

ミカトリオ配合錠 に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

ミカトリオ配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|---------------------|--------|--------------------------------|
| 販売名 | ミカトリオ配合錠 | 有効成分 | テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/ヒドロクロロチアジド |
| 製造販売業者 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | 薬効分類 | 872149 |
| 提出年月 | | 令和元年9月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|---------------------------------------|----|----------------------|----|----------------------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 血管浮腫 | 3 | 悪性腫瘍 | 19 | 腎機能障害患者 | 20 |
| 高カリウム血症 | 3 | | | 高齢者（75歳以上） | 21 |
| 低ナトリウム血症 | 4 | | | | |
| 腎機能障害 | 5 | | | | |
| ショック、失神、意識消失 | 6 | | | | |
| 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 | 7 | | | | |
| 低血糖 | 8 | | | | |
| アナフィラキシー | 8 | | | | |
| 再生不良性貧血、溶血性貧血 | 10 | | | | |
| 間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症 | 11 | | | | |
| 横紋筋融解症 | 12 | | | | |
| 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 | 13 | | | | |
| 房室ブロック | 14 | | | | |
| 急性近視、閉塞隅角緑内障 | 15 | | | | |
| 壊死性血管炎 | 16 | | | | |
| 全身性エリテマトーデスの悪化 | 17 | | | | |
| 妊娠中の薬物曝露による胎児の障害 | 18 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下での長期投与時の有効性 | | | | | 21 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|--------------------------------------|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 22 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | 22 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | 24 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|-------------------------------------------------------|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 25 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材（ミカトリオ配合錠ご使用にあたってのお願い）の作成と提供 | 25 |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和元年 9月 10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都品川区大崎二丁目1番1号

氏名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

代表取締役社長 青野 吉晃

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| 承認年月日 | 2016年9月28日 | 薬効分類 | 872149 |
| 再審査期間 | 4年 | 承認番号 | 22800AMX00676000 |
| 国際誕生日 | 2016年9月28日 | | |
| 販売名 | ミカトリオ配合錠 | | |
| 有効成分 | テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/ヒドロクロロチアジド | | |
| 含量及び剤型 | 1錠中 テルミサルタン 80mg アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして5mg） ヒドロクロロチアジド 12.5mg | | |
| 用法及び用量 | 成人には1日1回1錠（テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/5mg/12.5mg）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。 | | |
| 効能又は効果 | 高血圧症 | | |
| 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 | | | |

変更の履歴

前回提出日

2019年06月19日

変更内容の概要：

併用禁忌の薬剤が追加となったため、一部記載変更。

変更理由：

2019年7月8日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部／第二部 事務連絡において、併用禁忌の薬剤が追加になったため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| | |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク | |
| 血管浮腫 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験では、血管浮腫の有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の1つであるテルミサルタンの国内の製造販売後及び海外の臨床試験及び製造販売後で重篤を含む血管浮腫の報告がある。</p> <p>ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された、特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において、血管浮腫の副作用は、特別調査（長期使用に関する調査）で1例1件（0.02% [1/5933例]）、特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で1例1件（0.005% [1/20443例]）であった。</p> <p>以上のことから、血管浮腫を重要な特定されたリスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| 高カリウム血症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験では、高カリウム血症の有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の1つであるテルミサルタンの国内の製造販売後及び海外の臨床試験及び製造販売後で重篤を含む高カリウム血症の報告がある。</p> <p>ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された、特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において、高カリウム血症関連の副作用は、特別調査（長期使用に関する調査）で8例8件（0.1% [8/5933例]）、特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で39例39件（0.2% [39/20443例]）であった。</p> <p>以上のことから、高カリウム血症を重要な特定されたリスクとした。</p> |

| | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「併用注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向けの資材（ミカトリオ配合錠ご使用にあたってのお願い）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>低ナトリウム血症</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験では、低ナトリウム血症の有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の1つであるテルミサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤とヒドロクロチアジドの配合剤で低ナトリウム血症の重篤な副作用症例が報告されている。</p> <p>ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された、特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において、低ナトリウム血症の副作用は、特別調査（長期使用に関する調査）で1例1件（0.02% [1/5933例]）、特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）では認められなかった。</p> <p>以上のことから、低ナトリウム血症を重要な特定されたリスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

