

## 再審査報告書

令和3年11月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミカトリオ配合錠
有 効 成 分 名	テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩／ヒドロクロチアジド
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人には1日1回1錠（テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩/ヒドロクロチアジドとして80 mg/5 mg/12.5 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。
承 認 年 月 日	平成28年9月28日
再 審 査 期 間	4年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ミカトリオ配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血管浮腫</li> <li>高カリウム血症</li> <li>低ナトリウム血症</li> <li>腎機能障害</li> <li>ショック、失神、意識消失</li> <li>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸</li> <li>低血糖</li> <li>アナフィラキシー</li> <li>再生不良性貧血、溶血性貧血</li> <li>間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>無顆粒球症、白血球減少、血小板減少</li> <li>房室ブロック</li> <li>急性近視、閉塞隅角緑内障</li> <li>壊死性血管炎</li> <li>全身性エリテマトーデスの悪化</li> <li>妊娠中の薬物曝露による胎児の障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害患者</li> <li>高齢者（75歳以上）</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での長期投与時の有効性</li> </ul>		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す特定使用成績調査が実施された。

表3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下での長期使用について、高血圧患者を対象に調査し、医薬品リスク管理計画書に記された安全性検討事項を含め、安全性、有効性及び適正使用状況について確認する。
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt;</p> 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）
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
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、本剤の添付文書に従って調査担当医師が本剤を処方した 高血圧症患者
実施期間	平成29年1月～平成31年4月
目標症例数	500例（安全性解析対象症例）
観察期間	本剤の投与開始日から52週間
実施施設数	95施設
収集症例数	676例
安全性解析対象症例数	672例
有効性解析対象症例数	654例

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

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	
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。
安全性検討事項	適正使用及び腎障害患者における適正使用
具体的な方法	本剤納入時に医薬情報担当者が医療従事者に配布、説明する。
実施期間	販売開始時から継続中

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象672例のうち32例に副作用が認められ、発現した副作用は、低血圧7例、血圧低下6例等であった。本調査における副作用発現割合は4.8%（32/672例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合14.4%（40/278例）に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の特定使用成績調査での発現状況は表5のとおりであり、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表5 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	672例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
血管浮腫 <sup>※1</sup>	0	0
高カリウム血症 <sup>※2</sup>	0	1（0.1%）
低ナトリウム血症 <sup>※3</sup>	1（0.1%）	1（0.1%）
腎機能障害 <sup>※4</sup>	0	3（0.4%）
ショック、失神、意識消失 <sup>※5</sup>	0	0

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 <sup>※6</sup>	0	1 (0.1%)
低血糖 <sup>※7</sup>	0	0
アナフィラキシー <sup>※8</sup>	0	0
再生不良性貧血、溶血性貧血 <sup>※9</sup>	0	0
間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症 <sup>※10</sup>	0	0
横紋筋融解症 <sup>※11</sup>	0	0
無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 <sup>※12</sup>	0	0
房室ブロック <sup>※13</sup>	0	0
急性近視、閉塞隅角緑内障 <sup>※14</sup>	0	0
壊死性血管炎 <sup>※15</sup>	0	0
全身性エリテマトーデスの悪化 <sup>※16</sup>	0	0
重要な潜在的リスク		
悪性腫瘍 <sup>※17</sup>	0	0

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA SMQ 血管浮腫（狭義）のいずれかに該当する事象

※2：以下の「高カリウム血症」に関して定義したGrouped MedDRA PT Termのいずれかに該当する事象

高カリウム血症、血中カリウム増加

※3：MedDRA SMQ 低ナトリウム血症/SIADH（狭義）のいずれかに該当する事象

※4：MedDRA SMQ 急性腎不全（狭義）、SMQ 慢性腎臓病（狭義）のいずれかに該当する事象

※5：以下の「ショック、失神、意識消失」に関して定義したGrouped MedDRA PT Termのいずれかに該当する事象

アナフィラキシーショック、心原性ショック、エンドトキシンショック、血液量減少性ショック、意識消失、失神寸前の状態、敗血症性ショック、ショック、低血糖ショック、ショック症状、失神、中毒性ショック症候群、ブドウ球菌性毒素ショック症候群、レンサ球菌毒素ショック症候群、外傷性ショック、脊髄ショック、出血性ショック、神経原性ショック、アナフィラキシー様ショック、フェントムショック、低血糖性意識消失、聴覚性ショック、血液分布異常性ショック、高血糖性意識消失、閉塞性ショック、心因性偽失神、医療機器による不適切なショック伝達

※6：MedDRA SMQ 肝障害（狭義）、SMQ 胆道系障害（狭義）のいずれかに該当する事象

※7：MedDRA HLT 低血糖状態NEC、MedDRA PT Term 血中ブドウ糖減少のいずれかに該当する事象

※8：MedDRA SMQ アナフィラキシー反応（狭義）、SMQ アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（狭義）のいずれかに該当する事象

※9：以下の「再生不良性貧血、溶血性貧血」に関して定義したGrouped MedDRA PT Term又はMedDRA SMQ 溶血性障害（狭域）のいずれかに該当する事象

