

ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg 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新薬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。

日本新薬株式会社

ウプロビ錠 0.2mg、ウプロビ錠 0.4mg に係る

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ウプロビ錠0.2mg、 ウプロビ錠0.4mg	有効成分	セレキシパグ
製造販売業者	日本新薬株式会社	薬効分類	87219
提出年月	平成28年10月18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
低血圧	3	網膜障害を含む眼障害	6	小児	7
肺静脈閉塞性疾患を有する患者	4			肝機能障害のある患者	8
出血	4			腎機能障害のある患者	9
甲状腺機能異常	5			長期投与時の安全性	10
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	11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	
通常の医薬品安全性監視活動	12
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	12
特定使用成績調査(長期使用)	12
製造販売後臨床試験(治験からの継続)	14
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)	15
製造販売後臨床試験(治験からの継続)	15

↓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	
通常のリスク最小化活動	16
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	16

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 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14 番地

氏 名 : 日本新薬株式会社

代表取締役社長 前川 重信

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	87219
再審査期間	10年	承認番号	① 22800AMX00702000 ② 22800AMX00703000
国際誕生日	2015年12月21日		
販売名	① ウブトラビ錠 0.2mg ② ウブトラビ錠 0.4mg		
有効成分	セレキシパグ		
含量及び剤型	① ウブトラビ錠 0.2mg : 1錠中にセレキシパグ 0.2mg を含有する。 ② ウブトラビ錠 0.4mg : 1錠中にセレキシパグ 0.4mg を含有する。		
用法及び用量	通常、成人にはセレキシパグとして1回 0.2mg を1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回 1.6mg とし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。		
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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	
変更の履歴		
前回提出日：該当せず（初回提出）		
変更内容の概要：該当せず		
変更理由：該当せず		

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、低血圧関連の有害事象の発現率は本剤投与群 5.9% (34 例/575 例) であり、プラセボ投与群の発現率 3.8% (22 例/577 例) と比して高かった。また、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験で低血圧及び血圧低下は 16.2% (6 例/37 例) 認められ、内 1 例は重篤であり、入浴中の顕著な血圧低下であった。2. 本剤はプロスタサイクリン受容体を介した血管拡張作用を有しており、血圧低下に伴い脳の血流が低下することで意識消失による転倒などの健康被害の発生並びに自動車事故などの発生が危惧される。 <p>以上、国内外の臨床試験で重篤な症例が報告されていること、転倒や自動車事故等の重大なリスクに繋がる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全監視活動・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 特定使用成績調査（長期使用）3. 製造販売後臨床試験（治験からの継続） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期に収集した当該副作用情報を医療従事者に速やかに提供し、並びに特定使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</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「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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び市販直後調査による低血圧関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供することで、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。また、患者に対して低血圧関連事象に関する注意を促すため。</p>