腎機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験において、軽度で非重篤の血中クレアチニン増加，血中尿素窒素増加が本剤群で各2件，計2例（0.9% [2/217例]）に認められた。

本剤の有効成分の一つであるテルミサルタンにおける，心血管リスクの高い患者を対象とした海外 ONTARGET 試験において，主要腎評価項目である「透析の導入」，「血清クレアチニンの2倍以上の上昇」，「死亡」の複合評価項目の発現割合が，テルミサルタンとラミプリル併用群で14.5%（1233/8502例），ラミプリル単独群で13.4%（1150/8576例）であり，併用群で有意に高かった（HR 1.09, 95% CI 1.01-1.18, p=0.037）。

ミカルデイス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，腎機能障害関連の副作用は，特別調査（長期使用に関する調査）で32例38件（0.5% [32/5933例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で87例90件（0.4% [87/20443例]）であった。

腎臓において電解質や血圧の調節を行っているレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系において，テルミサルタンがAT₂受容体を阻害することで，腎機能障害が発現する可能性があると考えられる。

以上のことから，腎機能障害を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「併用注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。

1. 医療従事者向けの資材（ミカトリオ配合錠ご使用にあたってのお願い）の作成と提供

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

ショック, 失神, 意識消失

重要な特定されたリスクとした理由:

本剤の国内臨床試験では, ショック, 失神の有害事象は認められなかったが, 軽度で非重篤の意識消失が本剤群で0.5% (1/217例) に認められた。

本剤の有効成分の1つであるテルミサルタンの国内の製造販売後及び海外の臨床試験及び製造販売後で重篤を含むショック, 失神, 意識消失の報告がある。

ミカルデイス®錠 (テルミサルタン) の再審査期間中に実施された, 特別調査 (長期使用に関する調査) 及び特定使用成績調査 (長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査) において, 「ショック」はいずれの調査でも認められなかった。「失神」は, 特別調査 (長期使用に関する調査) で3例3件 (0.05% [3/5933例]), 特定使用成績調査 (長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査) で1例1件 (0.005% [1/20443例]) であった。「意識消失」は, 特別調査 (長期使用に関する調査) で認められず, 特定使用成績調査 (長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査) で3例3件 (0.01% [3/20443例]) であった。

以上のことから, ショック, 失神, 意識消失を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。

3. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

【選択理由】

当該情報に関して, 製造販売後使用実態下での情報を入手し, 必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し, 注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について, 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促すため。

劇症肝炎，肝機能障害，黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では，肝機能障害関連の有害事象（肝機能障害，アルコール性肝疾患， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）が各1例計3例（1.4% [3/217例]）に認められたが，劇症肝炎，黄疸は認められなかった。

劇症肝炎は，本剤の有効成分の1つであるアムロジピンの重大な副作用の項に記載がある。また，本剤の有効成分の1つであるテルミサルタンの国内の製造販売後及び海外の製造販売後で重篤を含む肝機能障害，黄疸の報告がある。

ミカルデイス[®]錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，肝機能障害関連の副作用は，特別調査（長期使用に関する調査）で55例66件（0.9% [55/5933例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で47例50件（0.2% [47/20443例]）であった。「劇症肝炎」はいずれの調査でも認められず，「黄疸」は特別調査（長期使用に関する調査）で認められず，特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で1例1件（0.005% [1/20443例]）であった。

以上のことから，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

4. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では、低血糖関連事象の有害事象は認められなかった。テルミサルタンにおける、6週間以上の治療を行った海外プラセボ対照 35 試験の併合解析の結果、低血糖の発現割合は、テルミサルタン群で 1.3% (94/7010 例)、プラセボ群で 0.7% (9/1365 例) であり、テルミサルタン群で有意に高かった (p=0.037)。低血糖を発現したすべての患者は糖尿病を合併していた。

ミカルディス®錠 (テルミサルタン) の再審査期間中に実施された、特別調査 (長期使用に関する調査) 及び特定使用成績調査 (長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査) において、低血糖関連の副作用は、特別調査 (長期使用に関する調査) においては認められず、特定使用成績調査 (長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査) において 4 例 4 件 (0.02% [4/20443 例]) であった。また、4 例のうち糖尿病を合併した症例は 2 例であった。以上のことから、低血糖を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
5. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では、アナフィラキシーの有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の 1 つであるテルミサルタンの海外の臨床試験及び製造販売後で重篤を含むアナフィラキシーの報告があり、またヒドロクロロチアジドの重大な副作用の項にアナフィラキシーが記載されている。

