

ピヴラッツ点滴静注液150mgに係る  
医薬品リスク管理計画書

ネクセラファーマジャパン株式会社

ピヴラツツ点滴静注液 150mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ピヴラツツ点滴静注液150mg	有効成分	クラゾセンタンナトリウム
製造販売業者	ネクセラファーマジャパン 株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和6年11月25日	

1.1. 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】
<a href="#">体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）</a>	<a href="#">低血圧／血圧低下</a>	<a href="#">75歳以上の高齢者における安全性</a>
<a href="#">頭蓋内出血</a>	<a href="#">貧血／ヘモグロビン減少</a>	<a href="#">肝機能障害患者における安全性</a>
<a href="#">催奇形性</a>	<a href="#">肝機能異常</a>	
	<a href="#">頻脈性不整脈（QT 延長を含む上室性及び心室性不整脈）</a>	
	<a href="#">OATP1B1/1B3を阻害する薬剤との併用</a>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">特定使用成績調査（長期観察）</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ネクセラファーマージャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年1月20日	薬効分類	87219
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00012000
国際誕生日	2022年1月20日		
販売名	ピヴラッツ点滴静注液 150 mg		
有効成分	クラゾセンタンナトリウム		
含量及び剤形	1 バイアル (6 mL) 中クラゾセンタンナトリウムとして 161.4 mg (クラゾセンタンとして 150 mg) を含有する注射剤		
用法及び用量	通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg (12 mL) を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する (クラゾセンタンとして 10 mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症 15 日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。		
効能又は効果	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和6年8月27日

変更内容の概要：

「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」の特定使用成績調査の実施状況を変更。

変更理由：

特定使用成績調査（長期観察）実施計画書の変更後の調査開始に伴う軽微変更。

## 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	
体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験での体液貯留関連の有害事象※の発現割合は、本剤投与群で 36.8% (106/288 例)、プラセボ群で 14.0% (36/257 例) であり、プラセボ群と比較して本剤投与群において多く発現した。最も多く発現した体液貯留関連の有害事象は、胸水 [本剤投与群 15.6% (45/288 例)、プラセボ群 4.3% (11/257 例)]、肺水腫 [本剤投与群 12.2% (35/288 例)、プラセボ群 4.3% (11/257 例)]、及び脳浮腫 [本剤投与群 7.3% (21/288 例)、プラセボ群 2.3% (6/257 例)] であった。また、体液貯留は、他のエンドセリン受容体拮抗薬において有害事象として多く報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>※MedDRA SMQ「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に属する PT 及び PT：眼瞼腫脹、顔面腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫を集計したもの</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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下での体液貯留の発現状況をより詳細に把握及び検討し、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><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、電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li><li>・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者、患者及び患者家族に対して必要な予防措置等の情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

## 頭蓋内出血

重要な特定されたリスクとした理由：

国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験での頭蓋内出血関連の有害事象※の発現割合は、本剤投与群で 3.5% (10/288 例)、プラセボ群で 6.6% (17/257 例) であり、本剤投与群と比較してプラセボ群で高かった。

しかしながら、本剤の投与対象がくも膜下出血に対する観血的な処置を実施された後の血管に傷害を有する患者であること、頭蓋内出血を呈している患者では本剤の血管収縮抑制作用が出血を助長するおそれがあること、及び国内臨床試験において本剤投与群で因果関係が否定されない重篤な頭蓋内出血が 2 例 (頭蓋内出血、硬膜外血腫各 1 例) 認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

※MedDRA SMQ「出血性中枢神経系血管障害」を用いて集計したもの

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特定使用成績調査 (長期観察) を実施する。

### 【選択理由】

使用実態下での頭蓋内出血の発現状況をより詳細に把握及び検討し、必要な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、電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成し、配布する。

### 【選択理由】

医療従事者、患者及び患者家族に対して必要な予防措置等の情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

催奇形性

重要な特定されたリスクとした理由：

動物実験（ラット及びウサギ）において、エンドセリン受容体拮抗作用に基づく胚毒性及び催奇形性が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。なお、ヒトにおけるデータはない。

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】

妊婦への投与又は本剤投与後一定期間内に妊娠した情報を入手した場合は、母体、胎児及び出生児への影響について詳細を把握するため。

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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

医療従事者に対して妊娠可能な患者では妊娠していないことを確認した後、本剤の投与を開始するとともに、本剤の投与終了後一定期間は避妊するよう指導することの情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 重要な潜在的リスク

