トラクリア錠62.5mg/トラクリア小児用分散錠32mg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アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン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．

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

トラクリア錠62.5mg/トラクリア小児用分散錠32mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	トラクリア錠62.5mg トラクリア小児用分散錠32mg	有効成分	ボセンタン水和物
製造販売業者	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社	薬効分類	87219
提出年月		平成28年10月26日	

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
肝機能障害	4	精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）	10	低体重患者（40kg未満）	11
催奇形性	5			肝機能障害患者	12
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少	6			原発性胆汁性肝硬変患者（DU）	13
				腎機能障害患者	14
心不全、うっ血性心不全	7			長期投与における安全性	15
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫	8				
薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4））	9				

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制に対する長期投与における有効性	16頁	使用実態下での小児肺動脈性肺高血圧症に対する長期投与における有効性：小児用分散錠	16頁

↓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	17
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠	17
特定使用成績調査（DU長期使用）	17
特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠	20
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	**頁**
製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠	23
特定使用成績調査（DU長期使用）	23
特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠	23

↓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	23
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供（DU）	23
患者向け資材の作成と提供	24

各項目の内容はRMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 10 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住所：東京都港区赤坂 9-7-1 ミッドタウン・タワー
氏名：アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
代表取締役社長　　田中　諭　　印

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	①2005 年 4 月 11 日 ②2015 年 8 月 24 日 ③2015 年 9 月 28 日	薬効分類	87219
再審査期間	①肺動脈性肺高血圧症：10 年 ②全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制：10 年 ③肺動脈性肺高血圧症（小児用分散錠）：6 年 1 日	承認番号	①②21700AMY00170000 ③22700AMX01006000
国際誕生日	2001 年 11 月 20 日		
販売名	①②トラクリア錠 62.5mg ③トラクリア小児用分散錠 32mg		
有効成分	ボセンタン水和物		
含量及び剤型	①②ボセンタン 62.5mg を含有する錠剤 ③ボセンタン 32mg を含有する分散錠		
用法及び用量	①②通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250mg までとする。 ③通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。		
効能又は効果	①肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV） ②全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、		

	または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る） ③肺動脈性肺高血圧症
承 認 条 件	①<肺動脈性肺高血圧症> 再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。 ②<全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制> ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 ③＜小児用分散錠＞ ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備　　考	①再審査期間終了 効能追加にかかわる承認事項一部変更承認年月日：2012 年 11 月 21 日（肺動脈性肺高血圧症（以後、「PAH」と略す。）WHO 機能分類クラス II） ②効能追加にかかわる承認事項一部変更承認年月日：2015 年 8 月 24 日（全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（以後、「DU」と略す。）） ③小児用分散錠にかかわる承認年月日：2015 年 9 月 28 日 本文書中、適応疾患特有で設定している安全性検討事項については、末尾に該当疾患名を明記した。

変更の履歴
前回提出日： 2016 年 6 月 6 日
変更内容の概要： ①「追加の安全性監視活動」及び「追加のリスク最小化活動」より「市販直後調査（小児 PAH ）：小児用分散錠」を削除 ②「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」の実施状況等を更新
変更理由： ①市販直後調査（小児 PAH ）：小児用分散錠が終了したため。 ②今回提出時点の状況に更新した。

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
肝機能障害
重要な特定されたリスクとした理由： 過去に行われた20件のプラセボ対照試験[注)]を統合的に解析したところ、2,486患者にボセンタンが投与され、1日投与量は100mgから2,000mgであった。ALT又はASTが基準値上限の3倍以上に上昇した割合は、ボセンタン投与群で11.2%、プラセボ投与群で2.4%であった。また、基準値上限の8倍以上に上昇した割合は、ボセンタン投与群で3.6%、プラセボ投与群で0.4%であった。胆管閉塞がなくALT又はASTが上昇し、かつビリルビンが基準値上限の2倍以上に上昇した割合は、ボセンタン投与群で0.2%、プラセボ投与群で0.3%であった。 国内製造販売後に実施された調査において収集された副作用の半数以上が肝機能障害関連事象であった。 これらのことより、重要な特定されたリスクに設定した。 注） PAH試験：5試験、その他のPH試験：3試験(慢性血栓塞栓性肺高血圧症、前毛細血管性PAH及び脈管障害)、特発性肺線維症試験：2試験、SSc試験：3試験、慢性心不全試験：6試験及び本態性高血圧症試験：1試験（いずれも成人を対象とした試験）
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. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での肝機能障害の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
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「警告」、「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、使用上の注意欄の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布（DU) 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