ミカルディス®錠 (テルミサルタン) の再審査期間中に実施された、特別調査 (長期使用に関する調査) 及び特定使用成績調査 (長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査) において、アナフィラキシーの副作用は、いずれの調査でも認められなかった。

以上のことから、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
6. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

再生不良性貧血，溶血性貧血

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では，再生不良性貧血，溶血性貧血の有害事象は認められなかった。しかしながら，本剤の有効成分の1つであるヒドロクロロチアジドの重大な副作用の項に再生不良性貧血，溶血性貧血が記載されている。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，再生不良性貧血の副作用は，特別調査（長期使用に関する調査）で1例1件（0.02% [1/5933 例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で1例1件（0.005% [1/20443 例]）であった。「溶血性貧血」はいずれの調査でも認められなかった。

以上のことから，再生不良性貧血，溶血性貧血を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

7. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

間質性肺炎，肺水腫，肺臓炎を含む呼吸窮迫症

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では，間質性肺炎，肺水腫，肺臓炎を含む呼吸窮迫症の有害事象は認められなかった。しかしながら，本剤の有効成分の1つであるテルミサルタンの国内製造販売後で間質性肺炎の報告があること，また，ヒドロクロチアジドの重大な副作用の項に間質性肺炎，肺水腫が記載されていること，さらにテルミサルタンの国内の製造販売後で重篤な肺臓炎を含む呼吸窮迫症の報告がある。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，間質性肺疾患の副作用は，特別調査（長期使用に関する調査）で1例1件（0.02% [1/5933例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で4例4件（0.02% [4/20443例]）であった。「肺水腫」は，特別調査（長期使用に関する調査）では認められず，特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で1例1件（0.005% [1/20443例]）であった。「肺臓炎」は，いずれの調査でも認められなかった。「呼吸窮迫」は特別調査（長期使用に関する調査）で1例1件（0.02% [1/5933例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）では認められなかった。

以上のことから，間質性肺炎，肺水腫，肺臓炎を含む呼吸窮迫症を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

8. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では横紋筋融解症は認められなかった。しかしながら，本剤の有効成分の 1 つであるテルミサルタンの国内の製造販売後に重篤な横紋筋融解症の報告があること，また，他のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤で横紋筋融解症の報告がある。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，横紋筋融解症の副作用発現割合は，特別調査（長期使用に関する調査）において 1 例 1 件（0.02% [1/5933 例]）で，特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で 1 例 1 件（0.005% [1/20443 例]）であった。

横紋筋融解症はテルミサルタン及び類薬でも報告されていることから，横紋筋融解症を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 9. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

無顆粒球症，白血球減少，血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では，無顆粒球症，白血球減少，血小板減少の有害事象は認められなかった。しかしながら，本剤の有効成分の1つであるアムロジピンの重大な副作用の項に無顆粒球症，白血球減少，血小板減少が記載されている。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，無顆粒球症の副作用は，いずれの調査でも認められなかった。「白血球減少」関連の副作用は，特別調査（長期使用に関する調査）で2例2件（0.03% [2/5933例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で1例1件（0.005% [1/20443例]）であった。「血小板減少」関連の副作用は，特別調査（長期使用に関する調査）で7例7件（0.1% [7/5933例]），特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）で3例3件（0.01% [3/20443例]）であった。

以上のことから，無顆粒球症，白血球減少，血小板減少を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

10. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

房室ブロック

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では、房室ブロックの有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の1つであるアムロジピンの重大な副作用の項に房室ブロックが記載されている。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された、特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において、房室ブロックの副作用は、いずれの調査でも認められなかった。

以上のことから、房室ブロックを重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

11. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

急性近視，閉塞隅角緑内障

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では，急性近視，閉塞隅角緑内障の有害事象は認められなかった。しかしながら，本剤の有効成分の1つである有効成分の1つであるヒドロクロロチアジドの重大な副作用の項に急性近視，閉塞隅角緑内障が記載されている。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された，特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において，急性近視及び閉塞隅角緑内障の副作用は，いずれの調査でも認められなかった。

