

# ベンテイビス吸入液 10 $\mu$ g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  
バイエル薬品株式会社にあります。  
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。

**バイエル薬品株式会社**

ベンテイビス吸入液 10 $\mu$ gに係る  
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ベンテイビス吸入液10 $\mu$ g	有効成分	イロprost
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87219
提出年月		平成29年1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
<a href="#">血圧低下</a>	3	<a href="#">投薬過誤</a>	9	<a href="#">小児</a>	10
<a href="#">失神</a>	4			<a href="#">肝機能障害患者</a>	11
<a href="#">局所刺激症状</a>	4			<a href="#">腎機能障害患者</a>	12
<a href="#">出血性事象</a>	5			<a href="#">長期投与時の安全性</a>	13
<a href="#">血小板減少症</a>	6				
<a href="#">頻脈</a>	7				
<a href="#">肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者</a>	8				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	13頁	<a href="#">長期投与時の有効性</a>	14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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		14
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>		
<a href="#">使用成績調査</a>		15
<a href="#">製造販売後臨床試験</a>		16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		17
<a href="#">製造販売後臨床試験</a>		17

↓ 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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		17
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>		
<a href="#">患者向け資材(患者指導箋)の作成と提供</a>		17

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 29 年 1 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪府大阪市北区梅田 2-4-9  
氏 名：バイエル薬品株式会社  
代表取締役社長 ハイケ・プリンツ 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	2015年9月28日	薬効分類	87219
再審査期間	8年	承認番号	22700AMX01005
国際誕生日	2003年9月16日		
販売名	ベンテイビス吸入液 10 $\mu$ g		
有効成分	イロプロスト		
含量及び剤型	1アンプル(1mL)中、イロプロスト 0.010mg を含有する吸入液		
用法及び用量	通常、成人にはイロプロストとして初回は1回 2.5 $\mu$ g をネブライザを用いて吸入し、忍容性を確認した上で2回目以降は1回 5.0 $\mu$ g に増量して1日 6~9回吸入する。1回 5.0 $\mu$ g に忍容性がない場合には、1回 2.5 $\mu$ g に減量する。		
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症		
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。 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	再審査期間中 承認時に提出した医薬品リスク管理計画書からの追記・変更箇所を下線で示した。
---	---	---

変更の履歴	
前回提出日：	平成 28 年 1 月 22 日（承認時に医薬品リスク管理計画書を提出）
変更内容の概要：	・市販直後調査終了に基づき、該当箇所を更新した。
変更理由：	・市販直後調査終了のため

## 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	
血圧低下	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>イロプロストには全身性の血管拡張作用があり、血圧低下が起こりうる。</p> <p>血圧低下は、海外臨床試験（ME98008/ME97218/303045）の全試験期間を対象とする統合解析において 7.8%（15/192 例）に、また、国内第Ⅲ相臨床試験の主要投与期（投与開始後 12 週）においては 14.8%（4/27 例）、長期投与（投与開始後 52 週）では 9.1%（2/22 例）に認められた。海外臨床試験で認められた 1 例は重篤と判断されたが、本剤との因果関係は否定された。</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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における低血圧関連事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 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」、「副作用」の項に低血圧に関する注意を記載し、「相互作用」の項に併用により低血圧を誘発する可能性のある薬剤について注意喚起を記載する。</li><li>・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の血圧低下関連事象の発現状況等に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>

