率	13.21%	3.02%	5.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
腹部膨満	1 (0.12)	-	1 (0.02)
下腹部痛	1 (0.12)	-	1 (0.02)
アフタ性口内炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
便秘	2 (0.24)	-	2 (0.05)
下痢	2 (0.24)	-	2 (0.05)
消化不良	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 胃ポリープ	1 (0.12)	-	1 (0.02)
胃炎	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 胃食道逆流性疾患	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
歯肉腫脹	-	3 (0.09)	3 (0.07)
悪心	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 口の錯感覚	1 (0.12)	-	1 (0.02)
肝胆道系障害	5 (0.59)	7 (0.21)	12 (0.29)
* 胆石症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
肝機能異常	3 (0.35)	7 (0.21)	10 (0.24)
* 胆嚢ポリープ	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 肝損傷	1 (0.12)	-	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.83)	4 (0.12)	11 (0.26)
皮膚炎	-	1 (0.03)	1 (0.02)
光線過敏性反応	-	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
発疹	4 (0.47)	-	4 (0.10)
* 脂漏性皮膚炎	1 (0.12)	-	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.35)	2 (0.06)	5 (0.12)
背部痛	1 (0.12)	-	1 (0.02)
* 頸部脊柱管狭窄症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 腰部脊柱管狭窄症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
筋痙縮	1 (0.12)	-	1 (0.02)
筋力低下	1 (0.12)	-	1 (0.02)
腎および尿路障害	3 (0.35)	7 (0.21)	10 (0.24)
* 水腎症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 緊張性膀胱	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 腎結石症	1 (0.12)	-	1 (0.02)

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績 調査の累積	合計
調査施設数	72	695	761
調査症例数	848	3339	4187
副作用等の発現症例数	112	101	213
副作用等の発現件数	144	124	268
副作用等の発現症例率	13.21%	3.02%	5.09%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
夜間頻尿	1 (0.12)	-	1 (0.02)
蛋白尿	1 (0.12)	-	1 (0.02)
腎障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腎機能障害	-	4 (0.12)	4 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.71)	5 (0.15)	11 (0.26)
無力症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
疲労	-	1 (0.03)	1 (0.02)
異常感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠感	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
浮腫	-	3 (0.09)	3 (0.07)
末梢性浮腫	3 (0.35)	-	3 (0.07)
* 炎症	1 (0.12)	-	1 (0.02)
臨床検査	40 (4.72)	37 (1.11)	77 (1.84)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.71)	4 (0.12)	10 (0.24)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.12)	3 (0.09)	4 (0.10)
* 好塩基球数増加	1 (0.12)	-	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.05)
血中コレステロール増加	3 (0.35)	-	3 (0.07)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.83)	-	7 (0.17)
血中クレアチニン増加	1 (0.12)	3 (0.09)	4 (0.10)
血中カリウム減少	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血中カリウム増加	-	3 (0.09)	3 (0.07)
血圧低下	2 (0.24)	16 (0.48)	18 (0.43)
拡張期血圧低下	-	5 (0.15)	5 (0.12)
* 収縮期血圧上昇	-	2 (0.06)	2 (0.05)
血中尿素増加	-	3 (0.09)	3 (0.07)
血中尿酸増加	5 (0.59)	2 (0.06)	7 (0.17)
好酸球数増加	2 (0.24)	-	2 (0.05)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (1.30)	2 (0.06)	13 (0.31)
尿中血陽性	4 (0.47)	-	4 (0.10)
脂質異常	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* リンパ球数増加	1 (0.12)	-	1 (0.02)
好中球数減少	1 (0.12)	-	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	1 (0.12)	-	1 (0.02)

時期	承認時迄 の状況	特定使用成績 調査の累積	合計
調査施設数	72	695	761
調査症例数	848	3339	4187
副作用等の発現症例数	112	101	213
副作用等の発現件数	144	124	268
副作用等の発現症例率	13.21%	3.02%	5.09%
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例（件数）率 （%）		
* ヘリコバクター検査陽性	-	1 (0.03)	1 (0.02)

MedDRA/J version(16.1)

*現行の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用

- ・「承認時迄の状況」は、安全性解析対象症例を対象とする
- ・同一症例で同一 PT に分類される事象が複数回発現している場合は 1 件として扱う

また、安全性解析除外症例 57 例の中に副作用発現症例はなかった。

1.2.2 副作用発現時期

安全性解析対象症例 3,339 例の副作用の初回発現時期別の副作用発現状況を Table 1-5 に示す。

最も早い発現は投与開始 3 日後で、副作用 124 件の 26.61% の 33 件が 4 週以内に、45.97% の 57 件が 12 週以内に、66.94% の 83 件が 26 週以内に発現していた。

本剤投与開始日から副作用発現日までの日数が、26 週超 1 年以下、及び 1 年超の期間で認められた副作用のうち、26 週以下の期間では認められなかった副作用は、高尿酸血症、低カリウム血症、脳梗塞、喘息、胃炎、頸部脊柱管狭窄症、緊張性膀胱、腎障害、血中カリウム減少、血中カリウム増加、及びヘリコバクター検査陽性であった。このうち、血中カリウム増加は 3 件（26 週超 1 年以下：2 件、1 年超：1 件）、高尿酸血症は 2 件（26 週超 1 年以下：1 件、1 年超：1 件）認められ、残りの事象はいずれも 26 週超 1 年以下の期間に 1 件のみ認められた。

また、血中カリウム増加の他に、26 週超 1 年以下、及び 1 年超の期間で計 3 件以上認められた副作用は、血圧低下が 4 件（26 週超 1 年以下：4 件）、低血圧が 4 件（26 週超 1 年以下：3 件、1 年超：1 件）であったが、血圧低下は 2 週超 4 週以下で 4 件、4 週超 8 週以下で 2 件、12 週超 26 週以下で 5 件認められており、低血圧も 4 週超 8 週以下で 2 件、8 週超 12 週以下で 1 件、12 週超 26 週以下で 4 件認められていることから、いずれも長期使用に伴い高頻度で発現した副作用ではなかった。

以上より、26 週を超えて本剤を投与した場合に認められた副作用はあったが、その件数はいずれの副作用も 4 件以下と少なく、長期に使用するに伴って高発現した副作用は認められなかった。

副作用の種類	件数 合計	副作用発現までの日数 ^{※1}									最短 日数	最長 日数
		1週 以下	1週 超2 週以下	2週超 4週以下	4週 超8 週以下	8週 超12 週以下	12週 超26 週以下	26週 超1年 以下	1年 超	不明		
合計	124	10	9	14	17	7	26	32	4	5	3	393
累計 (%)	-	8.06	15.3 2	26.61	40.32	45.97	66.94	92.74	95.9 7	100.00	-	-
光線過敏性反応	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	161	161
そう痒症	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3
蕁麻疹	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	8	8
筋骨格系および結合組織障害	2	-	-	-	-	-	1	1	-	-	134	308
* 頸部脊柱管狭窄症	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	308	308
* 腰部脊柱管狭窄症	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	134	134
腎および尿路障害	7	-	1	1	-	-	2	3	-	-	8	316
* 水腎症	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	173	173
* 緊張性膀胱	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	270	270
腎障害	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	266	266
腎機能障害	4	-	1	1	-	-	1	1	-	-	8	316
一般・全身障害および投与部位の状態	6	2	1	1	1	-	-	1	-	-	6	231
疲労	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	7	7
異常感	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	6	6
倦怠感	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	8	8
浮腫	3	-	-	1	1	-	-	1	-	-	22	231
臨床検査	47	-	2	5	9	4	10	15	2	-	10	393
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	-	-	-	1	-	1	1	1	-	29	378
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	-	-	-	1	-	1	1	-	-	29	364
血中ビリルビン増加	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	29	29
血中クレアチニン増加	3	-	1	-	1	-	-	1	-	-	10	259
血中カリウム減少	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	302	302
血中カリウム増加	3	-	-	-	-	-	-	2	1	-	183	393
血圧低下	16	-	-	4	2	1	5	4	-	-	17	351
拡張期血圧低下	5	-	-	-	1	1	1	2	-	-	42	274
* 収縮期血圧上昇	2	-	-	1	-	-	1	-	-	-	26	176
血中尿素増加	3	-	1	-	1	-	-	1	-	-	10	226
血中尿酸増加	2	-	-	-	1	1	-	-	-	-	39	71
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	-	-	-	-	-	1	1	-	-	99	197
脂質異常	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	57	57
* ヘリコバクター検査陽性	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	360	360

MedDRA/J version(16.1)

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数回発現している場合は 1 件として扱う

*現行の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用

※1:副作用発現までの日数 = 副作用初回発現日 - 本剤投与開始日 + 1

1.2.3 副作用の程度と転帰

安全性解析対象症例 3,339 例に発現した副作用 124 件の重篤度と転帰を Table 1-6 に示す。重篤な副作用は 32 件発現したが、副作用の種類による偏りはなかった。転帰が未回復であった副作用は 21 件発現したが、副作用の種類による偏りはなかった。主な重篤な副作用は、血圧低下が 8 件、拡張期血圧低下が 5 件、低血圧が 3 件、肝機能異常、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が各 2 件であったが、転帰は、血中クレアチニン増加の 2 件、並びに、腎機能障害、血圧低下、及び血中尿素増加の各 1 件の未回復、肝機能異常、血中カリウム減少、拡張期血圧低下、及び血中尿素増加の各 1 件の不明を除いて回復、又は軽快であった。

Table 1-6 副作用の重篤度と転帰（安全性解析対象症例）

副作用の種類	件数 合計	重篤度		転帰						
		重篤	非重 篤	回復	軽快	未回 復	後遺 症有	死亡	不明	未記 載
合計	124	32	92	73	20	21	-	-	10	-
感染症および寄生虫症	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
* 歯肉炎	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	8	1	7	3	2	3	-	-	-	-
* 痛風	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
高コレステロール血症	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-
高カリウム血症	3	-	3	2	1	-	-	-	-	-
高尿酸血症	2	-	2	-	-	2	-	-	-	-
低カリウム血症	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
精神障害	2	-	2	1	-	-	-	-	1	-
* 幻覚	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
睡眠障害	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
神経系障害	9	1	8	8	-	-	-	-	1	-
脳梗塞	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい	4	-	4	4	-	-	-	-	-	-
体位性めまい	4	-	4	3	-	-	-	-	1	-
眼障害	2	-	2	2	-	-	-	-	-	-
* 眼精疲労	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
眼瞼浮腫	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
心臓障害	3	3	-	1	2	-	-	-	-	-
房室ブロック	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
* 心不全	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
* うっ血性心不全	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
血管障害	17	4	13	16	1	-	-	-	-	-
潮紅	2	-	2	2	-	-	-	-	-	-
* 高血圧	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
低血圧	13	3	10	13	-	-	-	-	-	-
起立性低血圧	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1	1	2	-	-	-	-	-	-

副作用の種類	件数 合計	重篤度		転帰						
		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明	未記載
合計	124	32	92	73	20	21	-	-	10	-
* 喘息	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
咳嗽	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	7	-	7	6	1	-	-	-	-	-
胃炎	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
* 胃食道逆流性疾患	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
歯肉腫脹	3	-	3	3	-	-	-	-	-	-
悪心	2	-	2	2	-	-	-	-	-	-
肝胆道系障害	7	2	5	1	4	1	-	-	1	-
肝機能異常	7	2	5	1	4	1	-	-	1	-
皮膚および皮下組織障害	4	-	4	4	-	-	-	-	-	-
皮膚炎	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
光線過敏性反応	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
そう痒症	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
蕁麻疹	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2	-	2	-	-	1	-	-	1	-
* 頸部脊柱管狭窄症	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
* 腰部脊柱管狭窄症	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-
腎および尿路障害	7	1	6	1	1	3	-	-	2	-
* 水腎症	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
* 緊張性膀胱	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
腎障害	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
腎機能障害	4	1	3	1	-	3	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	6	-	6	6	-	-	-	-	-	-
疲労	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
異常感	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
倦怠感	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
浮腫	3	-	3	3	-	-	-	-	-	-
臨床検査	47	19	28	21	9	13	-	-	4	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	-	4	2	-	2	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	-	3	1	-	2	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
血中クレアチニン増加	3	2	1	-	1	2	-	-	-	-
血中カリウム減少	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-
血中カリウム増加	3	-	3	-	-	3	-	-	-	-
血圧低下	16	8	8	13	2	1	-	-	-	-
拡張期血圧低下	5	5	-	4	-	-	-	-	1	-
* 収縮期血圧上昇	2	1	1	-	2	-	-	-	-	-
血中尿素増加	3	2	1	-	1	1	-	-	1	-

副作用の種類	件数 合計	重篤度		転帰						
		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明	未記載
合計	124	32	92	73	20	21	-	-	10	-
血中尿酸増加	2	-	2	-	1	1	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	-	2	-	-	1	-	-	1	-
脂質異常	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
* ヘリコバクター検査陽性	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-

MedDRA/J version(16.1)

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数回発現している場合は 1 件として扱う

*現行の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用

1.2.4 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例 3,339 例の患者背景要因別副作用等発現状況を Table 1-7 に示す。患者背景要因項目は性別，年齢（年齢層での分布と非高齢者・前期高齢者・後期高齢者での分布），罹病期間，合併症（全体，腎障害，肝障害，脂質異常症，糖尿病，心疾患，脳血管障害，及びその他），本剤以外の高血圧治療薬の投与，及びその他の薬剤の投与とした。検定は，2x2 は Fisher の直接確率計算法，また，患者背景要因に順序がある項目については Mann-Whitney U 検定を用いた。

有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は，合併症（ $p=0.0002$ ），合併症（心疾患）（ $p=0.0003$ ），合併症（脳血管障害）（ $p=0.0041$ ），合併症（その他）（ $p=0.0079$ ），本剤以外の高血圧治療薬（ $p=0.0157$ ），及びその他の薬剤の投与（ $p=0.0071$ ）の 6 要因であった。これらの患者背景要因について，他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel 検定）を行った結果，合併症，合併症（心疾患），及び合併症（脳血管障害）の副作用発現に対する影響については統計的に否定できなかった。合併症（その他），本剤以外の高血圧治療薬，及びその他の薬剤の投与で有意差が認められたのは交絡の存在によるものであったと考えられる。

Table 1-7 患者背景要因別副作用等発現状況（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果	
			症例数	症例率 (%)	検定手法	p 値
全体		3339	101	3.02	-	-
性別	男	1709	52	3.04	Fisher	1.0000
	女	1630	49	3.01		
年齢	15 歳未満	0	-	-	Mann-Whitney	0.0900
	15 歳以上 40 歳未満	53	0	0.00		
	40 歳以上 50 歳未満	216	7	3.24		
	50 歳以上 60 歳未満	480	11	2.29		
	60 歳以上 70 歳未満	900	23	2.56		
	70 歳以上 80 歳未満	1026	36	3.51		
	80 歳以上	664	24	3.61		
	非高齢者（65 歳未満）	1199	30	2.50	Mann-Whitney	0.2964
前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満）	964	33	3.42			
後期高齢者（75 歳以上）	1176	38	3.23			
罹病期間	5 年未満	783	30	3.83	Mann-Whitney	0.5992
	5 年以上	1125	38	3.38		
	不明・未記載	1431	33	2.31		
合併症	なし	729	8	1.10	Fisher	0.0002
	あり	2610	93	3.56		
	腎障害	なし	3079	88	2.86	Fisher

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果		
			症例数	症例率 (%)	検定手法	p 値	
	あり	260	13	5.00			
	肝障害	なし	2891	87	3.01	Fisher	0.8821
	あり	448	14	3.13			
	脂質異常症	なし	1963	51	2.60	Fisher	0.1001
	あり	1376	50	3.63			
	糖尿病	なし	2567	72	2.80	Fisher	0.1872
	あり	772	29	3.76			
	心疾患	なし	2917	75	2.57	Fisher	0.0003
	あり	422	26	6.16			
	脳血管障害	なし	2992	81	2.71	Fisher	0.0041
	あり	347	20	5.76			
	その他	なし	1865	43	2.31	Fisher	0.0079
	あり	1474	58	3.93			
	本剤以外の高血圧治療薬	なし	2453	63	2.57	Fisher	0.0157
あり	886	38	4.29				
その他の薬剤の投与	なし	1110	21	1.89	Fisher	0.0071	
あり	2229	80	3.59				

* Fisher の直接確率計算法

** Mann-Whitney U 検定

調整解析でも有意差が認められた患者背景要因である合併症、合併症（心疾患）、及び合併症（脳血管障害）は、いずれもありの副作用発現率がなしに比べて高かった。これら患者背景要因について、副作用の種類や発現頻度を確認した。

合併症、合併症（心疾患）、及び合併症（脳血管障害）の有無別の副作用発現状況を Table 1-8, Table 1-9, Table 1-10 に示した。それぞれの要因について、ありの症例で発現率が 0.5% 以上の副作用をみて、それぞれの要因がなしの発現率と比較した。ここで用いた 0.5% は、本剤の添付文書（2013 年 8 月改訂、第 6 版）でのその他の副作用の項に記載している頻度の数字である。Table 1-8 で合併症ありの症例で 0.5% 以上発現している副作用は血圧低下（合併症あり 0.54%、合併症なし 0.27%）、Table 1-9 で合併症（心疾患）ありの症例で 0.5% 以上発現している副作用は血圧低下 [合併症（心疾患）あり 1.18%、合併症（心疾患）なし 0.38%]、体位性めまい [合併症（心疾患）あり 0.95%、合併症（心疾患）なし 0.00%]、低血圧 [合併症（心疾患）あり 0.71%、合併症（心疾患）なし 0.34%]、血中尿素増加 [合併症（心疾患）あり 0.71%、合併症（心疾患）なし 0.00%]、Table 1-10 で合併症（脳血管障害）ありの症例で 0.5% 以上発現している副作用は、血圧低下 [合併症（脳血管障害）あり 2.02%、合併症（脳血管障害）なし 0.30%]、血中クレアチニン増加 [合併症（脳血管障害）あり 0.86%、合併症（脳血管障害）なし 0.00%]、血中尿素増加 [合併症（脳血管障害）あり 0.58%、合併症（脳血管障害）なし 0.03%]、体位性めまい及び腎機能障害 [それぞれ、合併症（脳血管障害）あり 0.58%、合併症（脳血管障害）なし