催奇形性	
	重要な特定されたリスクとした理由： ボセンタン投与により、ラットにおいて用量依存的な催奇形性が観察されたが、ウサギでは観られなかった。認められた奇形のパターン（大動脈を起点とする動脈の変異、軟口蓋の形成不全及び頭蓋顔面奇形）は、他のET受容体拮抗薬の投与時及びET受容体ノックアウトマウスにおいて認められたパターンと類似していることから、これらの催奇形性は類似の薬物に共通してみられる作用（class effect）であると考えられた。 19th PSURまでの12年間で、ボセンタン投与患者での妊娠例が201例報告されている。うち103例は流産しているが、51例が出生し、その内の3例に先天性異常（①卵円孔開存、②動脈管開存症と心室中隔欠損症、③唇裂/口蓋）、5例にその他の障害を認めた。また、3例の先天性異常とボセンタンの催奇形性との関連性は明確ではないとされた。 これらのことより、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であることから、妊娠情報を入手した場合は、妊婦、胎児及び出生児の詳細な情報をフォローし、収集するため。
	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」、使用上の注意欄の「重要な基本的注意」、「相互作用」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であることを医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 過去に行われた20件のプラセボ対照試験を統合的に解析したところ、2,486患者にボセンタンが投与され、1日投与量は100mgから2000mgであった。ヘモグロビンが10g/dL未満に低下した患者の割合は、ボセンタン投与群で8.0%、プラセボ投与群で3.9%であった。 市販後に汎血球減少、白血球減少・好中球減少の重篤な副作用が集積されたことを受けて、添付文書の重大な副作用の項に貧血（ヘモグロビン減少）、血小板減少と併せて記載し、定期的な検査及び十分な観察を行うよう注意喚起している。 これらのことより、重要な特定されたリスクに設定した。
	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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での各血球の減少、ヘモグロビン減少等の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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使用上の注意欄の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

心不全、うっ血性心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： 市販後において心不全の増悪例が報告されていることから、添付文書を改訂し、重大な副作用の項に「投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと」を記載し注意喚起している。 このことより、重要な特定されたリスクに設定した。
	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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での心不全関連有害事象の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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使用上の注意欄の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験では肺静脈閉塞性疾患を有する患者は除外されており肺静脈閉塞性疾患に関連した肺水腫の症例報告はない。しかしながら、他の血管拡張薬投与による肺水腫の報告があること、肺静脈閉塞性疾患の診断は困難であり、肺静脈閉塞性疾患患者に本剤が投与された場合、肺水腫の発現が懸念されることから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、肺水腫の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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使用上の注意欄の「重要な基本的注意」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4））	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。主にこれらの酵素で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることが認められている。一方で本剤は、CYP2C9、CYP3A4の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することが認められている。また、*in vitro* 試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。 なお、成人PAHの国内臨床試験で、本薬のCYP3A4誘導作用により、ワーファリンとの併用において、ワーファリンの作用が減弱し、ワーファリンの量を調整せざるを得なかった症例があることから、薬剤相互作用を重要な特定されたリスクとして設定した。
	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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、薬剤相互作用を起こす新たな薬剤が出てきていないかを把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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」、使用上の注意欄の「慎重投与」、「相互作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 薬剤相互作用により併用禁忌若しくは併用注意となる薬剤の情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

重要な潜在的リスク	
精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 成人男性PAH患者を対象としたボセンタンの精巣機能への影響を検討した海外臨床試験（AC-052-402）において、24例のうち8例にボセンタン治療の3ヵ月後又は6ヵ月後に、ベースラインから少なくとも42%の精子濃度の減少を認め、3例では、15×10^6/mL以下（1例は投与開始3ヵ月後に7.5×10^6/mL以下）を示した。 これらの所見及びボセンタンを含むET受容体拮抗薬の非臨床試験において精巣や輸精管の委縮等の異常所見が認められていることから、ボセンタンが精子形成に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられ、重要な潜在的リスクに設定した。
	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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での精巣障害や男性不妊症等の精子数減少に関連する有害事象の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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使用上の注意欄の「その他の注意」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