失神	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>イロプロストには強力な血管拡張作用があり、血圧低下と左室の心拍出量の低下を起こし、それによって失神をきたしうる。</p> <p>失神は、海外臨床試験（ME98008/ME97218/303045）の全期間を対象とする統合解析において 11.5%（22/192 例）に認められたが、国内第Ⅲ相臨床試験の主要投与期（投与開始後 12 週）及び長期投与（投与開始後 52 週）においては認められなかった。海外臨床試験で認められた失神のうち 13 例（6.8%）は重篤例で、うち本剤との因果関係が否定できないと判断されたのは 4 例（2.1%）であった。</p> <p>また、海外製造販売後データ（2014 年 3 月 14 日現在）において、284 例（315 件）の失神関連事象を認めている。</p>
	<p>医薬品安全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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における失神関連事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」、「副作用」の項に失神に関する注意喚起を記載する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の失神の発現状況に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
局所刺激症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>イロprostは吸入により投与されるため、局所の副作用を起こしうる。</p> <p>海外臨床試験（ME98008/ME97218/303045）の全期間を対象とする統合解析において、局所刺激症状は45.8%（88/192例）に認められ、咳嗽が39.1%（75/192例）、発疹が5.7%（11/192例）であった。国内第Ⅲ相試験の主要投与期（投与開始後12週）において、局所刺激症状は29.6%（8/27例）に認められ、咳嗽が18.5%（5/27例）、口腔咽頭不快感が7.4%（2/27例）に認められた。また、長期投与（投与開始後52週）において、局所刺激症状は40.9%（9/22例）に認められ、咳嗽が18.2%（4/22例）、口腔咽頭不快感が9.1%（2/22例）に認められた。重篤な局所刺激症状は、海外臨床試験における1例（0.5%、咳嗽、本剤との関連性なし）のみであった。気管支痙攣については、海外製造販売後データ（2014年3月14日現在）において、28例が報告されており、そのうち気道疾患（急性気管支炎、急性肺感染症、慢性閉塞性肺疾患又は重度の気管支喘息等）を合併していた症例は、9例であった。</p>
	<p>医薬品安全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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における局所刺激の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」、「副作用」の項に局所刺激に関する注意喚起を記載する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の局所刺激の発現状況に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
<p>出血性事象</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>イロプロストには血小板凝集抑制作用があり、特に抗血小板薬や抗凝固薬と併用すると出血のリスクが増加する。</p> <p>海外臨床試験（ME98008/ME97218/303045）の全期間を対象とする統合解析において、出血性事象は22.9%（44/192例）に認められ、鼻出血7.8%（15/192例）、喀血5.7%（11/192例）であった。国内第Ⅲ相臨床試験の主要投与期（投与開始後12週）においては11.1%（3/27例）に認められ、結膜出血3.7%（1/27例）、鼻出血3.7%（1/27例）、皮下出血が3.7%（1/27例）であった。また、長期投与（投与開始後52週）において、出血性事象は22.7%（5/22例）に認められ、鼻出血9.1%（2/22例）、結膜出血4.5%（1/22例）、皮下出血4.5%（1/22例）、皮膚出血4.5%（1/22例）であった。海外臨床試験で認められた出血性事象のうち9例（4.7%）は重篤で、うち2例（1.0%、出血性膀胱炎及び喀血）は本剤との因果関係は否定できないと判断された。</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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における出血性事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「副作用」の項に出血性事象に関する注意を記載し、「相互作用」の項に併用により出血を誘発する可能性のある薬剤について注意喚起を記載する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の出血性事象の発現状況に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
<p>血小板減少症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>



	<p>血小板減少症は、海外臨床試験（ME98008/ME97218/303045）の全期間を対象とする統合解析において、0.5%（1/192例）に認められたが非重篤で、国内第Ⅲ相臨床試験の主要投与期（投与開始後12週）及び長期投与（投与開始後52週）においては認められなかった。海外製造販売後データ（2014年3月14日現在）においては、23件の血小板減少症に関連する有害事象（血小板数減少を含む）が認められており、そのうち10件が重篤であった（血小板減少症8件、血小板数減少2件）。血小板減少症として転帰が報告された事象は5件であり、そのうち2件が回復、2件が未回復であり、1件が死亡である。現在までのところ、本剤が血小板数減少を引き起こす正確な機序は不明であるが、エポプロステノールなどのプロスタサイクリン系薬剤でも報告されている副作用でもある。</p>
	<p>医薬品安全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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血小板減少症の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「副作用」の項に血小板減少に関する注意喚起を記載する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の血小板減少の発現状況に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
<p>頻脈</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>イロprostには血管拡張作用があり、反射性頻脈をきたしうる。海外臨床試験（ME98008/ME97218/303045）の全期間を対象とする統合解析において、頻脈は6.8%（13/192例）に認められ、国内第Ⅲ相臨床試験の主要投与期（投与開始後12週）及び長期投与（投与開始後52週）においては認められなかった。海外臨床試験で認められた頻脈のうち8例（4.2%）は重篤であったが、本剤との因果関係はいずれも否定されている。</p>