### 低血圧／血圧低下

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

本剤はエンドセリン受容体拮抗薬であり、全身の血管拡張作用を有する。国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験での低血圧関連の有害事象※の発現割合は、本剤投与群で 3.8% (11/288 例)、プラセボ群で 0.4% (1/257 例)であった。本剤投与群の 1 例で血圧低下による死亡例が報告されたが、頭蓋内病変に関連したものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。その他に報告された低血圧関連の有害事象では、重篤症例はなく、転帰はすべて回復であった。

また、顕著な血圧低値（収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 60 mmHg 未満）が本剤投与群で多く報告された [収縮期血圧 90 mmHg 未満：本剤投与群 21.2% (61/288 例)、プラセボ群 8.2% (21/257 例)、拡張期血圧 60 mmHg 未満：本剤投与群 83.3% (240/288 例)、プラセボ群 62.3% (160/257 例)]。加えて、低血圧／血圧低下は他のエンドセリン受容体拮抗薬において有害事象として報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。

※PT（英語）に Blood pressure 及び decreased を含むもの、PT（英語）に hypotension を含むもの（ただし脳圧低下と新生児低血圧を除く）、PT：血圧測定不能、平均動脈圧低下、循環虚脱、PT（英語）に shock を含むもののうち以下の PT：心原性ショック、血液分布異常性ショック、血液量減少性ショック、処置によるショック、ショック、出血性ショック、ショック症状を集計したもの

#### 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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。

##### 【選択理由】

使用実態下での低血圧関連事象の発現状況をより詳細に把握及び検討し、必要な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、電子添文の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

##### 【選択理由】



	<p>医療従事者、患者及び患者家族に対して必要な予防措置等の情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>貧血／ヘモグロビン減少</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：          国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験での貧血関連の有害事象※の発現割合は、本剤投与群で 17.0% (49/288 例)、プラセボ群で 10.5% (27/257 例) であり、プラセボ群と比較して本剤投与群において多く発現した。このうち重篤症例はなく、転帰はすべて軽快又は回復であった。          また顕著なヘモグロビン低値（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）が本剤投与群で多く報告された[本剤投与群 59.7%(172/288 例)、プラセボ群 38.3%(98/256 例)]。          加えて、貧血／ヘモグロビン減少は他のエンドセリン受容体拮抗薬において有害事象として報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>※MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症」、SMQ「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、PT（英語）に anaemia を含むもの、及び PT 血液希釈を集計したもの</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。  <b>【選択理由】</b>          使用実態下での貧血／ヘモグロビン減少の発現状況をより詳細に把握及び検討し、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：  <b>【内容】</b>          ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。  <b>【選択理由】</b>          医療従事者、患者及び患者家族に対して必要な予防措置等の情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

## 肝機能異常

重要な潜在的リスクとした理由：

国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験での肝機能異常関連の有害事象※の発現割合は、本剤投与群で 38.9% (112/288 例)、プラセボ群で 37.0% (95/257 例) であった。このうち重篤症例はなく、ほとんどの症例において転帰は軽快又は回復した。

治験薬と関連ありと判断された肝機能異常関連の有害事象で最も多く報告された事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 [本剤投与群 2.1% (6/288 例)、プラセボ群 1.9% (5/257 例)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 [本剤投与群 2.1% (6/288 例)、プラセボ群 1.2% (3/257 例)]、肝機能異常 [本剤投与群 2.1% (6/288 例)、プラセボ群 1.9% (5/257 例)]、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [本剤投与群 1.7% (5/288 例)、プラセボ群 0.8% (2/257 例)] であった。

海外の第 II 相及び第 III 相臨床試験でも、肝酵素 (ALT 及び AST) の増加が認められており [ALT 増加：本剤投与群 3.7% (56/1521 例)、プラセボ群 2.9% (21/714 例)、AST 増加：本剤投与群 3.7% (56/1521 例)、プラセボ群 2.0% (14/714 例)]、基準値の上限 (ULN) の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加は、本剤投与群でわずかに発現割合が高かった [ALT>3×ULN：本剤投与群 22.8% (341/1495 例)、プラセボ群 19.9% (140/705 例)、AST>3×ULN：本剤投与群 23.6% (353/1495 例)、プラセボ群 17.7% (125/705 例)]。

また、他のエンドセリン受容体拮抗薬において有害事象として肝障害が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。

※MedDRA SMQ「肝障害」を用いて集計したもの

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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。

### 【選択理由】

使用実態下での肝機能異常の発現状況をより詳細に把握及び検討し、必要な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、電子添文の「その他の副作用」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