重要な不足情報	
低体重患者（40kg未満）	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験における40㎏未満の低体重の症例は、成人PAH40例中2例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中3例、小児PAH 6例中5例（小児用分散錠）と限られている。使用実態下において、低体重の患者に対して使用される可能性が考えられることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から低体重の患者における副作用発現状況を把握するため。
	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「用法・用量に関連する使用上の注意」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

肝機能障害患者	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験における肝機能障害を合併する症例は、成人PAH40例中4例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中0例、小児PAH6例中0例（小児用分散錠）と限られている。本剤投与により肝機能障害が増悪するおそれがあることから、「中等度あるいは重度の肝障害のある患者」は「禁忌」としているが、使用実態下において、肝機能障害患者に対して使用される可能性が考えられることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から肝機能障害を合併する患者における副作用発現状況を把握するため。
	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「警告」、「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、使用上の注意欄の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

原発性胆汁性肝硬変患者　（DU）	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験における原発性胆汁性肝硬変を合併する症例は、成人PAH40例中0例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中3例と限られている。本剤投与により肝機能障害の増悪が懸念され、また、全身性強皮症の合併症として原発性胆汁性肝硬変が認められることがあり、使用実態下において、本剤が使用されることが想定されることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、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。 1.　特定使用成績調査（DU長期使用） 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から原発性胆汁性肝硬変を合併する患者における副作用発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた段階で、検討する。

腎機能障害患者	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の薬物動態を重度腎機能障害患者と健康成人で比較した結果、ボセンタンの$AUC_{0-\infty}$は類似した数値を示したが、C_{max}は健康成人に比し重度腎機能障害患者で37%低かった。本剤の国内臨床試験における腎機能障害を合併する症例は、成人PAH40例中3例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中3例、小児PAH 6例中0例（小児用分散錠）と限られているが、使用実態下において、腎機能障害患者に対して使用されることが想定されることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から腎機能障害を合併する患者における副作用発現状況を把握するため。
	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「薬物動態」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

長期投与における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は、長期使用されることが想定されるが、国内で実施した臨床試験の安全性評価期間は成人PAH、全身性強皮症に伴う手指潰瘍、小児PAHいずれも52週間であり、国内の使用実態下における長期使用時の安全性に関する情報は得られていないため、更なる情報収集を行う必要があると考え、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。 1. 製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠 2. 特定使用成績調査（DU長期使用） 3. 特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠 【選択理由】 長期使用時の有害事象及び副作用発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた段階で、検討する。

１．２　有効性に関する検討事項

使用実態下での全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制に対する長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期投与されることが想定されるが、全身性強皮症における手指潰瘍は希少疾病であり、国内で実施した臨床試験の被験者数が限られること（16週評価時点で22例）により、使用実態下における本剤を投与したときの長期の有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： トラクリア錠62.5mg 特定使用成績調査 （全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制・長期使用）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤のDUに対する長期投与時（2年間、最長3年間）の有効性・安全性に関する情報を収集し、その評価を行う。
使用実態下での小児肺動脈性肺高血圧症に対する長期投与における有効性：小児用分散錠	
	有効性に関する検討事項とした理由： 小児用分散錠は、小児PAH患者に対し長期投与されることが想定されるが、PAHは希少疾病であり国内で実施した臨床試験の被験者数が限られ（12週評価時点で6例）、また長期投与症例も少ないことより、使用実態下における小児用分散錠を長期投与したときの有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 1. 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の長期投与における有効性、安全性、忍容性を検討するAC-052-377試験の継続（AC-052-378） 2. トラクリア小児用分散錠32mg 特定使用成績調査 （長期使用）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 1. 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の長期投与における有効性、安全性、忍容性を検討するAC-052-377試験の継続（AC-052-378） 本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、その評価を行う。対象症例の観察期間は小児用分散錠の製造販売承認を受けた時点から、市販薬に切り替わるまでとする。 2. トラクリア小児用分散錠 32mg 特定使用成績調査 （長期使用） 小児用分散錠の小児PAHに対する長期投与時（1年間）の有効性・安全性に関する情報を収集し、その評価を行う。