0.07%] , 肝機能異常 [合併症 (脳血管障害) あり 0.58% , 合併症 (脳血管疾患) なし 0.17%] , 及び低血圧 [合併症 (脳血管障害) あり 0.58% , 合併症 (脳血管障害) なし 0.37%] と , いずれの副作用も要因ありが要因なしに比べて発現率が高かった。副作用の発現頻度は , いずれも 5% を超える高いものではなかった。

以上のことから , 交絡の有無も考慮して副作用発現への影響が否定できなかった , 合併症あり , 合併症 (心疾患) あり , 合併症 (脳血管障害) ありについては , 発現した副作用の種類や頻度を確認した結果から , 特別な注意喚起が必要なものではないと考えられた。よって , 新たな対応は不要と考える。

Table 1-8 合併症の有無別副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

	合併症			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	2610	100.00	729	100.00
副作用の種類				
感染症および寄生虫症	1	0.04	0	0.00
* 歯肉炎	1	0.04	0	0.00
代謝および栄養障害	8	0.31	0	0.00
* 痛風	1	0.04	0	0.00
高コレステロール血症	1	0.04	0	0.00
高カリウム血症	3	0.11	0	0.00
高尿酸血症	2	0.08	0	0.00
低カリウム血症	1	0.04	0	0.00
精神障害	1	0.04	1	0.14
* 幻覚	1	0.04	0	0.00
睡眠障害	0	0.00	1	0.14
神経系障害	8	0.31	0	0.00
脳梗塞	1	0.04	0	0.00
浮動性めまい	4	0.15	0	0.00
体位性めまい	4	0.15	0	0.00
眼障害	2	0.08	0	0.00
* 眼精疲労	1	0.04	0	0.00
眼瞼浮腫	1	0.04	0	0.00
心臓障害	2	0.08	0	0.00
房室ブロック	1	0.04	0	0.00
* 心不全	1	0.04	0	0.00
* うっ血性心不全	1	0.04	0	0.00
血管障害	16	0.61	1	0.14
潮紅	2	0.08	0	0.00
* 高血圧	1	0.04	0	0.00

	合併症			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	2610	100.00	729	100.00
低血圧	12	0.46	1	0.14
起立性低血圧	1	0.04	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.08	0	0.00
* 喘息	1	0.04	0	0.00
咳嗽	1	0.04	0	0.00
胃腸障害	6	0.23	1	0.14
胃炎	1	0.04	0	0.00
* 胃食道逆流性疾患	1	0.04	0	0.00
歯肉腫脹	3	0.11	0	0.00
悪心	1	0.04	1	0.14
肝胆道系障害	7	0.27	0	0.00
肝機能異常	7	0.27	0	0.00
皮膚および皮下組織障害	4	0.15	0	0.00
皮膚炎	1	0.04	0	0.00
光線過敏性反応	1	0.04	0	0.00
そう痒症	1	0.04	0	0.00
蕁麻疹	1	0.04	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	2	0.08	0	0.00
* 頸部脊柱管狭窄症	1	0.04	0	0.00
* 腰部脊柱管狭窄症	1	0.04	0	0.00
腎および尿路障害	6	0.23	1	0.14
* 水腎症	1	0.04	0	0.00
* 緊張性膀胱	0	0.00	1	0.14
腎障害	1	0.04	0	0.00
腎機能障害	4	0.15	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0.15	1	0.14
疲労	1	0.04	0	0.00
異常感	1	0.04	0	0.00
倦怠感	0	0.00	1	0.14
浮腫	3	0.11	0	0.00
臨床検査	33	1.26	4	0.55
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	0.15	0	0.00
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.11	0	0.00
血中ビリルビン増加	1	0.04	0	0.00
血中クレアチニン増加	3	0.11	0	0.00
血中カリウム減少	1	0.04	0	0.00
血中カリウム増加	3	0.11	0	0.00
血圧低下	14	0.54	2	0.27
拡張期血圧低下	5	0.19	0	0.00

	合併症			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	2610	100.00	729	100.00
* 収縮期血圧上昇	2	0.08	0	0.00
血中尿素増加	3	0.11	0	0.00
血中尿酸増加	2	0.08	0	0.00
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.04	1	0.14
脂質異常	1	0.04	0	0.00
* ヘリコバクター検査陽性	0	0.00	1	0.14

MedDRA/J version (16.1)

- ・同一症例で同一 PT に分類される事象が複数回発現している場合は 1 件として扱う
- ・割合は合併症有無別の安全性解析対象症例数に対する割合とした

*現行の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用

Table 1-9 合併症（心疾患）有無別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

	合併症（心疾患）			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	422	100.00	2917	100.00
副作用の種類				
感染症および寄生虫症	0	0.00	1	0.03
* 歯肉炎	0	0.00	1	0.03
代謝および栄養障害	1	0.24	7	0.24
* 痛風	0	0.00	1	0.03
高コレステロール血症	0	0.00	1	0.03
高カリウム血症	0	0.00	3	0.10
高尿酸血症	1	0.24	1	0.03
低カリウム血症	0	0.00	1	0.03
精神障害	0	0.00	2	0.07
* 幻覚	0	0.00	1	0.03
睡眠障害	0	0.00	1	0.03
神経系障害	4	0.95	4	0.14
脳梗塞	0	0.00	1	0.03
浮動性めまい	1	0.24	3	0.10
体位性めまい	4	0.95	0	0.00
眼障害	0	0.00	2	0.07
* 眼精疲労	0	0.00	1	0.03
眼瞼浮腫	0	0.00	1	0.03
心臓障害	1	0.24	1	0.03
房室ブロック	0	0.00	1	0.03
* 心不全	0	0.00	1	0.03
* うっ血性心不全	1	0.24	0	0.00
血管障害	3	0.71	14	0.48

	合併症（心疾患）			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	422	100.00	2917	100.00
潮紅	0	0.00	2	0.07
* 高血圧	0	0.00	1	0.03
低血圧	3	0.71	10	0.34
起立性低血圧	0	0.00	1	0.03
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.24	1	0.03
* 喘息	1	0.24	0	0.00
咳嗽	0	0.00	1	0.03
胃腸障害	0	0.00	7	0.24
胃炎	0	0.00	1	0.03
* 胃食道逆流性疾患	0	0.00	1	0.03
歯肉腫脹	0	0.00	3	0.10
悪心	0	0.00	2	0.07
肝胆道系障害	1	0.24	6	0.21
肝機能異常	1	0.24	6	0.21
皮膚および皮下組織障害	1	0.24	3	0.10
皮膚炎	0	0.00	1	0.03
光線過敏性反応	0	0.00	1	0.03
そう痒症	0	0.00	1	0.03
蕁麻疹	1	0.24	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	0	0.00	2	0.07
* 頸部脊柱管狭窄症	0	0.00	1	0.03
* 腰部脊柱管狭窄症	0	0.00	1	0.03
腎および尿路障害	4	0.95	3	0.10
* 水腎症	1	0.24	0	0.00
* 緊張性膀胱	0	0.00	1	0.03
腎障害	1	0.24	0	0.00
腎機能障害	2	0.47	2	0.07
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.71	2	0.07
疲労	1	0.24	0	0.00
異常感	1	0.24	0	0.00
倦怠感	0	0.00	1	0.03
浮腫	2	0.47	1	0.03
臨床検査	11	2.61	26	0.89
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.24	3	0.10
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	3	0.10
血中ビリルビン増加	0	0.00	1	0.03
血中クレアチニン増加	2	0.47	1	0.03
血中カリウム減少	1	0.24	0	0.00
血中カリウム増加	0	0.00	3	0.10

	合併症（心疾患）			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	422	100.00	2917	100.00
血压低下	5	1.18	11	0.38
拡張期血压低下	2	0.47	3	0.10
* 収縮期血压上昇	0	0.00	2	0.07
血中尿素増加	3	0.71	0	0.00
血中尿酸増加	1	0.24	1	0.03
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.00	2	0.07
脂質異常	0	0.00	1	0.03
* ヘリコバクター検査陽性	0	0.00	1	0.03

MedDRA/J version (16.1)

- ・同一症例で同一 PT に分類される事象が複数回発現している場合は 1 件として扱う
- ・割合は合併症（心疾患）有無別の安全性解析対象症例数に対する割合とした

*現行の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用

Table 1-10 合併症（脳血管障害）有無別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

	合併症（脳血管障害）			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	347	100.00	2992	100.00
副作用の種類				
感染症および寄生虫症	0	0.00	1	0.03
* 歯肉炎	0	0.00	1	0.03
代謝および栄養障害	0	0.00	8	0.27
* 痛風	0	0.00	1	0.03
高コレステロール血症	0	0.00	1	0.03
高カリウム血症	0	0.00	3	0.10
高尿酸血症	0	0.00	2	0.07
低カリウム血症	0	0.00	1	0.03
精神障害	0	0.00	2	0.07
* 幻覚	0	0.00	1	0.03
睡眠障害	0	0.00	1	0.03
神経系障害	2	0.58	6	0.20
脳梗塞	0	0.00	1	0.03
浮動性めまい	0	0.00	4	0.13
体位性めまい	2	0.58	2	0.07
眼障害	1	0.29	1	0.03
* 眼精疲労	1	0.29	0	0.00
眼瞼浮腫	0	0.00	1	0.03
心臓障害	0	0.00	2	0.07

	合併症（脳血管障害）			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	347	100.00	2992	100.00
房室ブロック	0	0.00	1	0.03
* 心不全	0	0.00	1	0.03
* うっ血性心不全	0	0.00	1	0.03
血管障害	2	0.58	15	0.50
潮紅	0	0.00	2	0.07
* 高血圧	0	0.00	1	0.03
低血圧	2	0.58	11	0.37
起立性低血圧	0	0.00	1	0.03
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.00	2	0.07
* 喘息	0	0.00	1	0.03
咳嗽	0	0.00	1	0.03
胃腸障害	0	0.00	7	0.23
胃炎	0	0.00	1	0.03
* 胃食道逆流性疾患	0	0.00	1	0.03
歯肉腫脹	0	0.00	3	0.10
悪心	0	0.00	2	0.07
肝胆道系障害	2	0.58	5	0.17
肝機能異常	2	0.58	5	0.17
皮膚および皮下組織障害	0	0.00	4	0.13
皮膚炎	0	0.00	1	0.03
光線過敏性反応	0	0.00	1	0.03
そう痒症	0	0.00	1	0.03
蕁麻疹	0	0.00	1	0.03
筋骨格系および結合組織障害	1	0.29	1	0.03
* 頸部脊柱管狭窄症	0	0.00	1	0.03
* 腰部脊柱管狭窄症	1	0.29	0	0.00
腎および尿路障害	2	0.58	5	0.17
* 水腎症	0	0.00	1	0.03
* 緊張性膀胱	0	0.00	1	0.03
腎障害	0	0.00	1	0.03
腎機能障害	2	0.58	2	0.07
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.29	4	0.13
疲労	0	0.00	1	0.03
異常感	0	0.00	1	0.03
倦怠感	0	0.00	1	0.03
浮腫	1	0.29	2	0.07
臨床検査	11	3.17	26	0.87
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	4	0.13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.00	3	0.10

	合併症（脳血管障害）			
	あり		なし	
	例数	%	例数	%
安全性解析対象症例数	347	100.00	2992	100.00
血中ビリルビン増加	0	0.00	1	0.03
血中クレアチニン増加	3	0.86	0	0.00
血中カリウム減少	0	0.00	1	0.03
血中カリウム増加	0	0.00	3	0.10
血圧低下	7	2.02	9	0.30
拡張期血圧低下	1	0.29	4	0.13
* 収縮期血圧上昇	0	0.00	2	0.07
血中尿素増加	2	0.58	1	0.03
血中尿酸増加	0	0.00	2	0.07
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.00	2	0.07
脂質異常	0	0.00	1	0.03
* ヘリコバクター検査陽性	0	0.00	1	0.03

MedDRA/J version (16.1)

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数回発現している場合は 1 件として扱う

割合は合併症（脳血管障害）別の安全性解析対象症例数に対する割合とした

*現行の添付文書の使用上の注意から予測できない副作用

1.2.5 重点調査事項

本調査では、重点調査事項として以下の項目を設定している。

- 腎機能障害を有する患者、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

本項では腎機能検査値及び肝機能検査値の推移、及びそれぞれに係わる副作用の発現状況を記す。なお、腎機能障害を有する患者、並びに肝機能障害を有する患者の副作用発現状況については、「1.4 特別な背景を有する患者」に記載した。

安全性解析対象症例 3,339 例の尿酸（以下、UA）、クレアチニン（以下、Cr）、尿素窒素（以下、BUN）、カリウム（以下、K）の推移を平均値±標準偏差値として Figure 1-2, Figure 1-3, Figure 1-4, Figure 1-5 及び Table 1-11, Table 1-12, Table 1-13, Table 1-14 に示す。Crの推移は、投与開始時（0 ヶ月）から投与 2 ヶ月後にかけて上昇したが、その後投与 6 ヶ月後にかけて下降し、その後投与 12 ヶ月後まで傾向は認められなかった。投与開始時（0 ヶ月）から投与 2 ヶ月後にかけて認められた上昇の程度は臨床的に問題となる程度ではなく、投与 2 ヶ月以降の推移を考慮すると一過性の上昇と考えられることから、血中クレアチニンに関する特段の注意喚起等は必要ないと考える。BUNの推移は、投与開始時（0 ヶ月）から投与 2 ヶ月後にかけて上昇したが、その後投与 12 ヶ月後にかけて下降した。また Kの推移は、投与開始時（0 ヶ月）から投与 2 ヶ月後にかけて上昇したが、その後は明確な傾向が認められなかった。BUN 及び K で認められた投与開始時（0 ヶ月）から投与 2 ヶ月後にかけて認められた上昇の程度は、いずれも臨床的に問題となる程度ではなく、投与 2 ヶ月以降の推移を考慮すると一過性の上昇と考えられることから、BUN 及び K に関する特段の注意喚起等は必要ないと考える。

腎機能検査値に係わる副作用の発現状況は、腎機能障害が 0.12%（4 件/3,339 例）、高カリウム血症、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、及び血中尿素増加が各 0.09%（3 件/3,339 例）、血中尿酸増加が 0.06%（2 件/3,339 例）、腎障害が 0.03%（1 件/3,339 例）であった。このうち、腎機能障害を有する患者で認められた副作用は血中クレアチニン増加が 0.77%（2 件/260 例）、高カリウム血症、血中尿素増加、及び血中尿酸増加が各 0.38%（1 件/260 例）であった。

安全性解析対象症例のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 γ -GT）の推移を平均値±標準偏差として Figure 1-6, Figure 1-7, Figure 1-8 及び Table 1-15, Table 1-16, Table 1-17 に示す。AST 及び ALT は、いずれも投与開始時（0 ヶ月）から投与 12 ヶ月後にかけて値の上昇や下降は認められなかった。 γ -GT は、投与開始時（0 ヶ月）から投与 12 ヶ月後にかけてわずかな下降が認められた。

肝機能検査値に係わる副作用の発現状況は、肝機能異常が 0.21%（7 件/3,339 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 0.12%（4 件/3,339 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.09%（3 件/3,339 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 0.06%（2 件/3,339 例）