以上のことから，急性近視，閉塞隅角緑内障を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

12. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して，製造販売後使用実態下での情報を入手し，必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し，注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

壊死性血管炎

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では、壊死性血管炎の有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の1つであるヒドロクロロチアジドの重大な副作用の項に壊死性血管炎が記載されている。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された、特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において、壊死性血管炎の副作用は、いずれの調査でも認められなかった。

以上のことから、壊死性血管炎を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

13. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

全身性エリテマトーデスの悪化

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では、全身性エリテマトーデスの悪化の有害事象は認められなかった。しかしながら、本剤の有効成分の1つであるヒドロクロチアジドの重大な副作用の項に全身性エリテマトーデスの悪化が記載されている。

ミカルディス®錠（テルミサルタン）の再審査期間中に実施された、特別調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査）において、全身性エリテマトーデス関連の副作用は、いずれの調査でも認められなかった。

以上のことから、全身性エリテマトーデスの悪化を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

14. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

妊娠中の薬物曝露による胎児の障害

重要な特定されたリスクとした理由：

レニンアンジオテンシン系阻害薬は、子宮の血流量を低下させ、胎盤を通して直接胎児に影響を与える。胎児の低血圧は、腎血流量を低下させ、結果的にGFRが低下する。通常であればアンジオテンシン II による輸出細動脈の収縮により GFR は維持されるが、レニンアンジオテンシン系阻害薬投与下では、GFR が低下し、腎不全に至る。羊水は主に胎児の尿などからなるため、胎児の尿量減少は羊水過少症を招き、四肢拘縮、頭蓋顔面の変形（ポッター顔貌）、肺の低形成、子宮内発育遅延などを引き起こす。

国内臨床試験では妊娠している女性は除外基準となっており、本剤の使用経験はないが、レニンアンジオテンシン系阻害薬における妊娠中の薬物曝露による胎児の障害は同じ作用機序をもつ薬剤に共通するリスクであることから重要な特定されたリスクと判断した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び製造販売後使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の国内臨床試験では悪性腫瘍は認められなかった。

テルミサルタンにおける心血管リスクの高い患者を対象とした海外 ONTARGET 試験において、その発現割合は、ラミプリル単独群で 8.6% (735/8576 例)、テルミサルタンとラミプリル併用群で 9.7 % (824/8502 例) であり、テルミサルタンとラミプリル併用群がラミプリル単独群よりも高いハザード比を示した (Hazard ratio 1.14, 95% CI 1.03-1.26)。

ARB における 5 試験のメタアナリシスにおいて、新規の悪性腫瘍の発現割合はコントロール群 6.0% (1602/26575 例)、ARB 群 7.2% (2510/35015 例) であった (RR 1.08, 95% CI 1.01-1.15; p=0.016) [Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet Oncol 2010; 11:627-636.]。

これまでに、テルミサルタンの悪性腫瘍に対するリスクを裏付ける明確なエビデンスは無いが、上記の報告を踏まえて、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

該当なし

重要な不足情報

腎機能障害患者

重要な不足情報とした理由：

本剤の国内臨床試験では、「腎機能障害患者」に関して下記の患者を除外基準としていた。

- ・以下の臨床検査項目、数値により定義される腎機能障害の患者
 - － Visit 1aの血清クレアチニンが3.0 mg/dL以上
- ・無尿の患者又は血液透析中の患者
- ・急性腎不全の患者

以上、腎機能障害患者での使用経験は少ないこと、また、腎機能障害患者に対し、本剤が腎機能を悪化させるおそれがあることから、「腎機能障害患者」を重要な不足情報として設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

15. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「併用注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向けの資材（ミカトリオ配合錠ご使用にあたってのお願い）の作成と提供