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： 副作用自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査より収集される有害事象症例及び外国措置情報の評価・報告及び安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後臨床試験（小児PAH、治験からの継続）：小児用分散錠
本邦では小児 PAH 患者に対するボセンタン小児用分散錠の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した治験を実施し、6 例に治験薬を投与した。全例が 12 週間の治験薬投与期間を終了し、その後の継続試験に移行した。継続試験では、製造販売承認日から「製造販売後臨床試験」に切り替えて試験を継続する。なお、製造販売後臨床試験で得られた結果は、治験開始時のベースラインから各症例が製造販売後臨床試験を終了するまでの期間を対象として評価する。 【目的】 本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。 【実施計画】 ● 実施期間：製造販売承認後から市販薬への切り替えまで ● 試験対象：本剤の製造販売承認日時点で継続試験に参加している患者 ● 試験予定症例数（計画時）：3 例 ● 試験方法：多施設共同、オープンラベル ● 試験薬投与期間：製造販売承認時から市販薬への切り替えまで 【設定根拠】 ● 継続試験に組み入れられ、2015 年 3 月末現在、本剤を継続投与している 3 例のうち、製造販売承認取得時点で投与を継続している患者を対象とした。 ● 本剤を長期に投与した時の安全性及び有効性を検討するため、製造販売承認日から市販薬への切り替えまでを投与期間とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）に安全性及び有効性に関する評価を行う。
特定使用成績調査（DU長期使用）
【安全性検討事項】 「肝機能障害」、「汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少」、「心不全、うっ血性心不全」、「肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫」、「薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4））」、「精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）」、「低体重患者（40kg 未満）」、「肝機能障害患者」、「原発性胆汁性肝硬

変患者」、「腎機能障害患者」、「長期投与における安全性」

【目的】

本剤の使用実態下において本剤を有効かつ安全に使用するための情報の検出又は確認を行う。

各リスクについて、収集された情報を評価し、リスクの検討を行う。

安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を評価する。

重点調査項目：「肝機能障害」、「血液学検査値」

【実施計画案】

調査期間：本効能承認日から再審査期間終了の 1 年前までの期間。

登録期間：本効能承認日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間。目標症例数の 734 例の登録期間は 6 年間を予定している。目標症例数が登録された後も、承認条件が解除されるまでの間、患者登録を継続する予定である。

調査対象：本効能承認日以降に全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制を目的として本剤を投与している患者または投与を開始した患者。

ただし、PAH の治療を目的として本剤を投与された患者、または本効能承認日より前に本剤の投与を終了した患者は本調査の対象から除外する。

目標症例数：734 例（安全性解析対象例数として 700 例）

調査方式：全例調査方式

観察期間：対象症例の観察期間は本剤投与開始後 2 年間とし、最長で 3 年間とする。本剤投与開始後 16 週、1 年（52 週）、2 年及び 3 年時点で安全性、有効性の評価を行う。

重点調査項目：重要な特定されたリスクから次の副作用を重点調査項目とする：「肝機能障害」、「血液学検査値」

【実施計画の根拠】

本剤は全身性強皮症に伴う手指潰瘍に対する国内臨床試験時に得られた日本人の症例数が限られることから使用実態下において長期投与時の安全性、有効性を検討することが重要であると考えられたため本調査を計画した。

調査予定症例数については、本剤の治療対象とする手指潰瘍の原因疾患である全身性強皮症が希少疾病に分類され、患者数が限られていることから、実施可能性を考慮して以下の通り設定した。

難病情報センター特定疾患医療受給者証所持者数の平成 25 年度の強皮症（以下、SSc）、皮膚筋炎及び多発性筋炎の総件数は 49,631 人であり、毎年 2,000 人程度増加している。全身性強皮症と多発性筋炎／皮膚筋炎の患者数の比率は、概ね 6:4 であること（全身性強皮症の割合は 60%）、また、肢端に潰瘍のある患者は SSc 患者の約 20%であることから皮膚潰瘍を併発する SSc 患者は、約 5,900 人（49,631×0.6×0.2）と推定される。

このうち本剤による治療の対象となる難治性の手指潰瘍を発症する患者の割合等を考慮し、目標症例数は全例調査方式で 6 年間で 734 例とし、安全性解析対象としては 5%の脱落を考慮して 700 例とした。

安全性解析対象 700 例については、ポアソン分布において発現率が約 0.43%の有害事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出できる例数である。本調査において、重要な特定されたリスクの中から本効能に対して国内臨床試験で発現した因果関係が否定できない重篤な肝