	<p>また、海外製造販売後データ（2014年3月14日現在）において、232例（268件）に頻脈が認められている。</p> <p>医薬品安全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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における頻脈の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「副作用」の項に頻脈に関する注意喚起を記載する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の頻脈の発現状況に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
<p>肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>イロプロストには血管拡張作用があり、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者において、肺水腫を誘発するおそれがある。</p> <p>海外製造販売後データ（2014年3月14日現在）において、PVODが16例認められ、そのうち6例が死亡しているが、PVODによる死亡は6例中1例であり、イロプロストとの因果関係は認められなかった。</p> <p>他のPAH 特異的治療薬と同様に、PVODの顕在化はイロプロストのリスクと考えられるため、投与開始後に急激な肺水腫の悪化及び／又は発現がみられた場合には、PVODの可能性を考慮し、イロプロストの投与を中止するべきである。</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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者における有害事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。</p> <hr/> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」の項に肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者に関する注意喚起を記載する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者における有害事象の発現状況等に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>投薬過誤</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験において投薬過誤は認められなかったが、本剤はネブライザを用いて吸入する薬剤なので、取扱いに関して過誤が起こりうる。</p> <p>海外製造販売後における投薬過誤に関連する事象の大半は投薬欠落に関連したものであり、次いで投与期間の誤り、投与経路の誤り、偶発的過量投与及び過量投与、偶発的曝露及び噴霧機器の誤使用によるものがある。本剤の副作用として報告された事象は投与経路の誤りに伴う潮紅の1件である。</p> <hr/> <p>医薬品安全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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における投薬過誤の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握するこ</p>

	<p>とが必要と考える。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」ならびに「適応上の注意」の項に注意喚起を記載する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の投薬過誤の発現状況に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>小児</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験において小児は含まれておらず、データは限られている。</p> <p>外国における使用状況においても18歳までの小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>我が国において先天性心疾患などによる小児肺高血圧患者は少なくないが、小児での適応が認められている肺高血圧治療薬は少なく、治療選択肢は限られている。よって、本剤は小児患者における使用も想定されるが、その安全性は確立されていない。また、本剤は吸入薬であり機器を含めて小児における適正使用の監視は重要である。</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 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の小児への投与状況を把握する必要がある。</p> <p>上記の安全監視活動で所見が認められた場合はさらに追加の安全監視活動を検討する。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項に小児に関する注意喚起を記載する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の小児に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
肝機能障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験では肝トランスアミラーゼ値が基準値上限の3倍以上、又は重篤な肝機能障害を有するもの（すなわち急性肝炎、慢性活動性肝炎、又は肝硬変Child-Pugh BあるいはC）、ボセンタン使用例の場合には、不安定な肝トランスアミラーゼ値（基準値上限の2倍）を示すものは除外されている。</p> <p>海外第Ⅱ相試験（試験ME98008）では「高度の肝不全（ビリルビン3mg/dL超又はALTが検査機関の基準値上限の2倍超）を有するもの」を、海外第Ⅲ相試験（試験ME97218）では「高度の肝不全（AST値又はALT値が基準値上限の3倍以上、若しくはビリルビン値が3mg/dL以上）を有するもの」を、海外製造販売後第Ⅱ相試験（試験C200-002）では「門脈圧亢進症又は慢性肝疾患を有するもの」を除外基準としている。</p> <p>外国人肝機能障害患者を対象として本剤を静脈内投与した臨床薬理試験（試験88038）では、肝機能障害により本剤の全身クリアランスは低下し、定常状態の血漿中濃度は、健康被験者と比較して肝機能障害患者で約2倍高くなっている。</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 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における肝機能障害患者への投与状況を把握することが必要である。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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「用法・用量に関連する注意」の項に肝機能障害患者に関する注意喚起を記載する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の肝機能障害患者への使用に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</p>
腎機能障害患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験では血清クレアチニン2.5mg/dL 以上、又は透析を必要とする慢性腎機能障害を有するものは除外されている。</p> <p>海外第Ⅱ相試験 (ME98008) では、「腎不全を有するもの（血清クレアチニン値を用いる Cockcroft-Gault の計算式によりクレアチンクリアランスが30mL/min 未満、尿タンパクが1g/日超、又は腎透析を受けている患者）」を、海外第Ⅲ相試験 (ME97218) では、「腎透析を受けている患者、又はCockcroft- Gault の計算式により血清クレアチニン値から算出したクレアチンクリアランスが30mL/min 以下の患者」を除外基準としている。</p> <p>外国人腎機能障害患者を対象として本剤を静脈内単回投与した臨床薬理試験（試験87015）では、腎機能障害患者（軽度及び中等度の腎機能障害）のうち非透析患者の薬物動態は健康被験者と類似していたが、透析患者では、非透析患者と比較してイロプロストの血漿中濃度が高く、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の値が大きくなっている。</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 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における腎機能障害患者への投与状況を把握することが必要である。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」ならびに「用法・用量</li> </ul>