### 【選択理由】

	<p>医療従事者、患者及び患者家族に対して必要な予防措置等の情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>頻脈性不整脈（QT 延長を含む上室性及び心室性不整脈）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  健康成人を対象とした海外臨床試験（Thorough QT 試験）において、本剤を高用量（20 mg/時及び 60 mg/時を各 3 時間）静脈内持続投与した結果、QT 間隔の延長が認められたため、重要な潜在的リスクとして設定した。  国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験での頻脈性不整脈関連の有害事象※の発現割合は、本剤投与群で 3.8%（11/288 例）、プラセボ群で 4.3%（11/257 例）であり、プラセボ群の 1 例にトルサード ド ポアントが認められた。</p> <p>※MedDRA SMQ「頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）」、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」を用いて集計したもの</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  ・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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。  <b>【選択理由】</b>  使用実態下での頻脈性不整脈の発現状況をより詳細に把握及び検討し、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：  <b>【内容】</b>  ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。  <b>【選択理由】</b>  医療従事者、患者及び患者家族に対して必要な予防措置等の情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

## OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

外国人健康成人男性 13 例にリファンピシン (OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬) を 600 mg を 30 分かけて静脈内持続投与し、その直後にクラゾセentan を 15 mg/時で 3 時間静脈内持続投与した時、クラゾセentan 単独投与時に対する併用投与時のクラゾセentan の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比は 3.13 及び 3.88 であった。リファンピシン以外の OATP1B1/1B3 の阻害薬については、本剤と併用時の薬物動態データは得られていない。本剤と OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり、本剤で懸念される有害事象が発現するおそれがあるため、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特定使用成績調査 (長期観察) を実施する。

【選択理由】

使用実態下で OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤と本剤が併用時の副作用の発現状況を詳細に把握及び検討し、必要な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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」「併用注意」の項、並びに患者向け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、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成し、配布する。

【選択理由】

医療従事者、患者及び患者家族に対して、OATP1B1/1B3 阻害作用のない薬への代替を考慮すること、治療上やむを得ず OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤を併用する場合には注意が必要であることについて情報提供を行い、リスクに関する理解を促す。

## 重要な不足情報

### 75歳以上の高齢者における安全性

#### 重要な不足情報とした理由：

くも膜下出血は高齢者においても多く発現する。国内臨床試験では75歳を超える患者は除外されていたが、市販後では75歳以上の高齢者に対して本剤が投与される可能性が考えられるため、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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。

##### 【選択理由】

使用実態下において広く情報を収集し、75歳以上の高齢者へ投与時の副作用の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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

##### 【選択理由】

医療従事者、患者及び患者家族に対して、高齢者へ投与する時の注意点等の情報提供を行い、リスクに関する理解を促す。

### 肝機能障害患者における安全性

#### 重要な不足情報とした理由：

外国人健康成人8例及び軽度肝障害患者8例（Child-Pugh分類クラスA：A群）、中程度肝障害患者8例（Child-Pugh分類クラスB：B群）にクラゾセタンを1mg/時で、重度肝障害患者8例（Child-Pugh分類クラスC：C群）にクラゾセタンを0.5mg/時で6時間静脈内持続投与した時、投与量で補正した健康成人に対するA群、B群及びC群におけるクラゾセタンのC<sub>ss</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ1.35、2.10及び3.20倍であり、のAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ1.41、2.37及び3.79倍であった。

国内外の動脈瘤性くも膜下出血患者を対象とした第III相試験では、総ビリルビン値が施設基準値上限の2倍を超える患者、肝硬変を有する又は疑われる患者、中等度又は重度の肝機能障害患者は除外されており、肝機能障害患者での使用経験は限られている。しかし、市販後において肝機能障害を有する患者〔重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類クラスC）を除く〕に使用される可能性が考えられるため、重要な不足情報として設

	<p>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特定使用成績調査（長期観察）を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下において広く情報を収集し、肝機能障害患者へ投与時の副作用の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><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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者、患者及び患者家族に対して、肝機能障害を有する患者〔重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C）を除く〕へ投与する時の注意点について情報提供を行い、リスクに関する理解を促す。</p>