肺静脈閉塞性疾患を有する患者	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相試験及び国内第 II 相試験において、肺静脈閉塞性疾患あるいは肺水腫を有する患者は除外されており、国内第 II 相試験においては肺静脈閉塞性疾患に関連した肺水腫の症例は報告されなかった。しかしながら、海外第 III 相試験では肺静脈閉塞性疾患に伴う重篤な肺水腫が 1 例報告されたこと、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。</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"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（長期使用） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期に収集した当該副作用情報を医療従事者に速やかに提供し、並びに特定使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</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」及び「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>肺静脈閉塞性疾患を有する患者では本剤の肺血管拡張作用により、肺うっ血や肺水腫を招く危険性があることから、肺静脈閉塞性疾患患者への本剤の投与により、肺水腫を引き起こす危険性があることを医療従事者に確実に提供することで、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。また、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に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相試験では、出血関連の有害事象発現率は 15.7%（90 例／575 例）と、プラセボ投与群の発現率 15.8%（91 例／577 例）と同等であったが、慢性血栓性肺高血圧症を対象とした国内第 II 相試験においては重篤な副作用として咯血や大腸憩室出血、上部消化管出血が報告されている。また、本剤はプロスタサイクリン受容体を介した血小板凝集抑制作用を有しており、同種同効薬においても出血や出血傾向が認められていること、出血の発現に際して、適切な対処をしなければ重大な転帰をたどる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査 2.特定使用成績調査（長期使用） 3.製造販売後臨床試験（治験からの継続） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期に収集した当該副作用情報を医療従事者に速やかに提供し、並びに特定使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</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「慎重投与」、「併用注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による出血関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供することで、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。また、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に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。さらに、患者に対して出血に関する注意を促すため。</p>
<p>甲状腺機能異常</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験において、甲状腺機能亢進症の有害事象発現率は1.4%（8例／575例）であり、プラセボ群の0%と比して高いこと、及び国内第Ⅱ相試験において甲状腺機能低下症の有害事象発現率が5.4%（2例/37例）であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査 2.特定使用成績調査（長期使用） 3.製造販売後臨床試験（治験からの継続） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期に収集した当該副作用情報を医療従事者に速やかに提供し、並びに特定使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・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"> 1.市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与により、甲状腺機能異常を引き起こす危険性があることを医療従事者に確実に提供することで、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。また、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に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク	
網膜障害を含む眼障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験において、眼障害の有害事象発現率は11.0%（63例／575例）、プラセボ投与群8.0%（46例／577例）であった。この差は、主に眼痛の有害事象（セレキシパグ群1.6%、プラセボ群0.3%）によって生じたものであり、プラセボ群よりセレキシパグ群で報告される頻度が高かった。</p> <p>国内第Ⅱ相試験における眼障害の有害事象発現率は24.3%（9例／37例）であった。</p> <p>海外第Ⅲ相試験において、網膜血管障害に関連する眼障害の有害事象の報告頻度は、セレキシパグ群とプラセボ群で同等であった。セレキシパグ群において、動脈硬化性網膜症、網膜動脈攣縮、及び網膜変性がそれぞれ1例（それぞれ0.2%）に報告された。プラセボ群における網膜血管構造の有害事象は、それぞれ1例における網膜血管障害及び網膜症であった（それぞれ0.2%）。</p> <p>上述のとおり、網膜障害を含む眼障害の有害事象発現率は、セレキシパグ群とプラセボ群でほぼ同等であったが、非臨床試験として行われたラットにおける2年間のがん原性試験において、網膜の小動脈の蛇行が認められたことから重要な潜在的リスクとして設定した。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（長期使用） 3. 製造販売後臨床試験（治験からの継続） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期に収集した当該副作用情報を医療従事者に速やかに提供し、並びに特定使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</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：添付文書の「重大な副作用」の「出血」の項に「網膜出血」を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>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速やかに医療従事者に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
小児	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、18歳未満の患者は除外されており使用経験はないが、市販後の使用実態下では、小児に使用される可能性があるため、重要な不足情報とした。</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"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（長期使用） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、小児での副作用の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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「小児等への投与」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>小児への投与に関する情報が不足しており、安全性が確立していない旨を添付文書に記載し、医療従事者に対し確実に情報提供を行い、小児への適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>製造販売後に小児に関するデータが得られれば、小児での副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
肝機能障害のある患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>中等度及び重度の肝機能障害患者に本剤を投与した例（外国人によるデータ）では、健康成人と比較して、本剤の C_{max} は2倍以上、$AUC_{0-\infty}$ は4倍以上に、活性代謝物（MRE-269）の $AUC_{0-\infty}$ は2倍以上増加しており、有害事象の発現が懸念される。一方、国内外の臨床試験において、「中等度から重度の肝機能障害のある患者」は除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性が確立されていないことから、重要な不足情報とした。</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"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査 2.特定使用成績調査（長期使用） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期から使用実態下における肝機能障害患者での副作用の発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため、並びに特定使用成績調査により使用実態下における肝機能障害患者での副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</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」及び「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害の程度によっては血漿中濃度の上昇や有害事象の発現が懸念されることを医療従事者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>製造販売後の肝機能障害患者での副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
腎機能障害のある患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>重度の腎機能障害患者に本剤を投与した例（外国人によるデータ）では、健康成人と比較して、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1.7 倍に、活性代謝物（MRE-269）の C_{max} は 1.4 倍、$AUC_{0-\infty}$ は 1.6 倍に増加しており、有害事象の発現が懸念される。一方、国内臨床試験においては中等度以上の腎機能障害を有する患者、海外臨床試験においては重度の腎機能不全を有する患者が除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性が確立されていないことから、重要な不足情報とした。</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"> ・通常の医薬品安全監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査 2.特定使用成績調査（長期使用） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査により市販後早期から使用実態下における腎機能障害患者での副作用の発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため、並びに特定使用成績調査により使用実態下における腎機能障害患者での副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</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「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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"> 1.市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者への投与に関する情報が不足しており、腎機能障害患者へ本剤を使用する際の注意を医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>製造販売後の腎機能障害患者での副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
長期投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は、長期投与されることが想定されるが、国内の使用実態下における長期投与時の安全性に関して十分な症例数による情報は得られていないため、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1.特定使用成績調査（長期使用） 2.製造販売後臨床試験（治験からの継続） <p>【選択理由】</p> <p>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。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起事項はなく、新たな情報が得られた段階で、検討する。</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	
	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、国内で実施した臨床試験の有効性評価期間は16週間であり、国内の使用実態下における長期投与時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. 特定使用成績調査（長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（治験からの継続）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集する。