	<p>に関連する使用上の注意」の項に、腎機能障害患者に関する注意喚起を記載する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の腎機能障害患者への使用に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。</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>本剤は肺動脈性肺高血圧症患者に対して長期に使用されることが想定されるが、日本人の治験症例数が限られるため。</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>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 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"> <li>1. 製造販売後臨床試験</li> <li>2. 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>長期投与時の副作用の発現状況を把握する必要がある。</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>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現状、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>使用実態下における有効性を確認するため。</p>

	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査</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：</p> <p>全例調査方式により使用実態下における安全性を検討するとともに有効性に関する情報も収集・検討する。有効性評価項目は治験時の設定を参考に、本疾患領域において一般に使用される「肺血管抵抗」、「臨床的悪化までの期間」等とする。対象症例の観察期間は本剤投与開始後最長5年間とする。このうち、標準観察期間を1年間とし、本剤を継続投与する場合は、可能な限り最長4年間の追跡調査（年1回）を実施する。</p>
<p>長期投与時の有効性</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験において、製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読替え、試験を継続することによる長期投与時の有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後臨床試験</li> <li>2. 使用成績調査</li> </ol>
	<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>肺動脈性肺高血圧症患者における本剤の長期投与時における安全性、忍容性及び有効性を検討する。有効性評価項目は「肺血管抵抗」、「臨床的悪化までの期間」等とし、対象症例の観察期間は日本において本剤の製造販売承認を受け、市販品への切替えが完了するまでとする。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p>
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報、及び製造販売後調査より報告される有害事象及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策 of 検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。</p>



追加の医薬品安全性監視活動	
(各重要な特定されたリスク、各重要な潜在的リスクについて、以下同様の医薬品安全性監視活動を実施する)	
使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重要な特定されたリスク            血圧低下、失神、局所刺激症状、出血性事象、血小板減少症、頻脈</li> <li>・ 重要な不足情報            小児、肝機能障害患者、腎機能障害患者、長期投与時の安全性</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>使用実態下における安全性及び有効性等を調査し、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。</p> <p><b>【実施計画案】</b></p> <p>調査期間：販売開始日～2022年</p> <p>調査対象：肺動脈性肺高血圧症の患者</p> <p>調査予定症例数：270例（安全性解析対象症例数として）</p> <p>調査方法：全例調査方式</p> <p>観察期間：対象症例の観察期間は本剤投与開始後最長5年間とする。このうち、標準観察期間は1年間とし、本剤投与開始後3ヵ月及び1年時点で安全性、有効性の評価を行う。本剤を継続投与する場合は、可能な限り最長4年間の追跡調査（年1回）を実施する。</p> <p>重点調査項目：重要な特定されたリスクのうち、以下の副作用を重点調査項目とする。</p> <p style="padding-left: 40px;">血圧低下、失神、局所刺激症状、出血性事象、血小板減少症、頻脈</p> <p><b>【設定根拠】</b></p> <p>使用実態下における安全性、有効性を確認するために本調査を計画した。</p>	<p>頻脈</p>