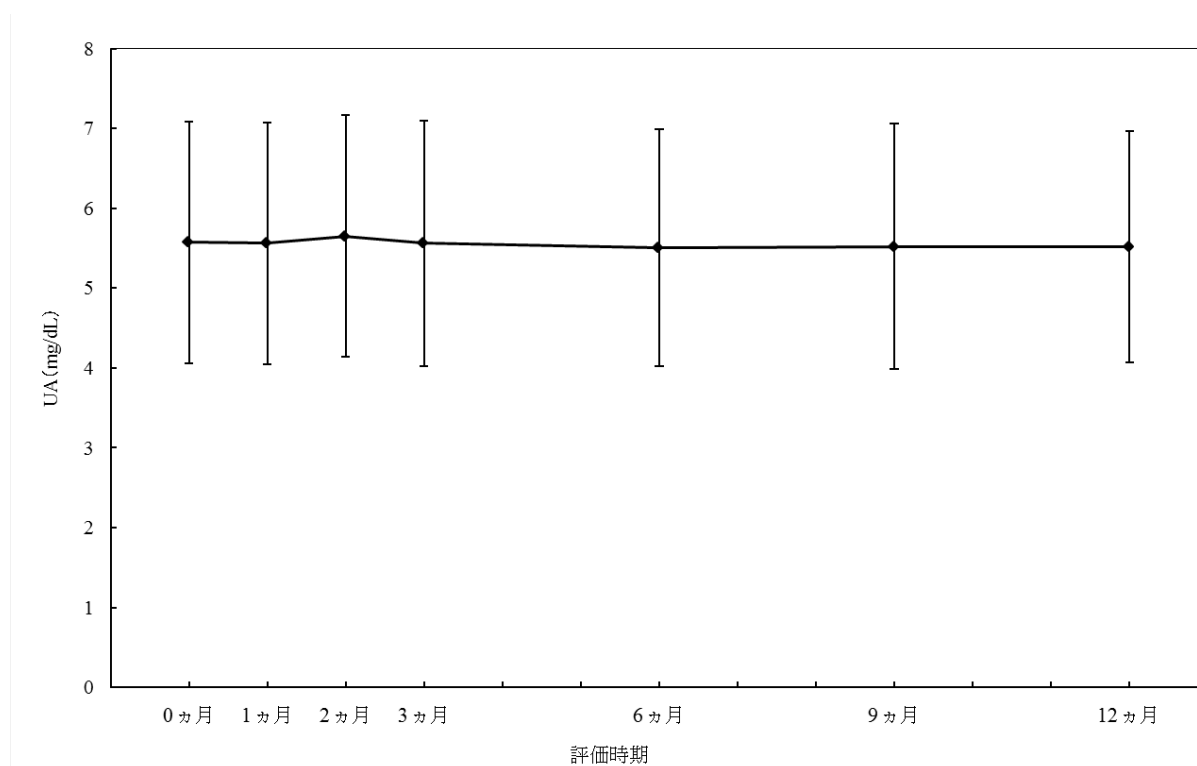
で、いずれも臨床的に問題となる程度ではなかった。このうち、重篤な副作用は肝機能障害の 2 件で、転帰が死亡、後遺症有に該当する事象はなく、1 件の転帰は不明、もう 1 件の転帰は軽快であった。

以上より、本調査で認められた AST, ALT, 及び γ -GT の推移に臨床的に問題となる推移は認められなかった。肝機能検査値に関連する副作用は、いずれも件数が少なく、重篤な副作用についても転帰は軽快と不明の各 1 件で、臨床的に問題となる結果は得られなかったと考えている。本剤の添付文書の使用上の注意「4.副作用」の項で、重大な副作用として肝機能障害を記載し注意喚起していることを踏まえると、本調査の結果はこれらの注意喚起から想定しうる結果であると考えており、追加の注意喚起等の特段の対応は不要と考えている。

以上を総合し、本調査結果からは、以下の添付文書の「使用上の注意」に記載されている内容以外に、腎機能障害を有する患者や肝機能障害を有する患者への投与時に留意すべき結果は認められなかった。

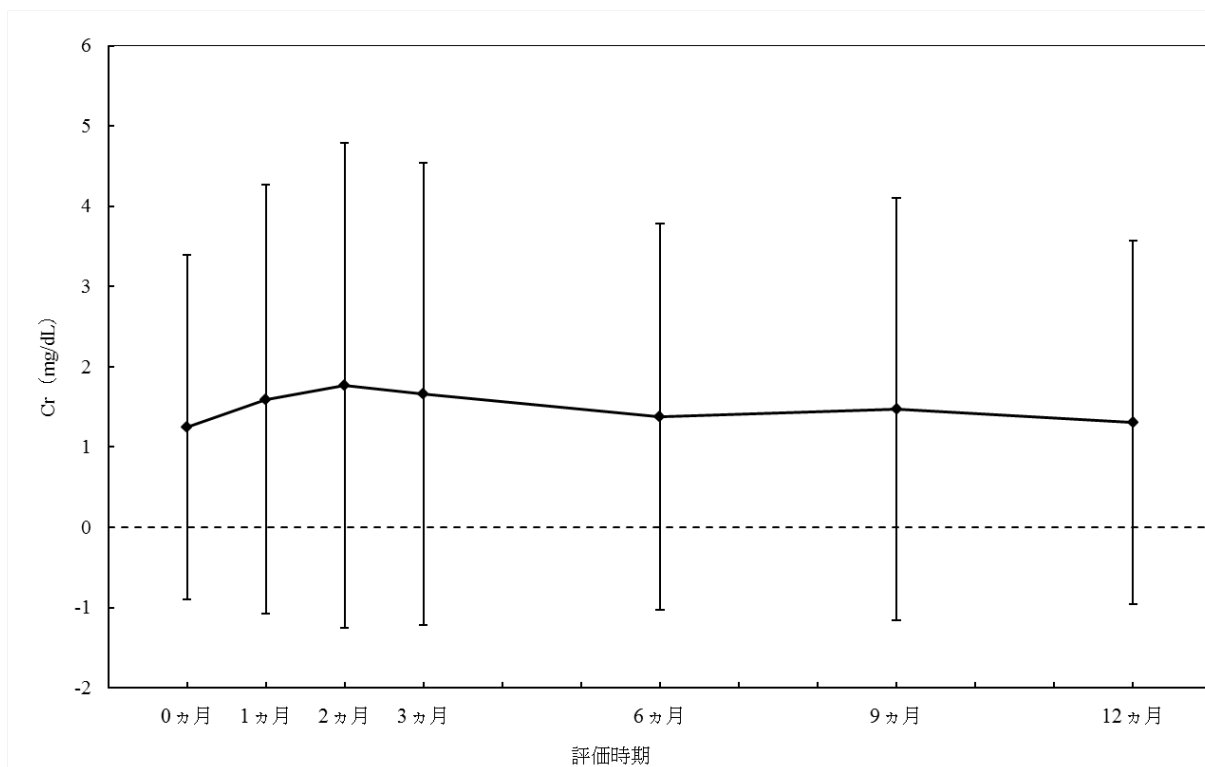
重点調査事項に係る添付文書の「使用上の注意」

- ・ 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が 3.0 mg /dL 以上の場合には、慎重に投与すること。〕
- ・ 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔バルサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約 2 倍に上昇することが報告されている。また、アムロジピンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。〕

Figure 1-2 血中 UA 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-11 血中 UA 値の推移（安全性解析対象症例）**

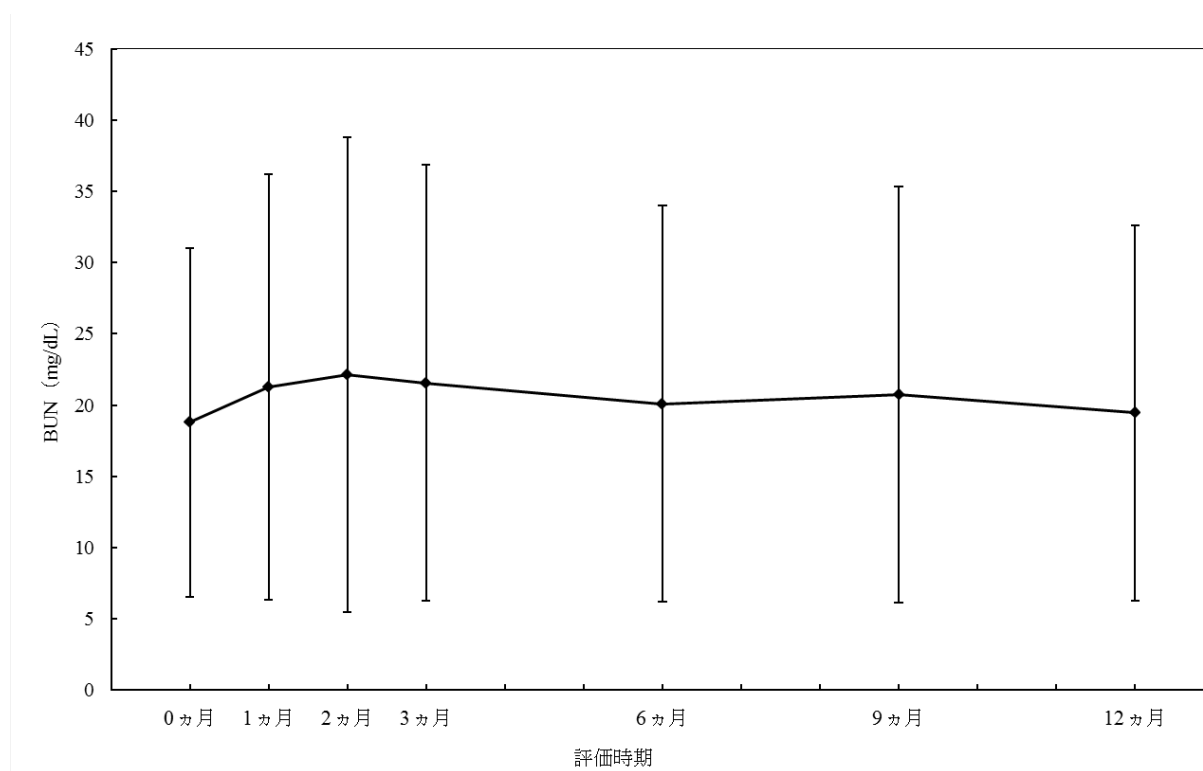
評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1345	657	597	637	1002	850	1016
平均値±標準偏差*	5.57±1.511	5.56±1.514	5.65±1.509	5.56±1.537	5.51±1.483	5.52±1.537	5.52±1.452

*単位 (mg/dL)

Figure 1-3 血中 Cr 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-12 血中 Cr 値の推移（安全性解析対象症例）**

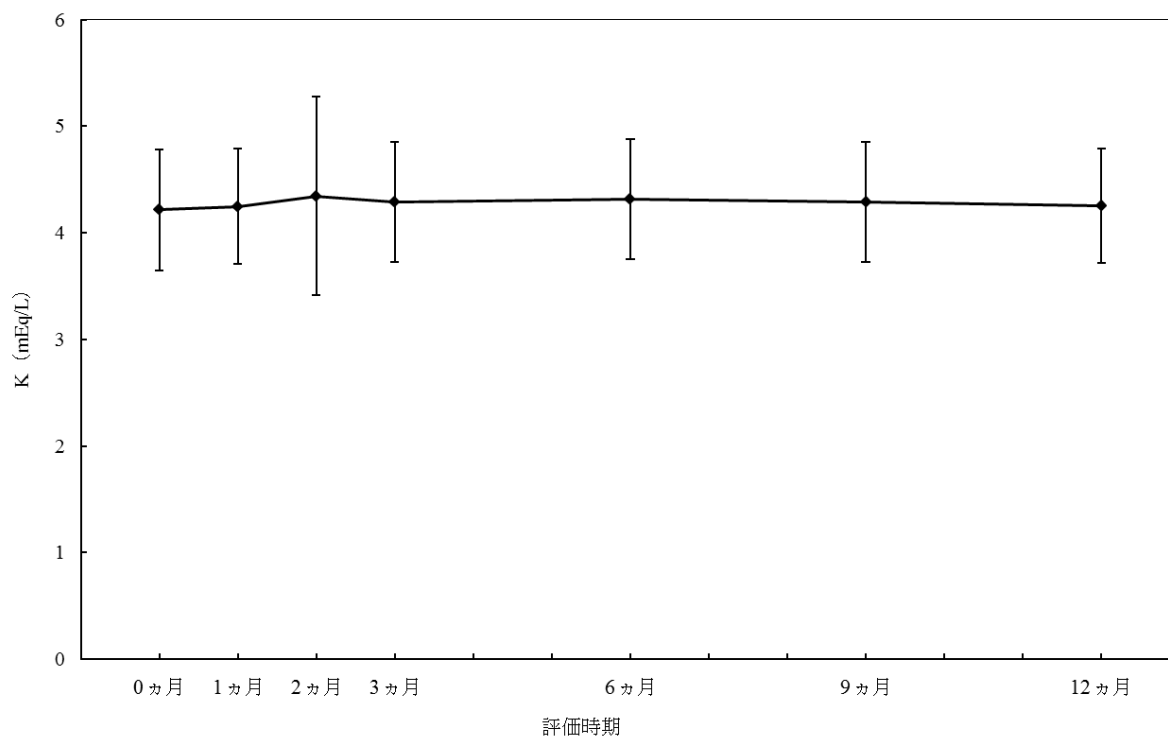
評価時期	0 ヲ月	1 ヲ月	2 ヲ月	3 ヲ月	6 ヲ月	9 ヲ月	12 ヲ月
症例数	1497	735	681	717	1112	922	1113
平均値±標準偏差*	1.250±2.1459	1.596±2.6700	1.771±3.0229	1.661±2.8820	1.380±2.4082	1.477±2.6307	1.306±2.2674

*単位 (mg/dL)

Figure 1-4 血中 BUN 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-13 血中 BUN 値の推移（安全性解析対象症例）**

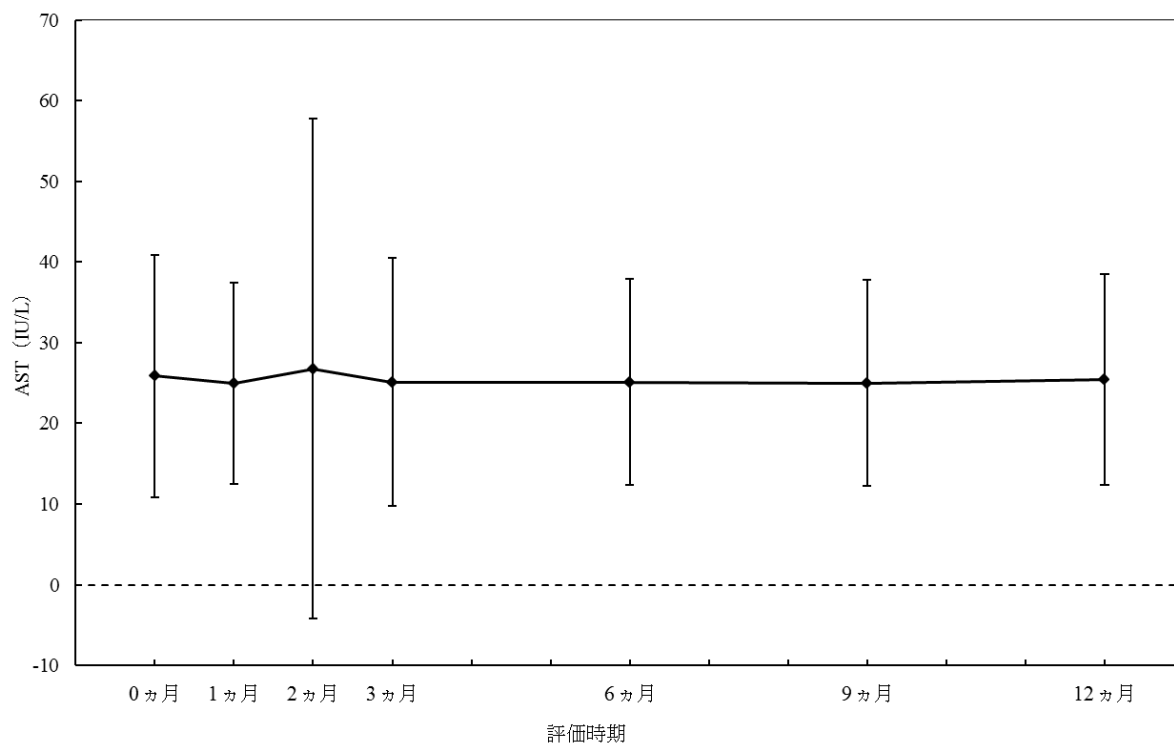
評価時期	0 ヲ月	1 ヲ月	2 ヲ月	3 ヲ月	6 ヲ月	9 ヲ月	12 ヲ月
症例数	1353	672	611	667	1008	811	1006
平均値±標準偏差*	18.79±12.239	21.23±14.931	22.11±16.653	21.55±15.311	20.08±13.906	20.73±14.566	19.44±13.192

*単位 (mg/dL)

Figure 1-5 血中 K 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-14 血中 K 値の推移（安全性解析対象症例）**

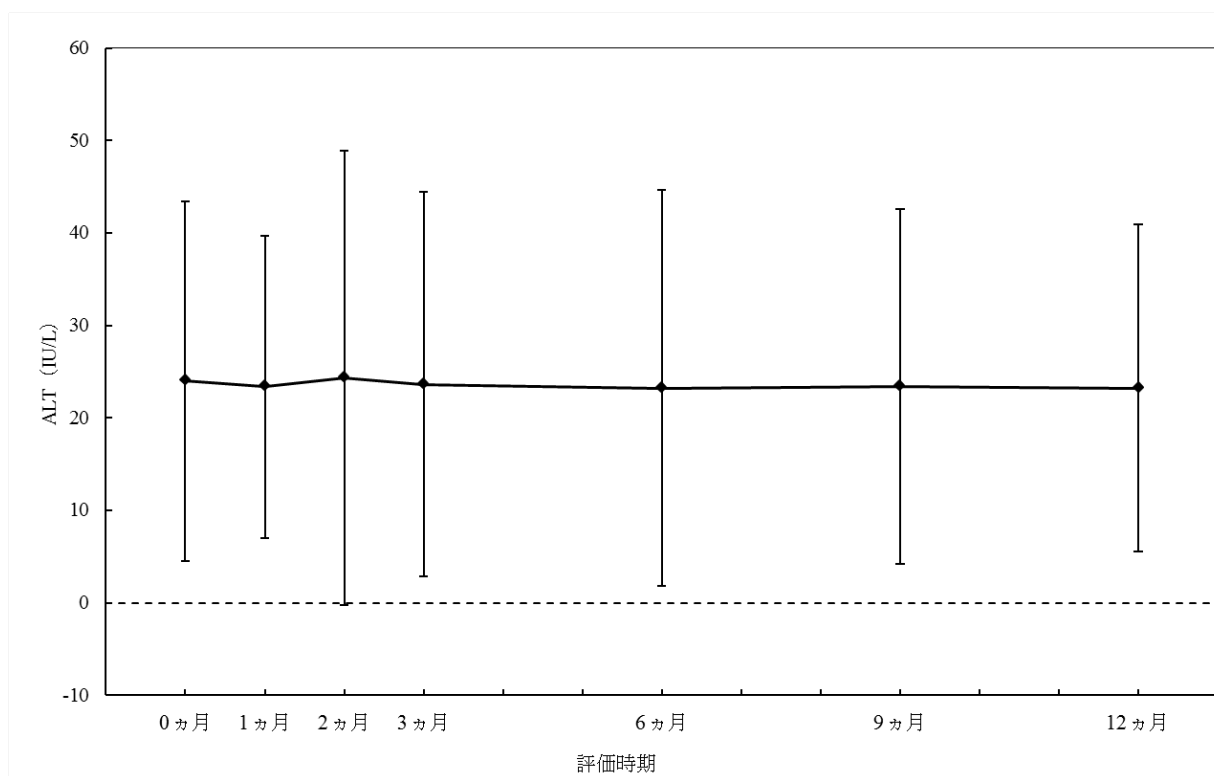
評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1266	620	572	613	941	767	941
平均値±標準偏差*	4.21±0.569	4.25±0.542	4.35±0.933	4.29±0.563	4.31±0.563	4.29±0.564	4.25±0.535