再生不良性貧血、血球減少症、汎血球減少症

※10：以下の「間質性肺炎、肺水腫、肺臓炎を含む呼吸窮迫症」に関して定義したGrouped MedDRA PT Termのいずれかに該当する事象

間質性肺疾患、肺水腫、急性肺水腫、非心原性肺水腫、新生児肺水腫、再膨張性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、新生児呼吸窮迫症候群、呼吸窮迫、肺臓炎、ループス肺臓炎、急性間質性肺臓炎、肉芽腫性肺臓炎

※11：MedDRA SMQ 横紋筋融解/ミオパチー（狭義）のいずれかに該当する事象

※12：MedDRA SMQ 無顆粒球症（狭義）、SMQ 造血障害による血小板減少症（狭義）、SMQ 造血障害による白血球減少症（狭義）のいずれかに該当する事象

※13：以下の「房室ブロック」に関して定義したGrouped MedDRA PT Termのいずれかに該当する事象

房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、発作性房室ブロック

※14：以下の「急性近視、閉塞隅角緑内障」に関して定義したGrouped MedDRA PT Termのいずれかに該当する事象

急性近視、閉塞隅角緑内障

※15：MedDRA PT Term 壊死性血管炎に該当する事象

※16：MedDRA SMQ 全身性エリテマトーデス（狭義）のいずれかに該当する事象

※17：MedDRA SMQ 悪性疾患（狭義）のいずれかに該当する事象

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、腎機能障害を有する患者<sup>1)</sup>における副作用発現割合は8.7%（6/69例）であり、腎機能障害のない患者での副作用発現割合（4.4%（26/597例））と明確な差はなかった。また、75歳以上の高齢者における副作用発現割合は5.7%（14/246例）であり、65歳未満の患者における副作用発現割合4.8%（10/209例）と明確な差はなかった。腎機能障害患者及び高齢者（75歳以上）について継続的な注意喚起は必要と考えるが、特定使用成績調査において新たな問題は認められなかったことから、更なる注意喚起は不要と判断した。

<sup>1)</sup> 本剤投与開始時点で以下のMedDRA SMQに該当する事象を合併している患者。

急性腎不全（狭域）、慢性腎臓病（狭域）

## 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は6例7件、予測できない重篤な副作用は9例9件、予測できない非重篤な副作用は8例10件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で非重篤2件以上又は重篤1件以上収集された副作用は表6のとおりであった。情報不足のために本剤との因果関係を判断することが困難な症例が多く、いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	16	19	9	9	8	10
良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿疱およびポリープを含む)	1	1	1	1	0	0
基底細胞癌	1	1	1	1	0	0
神経系障害	6	6	5	5	1	1
意識変容状態	2	2	2	2	0	0
脳梗塞	2	2	2	2	0	0
ラクナ梗塞	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1	1	0	0
関節リウマチ	1	1	1	1	0	0
臨床検査	5	5	1	1	4	4
血圧上昇	3	3	1	1	2	2
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1	1	0	0
交通事故	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 23.0

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象 654 例における診察時の収縮期血圧及び拡張期血圧並びに投与前を基準とした血圧変化量（Mixed-Effect Model Repeated Measure（MMRM）により算出した最小二乗平均±標準誤差）は表7のとおりであった。本剤投与開始後 52 週後まで長期にわたり、降圧効果が確認されており、使用実態下での長期投与時の有効性に特段の問題は認められなかった。

表7 診察時血圧及び血圧変化量

		4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	36 週後	52 週後
収縮期血圧	症例数	384	471	492	506	494	506
	血圧	134.3±0.6	132.2±0.5	133.2±0.5	133.3±0.5	133.3±0.5	132.7±0.5
	変化量	-0.9±0.6	-3.1±0.6	-2.2±0.6	-2.0±0.6	-2.0±0.6	-2.6±0.6
拡張期血圧	症例数	384	468	492	504	492	505
	血圧	73.9±0.4	73.5±0.4	73.8±0.3	73.9±0.3	73.4±0.3	73.1±0.3
	変化量	-1.0±0.4	-1.4±0.4	-1.2±0.4	-1.2±0.4	-1.6±0.4	-1.9±0.4

血圧及び変化量は最小二乗平均±標準誤差（mmHg）

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は11件、研究報告は8件であった(表8)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① ヒドロクロチアジド(以下、「HCTZ」)累積投与量と非黒色腫皮膚がん(以下、「NMSC」)リスク増加との関連性について2件のデンマークの薬剤疫学調査が近年報告されたことに伴い、各国の規制当局の措置等についての報告(7件)</li><li>② 南アフリカ医療製品規制庁(SAHpra)から、フルオロキノロンとアンジオテンシン変換酵素(以下「ACE」)阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(以下、「ARB」)含有製剤の併用における急性腎障害に関する添付文書改訂の指示等があったとの報告(令和元年7月)</li><li>③ フランス医薬品・保健製品安全庁(ANSM)が、ACE阻害薬、ARB及びグリブチンを服用する際に、血管浮腫を示唆する徴候に特に注意するように医療専門家と患者に勧告したとの報告(令和元年11月)</li><li>④ チアジド関連薬及びチアジド様利尿薬を含む製品による脈絡膜滲出のリスクに関する欧州医薬品庁のPharmacovigilance Risk Assessment Committee(PRAC)の勧告に基づいた措置の報告(2件)</li></ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① デンマークのレジストリデータ、世界保健機関のファーマコビジランスデータベース、複数のデータベース及び英国THIN(The Health Improvement Network)データベースを用いて、HCTZ使用とNMSCのリスクとの関連性を検討した研究報告(8件)</li></ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上