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 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（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期観察）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）、頭蓋内出血、低血圧／血圧低下、貧血／ヘモグロビン減少、肝機能異常、頻脈性不整脈（QT 延長を含む上室性及び心室性不整脈）、OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤との併用、75 歳以上の高齢者における安全性、肝機能障害患者における安全性</p> <p><b>【目的】</b> (1) 本剤の使用実態下での安全性と有効性について検討する。 (2) 75 歳以上の患者を対象に、本剤の使用実態下での安全性と有効性について検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施予定期間：調査期間：7 年 登録期間： (1) 本剤の発売開始から 2024/11/9 まで (2) 75 歳以上の患者：2024/11/10 から 3 年後の 2027/11/30</p> <p>①観察期間：脳動脈瘤によるくも膜下出血発症後 6 週間（但し、6 週間経過前に退院し、6 週までの情報収集が難しい場合は退院時まで） ②追跡調査期間：観察期間終了後、更に、脳動脈瘤によるくも膜下出血発症後 12 週後又は 6 ヶ月後の情報収集が、入院／外来時または、オンライン診察や電話等も含めて可能な場合は、患者予後の追跡調査を行う。</p> <p>目標症例数：(1) 2000 例（登録目標症例数） (2) 75 歳以上の患者：新規 300 例（登録目標症例数）</p> <p>実施方法：連続調査方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> (1) 安全性検討事項として設定した有害事象の発現率は、国内第 II 相試験（AC-054-202 試験）及び第 III 相試験（AC-054-305 試験、AC-054-306 試</p>



験)の統合解析結果より、日本人症例では、体液貯留関連 36.8% (106/288 例) [胸水 15.6% (45/288 例)、肺水腫 12.2% (35/288 例)、脳浮腫 7.3% (21/288 例)]、頭蓋内出血関連 3.5% (10/288)、肝機能異常関連 38.9% (112/288 例)、貧血関連 17.0% (49/288 例)、低血圧関連 3.8% (11/288 例)、頻脈性不整脈関連 3.8% (11/288 例)であった。このうち頭蓋内出血関連 3.5%に注目し、閾値としての発現率を 3.5%、リスクの増加を約 1.5 倍として期待値を 5.0%、有意水準を両側 0.05、検出力を 90%以上の推定精度にした場合、安全性解析対象集団として少なくとも 1818 例が必要となる。一方、重要な潜在リスクである頻脈性不整脈のうち、注目すべき有害事象である心電図QT延長の発現率は国内外における本剤臨床試験の統合解析の結果によると 0.2% (4/1809 例)であり、心電図QT延長を 95%の確率で少なくとも 1 件検出するために必要な症例数は 1700 例となる。以上のことから 1818 例を集積することにより本剤の安全性検討事項の検討が可能と考えられ、これに退院時または 6 週間後のデータ欠落を考慮し、本調査の目標症例数を 2000 例とした。

(2) 特定使用成績調査の中間解析結果 (2024 年 1 月データ固定) の体液貯留関連の副作用発現割合において、75 歳以上の高齢者では 32.0% (140/437 例)と 75 歳未満の患者の 16.3% (205/1261 例)に比べ高いため、これに着目し、そのリスクを評価することとした。

特定使用成績調査 (長期観察) の中間解析で得られているデータより、リスク因子なしの症例の体液貯留関連の副作用発現割合を 30.0%、リスク因子なしに対するリスク因子ありのリスク比は 1.3、症例数の比は 1:1 とし、 $\chi^2$  検定において有意水準を両側 0.05、検出力を 85%とした場合、リスク因子のありとなしの間で統計的な差を検出するには、それぞれ 500 例、合計 1000 例が必要になる。

2024 年 7 月時点での 75 歳以上の患者の登録例数から、追加の登録目標症例数を 300 例とした。

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性検討事項を定期的に確認し、包括的な安全性の検討並びに報告を行うため。
- ・調査終了時期及び再審査申請時：本調査の最終的な安全性の検討ならびに報告を行うため。

【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、RMPの見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動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の変更の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

該当なし

#### 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： 電子添文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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）、頭蓋内出血、催奇形性、低血圧／血圧低下、貧血／ヘモグロビン減少、肝機能異常、頻脈性不整脈（QT 延長を含む上室性及び心室性不整脈）、OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤との併用</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性検討事項及び副作用の発現状況を含む包括的な情報について、早期発見及び適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 当該資材を作成し、医薬情報担当者が医療従事者に説明のうえ、提供するとともに、企業ホームページに掲載する。</p> <p><b>【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】</b> 市販直後調査終了時及び安全性定期報告時に、安全性検討事項の発現状況を確認する。確認結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</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 of 医薬品安全性監視活動				
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（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2022 年 12 月提出)
特定使用成績調査（長期観察）	(1)2000 例（登録目標症例数） (2)75 歳以上の患者：新規 300 例（登録目標症例数）	安全性定期報告時	(1) 実施中 (2) 実施中	調査終了時

### 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 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当なし				

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
--------------------------	----------	-----