*単位 (mEq/L)

Figure 1-6 血中 AST 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-15 血中 AST 値の推移（安全性解析対象症例）**

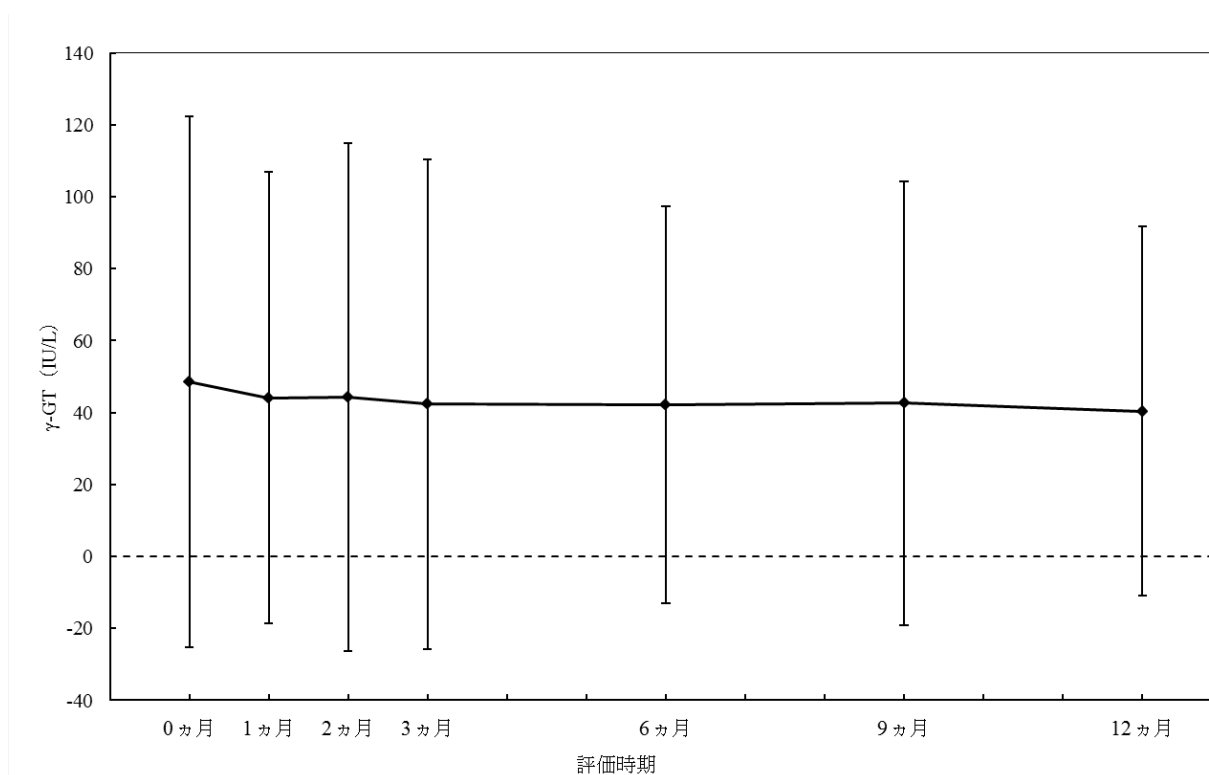
評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	1517	748	680	732	1130	941	1122
平均値±標準偏差*	25.9±15.01	25.0±12.47	26.8±30.95	25.1±15.34	25.1±12.78	25.0±12.77	25.4±13.03

*単位 (IU/L)

Figure 1-7 血中 ALT 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-16 血中 ALT 値の推移（安全性解析対象症例）**

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1525	750	684	736	1139	946	1128
平均値±標準偏差*	24.0±19.44	23.4±16.32	24.3±24.60	23.6±20.77	23.2±21.38	23.4±19.19	23.2±17.68

*単位 (IU/L)

Figure 1-8 血中 γ -GT 値の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）**Table 1-17 血中 γ -GT 値の推移（安全性解析対象症例）**

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1399	680	628	674	1048	868	1035
平均値±標準偏差*	48.6±73.78	44.1±62.70	44.3±70.69	42.3±68.00	42.1±55.27	42.6±61.70	40.4±51.24

*単位 (IU/L)

1.2.6 「効能又は効果に関連する使用上の注意」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」に基づいた使用状況

本剤は、添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」では、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと、また「用法及び用量に関連する使用上の注意」では、原則としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に本剤への切り替えを検討することが注意喚起されている。

そこで、安全性解析対象症例 3,339 例において、上記の注意喚起に基づいているかを高血圧症に対する前治療薬から確認した結果を Table 1-18 に示す。

前治療薬としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用、あるいはいずれか一方を使用していた症例数は、2,284 (68.40%) であった。前治療薬としてバルサルタン及びアムロジピン (バルサルタン 80mg 以外、アムロジピン 5 mg 以外) を併用、あるいはいずれか一方を使用していた症例数が 240 (7.19%)、バルサルタン以外のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、

ARB とする) とアムロジピン以外の Ca 拮抗薬の併用, あるいはいずれか一方を使用していた症例数が 725 (21.71%), ARB 及び Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤を使用していた症例数が 48 (1.44%), 前治療薬を使用していなかった症例数が 31 (0.93%) であった。

第一選択薬としないことについては, 0.93%とわずかではあるが前治療薬を使用していない症例が認められた。また, バルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合, あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に本剤への切り替えを検討することについては, この規定に合致しない前治療薬の使用パターンの症例が, 約 3 割認められた。内訳として, バルサルタン 80mg 以外及びアムロジピン 5mg 以外を併用, あるいはいずれか一方の 7.19%, バルサルタン以外の ARB とアムロジピン以外の Ca 拮抗薬の併用, あるいはいずれか一方の 21.71%, ARB と Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤の 1.44% であった。

Table 1-18 本剤使用前高血圧治療薬剤使用パターン (安全性解析対象症例)

本剤使用前高血圧治療薬剤使用パターン		症例数 (人)	症例率 (%)
(1)	本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用、あるいはいずれか一方を使用していた症例	2284	68.40
(2)	(1) に該当する症例以外で、本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン及びアムロジピンを併用、あるいはいずれか一方を使用していた症例	240	7.19
(3)	本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン以外の ARB とアムロジピン以外の Ca 拮抗薬の併用、あるいはいずれか一方を使用していた症例	725	21.71
(4)	本剤使用前高血圧治療薬剤として ARB と Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤を使用していた症例	48	1.44
(5)	本剤使用前高血圧治療薬剤を使用していなかった症例	31	0.93
(6)	本剤使用前高血圧治療薬剤が不明の症例	11	0.33
合計		3339	100.00

本剤使用前高血圧治療薬剤使用パターン別の副作用発現状況は Table 1-19 に示すとおりで, 本剤使用前高血圧治療薬剤として ARB 及び Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤を使用していた症例での 2.08% (1/48 人), 本剤使用前高血圧治療薬剤を使用していなかった症例での 0.00% (0/31 人) とともに, 本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用, あるいはいずれか一方を使用していた症例での 2.80% (64/2,284 人) に比べて低かった。また, 本剤使用前高血圧治療薬剤として ARB 及び Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤を使用していた症例で発現した副作用は, 浮動性めまい及び体位性めまいが各 1 件であったことから, 本剤使用前高血圧治療薬剤として, ARB 及び Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤を使用していた症例や, 本剤使用前高血圧治療薬剤を使用していなかった症例で, 安全性上の懸念を示す結果は認められなかった。

Table 1-19 本剤使用前高血圧治療薬剤使用パターン別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

		症例数 (人)	副作用発現 症例数 (人)	副作用発現 症例率 (%)
(1)	本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用, あるいはいずれか一方を使用していた症例	2284	64	2.80
(2)	(1) に該当する症例以外で, 本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン及びアムロジピンを併用, あるいはいずれか一方を使用していた症例	240	6	2.50
(3)	本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン以外の ARB とアムロジピン以外の Ca 拮抗薬の併用, あるいはいずれか一方を使用していた症例	725	30	4.14
(4)	本剤使用前高血圧治療薬剤として ARB と Ca 拮抗薬以外の高血圧治療薬剤を使用していた症例	48	1	2.08
(5)	本剤使用前高血圧治療薬剤を使用していなかった症例	31	0	0.00
(6)	本剤使用前高血圧治療薬剤が不明の症例	11	0	0.00
合計		3339	101	3.02

また, 本調査の調査期間終了後である 2014 年 3 月に, 本剤の禁忌に以下の項目が追加された。

- アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし, 他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）

そこで, 安全性解析対象症例 3,339 例の中から糖尿病を合併していて, アリスキレンが併用されている症例の副作用発現状況を確認した。該当症例は 21 例であり, 副作用は 2 例に 5 件認められ, いずれも重篤であった。転帰は, 血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が発現した症例は未回復で, 血中カリウム減少, 血中尿素増加, 及び拡張期血圧低下が発現した症例は不明であった。該当症例を禁忌とした背景は非致死性脳卒中, 腎機能障害, 高カリウム血症, 及び低血圧のリスク増加が報告されたことによるが, 発現した事象は血中カリウム減少を除いて合致していた。

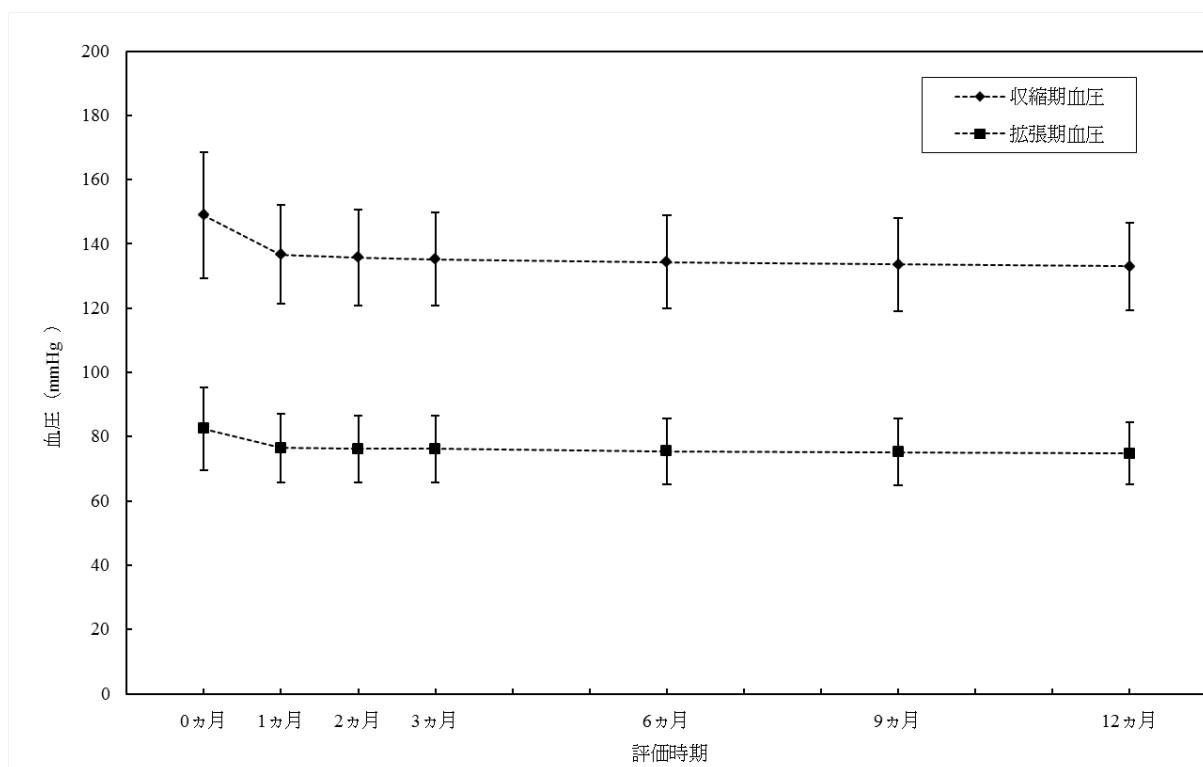
1.2.6.1 本調査結果を踏まえた適正使用に関する対応

本剤の再審査期間中は, 医薬情報担当者により医療機関へ添付文書の配布及び伝達を行い, 添付文書の改訂が発生した場合, その都度速やかに医療機関に対して配布及び伝達を行った。また, 添付文書の他に, 医療機関関係者に提供又は提示する本剤のプロモーション資材に, 用法及び用量を含む製品基本情報を掲載し, 医療機関関係者が本剤の使用上の注意を確認する機会を増やすことで, 本剤の適正使用を推進した。しかしながら本調査では, 本剤投与開始前に高血圧治療薬を使用していなかった症例を 31 例確認したことから, 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。

1.3 有効性

1.3.1 有効性

有効性は医師の判定でのコントロール良好とコントロール不良との 2 段階で判定した。有効性解析対象症例 3,167 例のうち、コントロール良好は 89.42% (2,832 例/3,167 例) , コントロール不良は 10.58% (335 例/3,167 例) であった。血圧の推移を平均値±標準偏差値として Figure 1-9 及び Table 1-20, Table 1-21 に示す。収縮期血圧, 拡張期血圧ともに投与開始 1 ヶ月後でそれぞれ 140mmHg, 80mmHg 以下に低下し, その後は維持されており, 長期投与における安定した降圧効果が確認された。

Figure 1-9 血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例）**Table 1-20 収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例）**

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	3099	2631	2502	2402	2569	2345	2370
平均値±標準偏差*	149.0±19.62	136.7±15.32	135.8±14.83	135.2±14.49	134.4±14.43	133.6±14.45	133.1±13.59

*単位 (mmHg)

Table 1-21 拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	3098	2630	2499	2401	2568	2343	2369
平均値±標準偏差*	82.5±12.87	76.5±10.73	76.3±10.37	76.2±10.40	75.5±10.29	75.3±10.28	74.8±9.73

*単位 (mmHg)

有効性解析対象症例 3,167 例について、非高齢者（65 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、後期高齢者（75 歳以上）、初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の後期高齢者、心疾患を合併する症例、腎障害を合併する症例、及び糖尿病を合併する症例の収縮期血圧と拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）を確認した。

非高齢者 1,130 例の推移を Figure 1-10, Table 1-22, Table 1-23 に、高齢者 2,037 例の推移を Figure 1-11, Table 1-24, Table 1-25 に、後期高齢者 1,117 例の推移を Figure 1-12, Table 1-26, Table 1-27 に、後期高齢者で初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例 325 例の推移を Figure 1-13, Table 1-28,

Table 1-29 に、心疾患を合併している症例 393 例の推移を Figure 1-14, Table 1-30, Table 1-31 に、腎疾患を有する症例 241 例の推移を Figure 1-15, Table 1-32, Table 1-33 に、糖尿病を合併している症例 733 例の推移を Figure 1-16, Table 1-34, Table 1-35 に示す。後期高齢者で初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例、及び腎障害を有する症例を除くすべての区分で収縮期血圧は投与開始 1 ヶ月後で 140mmHg に低下し、その後は維持されていた。