機能異常（発現率 3.6%）に注目しており、700 例を収集すると、この発現を同じくポアソン分布において 95%の信頼度で 17 例以上検出することが可能となり、発現症例の背景情報等をある程度考察することができると考えられる。

観察期間については、国内臨床試験での 16 週及び 52 週後の結果と比較するため 16 週と 1 年（52 週）時点での安全性、有効性の評価が可能であり、PAH に対する特定使用成績調査の結果より全副作用の 93%が 1 年以内に発現していることから安全性情報の収集が可能と考えた。加えて、有効性について複数シーズンの観察が可能となる。なお、目標症例数とした 734 例の 1 年間までの安全性と有効性のデータに基づき中間解析を行い、追加の安全対策等について検討したいと考える。国内臨床試験での 52 週の継続率から、1 年（52 週）以降の調査が可能な例数は 490 例になると見込まれる。

本調査においては DU に対して本剤が使用された全ての症例(PAH の治療を目的とした症例を除く)を調査対象とするため、本剤の納入（又は処方）状況を把握し、DU に対して本剤が使用された全ての施設に対して、リスク管理計画を説明し、理解が得られるよう努力し、調査を実施する。

本剤の長期投与における安全性と有効性を確実に把握するため、観察期間中に転院した症例についても追跡を行い、転院先で調査を継続して実施する。また、本剤投与歴ありの症例が再度本剤を投与された場合も調査対象とする。

重点調査項目については各々次の理由により設定した。

① 肝機能検査値

肝機能異常に関連する有害事象の発現率は、全身性強皮症に伴う手指潰瘍に対する国内臨床試験では 46.4%であり、PAH に対する国内臨床試験では 37.5%であった。その内、重篤な副作用は各々3.6%、2.5%であった。本剤の肝機能障害の発現機序として、胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）阻害が考えられており、国内臨床試験における発現率が高く、重篤なものもあるため。

② 血液学検査値

市販後に汎血球減少、白血球減少・好中球減少の重篤な副作用が集積されたことを受けて、添付文書の重大な副作用の項に貧血（ヘモグロビン減少）、血小板減少と併せて記載し、定期的な検査及び十分な観察を行うよう注意喚起しているため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 目標症例数のデータ固定が終わった段階で報告書を作成・提出し、さらなる安全対策と本調査の継続の可否について検討する。
- 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【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の基準】

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。

- 安全性定期報告時、安全性情報について包括的な検討を行う。
- 安全性定期報告書提出後、必要に応じて医療機関へ情報提供を行う。
- 再審査申請時、安全性及び有効性情報について包括的な検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否に

	ついて検討を行う。 ● 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について検討を行う。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
特定使用成績調査（小児PAH長期使用）：小児用分散錠	
	【安全性検討事項】 「肝機能障害」、「汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少」、「心不全、うっ血性心不全」、「肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫」、「薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4））」、「精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）」、「低体重患者（40kg 未満）」、「肝機能障害患者」、「腎機能障害患者」、「長期投与における安全性」 【目的】 使用実態下において、小児用分散錠を使用した 15 歳未満の PAH 患者に対し、安全かつ有効に使用するための情報の検出又は確認を行う。 各リスクについて、収集された情報を評価し、リスクの検討を行う。 長期使用時の安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を評価する。 重点調査項目：「肝機能障害」、「血液学検査値」 【実施計画案】 調査期間：小児用分散錠発売日から 5 年間 登録期間：小児用分散錠発売日から 3 年 6 ヵ月 調査対象：小児用分散錠を使用した 15 歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者（投与開始時 15 歳以上の患者は調査の対象から除外する） なお、契約締結日より前に小児用分散錠を投与された 15 歳未満の患者についても本調査の対象とする。 目標症例数：125 例（安全性解析対象例数として 120 例） 調査方式：中央登録方式による全例調査 観察期間：1 症例あたり 1 年間 重点調査項目：重要な特定されたリスクから次の副作用を重点調査項目とする 「肝機能障害」、「血液学検査値」 【実施計画の根拠】 小児用分散錠は小児（15 歳未満）の PAH 患者に対し長期投与されることが想定される。PAH は希少疾病であり、国内臨床試験症例数が限られていることから、使用実態下において長期使用時の安全性、有効性を検討することが重要であると考えられたため本調査を計画した。 目標症例数は、対象の PAH が希少疾病であり、かつ小児に対する調査であることから、実施可能性を考慮し以下のとおり設定した。 既存の PAH 患者数は、特定疾患医療受給者証所持者数（平成 25 年度末、厚生労働省難病