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 of 概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例 of 評価及び当局へ of 報告、並びに安全性定期報告 of 提出。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間</p> <p>販売開始から 3 ヶ月後において中間解析を行い、医療関係者にフィードバックを行う。</p> <p>評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>低血圧、甲状腺機能異常、出血、肺静脈閉塞性疾患(PVOD)、網膜障害を含む眼障害、小児、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者、長期投与時 of 安全性</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下における長期投与時 of 安全性及び有効性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目として、低血圧 of 発現 of 有無を調査 ・未知 of 副作用 ・副作用 of 発生状況 of 把握 ・安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画案】</p> <p>販売開始～2023 年 9 月 30 日（予定）</p> <p>ただし、症例登録期間は販売開始～2020 年 3 月 31 日（予定）</p> <p>目標症例数：安全性解析対象例として 1000 例</p> <p>実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始より、標準観察期間を 1 年間、最長 3 年間とする。ただし、本剤 of 使用を中止された場合には、中止までの期間を観察期間とする。</p> <p>本剤が納入された医療機関に対し、本調査 of 内容について説明し、契約を締結した上で調査を開始する。調査担当医師が、症例登録期間中に本剤 of 投与を開始した全症例を対象として、症例登録票を記載し症例登録を行う。症例登録された症例を調査対象として調査票 of 記載を行う。調査票は 6 ヶ月票、1 年票、2 年票、3 年票 of 4 分冊とする。</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>PAH の日本人患者数は難病情報センター of 特定疾患医療受給者証交付件数によると、平成 26 年度は 2946 人であり、最近は患者総数として年間 400 人程度 of 増加で推移している。この 400 人を新規患者と仮定する。</p> <p>海外においてセレキシパグ of 発売が開始されたが、まだ上市後間もないことから、市場調査等 of 実績を考慮するまでには至らず、国内 of 使用実態を参考とした。平成 25 年度 of</p>

国内 PAH 患者の調査結果では、3つの標的経路に作用する PAH 治療薬の使用割合は、プロスタサイクリン系 (PGI₂誘導体) 40%、エンドセリン系 (ERA) 57%、NO-cGMP 系 (PDE-5 阻害薬) 49%と報告されている。したがって、本剤の新規患者への投与は、年間約 400 人×40%=約 160 人と推定できる。症例登録予定期間を発売後 3 年 5 ヶ月 (41 ヶ月) とすると、この期間の新規患者は約 160 人×41/12=約 546 人となる。

一方、既存 PAH 患者では既承認薬を用いた薬物療法を実施中に、効果不十分、症状の悪化や患者の希望等の理由や、注射剤や吸入剤では感染症や痛みなどにより投与の継続が困難との理由で他剤に切り替えられることが想定される。そのような場合には本剤を含む最近の経口剤への切り替えや併用が選択肢になると考えられる。

効果不十分、症状の悪化や患者の希望等の理由による既承認薬からの切り替えについては、他の類薬の長期投与において中止率が 7%~12%という海外の報告^{1,2)}から、既承認薬を中止する患者の割合を 10%と仮定し、2946 人×10%=約 294 人と推定する。これらの患者に上記 3 つの標的経路の薬剤のうちプロスタサイクリン系薬剤の投与実績 40%を基に計算すると、本剤に切り替えられる患者は、294 人×40%=約 118 人となる。

注射剤や吸入剤の感染症や痛みなどにより投与の継続が困難との理由による切り替えについては、既承認薬のうち注射剤はプロスタサイクリン系薬剤にしかないことから投与実績 40%の全てが注射剤と仮定し、皮下投与の痛みのために経口剤へ切り替えた患者は 27%との報告³⁾より、2946 人×40%×27%=約 318 人と推定される。これらの患者にはプロスタサイクリン系の経口剤である本剤への切り替えが想定される。

以上より、新規患者 546 人+既存患者 (118 人+318 人) =982 人に本剤が投与されると推定され、目標症例数を 1,000 例と設定する。

このように、目標症例数を 1,000 例とした場合、例えば、重要な特定されたリスク「低血圧」については、国内第 II 相試験での「低血圧及び血圧低下」の発現率が 16.2% (6 例/37 例) であったことから、約 162 例が集積可能と推定され、重点調査項目としての評価は可能と考える。

引用文献

1. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of european post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007;30:338-44.
2. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-9.
3. Keogh AM, Jabbour A, Weintraub R, Brown K, Hayward CS, Macdonald PS. Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:1079-83.

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。

	<p>【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】</p> <p>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（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
<p>製造販売後臨床試験（治験からの継続）</p>	
	<p>現在実施中の「肺動脈性肺高血圧症に対する国内第Ⅱ相試験」を、製造販売承認日の時点で「製造販売後臨床試験」に切り替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>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：18歳以上の肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者 試験予定症例数（計画時）：19例（予定） 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</p> <p>【設定根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「肺動脈性肺高血圧症に対する国内第Ⅱ相試験」に組み入れられ、2016年3月末現在、本剤の投与を継続している19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、製造販売承認時から市販薬への切り替えまでを投与期間とした。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>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。</p>

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）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。
製造販売後臨床試験（治験からの継続）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照。

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。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 販売開始から3ヵ月後において中間解析を行い、医療関係者にフィードバックを行う。 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

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、臨床試験及び製造販売後調査より報告される副作用症例の評価。				
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
市販直後調査	該当せず	販売開始から3、6ヵ月後	販売開始時より実施予定	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	1000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	販売開始時より実施予定	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
製造販売後臨床試験（治験からの継続）	19例／19例	全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）	実施中	全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）

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	1000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	販売開始時より実施予定	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
製造販売後臨床試験（治験からの継続）	19例／19例	全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）	実施中	全症例の試験終了時（全症例のデータ固定後）

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 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
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後3及び6ヵ月間 中間解析の予定時期：販売開始3ヵ月後 評価の予定時期：販売開始6ヵ月後 報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	計画中