非高齢者を除くすべての区分で拡張期血圧は投与開始 1 ヶ月後で 80mmHg 以下に低下し、その後は維持されていた。

Figure 1-10 非高齢者の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち非高齢者の症例）

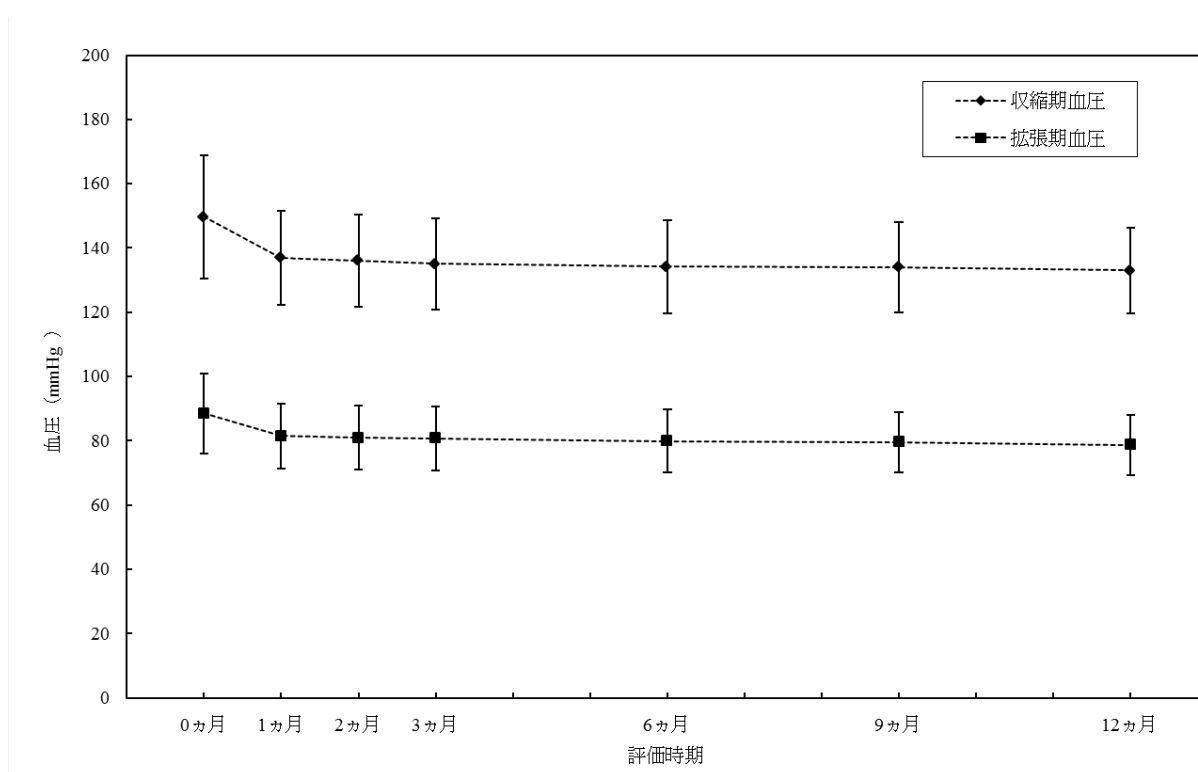


Table 1-22 非高齢者の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち非高齢者の症例）

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1106	893	875	832	892	798	815
平均値±標準偏差*	149.7±19.21	137.0±14.64	136.1±14.40	135.1±14.22	134.2±14.58	134.0±14.03	133.0±13.27

*単位 (mmHg)

Table 1-23 非高齢者の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち非高齢者の症例）

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1105	893	875	832	892	798	814
平均値±標準偏差	88.5±12.55	81.5±10.08	80.9±9.95	80.7±9.91	79.9±9.79	79.6±9.37	78.7±9.36

*単位 (mmHg)

Figure 1-11 高齢者の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち高齢者の症例）

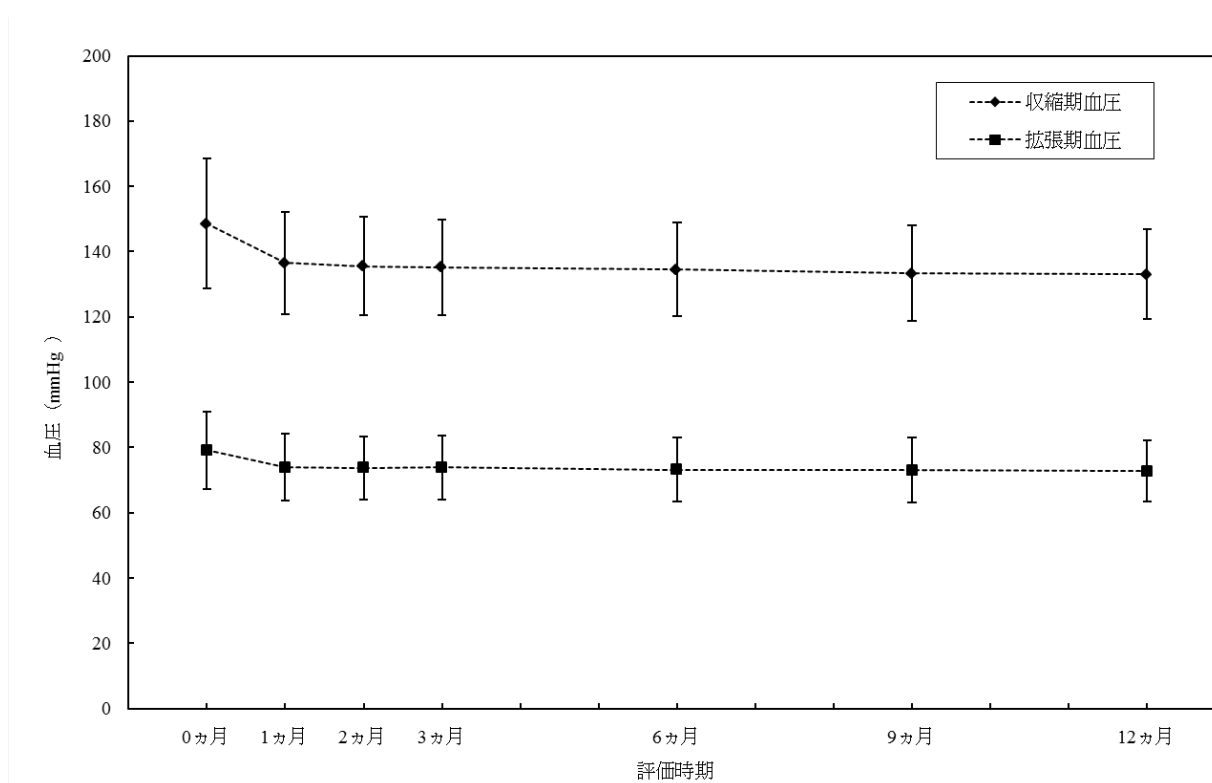


Table 1-24 高齢者の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち高齢者の症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	1993	1738	1627	1570	1677	1547	1555
平均値±標準偏差*	148.6±19.84	136.6±15.67	135.6±15.06	135.3±14.63	134.5±14.35	133.4±14.66	133.1±13.76

*単位 (mmHg)

Table 1-25 高齢者の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち高齢者の症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	1993	1737	1624	1569	1676	1545	1555
平均値±標準偏差*	79.2±11.81	74.0±10.13	73.7±9.69	73.9±9.85	73.1±9.79	73.1±10.03	72.8±9.27

*単位 (mmHg)

Figure 1-12 後期高齢者の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち後期高齢者の症例）

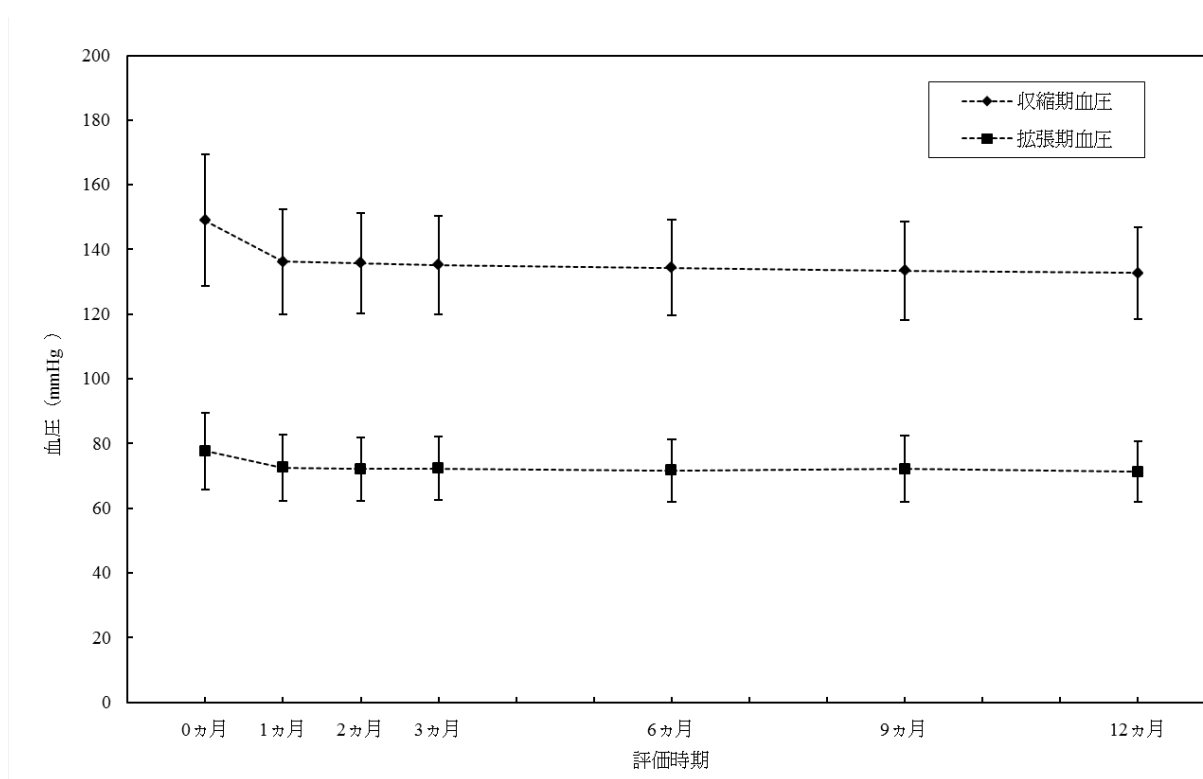


Table 1-26 後期高齢者の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち後期高齢者の症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	1092	964	888	854	911	827	821
平均値±標準偏差*	149.1±20.23	136.3±16.28	135.7±15.63	135.3±15.20	134.3±14.74	133.5±15.30	132.7±14.17

*単位 (mmHg)

Table 1-27 後期高齢者の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち後期高齢者の症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	1092	964	888	853	910	826	821
平均値±標準偏差*	77.7±11.88	72.6±10.22	72.2±9.82	72.3±9.81	71.7±9.67	72.1±10.23	71.3±9.39

*単位 (mmHg)

Figure 1-13 後期高齢者で初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例の血圧の推移
 (平均値±標準偏差) (有効性解析対象症例のうち後期高齢者, かつ初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例)

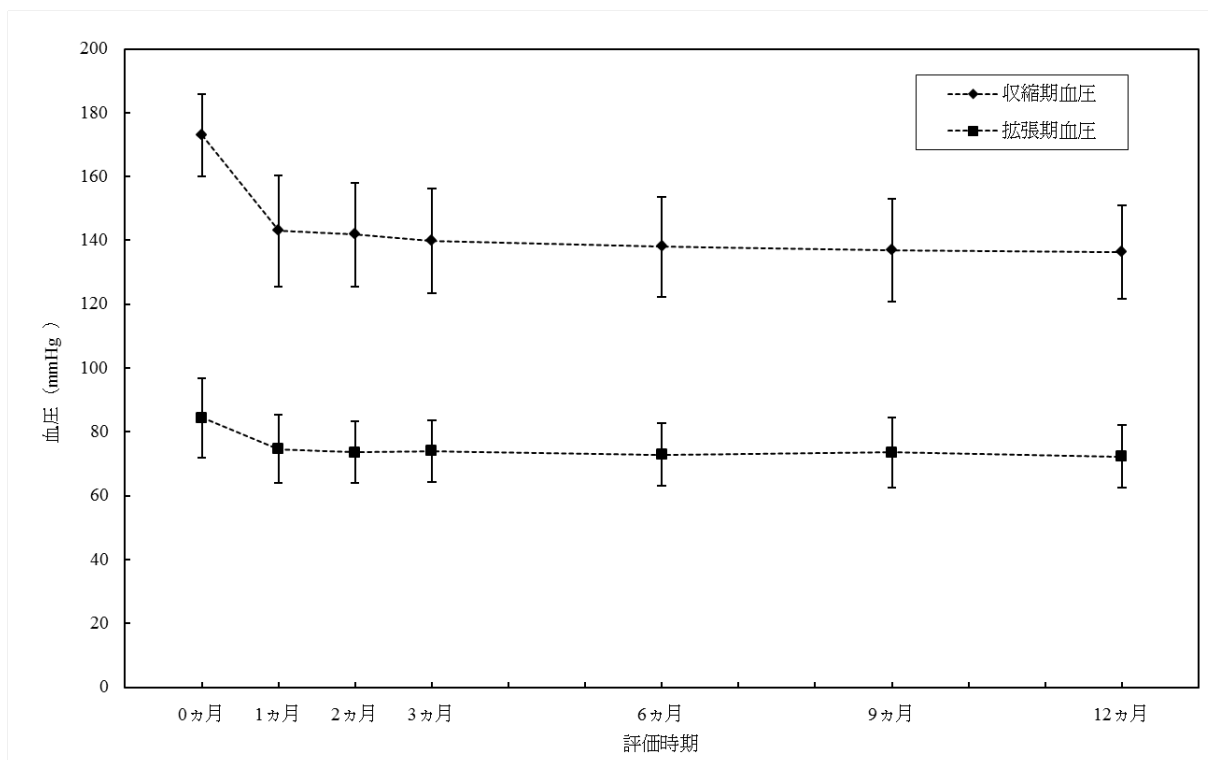


Table 1-28 後期高齢者で初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例の収縮期血圧の推移
 (有効性解析対象症例のうち後期高齢者, かつ初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例)

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	325	282	259	234	254	227	223
平均値 ±標準偏差*	172.9±12.75	142.9±17.56	141.8±16.18	139.8±16.51	137.9±15.64	136.8±16.14	136.3±14.68

*単位 (mmHg)

Table 1-29 後期高齢者で初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例の拡張期血圧の推移
 (有効性解析対象症例のうち後期高齢者, かつ初期の収縮期血圧が 160mmHg 以上の症例)

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	325	282	259	233	254	227	223
平均値 ±標準偏差*	84.5±12.47	74.7±10.68	73.7±9.72	74.0±9.79	72.9±9.89	73.6±11.02	72.3±9.78

*単位 (mmHg)

Figure 1-14 心疾患を合併する症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち心疾患を合併する症例）

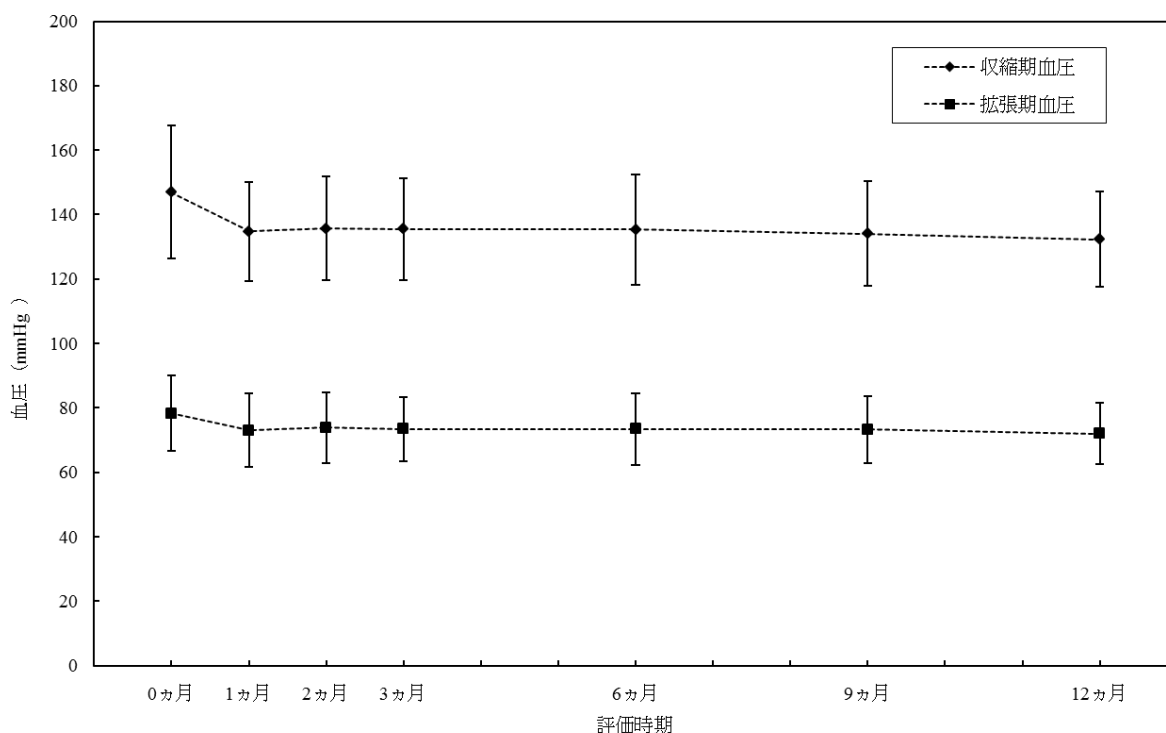


Table 1-30 心疾患を合併する症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち心疾患を合併する症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	378	325	314	290	322	278	278
平均値 ±標準偏差*	147.0±20.72	134.8±15.44	135.7±16.10	135.5±15.81	135.3±17.23	134.1±16.14	132.3±14.75

*単位 (mmHg)

Table 1-31 心疾患を合併する症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち心疾患を合併する症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	378	325	313	290	322	278	278
平均値 ±標準偏差*	78.3±11.66	73.1±11.33	73.9±10.91	73.4±10.00	73.4±11.05	73.3±10.31	72.1±9.55

*単位 (mmHg)

Figure 1-15 腎障害を合併する症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち腎障害を合併する症例）

