

# カンデサルタン OD 錠 / 錠「トローワ」 製造販売後調査の結果

東和薬品株式会社

打越 舞 逢坂 幸祐 林 訓子  
疋田 夏子 長谷川 寿一

The Results of Post-Marketing Surveys of  
CANDESARTAN OD TABLETS / TABLETS “TOWA”

Mai UCHIKOSHI, Kosuke OHSAKA, Kuniko HAYASHI,  
Natsuko HIKITA, and Toshikazu HASEGAWA

TOWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

## はじめに

カンデサルタンシレキセチル錠は持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤であり、本邦では、1999年6月に「高血圧症、腎実質性高血圧症」を適応症として上市された<sup>1)</sup>。東和薬品株式会社では、生物学的同等性試験を実施し、先発医薬品と同等の安全性・有効性を有するジェネリック医薬品として、「高血圧症、腎実質性高血圧症」を適応症としたカンデサルタン錠 2 mg/4 mg/8 mg/12 mg「トローワ」を2014年12月に発売した。また、OD錠を開発し、カンデサルタン OD 錠 2 mg/4 mg/8 mg/12 mg「トローワ」（以下、カンデサルタン錠 2 mg/4 mg/8 mg/12 mg「トローワ」と合わせて「本剤」という）を2015年6月に発売した<sup>2)</sup>。

先発医薬品の製造販売後調査終了後、本剤発売開始までに約10年が経過しており、本邦ではこの10年間で平均寿命の延伸による65歳以上の高齢者人

口の増加、少子化の進行により、少子高齢化の進展が著しくなっている<sup>3)</sup>。また、この急速な高齢化に伴う心不全の増加、要介護者の増加、若年者を中心とする食習慣の乱れ、肥満や糖尿病、冠動脈疾患の増加など、本邦における生活習慣病・循環器疾患の状況は変化を遂げている。

2010年国民健康・栄養調査<sup>4)</sup>によると、30歳以上の日本人男性の60%、女性の45%が高血圧症と判定された。国による循環器疾患基礎調査を中心とした1980年NIPPON DATA80から2010年NIPPON DATA2010までの30年間の高血圧症有病率・治療率・管理率の推移解析において、この30年間の高血圧症有病率は常に年齢が高いほど高く、2010年では50歳以上の男性と60歳以上の女性では60%を超えている<sup>5)6)</sup>。人口の高齢化に伴い、今後本邦での高血圧症有病率はさらに増加することが予想される<sup>7)</sup>。

また、先に述べたとおり高齢化の進展に伴い、近

年の国民医療費の支出は国民所得の伸びを上回る勢いで増えており、2013年度の国民医療費は40兆円を超え10年前と比較して約27%の増加となっている<sup>8)</sup>。そのため政府は、患者負担の軽減や医療保険財政の改善といった医療費の効率化を通じて、限られた医療費資源の有効活用を図るために、ジェネリック医薬品の使用を促進しており、2013年4月に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を策定した<sup>9)</sup>。このロードマップでは、安定供給、品質に対する信頼性の確保、情報提供の方策等の課題について取り組むべき内容が明示されており、後発医薬品の使用促進にはさらなる情報提供が求められていることが伺える。

そこで、東和薬品株式会社では、これらの国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に寄与することを目的とし、これまでにアムロジピンOD錠/錠「トーワ」、アトルバスタチン錠「トーワ」およびピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」の安全性・有効性に関する調査を実施し、結果を報告している<sup>10)~12)</sup>。

このたび、生活習慣病をとりまく環境の変化に対応し、ジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献するため、企業が自主的に実施する調査として、カンデサルタンOD錠/錠「トーワ」製造販売後調査を実施したので報告する。

## I. 調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP)」<sup>13)</sup>、「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」<sup>14)</sup>および「公正競争規約」<sup>15)</sup>に則り実施した。

### 1. 調査対象等

調査対象は高血圧症および腎実質性高血圧症の患者で、高血圧症治療薬の併用や前治療薬剤の有無は問わないが、本剤に限り初回投与例とした。

調査施設は本剤が採用された全国の医療機関であり、文書にて契約を締結し、症例登録には中央登録方式を採用した。調査担当医師は該当症例を本剤投与開始日より14日以内に、症例登録センターへ登録票をFAXするか、もしくは医薬情報担当者に登録票を提出することで登録完了とした。

登録期間は2015年1月～12月とし、調査期間

は2015年1月～2016年6月、標準観察期間は12週間とした。なお、OD錠については登録期間、調査期間はそれぞれ2015年6月からとした。調査目標症例数は1,500例とした。

本調査は使用実態下でのプロスペクティブな調査である。

### 2. 投与方法

使用実態下での調査であるため、添付文書の用法・用量に基づき、担当医師の裁量で投与量を選択できることとし、併用薬剤等の制限は設けなかった。

### 3. 調査項目

#### 1) 患者背景

生年月日または年齢、性別、妊娠の有無(女性のみ)、投与開始時点の受診区分、身長、体重、運動療法の有無、食事療法の有無、減塩の有無、飲酒状況、喫煙状況、医薬品副作用歴、アレルギー歴。

#### 2) 医薬品の使用状況

本剤および前治療薬剤(本剤投与開始前1週間以内に中止した薬剤とする。以下同)・併用薬剤の投与状況。

#### 3) 臨床経過

投与前、2週後、4週後、8週後、12週後または投与中止時の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数。

また、2014年4月日本高血圧学会は、高血圧の管理によって脳卒中や心臓病、腎臓病といった高血圧性合併症の発症予防、進展防止を図るための標準的な治療を提示することを目的として「高血圧治療ガイドライン2014(以下、JSH2014とする)」を策定した<sup>7)</sup>。これまで、家庭血圧に関しては、臨床的な位置づけが明確ではなかったが、家庭血圧は診察室血圧よりも予後予測能をはじめとする臨床的価値が高いため、JSH2014では、診察室血圧と家庭血圧の間に差がある場合、家庭血圧による診断を優先する方針が記載された。そのため、本調査の症例においても家庭血圧の測定結果のコピーを貼付するページを設けた。

なお、使用実態下での調査であるため、本調査では検査の実施、測定方法については規定せず、担当医師の裁量に委ねた。

また、診察室血圧における収縮期血圧、拡張期血圧について、若年(50歳未満)、中年、前期高齢者患者、後期高齢者患者、糖尿病患者、CKD患者(蛋白尿陽性)、脳血管障害患者、冠動脈疾患患者の力



図 1 症例の構成

テゴリーに分類し、医師が設定した目標値または JSH2014 の降圧目標に対する目標達成率を算出した。JSH2014 の降圧目標は、若年・中年・前期高齢者患者は 140/90 mmHg 未満、後期高齢者患者は 150/90 mmHg 未満、糖尿病患者・CKD 患者 (蛋白尿陽性) は 130/80 mmHg 未満、脳血管障害患者・冠動脈疾患患者は 140/90 mmHg 未満とした。

#### 4) 有害事象

有害事象の有無、有害事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、その他の被疑薬または要因、経過、コメント。

なお、有害事象は医薬品が投与された際に起こる医療上好ましくない、あるいは意図しないすべての事象 (自他覚症状、疾患、臨床検査値異常変動等で因果関係の有無は問わない) とし、副作用は有害事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象とした。

#### 4. 解析方法

解析には SAS 9.3 BaseSAS SAS/STAT (SAS Institute Japan 株式会社) を用いた。安全性に関する

患者背景要因別の解析は、Fisher の直接確率法を用い、収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数の推移は、対応のある t 検定を用いた。検定の有意水準は両側 5%、信頼係数は 95% として 95% 信頼区間を用いた。

副作用名および有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Version 19.0 に基づき、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いた。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

全国の医療機関 158 施設から 1,798 例の調査票を収集した。症例構成図を図 1 に示した。

集計対象症例のうち、初回以降患者来院せず等の 48 例を除いた 1,750 例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例から本剤投与開始後に血圧測定 (診察室) が実施されていない症例 84 例を除いた 1,666 例を有効性評価対象症例とした。なお、安全性 / 有効性評価除外症例のうち、契約・登録違

表1 患者背景 (安全性評価対象症例, n = 1,750)