	<p>調査予定症例数については、実施可能性を考慮して以下のとおり設定した。肺動脈性肺高血圧症の日本における患者数は、難病情報センターの特定疾患医療受給者証交付件数によると 2012 年現在では 2,299 人であり、年間 300 人程度の割合で増加し 2020 年には 4,700 人程度となることを見込まれる。このうち本剤の治療の位置づけ等から使用患者数を予測した場合、全例調査方式により 270 症例を収集することとした。</p> <p>観察期間については、本剤の長期使用時の安全性、有効性を確認するために、本調査期間の範囲内で、最長 5 年間の観察を行うこととした（標準観察期間 1 年間、本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 4 年間の追跡調査を実施）。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時及び調査終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。</p>
<p>製造販売後臨床試験</p>	
	<p>国内第Ⅲ相臨床試験を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読替え、試験を継続する。</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>肺動脈性肺高血圧症患者における本剤の安全性、忍容性及び有効性を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>試験期間：2012 年 6 月 19 日（最初の被験者の組入れ日）～日本において本剤の製造販売承認を受け、市販品への切替えが完了するまで</p> <p>試験対象：肺動脈性肺高血圧症患者</p> <p>試験予定症例数：国内第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた症例のうち、長期継続投与期に移行した症例は 22 例であった。</p> <p>試験方法：多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験</p> <p>観察期間：</p> <p>〔主要評価期〕 12 週間</p> <p>〔長期継続投与期〕 40 週間（被験者が継続投与を希望する場合は、日本において本剤の製造販売承認を受け、市販品への切替えが完了するまで）</p> <p><b>【設定根拠】</b></p>

	<p>本剤の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討するために、国内第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた症例が希望する場合は継続投与することとした。</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験の予定症例数は実施可能性を考慮し 20 例とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>試験終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。</p>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照
製造販売後臨床試験	
	「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：	
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供と注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
（各重要な特定されたリスク、各重要な潜在的リスクについて、以下同様のリスク最小化活動を実施する）	
患者向け資材（患者指導箋）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>血圧低下、失神、局所刺激症状、出血性事象、投薬過誤</p> <p><b>【資材の内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「患者用指導箋」</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促す。</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>適切な吸入方法について、患者の確実な理解を促す。</li> </ul> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>納入時に医療機関に提供、医療関係者に説明し、資材の活用を依頼する。</li> </ul> <p>【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】</p> <p>販売開始後は1ヵ月毎に、安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また、安全性定期報告の各報告時期において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び特定製造販売後調査より報告される有害事象症例及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析に基づく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	該当せず	<u>2016年11月</u>	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>報告書提出日：</u> <u>2017年1月12日</u>
使用成績調査	270例／270例 (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）	<u>実施中</u>	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）
製造販売後臨床試験	22例／22例 (国内第Ⅲ相臨床試験の長期継	試験終了時（全症例データ固定後）	承認日より 継続	試験終了時（全症例データ固定後）

	続投与期移行症 例数として)			
--	-------------------	--	--	--

## 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
使用成績調査	270 例／270 例 (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時 調査終了時 (全症 例データ固定後)	<u>実施中</u>	安全性定期報告時 調査終了時 (全症 例データ固定後)
製造販売後臨床試験	22 例／22 例 (国内第Ⅲ相臨床試験の長期継続投与期移行症例数として)	試験終了時 (全症 例データ固定後)	承認日より 継続	試験終了時 (全症 例データ固定後)

## 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供と注意喚起		
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	実施期間：販売開始日から 6 ヶ 月間	<u>終了</u>
患者向け資材 (患者指導箋) の作成と提供	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>