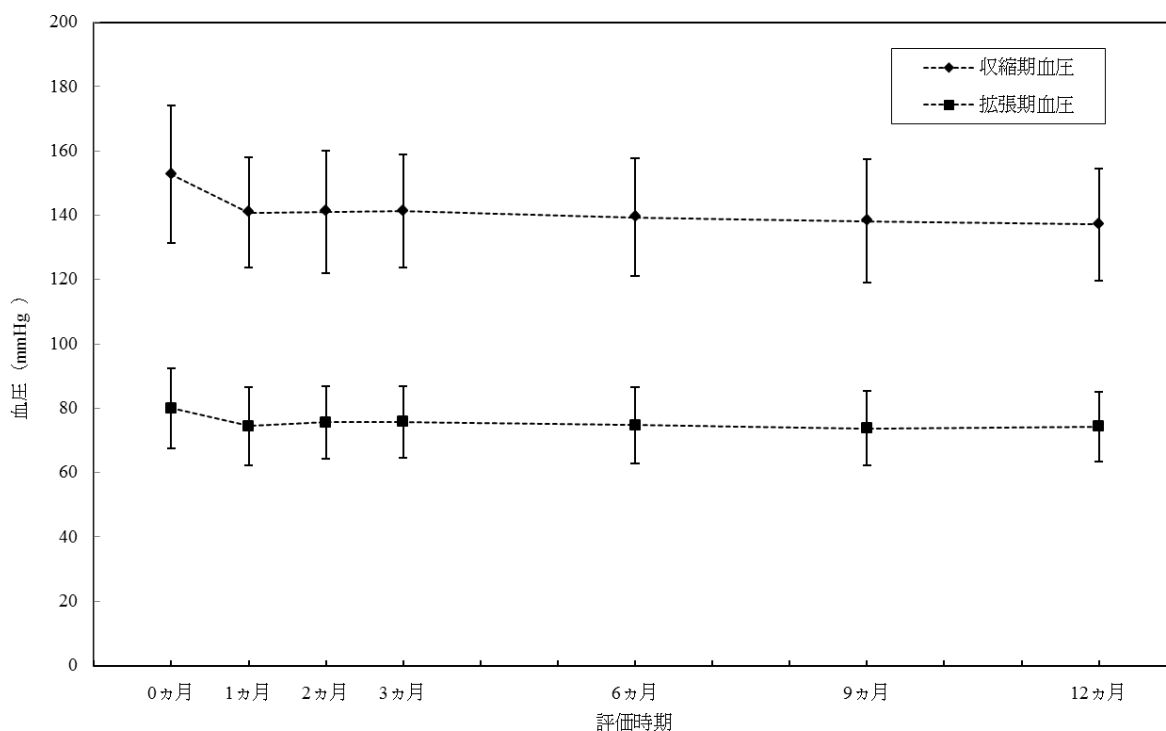


Table 1-32 腎障害を合併する症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち腎障害を合併する症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	237	203	195	197	200	171	172
平均値 ±標準偏差*	152.7±21.33	140.8±17.08	141.1±19.02	141.3±17.60	139.4±18.20	138.2±19.31	137.1±17.48

*単位 (mmHg)

Table 1-33 腎障害を合併する症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち腎障害を合併する症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	237	203	195	197	200	171	172
平均値 ±標準偏差*	80.0±12.47	74.5±12.16	75.6±11.27	75.7±11.04	74.7±11.80	73.8±11.64	74.3±10.88

*単位 (mmHg)

Figure 1-16 糖尿病を合併する症例の血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち糖尿病を合併する症例）

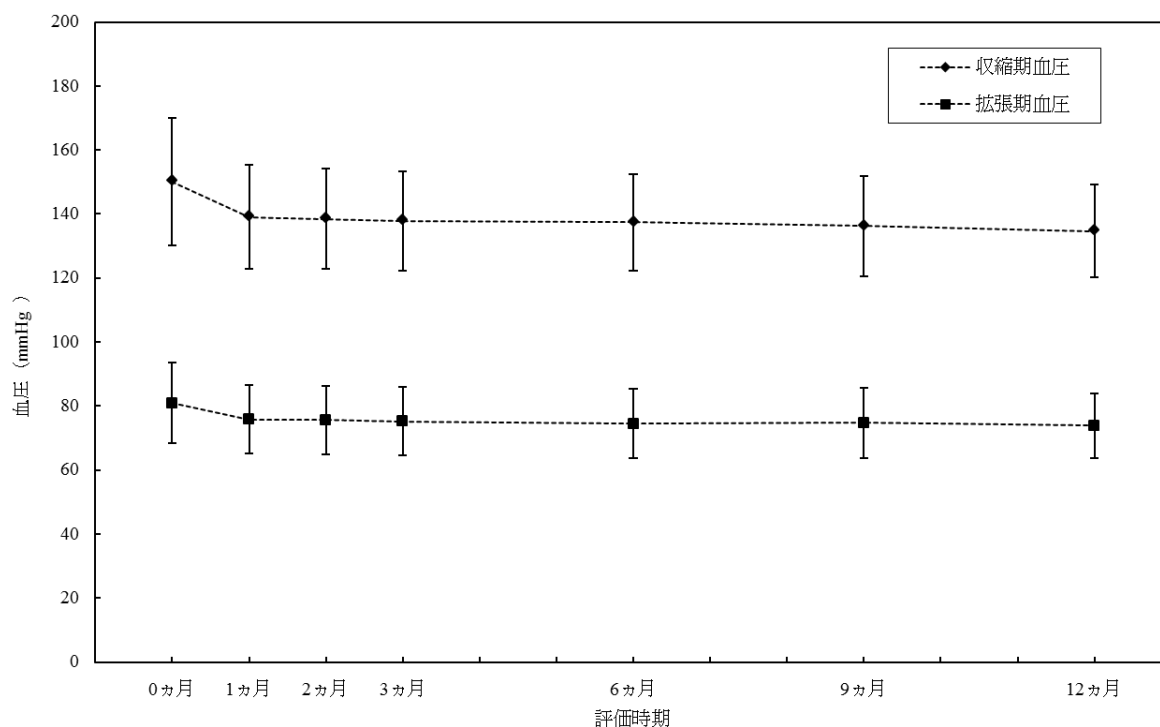


Table 1-34 糖尿病を合併する症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち糖尿病を合併する症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	711	634	589	587	609	573	568
平均値 ±標準偏差*	150.1±19.85	139.1±16.24	138.5±15.64	137.8±15.53	137.5±15.03	136.2±15.75	134.6±14.50

*単位 (mmHg)

Table 1-35 糖尿病を合併する症例の拡張期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち糖尿病を合併する症例）

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	711	634	587	587	609	573	567
平均値 ±標準偏差*	81.0±12.65	75.8±10.79	75.6±10.70	75.3±10.78	74.5±10.77	74.7±11.01	73.9±10.15

*単位 (mmHg)

更に、初期の収縮期血圧の分類ごとに血圧の推移を確認した。有効性解析対象症例 3,167 例のうち、初期の収縮期血圧が 140mmHg 未満の 952 症例の収縮期血圧の推移を Figure 1-17, Table 1-36 に、140mmHg 以上 160mmHg 未満の 1,231 症例の推移を Figure 1-18, Table 1-37 に、160mmHg 以上 180mmHg 未満の 689 症例の推移を Figure 1-19, Table 1-38 に、180mmHg 以上の 227 症例の推移を Figure 1-20, Table 1-39 に示す。初期の収縮期血圧が 140mmHg 未満の症例ではコントロールされていた収縮期血圧が維持されていた。140mmHg 以上 160mmHg 未満の症例では、投与開始 1 ヶ月後で 140mmHg 以下に低下しその後は維持されていた。160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例では、投与開始 1 ヶ月後で 142.5mmHg に低下し、その後も徐々に低下した。投与開始 3 ヶ月後で 139.5mmHg と 140mmHg 以下に低下した。180mmHg 以上の症例では投与開始 1 ヶ月後で 148.5mmHg に低下し、その後も徐々に低下した。投与開始 12 ヶ月後で 139.0mmHg と 140mmHg 以下に低下した。これらのことから、本剤の使用によって過度な収縮期血圧の低下は認められず、高い収縮期血圧は 1 ヶ月で低下させ、その後は維持することが明らかとなった。

Figure 1-17 初期の収縮期血圧が[†]140mmHg未満の症例の収縮期血圧の推移
 (平均値±標準偏差) (有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が
 140mmHg未満の症例)

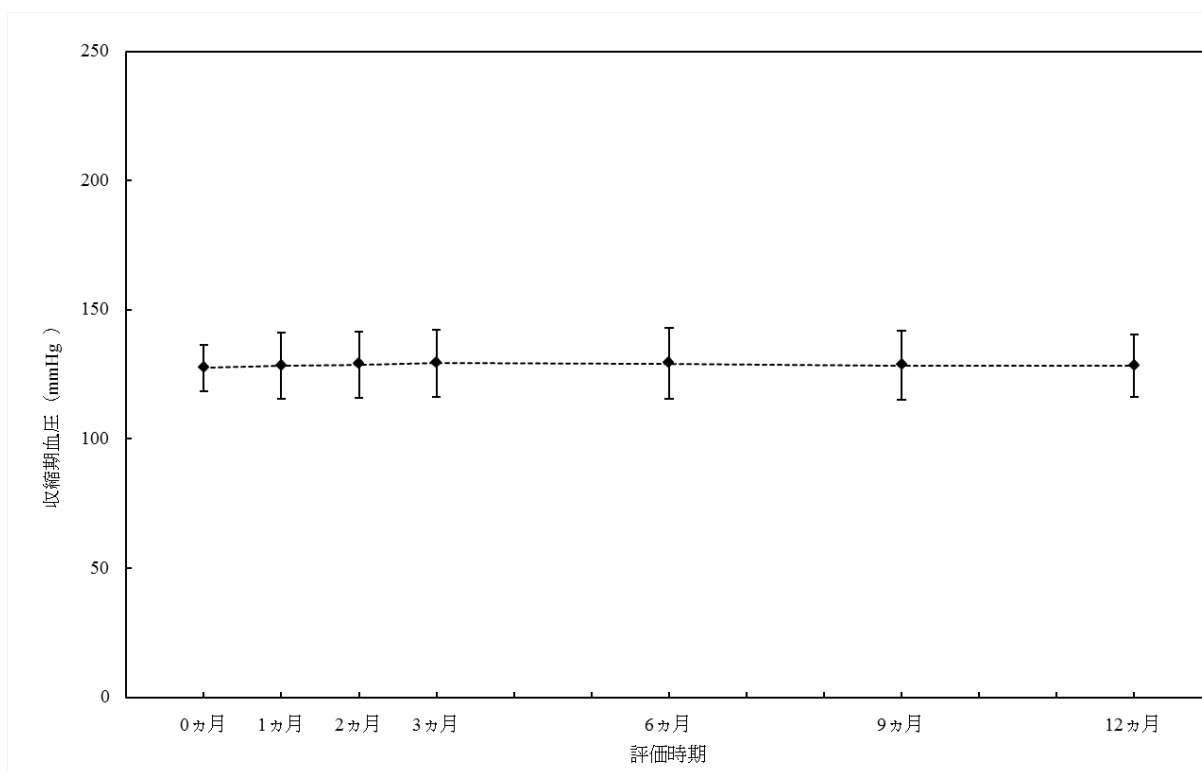


Table 1-36 初期の収縮期血圧が[†]140mmHg未満の症例の収縮期血圧の推移 (有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が[†]140mmHg未満の症例)

評価時期	0ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
症例数	952	769	761	724	786	728	731
平均値±標準偏差*	127.5±8.90	128.3±12.77	128.7±12.91	129.3±12.90	129.1±13.64	128.4±13.36	128.3±12.06

*単位 (mmHg)

Figure 1-18 初期の収縮期血圧が[†]140mmHg以上160mmHg未満の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が[†]140mmHg以上160mmHg未満の症例）

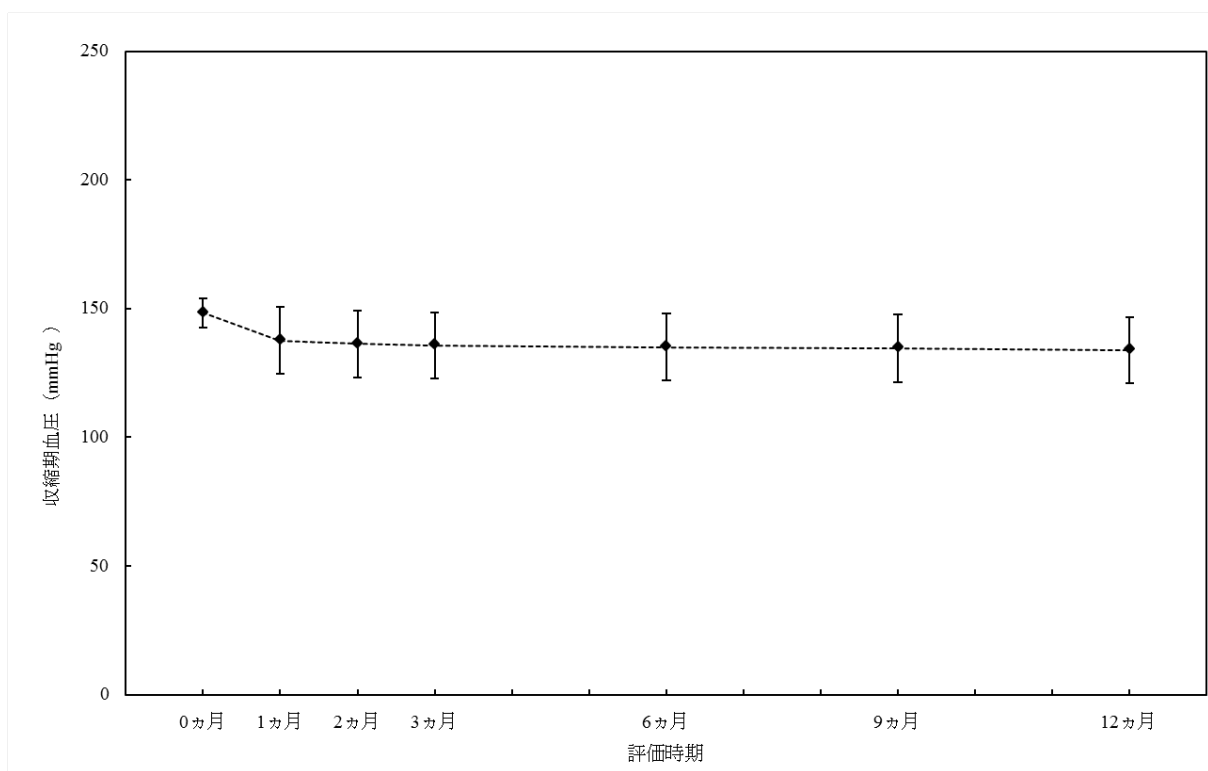


Table 1-37 初期の収縮期血圧が[†]140mmHg以上160mmHg未満の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が[†]140mmHg以上160mmHg未満の症例）

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	1231	1041	991	950	1016	931	950
平均値±標準偏差*	148.3±5.58	137.6±12.95	136.3±12.95	135.8±12.86	135.0±12.91	134.6±13.11	133.9±12.86

*単位 (mmHg)

Figure 1-19 初期の収縮期血圧が[†]160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が[†]160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例）

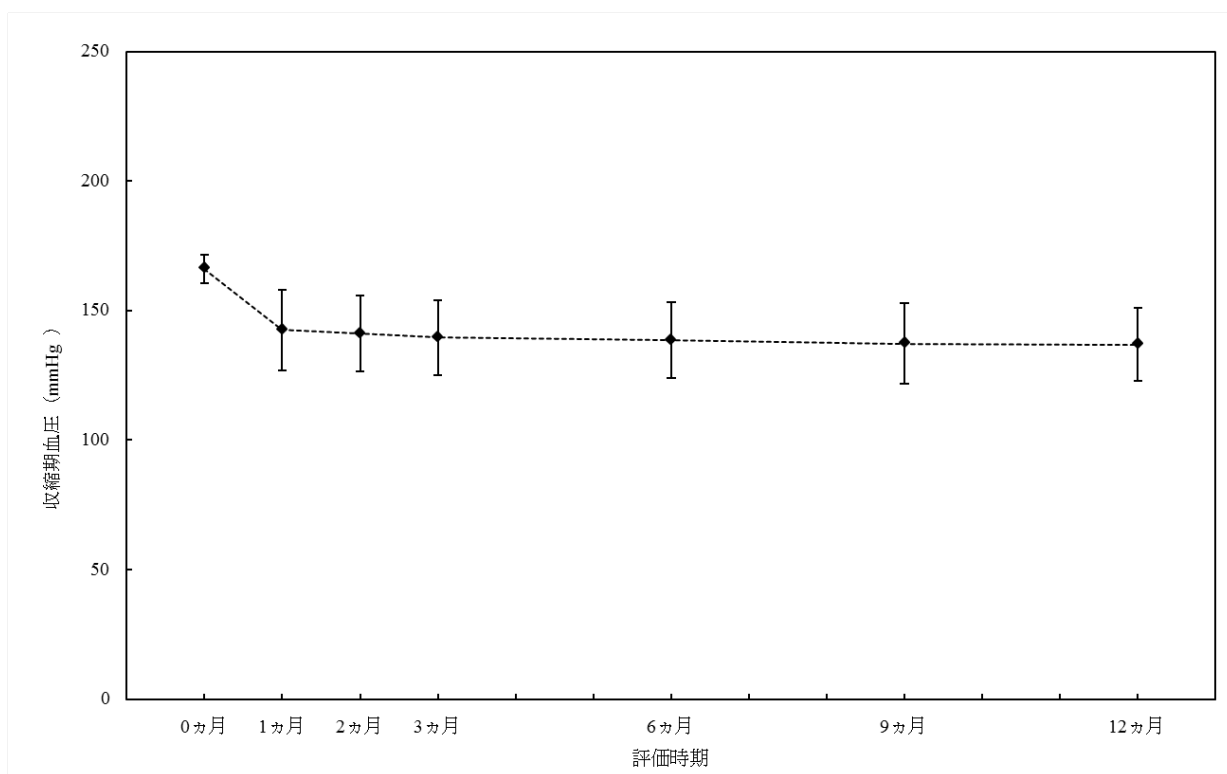


Table 1-38 初期の収縮期血圧が[†]160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が[†]160mmHg 以上 180mmHg 未満の症例）