患者背景要因		症例数 (構成比%)	患者背景要因		症例数 (構成比%)	
性別	男性	837 (47.8)	飲酒 <sup>※3</sup>	なし	1,006 (57.5)	
	女性	913 (52.2)		あり	418 (23.9)	
	妊娠なし	913 (52.2)		$\leq 0.5$	87 (5.0)	
	妊娠あり	0 (0.0)		$0.5 < \leq 1$	163 (9.3)	
年齢	65歳未満	632 (36.1)		$1 <$	168 (9.6)	
	65歳以上 75歳未満	550 (31.4)		不明	326 (18.6)	
	75歳以上 85歳未満	430 (24.6)		合併症・ 既往歴 <sup>※4</sup>	なし	399 (22.8)
	85歳以上 95歳未満	131 (7.5)			あり	1,351 (77.2)
	95歳以上	7 (0.4)			脂質異常症	781 (44.6)
	中央値 [最小～最大] 69 [18～102]				糖尿病	277 (15.8)
BMI <sup>※1</sup>	25.0未満	652 (37.3)	高尿酸血症		226 (12.9)	
	25.0以上	361 (20.6)	脳血管疾患		96 (5.5)	
	不明	737 (42.1)	心疾患	183 (10.5)		
	中央値 [最小～最大] 23.7 [14.0～43.6]		肝疾患	70 (4.0)		
使用理由	高血圧症	1,744 (99.7)	併用薬剤	なし	257 (14.7)	
	腎実質性高血圧症	6 (0.3)		あり	1,493 (85.3)	
罹病期間	1年未満	244 (13.9)	高血圧症治療薬	838 (47.9)		
	1年～5年未満	392 (22.4)	投与対象	カンデサルタン製剤 (他社)	764 (43.7)	
	5年～10年未満	407 (23.3)		からの切替え症例		
	10年以上	485 (27.7)		上記以外	986 (56.3)	
	不明	222 (12.7)	剤形 / 規格	錠 2 mg	43 (2.5)	
医薬品 副作用歴	なし	1,630 (93.1)		錠 4 mg	435 (24.9)	
	あり	62 (3.5)		錠 8 mg	669 (38.2)	
	不明	58 (3.3)		錠 12 mg	50 (2.9)	
アレルギー歴 <sup>※2</sup>	なし	1,629 (93.1)		OD 錠 2 mg	32 (1.8)	
	あり	57 (3.3)		OD 錠 4 mg	224 (12.8)	
	不明	64 (3.7)		OD 錠 8 mg	269 (15.4)	
運動療法	なし	966 (55.2)		OD 錠 12 mg	23 (1.3)	
	あり	579 (33.1)		複数	5 (0.3)	
	不明	205 (11.7)		投与時期	朝食後	1,523 (87.0)
食事療法	なし	804 (45.9)	夕食後		135 (7.7)	
	あり	781 (44.6)	その他		91 (5.2)	
	不明	165 (9.4)	不明	1 (0.1)		
減塩	なし	609 (34.8)	1日投与量 <sup>※5</sup>	2 mg	71 (4.1)	
	あり	947 (54.1)		4 mg	592 (33.8)	
	不明	194 (11.1)		8 mg	1,003 (57.3)	
喫煙	なし	1,294 (73.9)		12 mg	77 (4.4)	
	あり	187 (10.7)		その他	7 (0.4)	
	禁煙中	49 (2.8)	高血圧症に対す る前治療薬剤 <sup>※4</sup>	なし	560 (32.0)	
	不明	220 (12.6)		あり	1,190 (68.0)	
併用薬剤	なし	257 (14.7)		ARB <sup>※6</sup>	1,028 (58.7)	
	あり	1,493 (85.3)		Ca拮抗薬	89 (5.1)	
併用薬剤	高血圧症治療薬	838 (47.9)				

※1 BMI : 体格指数 (Body Mass Index)

※2 医薬品は除く

※3 日本酒換算量 (単位: 合)

※4 内訳は重複集計

※5 最終1日投与量

※6 ARB : Angiotensin II Receptor Blocker (カンデサルタンを含む)

表2 副作用発現状況

	全症例	カンデサルタン製剤 (他社)からの切替え症例	左記以外
調査症例数	1,750例	764例	986例
副作用発現症例数(発現率)	14例(0.80%)	3例(0.39%)	11例(1.12%)
副作用発現件数	22件	4件	18件

副作用の種類 <sup>※1</sup>	発現症例 [件数(発現率)]	副作用の種類 <sup>※1</sup>	発現症例 [件数(発現率)]
神経系障害	10(0.57%)	皮膚および皮下組織障害	3(0.17%)
頭痛	7(0.40%)	冷汗 <sup>※2</sup>	1(0.06%)
浮動性めまい	3(0.17%)	そう痒症	1(0.06%)
眼障害	1(0.06%)	薬疹	1(0.06%)
両眼球運動障害 <sup>※2</sup>	1(0.06%)	一般・全身障害および投与部位の状態	2(0.11%)
心臓障害	1(0.06%)	異常感 <sup>※2</sup>	1(0.06%)
動悸	1(0.06%)	不快感	1(0.06%)
血管障害	1(0.06%)	臨床検査	2(0.11%)
潮紅	1(0.06%)	血圧上昇 <sup>※2</sup>	1(0.06%)
胃腸障害	2(0.11%)	血中クレアチニン増加	1(0.06%)
悪心	1(0.06%)		
下痢	1(0.06%)		

※1 副作用の用語は、MedDRA/J Ver.19.0の器官別大分類及び基本語を使用した

※2 使用上の注意から予測できない副作用〔予測性は最新の添付文書(2016年4月改訂)に基づく〕

反症例21例において副作用発現例はなかった。

## 2. 安全性

### 1) 患者背景

安全性評価対象症例1,750例の患者背景は、表1のとおりであった。

性別は、男性が837例(47.8%)、女性が913例(52.2%)であった。年齢は、中央値が69歳、最高齢者が102歳であり、65歳未満が632例(36.1%)、65歳以上が1,118例(63.9%)であった。

医薬品副作用歴は「なし」が1,630例(93.1%)、アレルギー歴は「なし」が1,629例(93.1%)であった。

生活習慣の改善に関して、運動療法「あり」が579例(33.1%)、食事療法「あり」が781例(44.6%)、減塩「あり」が947例(54.1%)および喫煙「なし」が1,294例(73.9%)、「禁煙中」が49例(2.8%)であった。

合併症・既往歴を有した症例は1,351例(77.2%)で、内訳は脂質異常症が781例(44.6%)と最も多く、次いで糖尿病277例(15.8%)、高尿酸血症226例(12.9%)であった。

併用薬剤の有無別では、併用薬剤「なし」が257

例(14.7%)、併用薬剤「あり」が1,493例(85.3%)であり、そのうち高血圧症治療薬併用例が838例(47.9%)であった。

投与対象は、カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例が764例(43.7%)で、切替え症例以外が986例(56.3%)であった。

最終投与時の1日投与量は、8mgが1,003例(57.3%)と最も多く、次いで4mgの592例(33.8%)であった。

剤形ではカンデサルタン錠が1,200例(68.6%)、OD錠は549例(31.4%)、普通錠からOD錠変更症例が1例(0.1%)であった。

高血圧症に対する前治療薬剤「なし」は560例(32.0%)、「あり」は1,190例(68.0%)であり、そのうちARBが1,028例(58.7%)であり、Ca拮抗薬が89例(5.1%)であった。

### 2) 副作用発現状況

本調査における安全性評価対象症例1,750例の副作用発現状況を表2に示した。

14例22件の副作用が発現し、副作用発現率は0.80%であった。

使用上の注意から予測できない副作用は、両眼球

表3 発現時期別副作用発現状況

時 期	2 週未満	2 週以上 4 週未満	4 週以上 8 週未満	8 週以上 12 週未満	12 週以上
① 調査医療機関数	157	157	157	157	157
② 調査症例数	1,750	1,736	1,707	1,676	1,666
③ 副作用の発現症例数	9	4	2	0	0
④ 副作用の発現件数	15	5	2	0	0
⑤ 副作用の発現症例率 (③/②×100)	0.51%	0.23%	0.12%	0.00%	0.00%

運動障害, 冷汗, 異常感, 血圧上昇の3例4件であった。

カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例における副作用は, 764例中3例4件に認められ, 頭痛が2件, 潮紅および悪心がそれぞれ1件であった。

また, 医師あるいは企業が重篤と判断した副作用は薬疹1例が認められた。

### 3) 副作用発現時期

副作用発現時期について分析を行った結果, 投与後2週未満が15件と最も多く, 次いで投与2週以上4週未満の5件であった。(表3)。

カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例764例において, 投与2週未満で発現した副作用は, 頭痛が2件, 潮紅および悪心がそれぞれ1件であった。

一方, カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例以外の986例において, 投与2週未満で発現した副作用は, 頭痛2件, 浮動性めまい, 両眼球運動障害, 動悸, 下痢, 冷汗, そう痒症, 不快感, 異常感および血圧上昇がそれぞれ1件ずつであった。

### 4) 患者背景要因別の副作用発現状況

安全性評価対象症例の患者背景要因別の副作用発現状況を表4に示した。表4に示した項目のうち, 医薬品副作用歴, ARBによる前治療およびCa拮抗薬による前治療の有無で副作用発現率に有意差が認められた。

## 3. 有効性

### 1) 患者背景

有効性評価対象症例1,666例の患者背景は表5のとおりであった。

投与対象は, カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例が723例(43.4%)であり, 切替え症例以外が943例(56.6%)であった。切替え症例以外

のうち, 高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例が325例(19.5%)と最も多く, 次いで他のARB剤から本剤への切替え症例が247例(14.8%)であった。

併用薬剤は「あり」の症例が1,415例(84.9%)であり, そのうち高血圧症治療薬を併用している症例が800例(48.0%)であった。併用している高血圧症治療薬のうち, Ca拮抗薬が705例(42.3%)と最も多く, 次いで利尿薬60例(3.6%)であった。

患者カテゴリーは, 後期高齢者患者が549例(33.0%)と最も多く, 次いで前期高齢者患者が526例(31.6%)であった。

また, 投与前の有効性評価項目(収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数)は表6のとおりであった。

### 2) 有効性評価項目の推移

投与前, 2週後, 4週後, 8週後, 12週後の各種血圧・心拍数の推移および症例数は図2のとおりであった。

#### ① カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例

診察室血圧において, 投与前および12週後の収縮期血圧はそれぞれ $137.0 \pm 14.4$  mmHg,  $133.1 \pm 12.7$  mmHgであった。拡張期血圧は, それぞれ $78.3 \pm 10.3$  mmHg,  $76.9 \pm 9.3$  mmHgであった。心拍数はそれぞれ $72.6 \pm 10.8$  回/分,  $72.5 \pm 10.5$  回/分であった。診察室血圧において, 12週後の収縮期血圧および拡張期血圧は投与前と比較し有意な低下が認められたが, 心拍数は有意な低下が認められなかった。

家庭血圧において, 投与前および12週後の収縮期血圧はそれぞれ $136.3 \pm 12.3$  mmHg,  $132.9 \pm 10.2$  mmHgであった。拡張期血圧は, それぞれ $79.0 \pm 8.3$  mmHg,  $78.0 \pm 8.0$  mmHgであった。心拍数はそれぞれ $69.4 \pm 6.9$  回/分,  $70.5 \pm 10.2$  回/

表4 患者背景要因別の副作用発現状況

患者背景要因		症例数	発現 症例数	発現率 (%)	検定** (Fisher's p値)	患者背景要因		症例数	発現 症例数	発現率 (%)	検定** (Fisher's p値)		
性別	男性	837	7	0.84	NS	投与時期	朝食後	1,523	10	0.66	NS		
	女性	913	7	0.77			夕食後	135	1	0.74			
年齢	65歳未満	632	7	1.11	NS		その他	91	2	2.20			
	65歳以上75歳未満	550	5	0.91			不明	1	1	100.00			
	75歳以上	568	2	0.35									
BMI	25.0未満	652	3	0.46	NS	1日投与量	2mg	71	0	0.00	NS		
	25.0以上	361	5	1.39			4mg	592	5	0.84			
	不明	737	6	0.81			8mg	1,003	9	0.90			
							12mg	77	0	0.00			
使用理由	高血圧症	1,744	14	0.80	NS		その他	7	0	0.00			
	腎実質性高血圧症	6	0	0.00									
罹病期間	1年未満	244	5	2.05	NS	剤形	普通錠	1,200	10	0.83	NS		
	1年～5年未満	392	2	0.51			OD錠	549	4	0.73			
	5年～10年未満	407	3	0.74			複数	1	0	0.00			
	10年以上	485	4	0.82		合併症・既往歴	なし	399	4	1.00	NS		
	不明	222	0	0.00			あり	1,351	10	0.74			
投与対象	カンデサルタン製剤(他社)からの切替え症例	764	3	0.39	NS	合併症・既往歴	脂質異常症	なし	969	9	0.93	NS	
	上記以外	986	11	1.12			あり	781	5	0.64			
運動療法	なし	966	10	1.04	NS		糖尿病	なし	1,473	12	0.81	NS	
	あり	579	3	0.52			あり	277	2	0.72			
	不明	205	1	0.49									
食事療法	なし	804	8	1.00	NS		高尿酸血症	なし	1,524	12	0.79	NS	
	あり	781	4	0.51			あり	226	2	0.88			
	不明	165	2	1.21									
喫煙	なし	1,294	12	0.93	NS		既往歴	脳血管疾患	なし	1,654	14	0.85	NS
	あり	187	0	0.00				あり	96	0	0.00		
	禁煙中	49	1	2.04		心疾患		なし	1,567	14	0.89	NS	
	不明	220	1	0.45		あり		183	0	0.00			
減塩	なし	609	4	0.66	NS	肝疾患		なし	1,680	14	0.83	NS	
	あり	947	6	0.63		あり		70	0	0.00			
	不明	194	4	2.06		腎疾患		なし	1,691	13	0.77	NS	
飲酒	なし	1,006	9	0.89	NS	あり		59	1	1.69			
	あり	418	0	0.00		その他の合併症		なし	1,068	9	0.84	NS	
	≤0.5	87	0	0.00		あり		682	5	0.73			
	0.5< ≤1	163	0	0.00		その他の既往歴	なし	1,592	11	0.69	NS		
	1<	168	0	0.00		あり	158	3	1.90				
不明	326	5	1.53										
医薬品副作用歴	なし	1,630	11	0.67	*	併用薬剤	なし	257	2	0.78	NS		
	あり	62	3	4.84			あり	1,493	12	0.80			
	不明	58	0	0.00		高血圧症治療薬剤の併用	なし	912	7	0.77	NS		
アレルギー歴	なし	1,629	13	0.80	NS	あり	838	7	0.84				
	あり	57	1	1.75		高血圧症に対する前治療薬剤	なし	560	5	0.89	NS		
	不明	64	0	0.00		あり	1,190	9	0.76				
前治療薬剤	ARB	722	9	1.25	*	Ca拮抗薬	なし	1,661	11	0.66	*		
	あり	1,028	5	0.49			あり	89	3	3.37			

\* NS : 有意差なし \* : p < 0.05

表5 患者背景 (有効性評価対象症例)

患者背景要因		症例数 (構成比%)	患者背景要因		症例数 (構成比%)
性別	男性	792 (47.5)	前治療薬剤*	なし	540 (32.4)
	女性	874 (52.5)		あり	1,126 (67.6)
	妊娠なし	874 (52.5)		ARB	970 (58.2)
	妊娠あり	0 (0.0)		Ca拮抗薬	85 (5.1)
年齢	65歳未満	591 (35.5)		ACE阻害薬	50 (3.0)
	65歳以上 75歳未満	526 (31.6)		利尿薬	0 (0.0)
	75歳以上 85歳未満	415 (24.9)		$\beta$ 遮断薬	4 (0.2)
	85歳以上 95歳未満	128 (7.7)		その他	41 (2.5)
	95歳以上	6 (0.4)			
	中央値 [最小~最大] 69 [18~102]				
投与対象	カンデサルタン製剤 (他社) からの切替え症例	723 (43.4)	患者カテゴリー*	若年 (50歳未満)	119 (7.1)
	他の高血圧症治療薬から本剤への切替え症例	156 (9.4)		中年	472 (28.3)
	他のARB剤から本剤への切替え症例	247 (14.8)		前期高齢者患者	526 (31.6)
	高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例	325 (19.5)		後期高齢者患者	549 (33.0)
	他の高血圧症治療薬と併用した症例	215 (12.9)		糖尿病患者	264 (15.8)
併用薬剤*	なし	251 (15.1)	1日投与量	2 mg	69 (4.1)
	あり	1,415 (84.9)		4 mg	579 (34.8)
	高血圧症治療薬	800 (48.0)		8 mg	936 (56.2)
	ARB	7 (0.4)		12 mg	75 (4.5)
	Ca拮抗薬	705 (42.3)		その他	7 (0.4)
	ACE阻害薬	13 (0.8)			
	利尿薬	60 (3.6)			
	$\beta$ 遮断薬	56 (3.4)			
	その他	89 (5.3)			

\* 内訳は重複集計

分であった。家庭血圧において、12週後の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数は投与前と比較し有意な低下が認められなかった。

#### ② 他の高血圧症治療薬から本剤への切替え症例

診察室血圧において、投与前および12週後の収縮期血圧はそれぞれ  $141.7 \pm 19.1$  mmHg,  $136.7 \pm 14.9$  mmHg であった。拡張期血圧は、それぞれ  $81.1 \pm 11.6$  mmHg,  $78.2 \pm 9.7$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $76.0 \pm 10.9$  回/分,  $74.0 \pm 9.9$  回/分であった。診察室血圧において、12週後の収縮期血圧および拡張期血圧は投与前と比較し有意な低下が認められたが、心拍数は有意な低下が認められなかった。

家庭血圧において、投与前および12週後の収縮期血圧はそれぞれ  $156.0 \pm 5.3$  mmHg,  $134.0 \pm 0.0$  mmHg であった。拡張期血圧は、それぞれ  $92.7 \pm 5.0$  mmHg,  $77.3 \pm 2.3$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $88.0 \pm 0.0$  回/分,  $77.3 \pm 4.2$  回/分であった。家庭血圧において、12週後の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数は投与前と比較し有意な低下が認められた。