情報センター）[1] による肺動脈性肺高血圧症（PAH）の患者数より、2,587 人であった。そのうち小児の患者数については、総人口に占める小児（15 歳未満）の割合が、平成 26 年 4 月 1 日現在の総務省報道資料 [2] によると 12.8%であることから、331 人（2,587 人×12.8%）と推定された。

さらにエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）使用患者の割合は、小児 PAH 治療を調査した疫学調査結果（Barst, R.J.,et al. 2012）[3] では、小児 PAH211 例に対し ERA は 43%に処方されていた。現在国内では、ERA が複数製剤（2015 年 4 月末現在、3 剤）承認されているが、いずれも小児 PAH 患者に対する適応を有していないことより、既存の小児 PAH 患者における ERA 処方例のうち 6 割に本剤が使用されると想定し、85 人（331 人×43%×60%）とした。

また、新規の小児 PAH 患者における ERA 使用者数は、PAH 患者全体で平成 23 年～平成 25 年の 3 年間における増加数 1027 人 [1] によると年間 342 人の増加がみられることから、毎年約 19 人（342 人×12.8%×43%）増加すると推定し、そのうち小児用量の適応を唯一持つ本剤の使用患者は、既存患者における本剤への切替患者想定数の 6 割（19 人×3.5 年×60%=39.9 人）を超えると想定し、本調査の登録期間 3 年 6 ヵ月で 40 人を登録することが可能と考えた。

これらのことより目標症例数は 125 例（既存患者 85 人＋新規患者 40 人）とし、脱落を考慮して、安全性解析対象例数を 120 例とした。

本調査において、注目する有害事象は重要な特定されたリスクの中から重点調査項目に設定した肝機能障害である。過去に行われた 20 件のプラセボ対照試験（対象：成人、2,486 患者）を統合的に解析した結果より、ボセンタン投与群における ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上への上昇は 11.2%に発現しており、本調査にて 118 例を集積すればポアソン分布において 95%の信頼度で 8 例以上検出することが可能となる。なお、小児 PAH を対象とした 3 件の海外臨床試験（118 例）における ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数は 4 例（3.4%）であり、同様の信頼度で 1 例以上検出することが可能である。

安全性解析対象 120 例は、同 20 件のプラセボ対照試験でのボセンタン投与群におけるヘモグロビンの 10g/dL 未満への低下（8.0%）についても 5 例以上の発現が検出可能な例数である。

また、国内製造販売後調査における血小板減少等を含む血液関連の副作用発現率は、3.92%（2014 年 8 月 5 日に提出したトラクリア錠 62.5mg 第 12 回安全性定期報告による）であり、1 例以上の発現が検出可能な例数である。

（参考）

1）各都道府県疾患別医療受給者証所持者数 （「衛生行政報告例」より）（※平成 25 年度末疾患名：肺動脈性肺高血圧症）

2）総務省報道資料　平成 26 年 5 月 4 日「統計トピックス No.82　我が国のこどもの数」

3）Barst, R.J.,et al. Circulation.125(1):113-22,2012

観察期間（1 年間）については、国内臨床試験での 52 週後の結果と比較するため、また、ト

	ラクリア錠 62.5mg 特定使用成績調査（PAH 長期使用）の結果から全副作用の 93%が 1 年以内に発現していることから安全性情報の収集が可能と考え、1 年間（52 週）と設定した。観察期間 1 年に対し、2 冊の調査票（調査票 1（24 週後）、調査票 2（52 週後））で調査する。 小児用分散錠の使用例は、既存のトラクリア錠 62.5mg からの処方変更が多数を占めると考えられるため、既存錠の使用例についても調査対象とする。同様に、小児用分散錠服用中に転院した症例が転院先で再度小児用分散錠を投与された場合も調査対象とする。 重点調査項目については各々以下の理由により設定した。 ① 肝機能障害 過去に行われた 20 件のプラセボ対照試験を統合的に解析した結果からボセンタン投与群で ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍以上に上昇した割合は 3.6%であったこと、また既存製剤の製造販売後調査において収集された副作用の半数以上が肝機能障害関連事象であったため。 ② 血液学検査値 市販後に汎血球減少、白血球減少、好中球減少の重篤な副作用が集積されたことを受けて、添付文書の重大な副作用の項に貧血（ヘモグロビン減少）、血小板減少と併せて記載し、定期的な検査及び十分な観察を行うよう注意喚起しているため。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ● 目標症例数のデータ固定が終わった段階で報告書を作成・提出し、さらなる安全対策と本調査の継続の可否について検討する。 ● 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【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の基準】 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。 ● 安全性定期報告時、安全性情報について包括的な検討を行う。 ● 安全性定期報告書提出後、必要に応じて医療機関へ情報提供を行う。 ● 再審査申請時、安全性及び有効性情報について包括的な検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ● 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について検討を行う。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