評価時期	0 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
症例数	689	586	547	527	543	492	495
平均値 ±標準偏差*	166.1±5.46	142.5±15.51	141.1±14.65	139.5±14.49	138.5±14.55	137.2±15.45	136.9±13.98

*単位 (mmHg)

Figure 1-20 初期の収縮期血圧が[†]180mmHg以上の症例の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が180mmHg以上の症例）

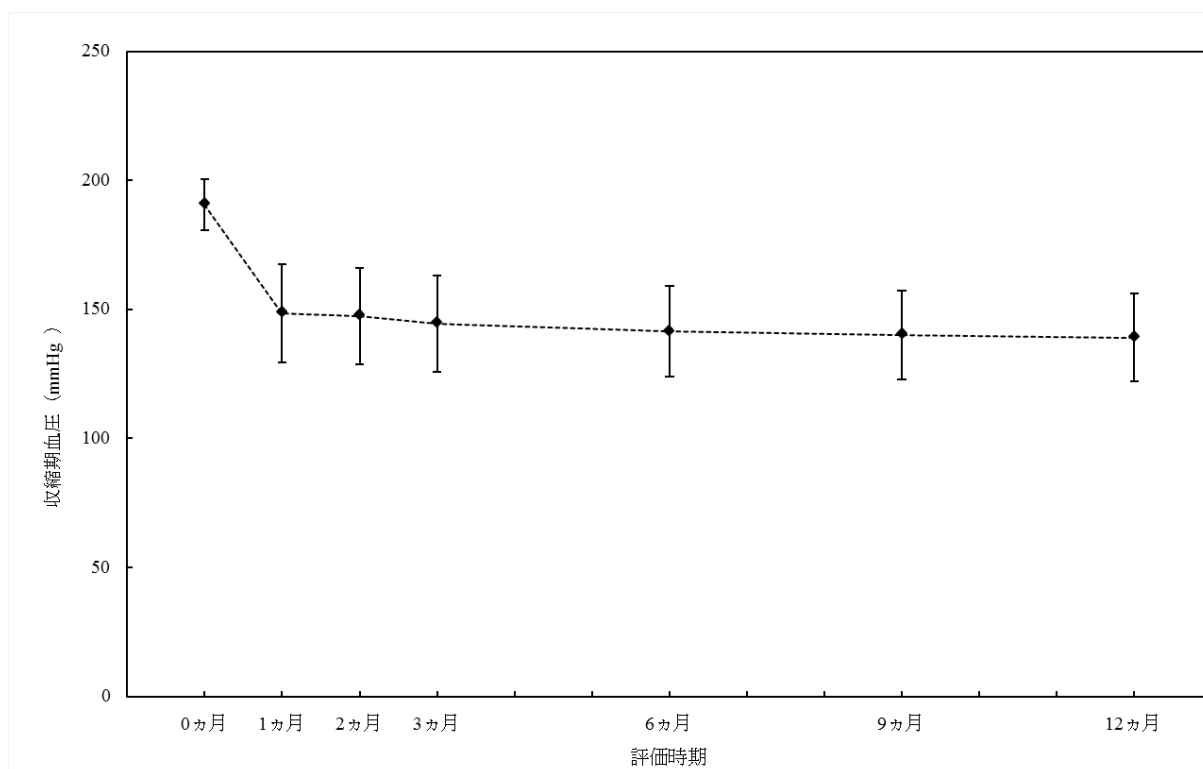


Table 1-39 初期の収縮期血圧が[†]180mmHg以上の症例の収縮期血圧の推移（有効性解析対象症例のうち初期の収縮期血圧が180mmHg以上の症例）

評価時期	0 ヲ月	1 ヲ月	2 ヲ月	3 ヲ月	6 ヲ月	9 ヲ月	12 ヲ月
症例数	227	190	163	169	176	155	154
平均値 ±標準偏差*	190.6±9.92	148.5±18.86	147.5±18.66	144.5±18.70	141.4±17.64	140.1±17.24	139.0±17.04

*単位 (mmHg)

1.3.2 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例 3,167 例の患者背景要因別血圧コントロール状況を Table 1-40 に示す。患者背景要因項目は性別、年齢（年齢層での分布と非高齢者・前期高齢者・後期高齢者での分布）、罹病期間、合併症（全体、腎障害、肝障害、脂質異常症、糖尿病、心疾患、脳血管障害、及びその他）、本剤以外の高血圧治療薬、及びその他の薬剤の投与とした。検定は、2×2 は Fisher の直接確率計算法、また、患者背景要因に順序がある項目については Mann-Whitney U 検定を用いた。

有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は、年齢（年齢層での分布）（ $p=0.0051$ ）、合併症（ $p=0.0021$ ）、合併症（腎障害）（ $p=0.0088$ ）、合併症（糖尿病）（ $p=0.0008$ ）、本剤以外の高血圧治療薬（ $p<0.0001$ ）、その他の薬剤の投与（ $p=0.0369$ ）、の 6 要因であった。これらの患者背景要因については、それぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-

Haenszel 検定) を行った結果, 年齢 (年齢層での分布), 合併症, 合併症 (糖尿病), 本剤以外の高血圧治療薬の有効性に対する影響については統計的に否定できなかった。合併症 (腎障害) 及びその他の薬剤の投与で有意差が認められたのは交絡の存在によるものであったと考えられる。

Table 1-40 患者背景要因別血圧コントロール状況 (有効性解析対象症例)

患者背景要因		症例数	血圧コントロール状況				検定結果		
			コントロール良好		コントロール不良				
			症例数	症例率 (%)	症例数	症例率 (%)	検定手法	p 値	
全体		3167	2832	89.42	335	10.58	-	-	
性別	男	1619	1446	89.31	173	10.69	Fisher	0.8624	
	女	1548	1386	89.53	162	10.47			
年齢	15 歳未満	0	-	-	-	-	Mann-Whitney	0.0051	
	15 歳以上 40 歳未満	47	39	82.98	8	17.02			
	40 歳以上 50 歳未満	201	167	83.08	34	16.92			
	50 歳以上 60 歳未満	448	401	89.51	47	10.49			
	60 歳以上 70 歳未満	862	771	89.44	91	10.56			
	70 歳以上 80 歳未満	979	874	89.27	105	10.73			
	80 歳以上	630	580	92.06	50	7.94			
	非高齢者 (65 歳未満)	1130	995	88.05	135	11.95	Mann-Whitney	0.0677	
	前期高齢者 (65 歳以上 75 歳未満)	920	827	89.89	93	10.11			
後期高齢者 (75 歳以上)	1117	1010	90.42	107	9.58				
罹病期間	5 年未満	749	674	89.99	75	10.01	Mann-Whitney	0.5206	
	5 年以上	1068	951	89.04	117	10.96			
	不明・未記載	1350	1207	89.41	143	10.59			
合併症	なし	696	644	92.53	52	7.47	Fisher	0.0021	
	あり	2471	2188	88.55	283	11.45			
	腎障害	なし	2926	2629	89.85	297	10.15	Fisher	0.0088
		あり	241	203	84.23	38	15.77		
	肝障害	なし	2737	2458	89.81	279	10.19	Fisher	0.0770
		あり	430	374	86.98	56	13.02		
	脂質異常症	なし	1856	1676	90.30	180	9.70	Fisher	0.0605
		あり	1311	1156	88.18	155	11.82		
	糖尿病	なし	2434	2202	90.47	232	9.53	Fisher	0.0008
		あり	733	630	85.95	103	14.05		
	心疾患	なし	2774	2488	89.69	286	10.31	Fisher	0.1894
		あり	393	344	87.53	49	12.47		

患者背景要因		症例数	血圧コントロール状況				検定結果		
			コントロール良好		コントロール不良				
			症例数	症例率 (%)	症例数	症例率 (%)	検定手法	p 値	
全体		3167	2832	89.42	335	10.58	-	-	
	脳血管障害	なし	2841	2539	89.37	302	10.63	Fisher	0.8494
		あり	326	293	89.88	33	10.12		
	その他	なし	1786	1605	89.87	181	10.13	Fisher	0.3822
		あり	1381	1227	88.85	154	11.15		
本剤以外の高血圧治療薬	なし	2339	2133	91.19	206	8.81	Fisher	<0.0001	
	あり	828	699	84.42	129	15.58			
その他の薬剤の投与	なし	1053	959	91.07	94	8.93	Fisher	0.0369	
	あり	2114	1873	88.60	241	11.40			

* Fisher の直接確率計算法

** Mann-Whitney U 検定

以下に、年齢（年齢層での分布）、合併症、合併症（糖尿病）、本剤以外の高血圧治療薬で血圧コントロール状況に統計学的に有意な差が認められたことに対する考察を記す。

1.3.2.1 年齢（年齢層での分布）

高血圧治療ガイドライン 2014 では、若・中年者では収縮期／拡張期血圧の降圧目標はそれぞれ 140/90 mmHg 未満であるが、臓器障害を伴うことが多い後期高齢者での降圧目標は 150/90 mmHg で、忍容性があれば 140/90 mmHg とされている。このことから各患者の降圧目標は、一般的に若・中年者の方が高齢者と比べ低い値に設定される傾向がある。また、高齢者ではしばしば臓器血流障害、自動調節能障害が存在するため、急激な降圧を避けるために降圧のスピードに配慮する必要があるとされている。

本調査で非高齢者、高齢者、及び後期高齢者の本剤投与開始日（0 ヶ月）の収縮期血圧（平均値±標準偏差、以下同じ）の値は 149.7±19.21 mmHg、148.6±19.84 mmHg、149.1±20.23 mmHg と同程度であったが、拡張期血圧は 88.5±12.55 mmHg、79.2±11.81 mmHg、77.7±11.88 mmHg であり、非高齢者の方が高い傾向であった（Table 1-22～Table 1-27）。本調査の実施計画書では有効率の算出元となる「血圧コントロール状況」に具体的な判定基準を設けていなかったことから、調査担当医師は各患者の年齢や臓器への負担を考慮して、降圧目標の設定と本調査での血圧コントロール状況の判定を行ったと考える。一般的に若・中年者では高齢者に比べて降圧目標値が低いのに加え、本調査では非高齢者で本剤投与開始日の拡張期血圧が高齢者に比べ高い傾向であったことから、非高齢者に対し設定した降圧目標に達した割合及び血圧コントロール良好と判断された症例の割合が、高齢者と比べて低くなったと考えられる。

本調査では調査担当医師の判定理由をデータ収集していないことから、前述の考察は推察の域を出ないが、本調査で 15 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 50 歳未満、60 歳以上 70 歳未満、70 歳以上

80 歳未満、及び 80 歳以上の各患者層での「コントロール良好」の割合は臨床的に問題となる程度ではなく、カテゴリ間の割合の差は臨床的に問題となる程度ではなかったことから、特段の対応は必要ないと考えている。

1.3.2.2 合併症、合併症（糖尿病）

高血圧治療ガイドライン 2014 によると、高血圧患者での降圧目標は 140/90 mmHg 未満であるが、特に糖尿病を合併する場合の降圧目標は 130/80 mmHg 未満とされている。糖尿病と高血圧はいずれも動脈硬化による大血管障害の重要な危険因子であり、両者が合併すると脳血管障害や冠動脈疾患発症頻度が大きく増加するため、これらを予防するため血糖管理とともに、血圧の厳格な管理が重要とされている。また具体的な降圧目標は定められていないが、脂質異常症も同様に、脳卒中、心血管病の発症リスクが増大する危険因子とされており、血圧管理に留意する必要がある。一方、冠動脈疾患や心筋虚血等の心疾患、腎機能障害は、高血圧症の合併により各疾患の進展する恐れがあることから、過度な血圧低下に留意した上で患者の状態に合わせた厳格な血圧管理が重要とされている。

本調査の最終観察時点の血圧コントロール状況は、調査担当医師が総合的に判断することとした。糖尿病を合併する患者においては、合併しない患者と比べて低い降圧目標値が具体的に設定されており、より厳格な血圧管理を目標としていることから、降圧目標を達成するレベルまで降圧効果が認められ「コントロール良好」と判定された割合が、合併症（糖尿病）「有」の症例で低くなったことが想定される。また、糖尿病を含む脂質異常症や心疾患、腎機能障害等、高血圧症との合併が多い疾患では、疾患の進行及び心血管イベントの発症を予防するため、これらの疾患を合併しない患者と比較して厳格な血圧管理が求められる。これらの疾患のうち 1 つまたは複数合併している症例が含まれる合併症「有」の症例では、疾患進行や心血管病発症抑制が達成できる程度までの降圧効果が認められ「コントロール良好」と判定された割合が、合併症「無」の症例と比較して低くなったことが想定される。

一方で、合併症「有」の症例と「無」の症例、及び合併症（糖尿病）「有」の症例と「無」の症例の「コントロール良好」の割合は、それぞれ 88.55% (2,188/2,471 例) と 92.53% (644/696 例)、及び 85.95% (603/733 例) と 90.47% (2,202/2,434 例) であり、いずれも統計的に有意な差が認められたものの臨床的に問題となる程度の差ではなかったと考えている。

以上より、合併症の有無別、及び合併症（糖尿病）の有無別の有効性を検討した結果、特段の対応は必要ないと考えている。

1.3.2.3 本剤以外の高血圧治療薬

高血圧症の一般的治療方針は、高血圧治療ガイドライン 2014 の「第 5 章降圧薬治療」において以下の通り記載されている。

- 一般的に降圧薬の投与にあたっては、単剤を少量から開始し、投与した降圧薬の副作用が出現したり、ほとんど降圧効果が得られない場合は、他の降圧薬に変更する。

- 降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。

本調査の実施計画書では有効率の算出元となる「血圧コントロール状況」に具体的な判定基準を設けていなかったため、調査担当医師が各患者の服薬している降圧薬の種類及び量を考慮して総合的に判定していたと考えられる。そのため、本剤以外の高血圧治療薬の使用ありでの有効率がなしに比べて低くなり、有効率に統計的に有意な差が生じた可能性がある。一方で、Table 1-40 に示すとおり、本剤以外の高血圧治療薬の併用ありの症例、及び併用なしの症例の「コントロール良好」の割合は、それぞれ 84.42% (699/828 例) 及び 91.19% (2,133/2,339 例) であり、統計的に有意な差が認められたものの臨床的に問題となる程度の差ではなかったと考えている。

以上を踏まえて、本剤以外の高血圧治療薬の使用有無の有効性を検討した結果、特段の対応は必要ないと考えている。

1.3.3 レスポンダー率

有効性解析対象症例 3,167 例に対して、レスポンドーとしての最終観察の収縮期血圧が 140mmHg 未満、又は投与開始時の収縮期血圧から 20mmHg 以上低下した症例、最終観察の拡張期血圧が 90mmHg 未満、又は投与開始時の拡張期血圧から 10mmHg 以上低下した症例、最終観察の収縮期血圧が 140mmHg 未満、又は投与開始時の収縮期血圧から 20mmHg 以上低下した症例で、かつ最終観察の拡張期血圧が 90mmHg 未満、又は投与開始時の拡張期血圧から 10mmHg 以上低下した症例の割合は、それぞれ 75.78% (2,400 例/3,167 例)、92.93% (2,943 例/3,167 例)、74.04% (2,345 例/3,167 例) であった。

1.3.4 承認時までの臨床試験との比較

本調査と承認時までの臨床試験（国内 1301 試験及び国内 1302 試験）の有効性の結果を、血圧の推移とレスポンドーの観点から比較し、考察を行った。

レスポンドーの定義は、国内 1301 試験及び国内 1302 試験に準拠し、「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」とした。また、レスポンドー率の比較に際し、対象症例のベースラインの血圧値を可能な限り揃える必要があると考えた。国内 1301 試験で、「治験薬投与直前（Week 0）の平均坐位拡張期血圧（MSDBP） \geq 95 mmHg and $<$ 110 mmHg and 平均坐位拡張期血圧（MSSBP） $<$ 180 mmHg」を選択基準としていることから、本調査の有効性解析対象症例のうち、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 未満の症例を、レスポンドー率比較対象症例とした。

1.3.4.1 国内 1301 試験との比較結果と考察

血圧の推移の比較

国内 1301 試験 VAA80/5 mg 群（バルサルタン 80 mg とアムロジピン 5 mg 配合剤治験薬を投与した群、以下同様）のベースライン（Week 0）から 8 週後（Week 8）の MSSBP 及び MSDBP の

推移と、本調査有効性解析対象症例の0ヵ月（本剤投与開始日）から2ヵ月の収縮期及び拡張期血圧の推移を比較した。

国内1301試験の治療期間（8週間）を完了したVAA 80/5 mg群160例において、Week 0のMSSBP及びMSDBPの平均値±標準偏差はそれぞれ、 153.3 ± 10.93 mmHg、及び 99.0 ± 3.99 mmHgであった。MSSBP及びMSDBPは、Week 4まで低下が見られた後、Week 8まで維持された。Week 8時点のMSSBP及びMSDBPの平均値±標準偏差は、それぞれ 129.5 ± 12.32 mmHg及び 81.8 ± 8.56 mmHgであった。