#### ③ 他のARB剤から本剤への切替え症例

診察室血圧において、投与前および12週後の収縮期血圧はそれぞれ  $140.8 \pm 18.7$  mmHg,  $135.3 \pm 14.3$  mmHg であった。拡張期血圧は、それぞれ  $80.6 \pm 12.5$  mmHg,  $77.5 \pm 10.4$  mmHg であった。



表6 投与前血圧・心拍数一覧

		収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (回/分)
診察室血圧	カンデサルタン製剤 (他社) からの切替え症例	症例数 713 平均値 (標準偏差) 137.0 (14.4)	713 78.3 (10.3)	453 72.6 (10.8)
	他の高血圧症治療薬から本剤への切替え症例	症例数 152 平均値 (標準偏差) 141.7 (19.1)	152 81.1 (11.6)	100 76.0 (10.9)
	他のARB剤から本剤への切替え症例	症例数 242 平均値 (標準偏差) 140.8 (18.7)	242 80.6 (12.5)	164 73.1 (11.1)
	高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例	症例数 311 平均値 (標準偏差) 154.9 (16.4)	311 87.8 (10.8)	204 75.4 (11.8)
	他の高血圧症治療薬と併用した症例	症例数 210 平均値 (標準偏差) 154.7 (21.2)	210 86.1 (14.1)	154 77.3 (12.3)
家庭血圧	カンデサルタン製剤 (他社) からの切替え症例	症例数 39 平均値 (標準偏差) 136.3 (12.3)	39 79.0 ( 8.3)	30 69.4 ( 6.9)
	他の高血圧症治療薬から本剤への切替え症例	症例数 3 平均値 (標準偏差) 156.0 ( 5.3)	3 92.7 ( 5.0)	3 88.0 ( 0.0)
	他のARB剤から本剤への切替え症例	症例数 13 平均値 (標準偏差) 137.4 (11.7)	13 78.7 (10.9)	13 72.2 (10.5)
	高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例	症例数 20 平均値 (標準偏差) 152.5 (11.6)	20 90.6 ( 9.7)	15 79.1 (10.8)
	他の高血圧症治療薬と併用した症例	症例数 9 平均値 (標準偏差) 151.4 (19.9)	9 90.6 (15.1)	7 84.5 (14.8)

① カンデサルタン製剤 (他社) からの切替え症例

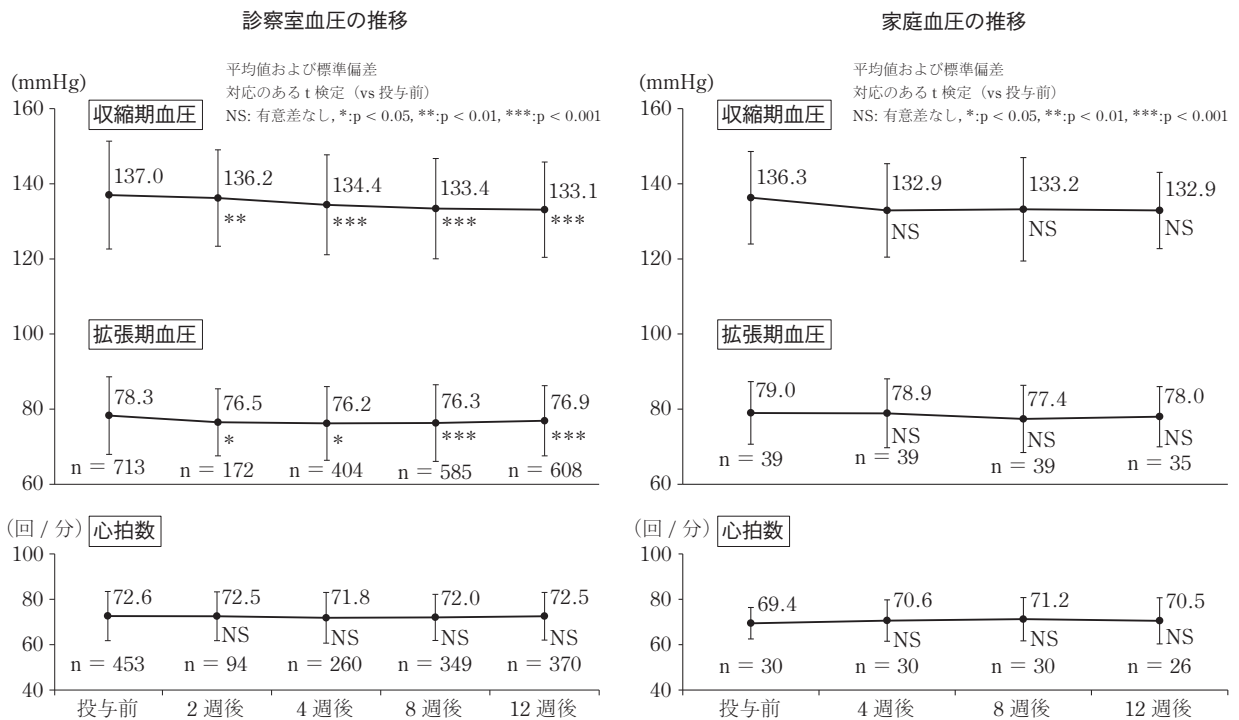
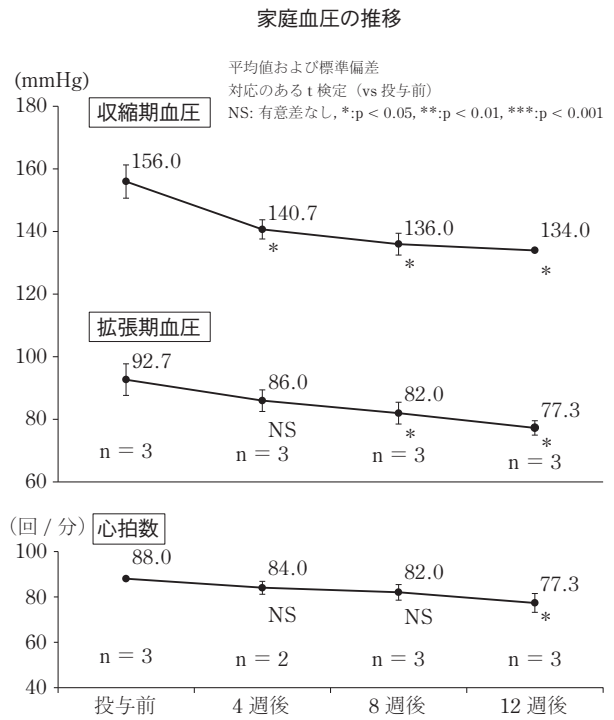
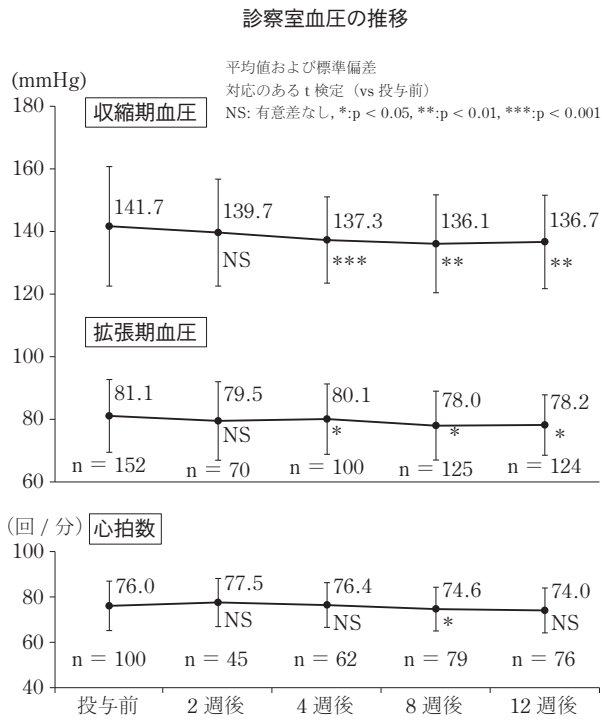


図2 血圧・心拍数の推移 (1)

② 他の高血圧症治療薬から本剤への切替え症例



③ 他の ARB 剤から本剤への切替え症例

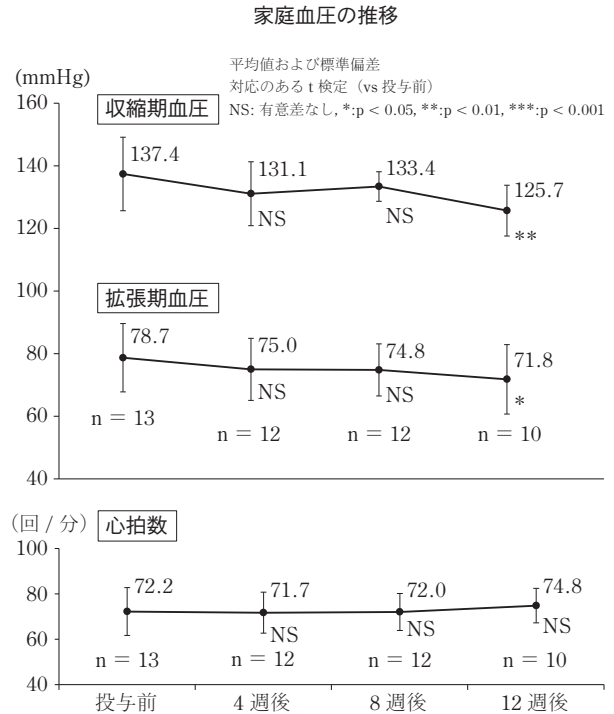
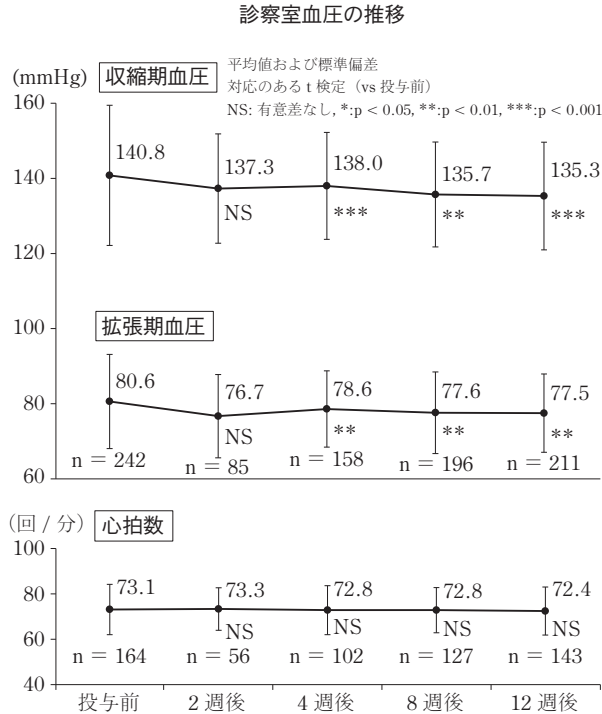
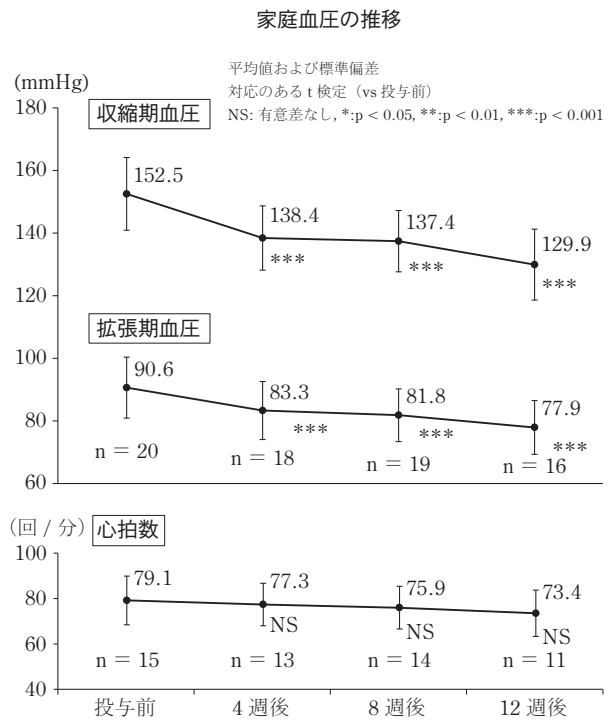
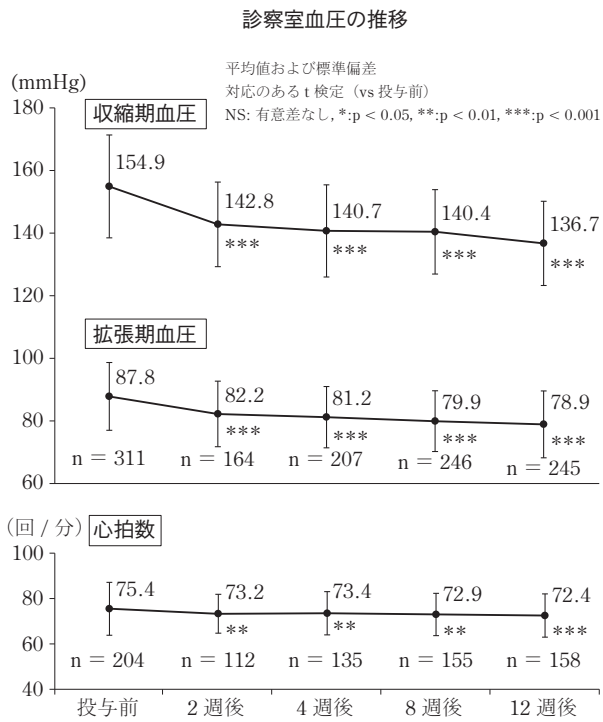


図2 血圧・心拍数の推移 (2)

④ 高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例



⑤ 他の高血圧症治療薬と併用した症例

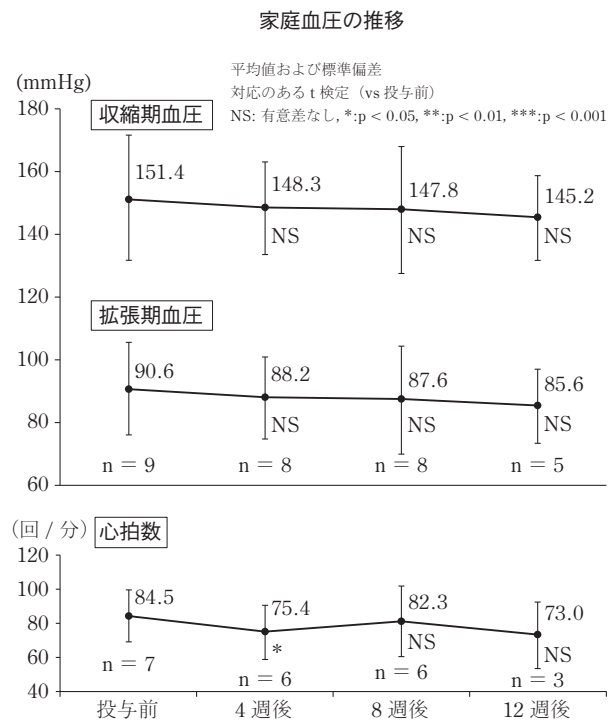
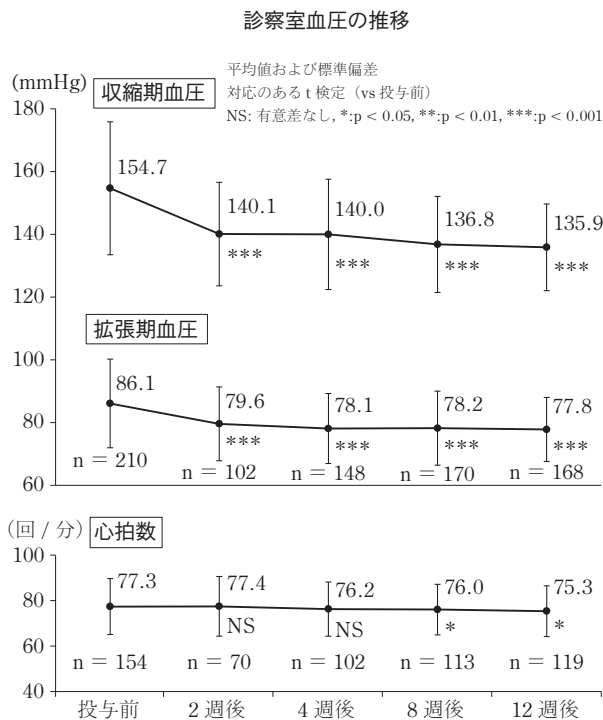


図 2 血圧・心拍数の推移 (3)

心拍数はそれぞれ  $73.1 \pm 11.1$  回/分,  $72.4 \pm 10.6$  回/分であった。診察室血圧において, 12 週後の収縮期血圧および拡張期血圧は投与前と比較し有意な低下が認められたが, 心拍数は有意な低下が認められなかった。

家庭血圧において, 投与前および12 週後の収縮期血圧はそれぞれ  $137.4 \pm 11.7$  mmHg,  $125.7 \pm 8.1$  mmHg であった。拡張期血圧は, それぞれ  $78.7 \pm 10.9$  mmHg,  $71.8 \pm 11.1$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $72.2 \pm 10.5$  回/分,  $74.8 \pm 7.6$  回/分であった。家庭血圧において, 12 週後の収縮期血圧および拡張期血圧は投与前と比較し有意な低下が認められたが, 心拍数は有意な低下が認められなかった。