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

| | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 高齢者（75歳以上） | |
| | <p>重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験で75歳以上の高齢者は安全解析対象症例で4例であった。75歳以上の高齢者の例数は限られており、使用経験が少ないこと、また、一般的に高齢者では生理機能が低下しており、過度の降圧により脳梗塞等の有害事象の発現割合が増加する可能性があることから、「高齢者（75歳以上）」を重要な不足情報として設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 16. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【選択理由】 当該情報に関して、製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 添付文書の記載内容について、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 使用実態下での長期投与時の有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由： 長期使用における有効性に関する情報と有効性に影響を及ぼすと考えられる因子についての情報を収集するため。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）</p> |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照</p> |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用の自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：血管浮腫，高カリウム血症，低ナトリウム血症，腎機能障害，ショック／失神／意識消失，劇症肝炎／肝機能障害／黄疸，低血糖，アナフィラキシー，再生不良性貧血／溶血性貧血，間質性肺炎／肺水腫／肺臓炎を含む呼吸窮迫症，横紋筋融解症，無顆粒球症／白血球減少／血小板減少，房室ブロック，急性近視／閉塞隅角緑内障，壊死性血管炎，全身性エリテマトーデスの悪化 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍 重要な不足情報：腎機能障害患者，高齢者（75歳以上）</p> <p>【目的】 使用実態下での長期使用に関する安全性，有効性及び適正使用状況に関する情報の収集と適正使用情報の把握を主な目的とする。</p> <p>【実施計画案】 目標症例数：500例（安全性解析対象症例） 調査方式：連続調査方式 登録期間：1年間 観察期間：本剤の投与開始日から52週間</p> <p>【実施計画の根拠】 500例52週間投与の観察により，注目する副作用である低血圧，起立性低血圧，血中クレアチニン上昇，血中尿素増加，脂質異常症は，日本人を対象とした臨床試験において発現割合が0.7%であった。本調査の目標症例数において，これら副作用の真の発現割合が，臨床試験の発現割合と同等であれば，95%信頼区間の下限から推定し，少なくとも1例の副作用を収集できることから調査予定例数を設定した。 本剤の500例（安全性解析対象症例）の特定使用成績調査では，75歳以上125例程度，腎機能障害患者30例程度の収集が予測される。</p> <p>【観察項目】 本剤投与直前 of 高血圧治療薬の服薬状況，本剤の投与開始時の人口統計学的特性，血圧値，合併症，併用薬，投与開始後の本剤の投与状況，臨床検査値，血圧値，併用薬，有害事象等。</p> |

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・本調査の目的は、使用実態下での長期使用に関する安全性、有効性に関する情報の収集と適正使用情報の把握であるため、登録症例のデータ固定が完了した時点で、最終報告書を作成する。
- ・安全性情報及び適正使用状況について包括的に検討するため、安全性定期報告時。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書を見直す。

- ・1.1 安全性検討事項全項目の安全性について、発現時期やリスク因子が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|----------------------|----------------------------------------------------------|
| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | |
| | 2.医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（長期使用に関する調査）」を参照。 |

4. リスク最小化計画の概要

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起を行う。なお、本剤が第一選択薬として用いられないよう、また＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を遵守し適正使用を推進するため、本剤の有効成分や使用方法について医療情報担当者が医療従事者に周知徹底する。 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材（ミカトリオ配合錠ご使用にあたってのお願い）の作成と提供 | |
| | <p>【目的】添付文書に記載された【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【使用上の注意】の特に腎障害患者における適正使用の遵守を促進するため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時に医療情報担当者が医療従事者に配布，説明する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時点において，製造販売後に得られた適正使用情報に基づき，検討する。この結果から，リスク最小化策の更なる措置が必要と判断される場合，又は新たな安全性検討事項が認められる場合は，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p> |

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動の概要: 副作用の自発報告, 文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 / 目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 販売開始後 6 カ月間 | 終了 | 作成済み (2017年7月11日提出) |
| 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) | 500 例 | 安全性定期報告時 (ただし, 100 例程度に達した時点で, 適正使用状況について確認し, 報告する) 調査終了時 | 実施中 (適正使用状況は 2017年8月10日付で報告済み) | 調査終了後の安全性定期報告にて報告 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 / 目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|-----------------------|------------------|------------|------|-------------------|
| 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) | 500 例 | 調査終了時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告にて報告 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------|------|
| 添付文書による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査に基づく情報提供 | 実施時期：販売開始から6カ月間 評価・報告の予定時期：調査終了から2カ月以内 | 終了 |
| 医療従事者向け資材（ミカトリオ配合錠ご使用にあたってのお願い）の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |