

# ザクラス配合錠 LD / HD 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の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

## ザク拉斯配合錠 LD/HD に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ザク拉斯配合錠 LD、 ザク拉斯配合錠 HD	有効成分	アジルサルタン／アムロジピン ベシル酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87214
提出年月		平成 28 年 2 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
低血圧関連事象	3	血管浮腫	10	腎機能障害患者	11
腎機能障害	4			肝機能障害患者	12
高カリウム血症	5			高齢者（75歳以上）	12
肝機能障害	6				
横紋筋融解症	7				
無顆粒球症、白血球減少、 血小板減少	8				
房室ブロック	8				
妊娠中の薬物曝露による胎 児の障害	9				

### 1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期投与時の有効性	13		
--------------------	----	--	--

#### ↓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	14
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」	14
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」	16

#### ↓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	16
追加のリスク最小化活動	
該当なし	16

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

平成 28 年 2 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

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	2014年3月24日	薬効分類	87214
再審査期間	2014年3月24日～ 2020年1月17日	承認番号	①22600AMX00542000 ②22600AMX00543000
国際誕生日	2012年1月18日		
販売名	①ザクラス配合錠 LD ②ザクラス配合錠 HD		
有効成分	アジルサルタン／アムロジピンベシル酸塩		
含量及び剤型	①アジルサルタン 20 mg 及びアムロジピンとして 2.5 mg (アムロジピンベシル酸塩 3.47 mg) ②アジルサルタン 20 mg 及びアムロジピンとして 5 mg (アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg) を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	成人には1日1回1錠(アジルサルタン／アムロジピンとして 20 mg/2.5 mg 又は 20 mg/5 mg) を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。		
効能又は効果	高血圧症		
承認条件	なし		
備考	1. 再審査期間中 2. 国際誕生日として、本剤の有効成分であるアジルサルタンの国際誕生日を記載した。		

## 変更の履歴

前回提出日：

2015年6月30日

変更内容の概要：

1. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」の「肝機能障害」に重要な特定されたリスクとした理由を追記
2. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」として「横紋筋融解症」を設定
3. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」の「血小板減少、白血球減少」に「無顆粒球症」を追加
4. 2. 医薬品安全性監視計画の概要の「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」』における【安全性検討事項】に「横紋筋融解症」、「無顆粒球症」を追記

変更理由：

1. アジルサルタンの製造販売後において肝機能障害の副作用が、またアムロジピンの製造販売後において劇症肝炎の副作用が報告されているため
2. アジルサルタン、アムロジピン及び両薬剤を含む本配合剤の製造販売後において横紋筋融解症の副作用が報告されているため
3. アムロジピンの製造販売後において無顆粒球症の副作用が報告されているため
4. 使用実態下における「横紋筋融解症」及び「無顆粒球症」の発現状況を詳細に確認するため

## 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	
低血圧関連事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>&lt;臨床試験での低血圧関連の有害事象発現状況&gt;</p> <p>検証試験（CCT-001 試験）及び長期試験（OCT-001 試験）でみられた有害事象のうち、MedDRA の基本語が「血圧低下」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「起立性低血圧」、「失神」、「意識消失」、「回転性めまい」及び「頭位性回転性めまい」であるものを集計したところ、CCT-001 試験での低血圧関連事象の発現頻度は、アジルサルタン／アムロジピン（以下、AML）投与量として 20 mg/5 mg 群（以下、20/5 群）で 3.3%（5/150 例）、20/2.5 群で 2.6%（4/151 例）、OCT-001 試験での発現頻度は 9.8%（36/368 例）であった。OCT-001 試験でみられた頭位性回転性めまい 1 例が重篤な有害事象として報告されたが、本剤との因果関係は否定され、その他は非重篤な事象であった。転帰は、いずれも回復または軽快であった。治験薬の投与中止に至ったものが CCT-001 試験で 1 例、OCT-001 試験で 2 例にみられた。</p> <p>&lt;発生機序&gt;</p> <p>アジルサルタン／AML 配合剤（以下、本配合剤）の有効成分であるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤（以下、ARB）のアジルサルタン、及びカルシウム拮抗薬（以下、CCB）の AML の薬効は、いずれも血圧の低下である。降圧剤同士の配合剤であることから、低血圧のリスクを増強させる可能性が考えられる。特にレニン分泌が亢進している患者（嚴重な減塩療法中の患者、利尿降圧剤投与中の患者など）では、ARB であるアジルサルタンが奏効しやすく、急激な血圧低下によるショック、失神、意識消失を来たすおそれがある。</p> <p>本配合剤の臨床試験において低血圧関連事象が確認されており、各単剤の製造販売後においても副作用が報告されている。また、発生機序も明らかであることから、特定されたリスクと考える。強い降圧効果を示す降圧剤同士の配合剤であることから過度の血圧低下を来たすおそれがあり、また、特にレニン分泌が亢進している患者では、アジルサルタンにより急激な血圧低下によるショック、失神、意識消失を来たすおそれがあるため、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、低血圧関連事象を重要な特定されたリスクとする。</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"><li>・ 通常の安全性監視活動</li><li>・ 追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li></ul> <p>【選択理由】</p>

	<p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された低血圧に関連する情報を評価する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>腎機能障害</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>＜臨床試験での腎機能障害関連の有害事象発現状況＞</p> <p>CCT-001 試験では腎機能障害関連事象はみられなかったが、OCT-001 試験では MedDRA の基本語が「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「腎機能障害」、「ミクロアルブミン尿」及び「腎盂腎炎」の有害事象がみられており、その発現頻度は 2.2%（8/368 例）であった。OCT-001 試験でみられた腎盂腎炎 1 例が重篤な有害事象として報告されたが、本剤との因果関係は否定され、その他は非重篤な事象であった。また、転帰は血中クレアチニン増加 1 例が未回復であり、その他は回復または軽快であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。</p> <p>＜発生機序＞</p> <p>ARB やアンジオテンシン変換酵素（以下、ACE）阻害薬といったレニン・アンジオテンシン（以下、RA）系を抑制する薬剤は、全身血圧を降下させるとともに輸出細動脈を拡張させて糸球体高血圧／糸球体過剰濾過を是正するため、糸球体濾過量（以下、GFR）が低下し、血中クレアチニンが上昇する場合がある。この GFR 低下は機能的変化であり、多くの場合は投与中止により回復する。しかしながら、腎血流量が減少しているような病態（両側性腎動脈狭窄、体液量減少、心不全など）に RA 系を抑制する薬剤が投与された場合、急激な GFR の低下を引き起こし、血清クレアチニン上昇が悪化するおそれがある。</p> <p>本配合剤の臨床試験で、腎機能障害関連の有害事象が確認されており、アジルサルタンの製造販売後においても副作用が報告されている。また、ARB の薬理作用から腎機能障害を起こすことが考えられ、本配合剤には ARB であるアジルサルタンが含まれることから、特定されたリスクと考える。</p> <p>本配合剤の投与対象となりうる患者集団には、臨床試験で投与対象とならなかった腎機能障害合併の高血圧患者が多く含まれることが予想される。特に腎動脈狭窄のある患者や重篤な腎機能障害がある患者では、急激に腎機能を悪化させるおそれがある。</p>

	<p>ある。したがって、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、腎機能障害を重要な特定されたリスクとする。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の安全性監視活動</li> <li>・ 追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された腎機能障害に関連する情報を評価する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>高カリウム血症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>＜臨床試験での高カリウム血症関連の有害事象発現状況＞</p> <p>本配合剤の臨床試験では、高カリウム血症関連の有害事象はみられなかった。</p> <p>＜発生機序＞</p> <p>RA系を抑制する薬剤を投与すると、副腎からのアルドステロンの分泌が抑制され、尿中へのカリウム排泄が低下するため、血中のカリウムが増加する方向に働く。そのため、高カリウム血症を来すことがあり、高カリウム血症を合併している患者では病態がさらに悪化するおそれがある。また、腎機能障害のある患者では、GFRが低下し尿中へのカリウム排泄能が低下しており、腎機能障害は高カリウム血症発現のリスク因子とされている。</p> <p>本配合剤の臨床試験では、高カリウム血症関連の有害事象はみられなかったが、アジルサルタン単剤の開発時には高カリウム血症関連の有害事象が認められており、製造販売後においても副作用が報告されている。また、ARBの薬理作用から高カリウム血症を起こすことが考えられ、本配合剤にはARBのアジルサルタンが含有されることから、特定されたリスクと考える。</p> <p>臨床試験では、高カリウム血症（血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上）や明らかな腎機能障害患者は除外基準としているが、本配合剤の投与対象となりうる患者集団には、臨床試験で投与対象とならなかった腎機能障害患者及び糖尿病患者など、高カリウ</p>

	<p>ム血症のリスクを抱える高血圧患者が多く含まれることが予想される。また、高カリウム血症は、時に不整脈等を伴う重篤な事象に至るおそれがある。したがって、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、高カリウム血症を重要な特定されたリスクとする。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の安全性監視活動</li> <li>・ 追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された高カリウム血症に関連する情報を評価する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>肝機能障害</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>＜臨床試験での肝機能障害関連の有害事象発現状況＞</p> <p>CCT-001 試験及び OCT-001 試験でみられた有害事象のうち、MedDRA の基本語が「肝機能異常」、「アルコール性肝疾患」、「脂肪肝」、「肝障害」、「<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」及び「肝機能検査異常」であるものを集計したところ、CCT-001 試験での肝機能障害関連事象の発現頻度は、20/5 群で 2.0% (3/150 例)、20/2.5 群で 2.0% (3/151 例)、OCT-001 試験での発現頻度は 5.7% (21/368 例) であった。いずれも非重篤であり、重篤な有害事象はなかった。転帰は、CCT-001 試験の 2 例が未回復であり、その他は回復又は軽快であった。投与中止に至ったものは、OCT-001 試験で 3 例にみられた。</p> <p>＜発生機序＞</p> <p>明確な作用機序は明らかではないが、特異体質性と考えられた症例報告がある。</p> <p><u>アジルサルタン及び AML 単剤</u>において、これまでに肝機能障害が報告されており、また本配合剤の臨床試験においても肝機能障害関連事象が確認されていることから、特定されたリスクと考える。<u>各単剤の製造販売後に報告された副作用の中には</u></p>



	<p><u>重篤例が含まれており、また AML 単剤では劇症肝炎も報告されていることから、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、肝機能障害を重要な特定されたリスクとする。</u></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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の安全性監視活動</li> <li>・追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された肝機能障害に関連する情報を評価する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>横紋筋融解症</b></p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>&lt;臨床試験での横紋筋融解症の有害事象発現状況&gt;</u></p> <p><u>CCT-001 試験では MedDRA 基本語が「横紋筋融解症」の有害事象はみられなかったが、OCT-001 試験ではみられており、その発現頻度は 0.3%（1/368 例）であった。</u></p> <p><u>本事象は非重篤であり、転帰は回復で、本剤との因果関係は否定された。</u></p> <p><u>&lt;発生機序&gt;</u></p> <p><u>発生機序は不明である。</u></p> <p><u>明確な発生機序は不明であるが、アジルサルタン単剤、AML 単剤及び本配合剤の製造販売後において、横紋筋融解症の副作用が報告されており、事象の重篤性からベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、重要な特定されたリスクとする。</u></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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の安全性監視活動</li> <li>・追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された横紋筋融解症に関連する情報を評価する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>無顆粒球症、白血球減少、血小板減少</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>&lt;臨床試験での無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少の有害事象発現状況&gt;</p> <p>本配合剤の臨床試験では、MedDRA 基本語が「無顆粒球症」の有害事象はみられなかった。MedDRA 基本語が「白血球数減少」及び「血小板数減少」の有害事象は、CCT-001 試験ではみられなかったが、OCT-001 試験ではみられており、その発現頻度は、それぞれ 0.3% (1/368 例) 及び 0.5% (2/368 例) であった。いずれの事象も非重篤であり、転帰は回復で、本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>&lt;発生機序&gt;</p> <p>発生機序は不明である。</p> <p>明確な発生機序は不明であるが、AML 単剤の製造販売後において、無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少の副作用が報告されており、重要な特定されたリスクとする。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の安全性監視活動</li> <li>・ 追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少に関連する情報を評価する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>房室ブロック</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>&lt;臨床試験での房室ブロックの有害事象発現状況&gt; 本配合剤の臨床試験では、房室ブロックの有害事象はみられなかった。</p> <p>&lt;発生機序&gt; 発生機序は不明である。</p> <p>明確な発生機序は不明であるが、AML 単剤の臨床試験及び製造販売後において房室ブロックの副作用が報告されており、重要な特定されたリスクとする。</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】 ・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動（特定使用成績調査） 【選択理由】 通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された房室ブロックに関連する情報を評価する。</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、「使用上の注意」の「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p><b>妊娠中の薬物曝露による胎児の障害</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： &lt;臨床試験での妊娠中の薬物曝露に関する情報&gt; 使用経験がない。</p> <p>&lt;妊娠中の薬物曝露による胎児への影響及びその薬理作用&gt; RA 系を抑制させる薬剤は、子宮の血流量を低下させ、胎盤をとお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、RA 系抑制剤投与下では、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。</p> <p>本配合剤の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、これまでに使用経験がなく、また、アジルサルタンの臨床経験の情報も得られていない。しかしながら、RA 系抑制剤における妊娠中の薬物曝露のリスクは、薬理作用及びこれまでに得られた臨床的な経験から、クラスの安全性事項として十分に知られており、本</p>