#### ④ 高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例

診察室血圧において, 投与前および12 週後の収縮期血圧はそれぞれ  $154.9 \pm 16.4$  mmHg,  $136.7 \pm 13.5$  mmHg であった。拡張期血圧は, それぞれ  $87.8 \pm 10.8$  mmHg,  $78.9 \pm 10.7$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $75.4 \pm 11.8$  回/分,  $72.4 \pm 9.6$  回/分であった。診察室血圧において, 12 週後の収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数は投与前と比較し有意な低下が認められた。

家庭血圧において, 投与前および12 週後の収縮期血圧はそれぞれ  $152.5 \pm 11.6$  mmHg,  $129.9 \pm 11.3$  mmHg であった。拡張期血圧は, それぞれ  $90.6 \pm 9.7$  mmHg,  $77.9 \pm 8.6$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $79.1 \pm 10.8$  回/分,  $73.4 \pm 10.3$  回/分であった。家庭血圧において, 12 週後の収縮期血圧および拡張期血圧は投与前と比較し有意な低下が認められたが, 心拍数は有意な低下が認められなかった。

#### ⑤ 他の高血圧症治療薬と併用した症例

診察室血圧において, 投与前および12 週後の収縮期血圧はそれぞれ  $154.7 \pm 21.2$  mmHg,  $135.9 \pm 13.8$  mmHg であった。拡張期血圧は, それぞれ  $86.1 \pm 14.1$  mmHg,  $77.8 \pm 10.2$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $77.3 \pm 12.3$  回/分,  $75.3 \pm 11.2$  回/分であった。診察室血圧において, 12 週後の収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数は投与前と比較し有意な低下が認められた。

家庭血圧において, 投与前および12 週後の収縮

期血圧はそれぞれ  $151.4 \pm 19.9$  mmHg,  $145.2 \pm 13.8$  mmHg であった。拡張期血圧は, それぞれ  $90.6 \pm 15.1$  mmHg,  $85.6 \pm 11.9$  mmHg であった。心拍数はそれぞれ  $84.5 \pm 14.8$  回/分,  $73.0 \pm 19.7$  回/分であった。家庭血圧において, 12 週後の収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数は投与前と比較し有意な低下が認められなかった。

#### 3) ガイドラインの降圧目標に対する目標達成率

ガイドラインの降圧目標に対する患者カテゴリー毎の目標達成率を図3に示した。全症例における目標達成率は, 収縮期血圧が64.0%, 拡張期血圧が80.4%であった。糖尿病患者の目標達成率は, 収縮期血圧が30.1%, 拡張期血圧が54.6%と最も低かった。いずれのカテゴリーにおいても拡張期血圧の目標達成率と比較し収縮期血圧の目標達成率が低かった。

#### 4) 症例毎に医師が設定した目標値に対する目標達成率

症例毎に医師が設定した目標値に対する目標達成率を図4に示した。全症例における目標達成率は, 収縮期血圧が58.7%であり, 拡張期血圧が73.9%であった。若年(50歳未満)の目標達成率は収縮期血圧が47.7%, 拡張期血圧が49.5%と最も低かった。いずれのカテゴリーにおいても拡張期血圧の目標達成率と比較し収縮期血圧の目標達成率が低かった。

#### 4. カンデサルタン OD 錠「トーフ」の服薬感

カンデサルタン OD 錠「トーフ」の服薬感について, 12 週経過時または中止時に医師が患者さんに問診した結果を図5に示した。

OD 錠服用症例 549 例のうち, 問診して結果が得られたのは 445 例であった。そのうち, 「ほとんど水なしで服用した」症例は 60 例であり, 「飲みやすかった」と回答した症例は 59 例であった。服薬感の回答理由としては「口の中ですぐに崩れる」が最も多く 37 例, 次いで「味がよい」が 33 例であった。一方, 「飲みにくかった」と回答した症例は 1 例で, 回答理由は「舌の上でざらつく」であった。

### III. 考 察

本調査はカンデサルタン OD 錠/錠「トーフ」の使用実態の把握と合わせて安全性, 有効性を把握し, 医療関係者に適正使用情報を提供することを目

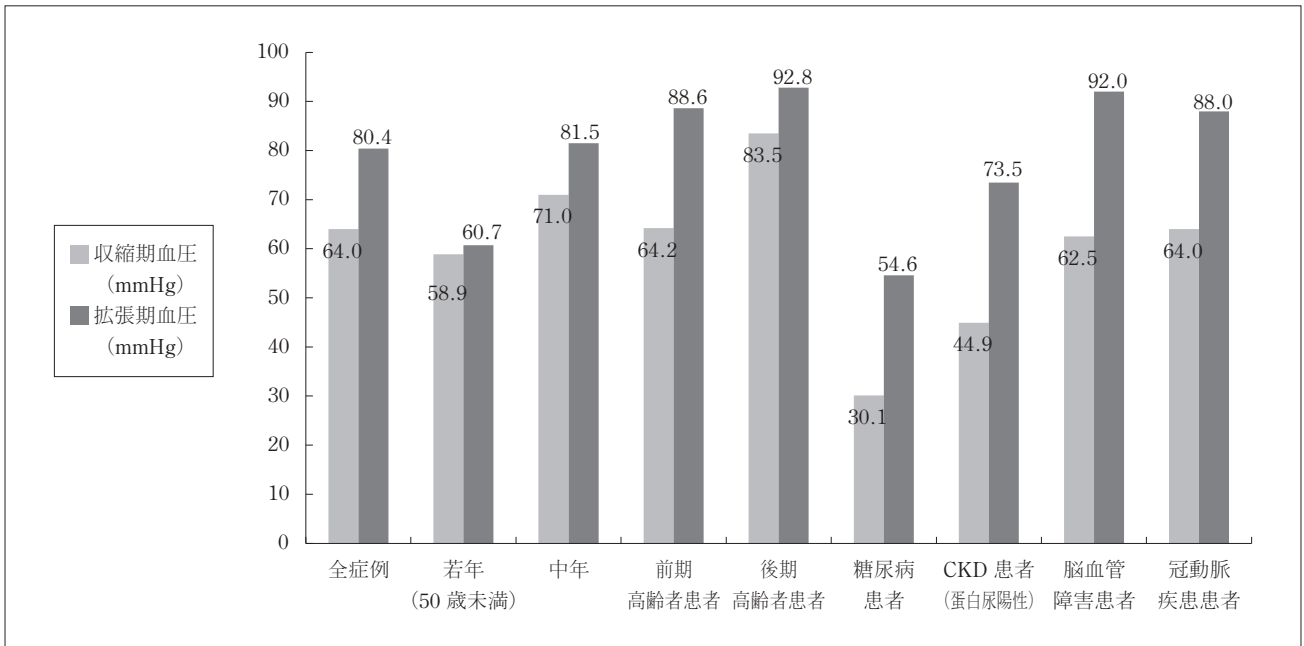


図3 ガイドラインの降圧目標に対する患者カテゴリー毎の目標達成率

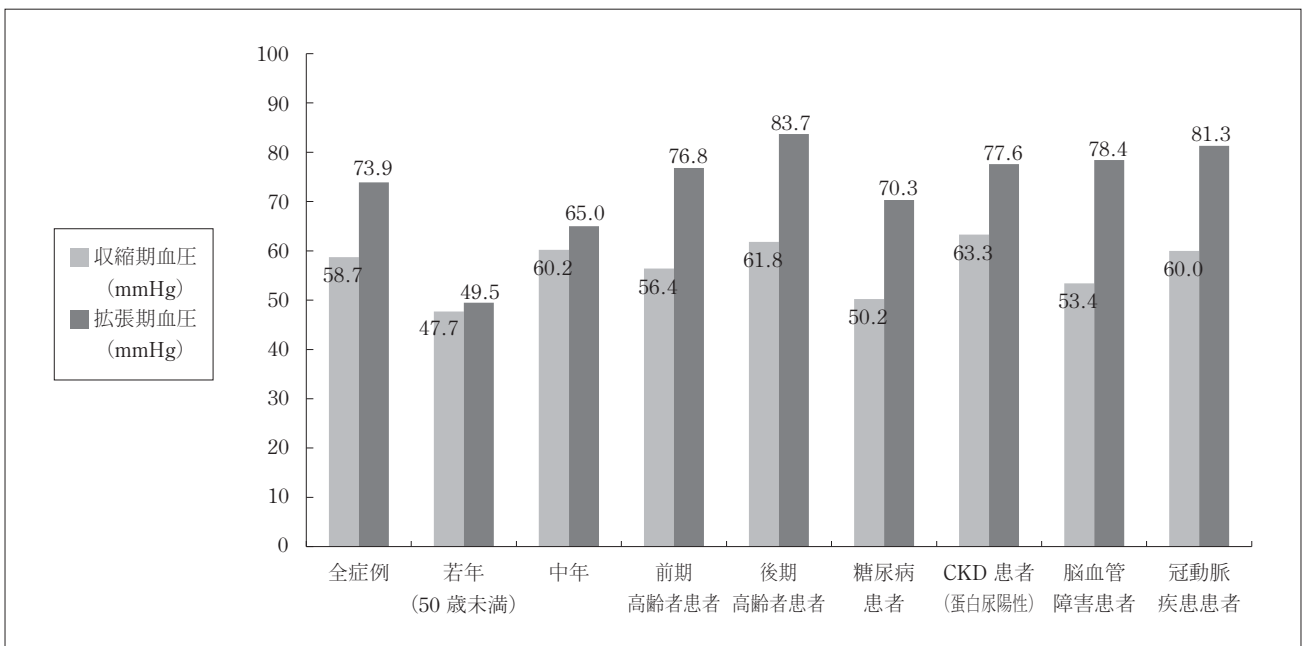


図4 医師設定目標値に対する患者カテゴリー毎の目標達成率

的に実施した。

本調査において、カンデサルタンOD錠/錠「トーワ」は、他社のカンデサルタン製剤からの切替え症例および切替え症例以外のいずれにおいても、臨床使用における安全性、有効性ともに特段の問題は認められなかった。

### 1. 安全性について

本剤の全投与例における副作用は、1,750例中14

例(0.80%)に認められ、他社のカンデサルタン製剤からの切替え症例における副作用は、764例中3例(0.39%)に認められた。

発現時期別副作用発現状況は、投与2週未満、2週以上4週未満、4週以上8週未満、8週以上12週未満、12週以上の区分に分類したが、投与2週未満に9例、2週以上4週未満に4例、4週以上8週未満に2例の副作用が発現していた。本調査にお

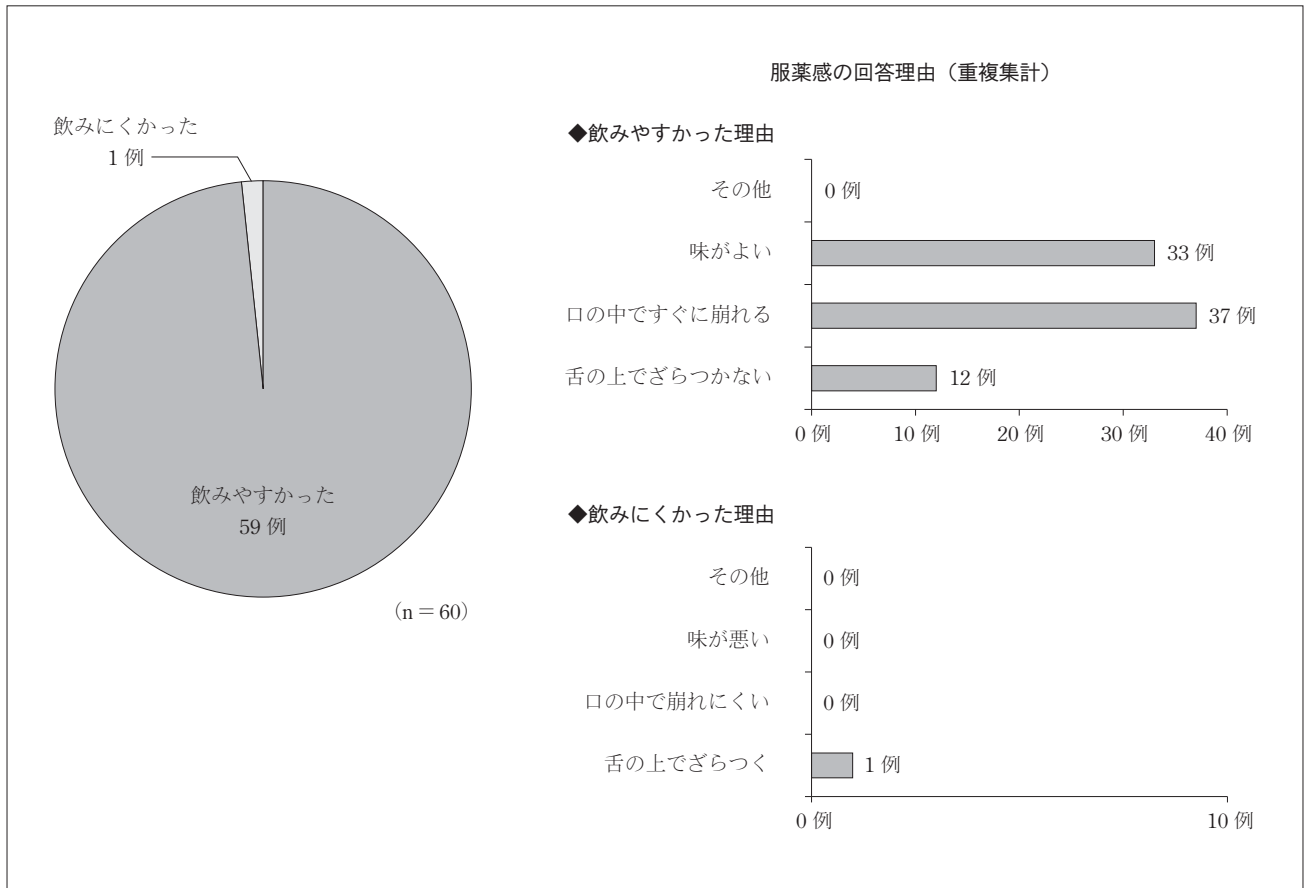


図5 カンデサルタンOD錠「トーワ」の服薬感

いて、副作用発現時期はすべて8週未満であり、特に投与初期に副作用発現に対して注意が必要と考えられる。

また、患者背景要因別の副作用発現状況は、医薬品副作用歴、ARBによる前治療、Ca拮抗薬による前治療の有無において有意差が認められた。しかし、カンデサルタン製剤は使用経験が多い薬剤であるが、本調査において報告された副作用症例数は14例(0.80%)と少なく、これら3つの患者背景要因と副作用発現との関連性については検討できなかった。

本調査における安全性解析対象症例1,750例の検討において、主なSOC別副作用の発現頻度とその内訳は、「神経系障害」が9例10件に認められ、頭痛、浮動性めまいであった。これらは本剤のもつ降圧作用により発現したと考えられる。RAD-ARの「降圧剤の使用成績調査のデータベース構築研究—最終報告—」によると、頭痛や浮動性めまいは使用開始直後に発現が多く、時間とともに減少する副作用とされ<sup>16)</sup>、本調査においても時間の減少とともに

副作用発現頻度が減少している。また、めまいの発現においてα遮断薬、Ca拮抗薬、利尿薬での相対リスクの増大が認められたという報告があり、高血圧症治療薬併用時、特に上記の薬剤と併用する場合および投与開始時には特に注意が必要だと考えられる。

重篤性について、14例中13例は非重篤な症例であった。重篤な副作用として、薬疹が1例で認められた。この症例は、回復した症例であり、使用上の注意から予測できる副作用であった。

また、使用上の注意から予測できない副作用は両眼球運動障害、冷汗、異常感、血圧上昇の4件であった。これらの副作用のうち冷汗、異常感はこれまでに報告されているカンデサルタン製剤の製造販売後調査<sup>1)</sup>において報告されている副作用であった。また、両眼球運動障害を発現した症例について、「眼の輻輳障害」と報告され、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と医師が判断した症例であった。本症例は、発現後も本剤の投与を継続し回復した症例であった。

血圧上昇については、カンデサルタンを含む配合剤から本剤のみへの切替え症例であり、切替え前と比較して降圧効果が不十分であったあるいはその他の患者要因との関連性が考えられる。

以上の内容は、これまでに報告されているカンデサルタン製剤の使用成績調査結果<sup>117)</sup>と比べて副作用発現状況および発現傾向が著しく異なるものではなく、新たな対応が必要となる特段の問題は認められなかった。

## 2. 有効性について

他社のカンデサルタン製剤からの切替え症例では、投与前と比較して、診察室血圧において12週後の収縮期血圧および拡張期血圧の有意な低下が認められたが、心拍数は有意差が認められなかった。

他の高血圧症治療薬から本剤への切替え症例では、投与前と比較して、診察室血圧において12週後の収縮期血圧および拡張期血圧の有意な低下が認められたが、心拍数は有意差が認められなかった。

他のARBから本剤への切替え症例では、投与前と比較して、診察室血圧において12週後の収縮期血圧および拡張期血圧の有意な低下が認められたが、心拍数は有意差が認められなかった。これらの結果から、他社のカンデサルタン製剤および他のARBを含め高血圧症治療薬から本剤への切替え症例は、切替え後も良好にコントロールされているものと推測される。

高血圧症の治療を始めるにあたり本剤を使用した症例では、投与前と比較して、診察室血圧において12週後の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数の有意な低下が認められた。

他の高血圧症治療薬と併用した症例では、投与前と比較して、診察室血圧において12週後の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数の有意な低下が認められた。

以上のこれら投与対象区分の結果より、投与対象患者においては良好に血圧がコントロールされていると推測され、心拍数の推移は臨床的には大きな変化ではなかった。これらの結果より、本剤は心臓に負荷をかけることなく、血圧を低下させる薬剤であることが本調査においても確認できたと考える。

以上の結果を、これまでに報告されているカンデサルタン製剤の使用成績調査<sup>117)</sup>の結果と比較したが、有効性評価方法や患者背景の違い等により、有

効性における比較・検討はできなかった。

本調査では臨床現場での使用実態を把握するため、患者カテゴリー毎にガイドラインの降圧目標および医師設定目標値に対する目標達成率を算出した。ガイドラインの降圧目標に対する目標達成率と比較し、医師設定目標値に対する目標達成率の方が低く、医師設定の降圧目標がガイドラインの降圧目標より厳しく設定されていたためであり、臨床現場ではより厳格な血圧コントロールを図っていることがうかがえる。

収縮期血圧と拡張期血圧の目標達成率を比較すると、すべてのカテゴリーにおいて収縮期血圧の達成率が低い。特に心血管病リスクが高い糖尿病、蛋白尿陽性のCKDの患者は、ガイドラインにおいて降圧目標が厳しく設定されているが、収縮期血圧の目標達成率が特に低く、収縮期血圧は血圧指標の中では心血管病リスクをより強く予測できるとされており<sup>18)19)</sup>、降圧目標に対しては特に収縮期血圧に注意を払う必要があると考えられる。

また、各患者カテゴリー毎に医師設定目標値を比較したところ、カテゴリー間で目標値の差は認められないことから、患者背景に関らず一律に目標設定を行っていることがうかがえた。

先に述べたとおり、JSH2014では、診察室血圧と家庭血圧の間に差がある場合、家庭血圧による診断を優先する方針が記載されたため、本調査においても家庭血圧の推移について検討することとした<sup>7)</sup>。診察室血圧の測定結果を記載いただいた症例数と比較し、家庭血圧の測定結果を調査票に貼付いただいた症例数は少なく、それぞれの測定結果を比較することは不適切だと考え、比較・検討は行っていない。診察室血圧の測定結果と家庭血圧の測定結果に違いが見られたが、血圧は本来、短期間に大きく変動するものであり、これらの差は当然のことだと考える。また家庭血圧の測定結果を調査票に貼付した症例が少なかったことは、医療現場では家庭血圧の測定結果の確認があまり行われていない可能性が示唆される。家庭血圧の測定は、患者の治療継続率を改善するとともに、高血圧症治療薬による過剰な降圧、あるいは不十分な降圧を評価するのに役立つ、ことに服薬前の測定は、薬効の持続時間の評価に有用である<sup>7)</sup>。また、家庭血圧は測定血圧の平均値の再現性の高さにより、診察室血圧より生命予後

の優れた因子であると報告されている<sup>20)21)</sup>ことから、家庭血圧の測定・指導が高血圧症治療において大きな役割を果たすと考えられ、家庭血圧の測定・指導が強く勧められる。

### 3. カンデサルタン OD錠「トーワ」の服薬感について

カンデサルタンシレキセチルは、先発医薬品には錠剤のみであったのに対し、本剤は錠剤だけでなくOD錠も開発し販売した医薬品である。このOD錠は*RACTAB*®技術を採用した東和薬品株式会社独自のOD錠である。従来のOD錠では、崩壊性があるものの欠けやすく扱いにくいものであったのに対し、*RACTAB*®製剤は崩壊性かつ崩壊性とは相反する性質である硬度を両立させ、患者の服薬感、医療従事者の利便性の向上が図られる製剤である。また、本調査では、*RACTAB*®製剤の評価を確認するとともに、服薬感はコンプライアンスに大きく関わるため、使用実態下での服薬感の調査項目を設定した。OD錠服用症例549例のうち、問診して結果が得られた445例について、「ほとんど水なしで服用した」症例は60例であり、大多数が「水と服用した」と回答している。これは、本調査の対象症例では併用薬剤を服用している症例が多いためだと考えられる。「ほとんど水なしで服用した」症例のうち、「飲みやすかった」と回答した症例は59例であり、回答理由は「口の中ですぐに崩れる」が37例、「味がよい」が33例、「舌の上でざらつかない」が12例であった。これらの回答理由により、カンデサルタンOD錠「トーワ」の特徴である清涼感のある甘み、口腔内での迅速な崩壊性のある製剤であることが本調査においても確認することができた。患者背景からも判るように、本調査での年齢の中央値は69歳であり、65歳以上の割合は63.9%であった。高齢社会を迎えるにあたり、薬物治療において、服用薬剤が多くなる傾向にあり、服用のしやすさに対する関心は増している。また服用のしやすさは大きさにも左右され、直径7mmから9mmが適当と感じる患者が多く、10mmを超えると大きく感じるという意見が多い<sup>22)</sup>。本剤は5.5mmから9.5mmの錠剤であり、大きさや*RACTAB*®製剤の特徴による服用のしやすさからコンプライアンス向上、治療結果の向上につながるのではないかと考える。

## IV. ま と め

カンデサルタンOD錠/錠「トーワ」は、先発医薬品との生物学的同等性等を確認し、錠剤は2014年12月、OD錠は2015年6月に発売している。発売後に実施した約1,700例の本調査結果においても、安全性および有効性の面で新たな対応が必要となる問題点はなく有用であることが確認できた。

本調査結果が国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献することができれば幸甚である。

## 利 益 相 反

本調査は、東和薬品株式会社が、調査票記入に伴う報酬の支払、実施計画書立案、データ収集と統計解析を実施した。医学アドバイザーの滋慶医療科学大学院大学学長、大阪大学名誉教授武田裕先生には、東和薬品株式会社からの委託に基づき、本調査全般に関して臨床の立場からの指導、助言を頂いた。打越 舞、逢坂幸祐、林 訓子、疋田夏子、長谷川寿一は、東和薬品株式会社の社員である。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、カンデサルタンOD錠/錠「トーワ」製造販売後調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

## 引 用 文 献

- 1) プロプレス®錠2・4・8・12医薬品インタビューフォーム(第9版、武田薬品工業株式会社)
- 2) カンデサルタン錠2mg/4mg/8mg/12mg「トーワ」カンデサルタンOD錠2mg/4mg/8mg/12mg「トーワ」医薬品インタビューフォーム(第3版、東和薬品株式会社)
- 3) 内閣府：平成28年版 高齢社会白書。 [http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/28pdf\\_index.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/28pdf_index.html)
- 4) 厚生労働省：平成22年国民健康・栄養調査報告，2012。 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h22-houkoku.html>
- 5) 三浦克之(研究代表者)：厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA 2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究。平成24年度総括・分担研究報告書，2013。
- 6) Miura K, Nagai M, Ohkubo T: Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J* **77**: 2226-31, 2013.
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014。ライフサイエンス出版，2014。



- 8) 厚生労働省：平成25年度国民医療費の概況。 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/13/dl/data.pdf>
- 9) 厚生労働省：「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html>
- 10) 東和薬品株式会社信頼性保証本部安全管理部：アムロジピンOD錠「トーワ」/錠「トーワ」の使用成績調査の結果—安全性・有効性・OD錠「トーワ」の服薬感—。 *医学と薬学* **65** : 243-59, 2011.
- 11) 福井真理, 他：アトルバスタチン錠「トーワ」の製造販売後調査の結果。 *医学と薬学* **70** : 79-100, 2013.
- 12) 林 訓子, 他：ピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」製造販売後調査の結果。 *診療と新薬* **52** : 769-84, 2015.
- 13) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成16年12月20日厚生労働省令第171号)
- 14) 医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて：平成17年10月27日, 薬食審査発第1027001号.
- 15) 医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約 (平成23年2月10日官報, 公正取引委員会・消費者庁告示第1号)
- 16) くすりの適正使用協議会 薬剤疫学部会：降圧剤の使用成績調査のデータベース構築研究—最終報告—。 2003.
- 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：プロプレス錠2・4・8・12mg再審査報告書 (平成21年10月7日)
- 18) Miura K, et al; Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group: Four Blood Pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* **119**: 1892-8, 2009.
- 19) Lawes CM, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaborator: Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region; a pooled analysis. *Hypertension* **42**: 69-75, 2003.
- 20) Ohkubo T, et al: Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* **16**: 971-5, 1998.
- 21) Sega R, et al: Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation* **111**: 1777-83, 2005.
- 22) 名取伸行, 他：内服薬の服用性と望まれる投与剤形に関する調査：患者を含めた職種間の比較。 *医療薬学* **34** : 289-96, 2008.