一方、本調査の0ヵ月時点の収縮期及び拡張期血圧の平均値±標準偏差は、 149.0 ± 19.62 mmHg及び 82.5 ± 12.87 mmHgで、いずれも国内1301試験VAA80/5 mg群のWeek 0と比較し低かった。1ヵ月時点でそれぞれ140 mmHg、80 mmHg以下に低下し、その後維持された。2ヵ月時点の収縮期及び拡張期の平均値±標準偏差は 135.8 ± 14.83 mmHg及び 76.3 ± 10.37 mmHgであった。

レスポonder率の比較

国内1301試験VAA80/5 mg群のWeek 8時点のレスポonder率は86.9%（139/160例）であった。一方、本調査比較対象症例の2ヵ月時点のレスポonder率は86.26%（226/262例）であった。

考察

血圧の推移を比較した結果、本調査の収縮期及び拡張期血圧の2ヵ月時点での低下幅は、国内1301試験VAA80/5 mg群のMSSBP及びMSDBPのWeek 8での低下幅に比べてやや小さかった。しかし、本調査の0ヵ月時点の収縮期及び拡張期血圧が国内1301試験のベースラインより低かったこと、本剤投与1ヵ月後までに140 mmHg、80 mmHg以下に低下していること、その後2ヵ月後まで維持されていることを踏まえると、本調査の収縮期及び拡張期血圧の推移は、国内1301試験のVAA80/5 mg群の推移と類似していたと考えられる。また、レスポonder率を比較した結果、本調査での投与2ヵ月時点のレスポonder率は、国内1301試験のVAA80/5 mg群のWeek 8と同程度であった。以上から、本調査の投与2ヵ月時点までの有効性の結果は、国内1301試験の結果から想定しうる結果であったと考えている。

1.3.4.2 国内1302試験との比較結果と考察

血圧の推移の比較

国内1302試験VAA80/5 mg群の治療期間開始日（Week 2）から52週後（Week 54）のMSSBP及びMSDBPの推移と、本調査有効性解析対象症例の0ヵ月から12ヵ月の収縮期及び拡張期血圧の推移を比較した。なお、国内1302試験は、国内1301試験の治療期間を終了した症例を対象に、2週間の導入期間（バルサルタン 80 mg 又はアムロジピン 5 mg を投与）の後、治験薬（VAA 80/5 mg）による52週間の治療期間へ移行するデザインとなっているため、治療期間開始日時点で、国内1301試験の治療期及び国内1302試験の導入期の影響が生じている。

国内1302試験VAA 80/5 mg群の、Week 2（治療期間開始日）でのMSSBP及びMSDBPの平均値±標準偏差はそれぞれ、 137.8 ± 9.29 mmHg及び 88.5 ± 6.53 mmHgであった。MSSBP及びMSDBP

は、いずれも Week 6 まで低下が見られた後、Week 54 まで維持された。Week 54（治療開始後 52 週後）時点の MSSBP 及び MSDBP の平均値±標準偏差は、それぞれ 125.8±10.43 mmHg 及び 78.4±7.54 mmHg であった。

一方、本調査の 0 ヶ月時点の収縮期及び拡張期血圧の平均値±標準偏差は、149.0±19.62 mmHg 及び 82.5±12.87 mmHg で、収縮期血圧は VAA 80/5 mg 群の Week 2 時点の MSSBP と比較しやや高く、拡張期血圧は Week 2 時点の MSDBP と比較しやや低かった。1 ヶ月時点でそれぞれ 140 mmHg, 80 mmHg 以下に低下し、その後維持された。12 ヶ月時点の収縮期及び拡張期の平均値±標準偏差は 133.1±13.59 mmHg 及び 74.8±9.73 mmHg であった。

レスポonder率の比較

国内 1302 試験 VAA80/5 mg 群の Week 54 時点のレスポonder率は 96.0%（291/303 例）であった。一方、本調査比較対象症例の 12 ヶ月時点のレスポonder率は 93.95%（233/248 例）であった。

考察

血圧の推移を比較した結果、本調査の収縮期及び拡張期血圧の 12 ヶ月時点での低下幅は、国内 1302 試験 VAA 80/5 mg 群の MSSBP 及び MSDBP の Week 54 での低下幅と同程度であった。また、本調査の収縮期及び拡張期血圧の推移は、本剤投与後 1 ヶ月後までに低下が認められ、その後 12 ヶ月後まで維持されていることを踏まえると、国内 1302 試験 VAA 80/5 mg 群の血圧の推移と類似していたと考える。また、レスポonderレートを比較した結果、本調査での投与 12 ヶ月時点のレスポonderレートは、国内 1302 試験の VAA 80/5 mg 群の Week 54 と同程度であった。以上から、国内 1302 試験の結果は、国内 1301 試験の治療期及び国内 1302 期間の導入期での治療の影響が生じているものの、本調査の投与 12 ヶ月時点までの有効性の結果は、国内 1302 試験の結果から想定しうる結果であり、本剤長期投与時の有効性が本調査結果から認められたと考える。

1.4 特別な背景を有する患者

1.4.1 小児

小児への使用例は収集されなかった。

1.4.2 高齢者

安全性解析対象症例 3,339 例のうち、前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満）は 964 例で、副作用等は 33 例 41 件認められ、その発現症例率は 3.42%（33 例/964 例）であった。主な副作用等の種類別の発現件数率は、低血圧が 0.62%（6 件/964 例）、血圧低下が 0.52%（5 件/964 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.31%（3 件/964 例）、浮動性めまい、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム増加、及び拡張期血圧低下が各 0.21%（2 件/964 例）であった。重篤な副作用は低血圧及び拡張期血圧低下が各 2 件、並びに血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が各 1 件であったが、転帰は未回復の血中クレアチニン増加及び血中尿素増加以外は回復であった。未知の副作用は頸部脊柱管狭窄症、水腎症、緊張性膀胱、収縮期血圧上昇、及びヘリコバクター検査陽性が各 1 件であった。

また、後期高齢者（75 歳以上）は 1,176 例で、副作用等は 38 例 53 件認められ、その発現症例率は 3.23%（38 例/1,176 例）であった。主な副作用等の種類別の発現件数率は、血圧低下が 0.85%（10 件/1,176 例）、腎機能障害が 0.34%（4 件/1,176 例）、浮腫が 0.26%（3 件/1,176 例）、高カリウム血症、体位性めまい、低血圧、肝機能異常、血中クレアチニン増加、拡張期血圧低下、及び血中尿素増加が各 0.17%（2 件/1,176 例）であった。重篤な副作用は血圧低下が 7 件、拡張期血圧低下が 2 件、脳梗塞、房室ブロック、心不全、うっ血性心不全、低血圧、喘息、肝機能異常、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少、収縮期血圧上昇、及び血中尿素増加の各 1 件であったが、血圧低下、腎機能障害、及び血中クレアチニン増加の各 1 件の未回復、並びに肝機能異常、血中カリウム減少、拡張期血圧低下及び血中尿素増加の各 1 件の不明を除いて転帰は軽快、又は回復であった。未知の副作用は幻覚、眼精疲労、心不全、うっ血性心不全、高血圧、喘息、腰部脊柱管狭窄症、及び収縮期血圧上昇が各 1 件であった。

有効性解析対象症例 3,167 例のうち、前期高齢者（65 歳以上 75 歳未満）は 920 例で、血圧コントロール良好は 89.89%（827 例/920 例）、コントロール不良は 10.11%（93 例/920 例）であった。後期高齢者（75 歳以上）は 1,117 例で、血圧コントロール良好は 90.42%（1,010 例/1,117 例）、コントロール不良は 9.58%（107 例/1,117 例）であった。

1.4.3 妊産婦

妊産婦への使用例は収集されなかった。なお、本剤は妊婦に対しては投与禁忌である。

1.4.4 腎障害を有する患者

安全性解析対象症例 3,339 例のうち、腎機能障害を有する症例は 260 例で、副作用等は 13 例 16 件に認められ、その発現症例率は 5.00%（13 例/260 例）であった。主な副作用等の種類別の発現件数率は、低血圧 1.54%（4 件/260 例）、浮動性めまい、体位性めまい、及び血中クレアチニン

増加が各 0.77% (2 件/260 例) であった。重篤な副作用は血中クレアチニン増加が 2 件、並びに、うっ血性心不全、低血圧、喘息、血圧低下、及び血中尿素増加が各 1 件であり、血中クレアチニン増加の 2 件、並びに、血圧低下及び血中尿素増加の各 1 件の未回復を除いて転帰は軽快、又は回復であった。未知の副作用はうっ血性心不全及び喘息が各 1 件であった。

副作用発現症例率は 5.00% と高い値ではなく、特異的な副作用は発現しておらず、腎機能障害を有する患者への投与に重大な懸念は認められなかった。

有効性解析対象症例 3,167 例のうち、腎機能障害を有する症例は 241 例で、血圧コントロール良好は 84.23% (203 例/241 例)、コントロール不良は 15.77% (38 例/241 例) であった。

1.4.5 肝障害を有する患者

安全性解析対象症例 3,339 例のうち、肝機能障害を有する症例は 448 例で、副作用等は 14 例 16 件に認められ、その発現症例率は 3.13% (14 例/448 例) であった。主な副作用等の種類別の発現件数率は、低血圧が 0.67% (3 件/448 例)、浮腫及び血圧低下が各 0.45% (2 件/448 例) であり、肝機能障害に関する副作用の発現はなかった。重篤な副作用は血圧低下が 1 件であったが、転帰は軽快であった。未知の副作用は胃食道逆流性疾患及び頸部脊柱管狭窄症が各 1 件であった。

副作用発現症例率は 3.13% と高い値ではなく、特異的な副作用は発現しておらず、肝機能障害を有する患者への投与に重大な懸念は認められなかった。

有効性解析対象症例 3,167 例のうち、肝機能障害を有する症例は 430 例で、血圧コントロール良好は 86.98% (374 例/430 例)、コントロール不良は 13.02% (56 例/430 例) であった。

2 特定使用成績調査に関するまとめ

安全性解析対象症例 3,339 例の検討結果は以下の通りであった。

- 副作用等は 101 例 124 件に認められ、副作用等の発現症例率は 3.02% (101 例/3,339 例) であった。
- 主な副作用の種類別の発現件数率は、血圧低下が 0.48% (16 件/3,339 例)、低血圧が 0.39% (13 件/3,339 例)、肝機能異常が 0.21% (7 件/3,339 例)、拡張期血圧低下が 0.15% (5 件/3,339 例)、浮動性めまい、体位性めまい、腎機能障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 0.12% (4 件/3,339 例) であった。
- 副作用 124 件の 26.61% の 33 件が 4 週以内に、45.97% の 57 件が 12 週以内に、66.94% の 83 件が 26 週以内に発現し、長期に使用するに伴って高発現した副作用は認められなかった。
- 主な重篤な副作用は、血圧低下が 8 件、拡張期血圧低下が 5 件、低血圧が 3 件、肝機能異常、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が各 2 件であったが、転帰は、血中クレアチニン増加の 2 件、並びに、腎機能障害、血圧低下、及び血中尿素増加の各 1 件の未回復、肝機能異常、血中カリウム減少、拡張期血圧低下、及び血中尿素増加の各 1 件の不明を除いて回復、又は軽快であった。
- 未知の副作用は収縮期血圧上昇が 2 件、歯肉炎、痛風、幻覚、睡眠障害、眼精疲労、心不全、うっ血性心不全、高血圧、喘息、胃食道逆流性疾患、頸部脊柱管狭窄症、腰部脊柱管狭窄症、水腎症、緊張性膀胱、及びヘリコバクター検査陽性が各 1 件であった。
- 腎機能障害を有する症例での副作用は、260 例中 13 例 16 件に認められ発現症例率は 5.00% であった。重篤な副作用は血中クレアチニン増加が 2 件、並びに、うっ血性心不全、低血圧、喘息、血圧低下、及び血中尿素増加が各 1 件であり、血中クレアチニン増加の 2 件、並びに、血圧低下及び血中尿素増加の各 1 件の未回復を除いて転帰は軽快、又は回復であった。
- 肝機能障害を有する症例での副作用は、448 例中 14 例 16 件に認められ発現症例率は 3.13% であった。重篤な副作用は血圧低下が 1 件であったが、転帰は軽快であった。
- 腎機能検査値としての、UA, Cr, BUN, K 及び肝機能検査値としての、AST, ALT, γ -GT は、いずれも観察期間中に明確な変動を認めなかった。
- 患者背景要因別副作用等発現状況の検定の結果、有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は、合併症、合併症 (心疾患)、合併症 (脳血管障害)、合併症 (その他)、本剤以外の高血圧治療薬、及びその他の薬剤の投与の 6 要因であった。
- 有意差が認められた患者背景要因について他の患者背景要因で調整解析を行った結果、合併症、合併症 (心疾患)、及び合併症 (脳血管障害) の副作用発現に対する影響については統計的に否定できなかった。
- 本剤は高血圧治療の第一選択薬としないこと、原則としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが

不十分な場合に本剤への切り替えを検討することが注意喚起されているが、本剤使用前高血圧治療薬剤としてバルサルタン 80mg 及びアムロジピン 5mg を併用、あるいはいずれか一方を使用していた症例は 2,284 例と 68.40%を占めた。

有効性解析対象症例 3,167 例の検討結果は以下の通りであった。

- 医師の判定による血圧コントロール状況を有効性の指標としたコントロール良好は 89.42% (2,832 例/3,167 例) , コントロール不良は 10.58% (335 例/3,167 例) であった。
- 収縮期血圧, 拡張期血圧ともに投与開始 1 ヶ月後でそれぞれ 140mmHg, 80mmHg 以下に低下し, その後は維持されており, 長期投与における安定した降圧効果が確認され, 国内臨床試験の結果から想定しうる結果であった。
- 患者背景要因別血圧コントロール状況の検定の結果, 有意水準を 5%として有意差が認められた患者背景要因は, 年齢 (年齢層での分布) , 合併症, 合併症 (腎障害) , 合併症 (糖尿病) , 本剤以外の高血圧治療薬, その他の薬剤の投与の 6 要因であった。
- 有意差が認められた患者背景要因について調整解析を行った結果, 年齢 (年齢層での分布) , 合併症, 合併症 (糖尿病) , 本剤以外の高血圧治療薬の有無の有効性に対する影響については統計的に否定できなかった。
- 収縮期血圧, 拡張期血圧, 収縮期血圧及び拡張期血圧のレスポンス率は, それぞれ 75.78% (2,400 例/3,167 例) , 92.93% (2,943 例/3,167 例) , 74.04% (2,345 例/3,167 例) であった。

以上のことから, 以下の通り結論付ける。

第Ⅲ相臨床試験では腎機能障害を有する患者及び肝機能障害が除外されていたことから, 本調査は腎機能障害を有する患者, 並びに肝機能障害を有する患者で少なくとも本剤が 1 年間投与された症例として各 100 例が収集されるために, 安全性解析対象症例として 3,000 例の収集を目標として実施した結果, 安全性解析対象症例として 3,339 例, その中でも腎機能障害を有する患者が 192 例, 肝機能障害を有する患者が 356 例収集されており, 調査としての目標を達している。

併用降圧薬は高血圧治療以外の薬剤だけではなく, 本剤以外の高血圧治療薬にもわたり, 合併症は糖尿病, 心疾患, 脳血管疾患等の循環器系疾患やその他疾患など多岐にわたり, 本剤の日常診療下での安全性や有効性を評価・検討する目的を十分に果たす患者集団であった。

国内で実施された臨床試験ではバルサルタンとアムロジピンの配合剤が投与された患者で副作用の発現症例率が 13.21% (112 例/848 例) であったのに対し, 合併症や併用薬等がより広範になる本調査での副作用発現症例率が 3.02% (101/3,339 例) であった結果から, 日常診療下で用上の注意の「慎重投与」や「重要な基本的注意」での注意喚起が遵守されたことにより, 本剤のリスクが回避されたものと考えられる。

発現時期別でみると, 副作用 124 件の 26.61%の 33 件が 4 週以内に, 45.97%の 57 件が 12 週以内に, 66.94%の 83 件が 26 週以内に発現していたことから, 投薬開始後の特定の時期に発現が集中しているとは考えられず, 日常診療下で投薬開始後に特に注意すべき時期はないものと考えられる。

重点調査事項として、腎機能障害を有する患者、並びに肝機能障害を有する患者での副作用発現状況を取り上げたが、それぞれ 5.00% (13 例/260 例) , 3.13% (14 例/448 例) と注意を要するほどの高い値ではなく、同じく重点調査事項である腎機能検査値としての、尿酸、クレアチニン、尿素窒素、カリウム及び肝機能検査値としての、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、 γ -グルタミルトランスフェラーゼは、いずれも観察期間中に明確な変動を認めなかったことから、腎機能障害を有する患者や肝機能障害を有する患者に対して日常診療下で使用上の注意の「慎重投与」や「重要な基本的注意」での注意喚起が遵守されたことにより、本剤のリスクが回避されたものと考えられる。

収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与開始 1 ヶ月後でそれぞれ 140mmHg, 80mmHg 以下に低下し、その後は維持されており、長期投与における安定した降圧効果が確認されたことは、国内で実施されたバルサルタンとアムロジピンの配合剤の臨床試験と同様な傾向であり、本剤は日常診療下で十分な降圧効果が認められたものと考えられる。