<p>配合剤には ARB のアジルサルタンが含有されることから、特定されたリスクと考える。</p> <p>引き起こされる胎児の傷害は、重篤なものであり、また致命的な転帰に至る可能性もあることから、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、妊娠中の薬物曝露による胎児の障害を重要な特定されたリスクとする。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を禁忌としており、本配合剤が妊婦に投与されることは想定していない。しかしながら、現行のリスク最小化活動の遵守の程度を確認する目的で、報告される妊婦投与事例を確認する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「禁忌」及び「使用上の注意」の「6. 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、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>

重要な潜在的リスク	
<b>血管浮腫</b>	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>&lt;臨床試験での血管浮腫の有害事象発現状況&gt;</p> <p>CCT-001 試験において、20/5 群で 0.7% (1/150 例) の MedDRA 基本語「顔面腫脹」がみられた。因果関係は否定され、非重篤であり、転帰は回復であった。OCT-001 試験では、血管浮腫に関連する事象はみられなかった。</p> <p>&lt;発生機序&gt;</p> <p>ARB と同様に RA 系を抑制する ACE 阻害薬において、キナーゼ阻害作用により血中ブラジキニンが上昇し、血管拡張や血管透過性が亢進することによって、血管浮腫を引き起こすことがあるとの報告があるが、ARB は ACE 阻害薬の有するキナーゼ阻害作用がないために、ブラジキニンによる血管浮腫は発症しにくいと考えられており、明確な発生機序は不明である。</p> <p>明確な発生機序は不明であるが、アジルサルタンを含む ARB 服用例において血管浮腫発現症例が報告されており、潜在的リスクに該当すると考える。</p>

<p>血管浮腫は、口腔粘膜、舌、咽頭や喉頭に発症した場合、気道閉塞に進展する恐れがあり、重篤な事象に至る可能性があることから、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得るものと考え、血管浮腫を重要な潜在的リスクとする。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の安全性監視活動</li> <li>・ 追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動及び追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された血管浮腫に関連する情報を評価する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「4. 副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>

<b>重要な不足情報</b>	
<b>腎機能障害患者</b>	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>臨床試験においては、「臨床的に明らかな腎障害のある者」は除外されており、腎機能障害患者での使用経験が少ない。実臨床では、ある一定の割合で腎機能障害患者へ使用されることが過去の高血圧治療薬での製造販売後調査から想定され、これらの患者に ARB を投与した場合、腎機能障害の悪化や高カリウム血症の発現リスクになり得ることが知られていることから、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：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の安全性監視活動</li> <li>・ 追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の安全性監視活動において、自発報告として収集された腎機能障害患者に関連する情報を評価する。また、特定使用成績調査で収集される腎機能障害患者において、副作用発現状況を確認する。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>	