製造販売後臨床試験(小児 PAH、治験からの継続)：小児用分散錠	
	2.　医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
特定使用成績調査（DU 長期使用）	
	2.　医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
特定使用成績調査（小児 PAH 長期使用）：小児用分散錠	
	2.　医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

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、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び必要に応じての改訂対応	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供（DU）	
	【安全性検討事項】 「肝機能障害」 【資材の内容】 本剤投与で認められる有害事象や肝機能検査の頻度、国内外臨床試験の組入れ基準（手指潰瘍の定義、既往歴に関する情報を含む）等について記述する。 【目的】 手指潰瘍に対する本剤処方上の注意点について、適正使用のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・適応追加承認後に医療情報担当者（MR）が資材の提供及び説明を行う。 【節目となる予定の時期、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】 ・販売開始後、市販直後調査結果報告時、安全性定期報告時、又は医薬品安全性監視活動からの新たな知見の発現時等に安全性検討事項の確認を行う。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合等には、資材の改訂、配布方法等の見直し、更に追加の資料作成等のリスク最小化策の検討を行う。 報告の予定時期：安全性定期報告時、若しくは速やかな対策が必要と判断された場合は直ちに行う。

患者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 「肝機能障害」、「催奇形性」、「汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、ヘモグロビン減少」、「心不全、うっ血性心不全」、「薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4））」 【資材の内容】 トラクリア錠 62.5mg を服用される方へ（患者用指導箋） トラクリア小児用分散錠 32mg を服用される方および保護者の方へ（患者用指導箋） 【目的】 本剤服薬上の留意点及び服用時の副作用、自覚症状等について、患者の理解のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・本剤の納入に際し、医療情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、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】 ・販売開始後、市販直後調査結果報告時、安全性定期報告時、又は医薬品安全性監視活動からの新たな知見の発現時等に安全性検討事項の確認を行う。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合等には、資材の改訂、配布方法等の見直し、更に追加の資料作成等のリスク最小化策の検討を行う。 報告の予定時期：安全性定期報告時、若しくは速やかな対策が必要と判断された場合は直ちに行う。

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				
副作用自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査より収集される有害事象症例及び外国措置情報の評価・報告及び安全対策の検討及び実行				
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
市販直後調査（DU）	該当せず	DU 販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（平成28年4月27日提出）
市販直後調査（小児PAH）：小児用分散錠	該当せず	小児用分散錠販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（平成28年9月6日提出）
製造販売後臨床試験(小児 PAH、治験からの継続) ：小児用分散錠	3例/3例	全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）	データ固定済み	平成28年8月
特定使用成績調査(DU 長期使用)	734例/734例	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時	実施中	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時
特定使用成績調査(小児 PAH 長期使用)：小児用分散錠	125例 / 125例	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時	実施中	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時

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
製造販売後臨床試験（小児 PAH、治験からの継続）：小児用分散錠	3 例/3 例	全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）	データ固定済み	平成 28 年 8 月
特定使用成績調査 (DU 長期使用)	734 例/734 例	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時	実施中	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時
特定使用成績調査 (小児 PAH 長期使用)：小児用分散錠	125 例 / 125 例	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時	実施中	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時

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、患者向け医薬品ガイドによる情報提供及び必要に応じての改訂による注意喚起を継続実施		
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
市販直後調査結果の情報提供・徹底	終了報告後速やかに行う	（DU）：終了 （小児 PAH）：終了
医療従事者向け資材の作成と提供（DU）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中