	<p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「1.慎重投与」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<b>肝機能障害患者</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>臨床試験においては、「臨床的に明らかな肝障害のある者」は除外されており、肝機能障害患者での使用経験が少ない。実臨床では、ある一定の割合で肝機能障害患者へ使用されることが過去の高血圧治療薬での製造販売後調査から想定されることから、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：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常的安全性監視活動</li> <li>・ 追加的安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常的安全性監視活動において、自発報告として収集された肝機能障害患者に関連する情報を評価する。また、特定使用成績調査で収集される肝機能障害患者において、副作用発現状況を確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「1.慎重投与」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<b>高齢者（75歳以上）</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>臨床試験において、高齢者のうち特に75歳以上の例数は限られており、使用経験が少ない。実臨床では、ある一定の割合で75歳以上の患者へ使用されることが過去の高血圧治療薬での製造販売後調査から想定され、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：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常的安全性監視活動</li> <li>・ 追加的安全性監視活動（特定使用成績調査）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常的安全性監視活動において、自発報告として収集された高齢者（75歳以上）に</p>

	<p>関連する情報を評価する。また、特定使用成績調査で収集される高齢者（75 歳以上）において、副作用発現状況を確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「1.慎重投与」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b>  医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における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：</p> <p>日常診療の使用実態下での高血圧症患者に対する本剤の長期使用時の有効性を検討する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査「長期使用」</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：</p> <p>「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」の項の特定使用成績調査「長期使用」参照</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、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を行う。	
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」	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 収集された「低血圧関連事象」、「腎機能障害」、「高カリウム血症」、「肝機能障害」、「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」及び「血管浮腫」に関連する情報を評価する。また、「腎機能障害患者」、「肝機能障害患者」、「高齢者（75歳以上）」での副作用発現状況を確認する。</p> <p><b>【目的】</b> 日常診療の使用実態下での高血圧症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査予定症例数：1,000例 観察期間：本剤の投与開始日から12ヵ月間 実施期間：2年7ヵ月 患者登録期間：1年7ヵ月 実施方法：中央登録方式</p> <p><b>【例数の設定根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の国内第III相長期投与臨床試験（投与期間：52週）における評価対象症例数は368例と限られている。そこで、本剤の長期投与時における安全性及び有効性を検討するために、症例数1,000例（観察期間1年間）の特定使用成績調査を実施する。なお、目標症例数の設定は統計学的な推計に基づいたものではないが、以下に示すとおり日常診療下の本剤の使用実態におけるこれら特殊患者層の安全性及び有効性について一定の評価をすることが可能と考える。</li> <li>類薬に相当する、ARB（カンデサルタン）とCCB（AML）の配合剤（ユニシア配合錠）の特定使用成績調査「高血圧症：長期使用」の最終集計（安全性評価対象症例数：3,300例）では、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者（うち75歳以上）の割合は、それぞれ6.9%、11.5%及び65.2%（36.8%）であった。また、カンデサルタン単剤（プロプレス錠）の使用成績調査（安全性評価対象症例数：4,152例）の最終集計では、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者（うち75歳以上）の割合は、それぞれ9.5%、10.6%及び53.2%（22.1%）であった。本剤の特定使用成績調査の目標症例数を1,000例と設定することにより、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者は、それぞれ70例、100例及び500例（う</li> </ul>	



ち 75 歳以上 200 例) を収集することが期待される。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

1. 安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行うため。
2. 調査終了時（最終解析）：本調査に登録された全ての患者の観察期間が終了し、データ固定が完了した段階で最終解析を実施するため。

**【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の見直しを行う。

- ・「低血圧関連事象」、「腎機能障害」、「高カリウム血症」、「肝機能障害」、「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」及び「血管浮腫」について、これまでに得られている発現プロファイルと大きく異なる場合は、「使用上の注意」改訂要否について検討する。

### 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」	
	調査の概要については、「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」の項の特定使用成績調査「長期使用」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を行う。なお、本配合剤が第一選択薬として処方されたり、本配合剤と配合成分の単剤が重複投与されたりすることがないように、適正使用を推進するため、本配合剤の有効成分や使用方法について医薬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
該当なし

## 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

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の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
(1) 特定使用成績調査「長期使用」	1,000 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終解析）	実施中	・「調査終了時」から1年以内（最終解析）
(2) 市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済 (2015年2月提出)

### 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」	1,000 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終解析）	実施中	・「調査終了時」から1年以内（最終解析）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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
市販直後調査における情報提供	実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内	終了