

ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg、
ウプトラビ錠小児用 0.05mg
に係る医薬品リスク管理計画書

日本新薬株式会社

ウプトラビ錠 0.2mg、ウプトラビ錠 0.4mg、ウプトラビ錠小児用 0.05mg に係る

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ウプトラビ錠0.2mg ウプトラビ錠0.4mg ウプトラビ錠小児用0.05mg	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		2025年4月15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】
低血圧	網膜障害を含む眼障害	肝機能障害のある患者
肺静脈閉塞性疾患を有する患者		腎機能障害のある患者
出血		長期投与時の安全性
甲状腺機能異常		
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		

↓ 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
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査(ウプトラビ錠小児用0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症)
特定使用成績調査(長期使用)(肺動脈性肺高血圧症)
特定使用成績調査(長期使用)(慢性血栓塞栓性肺高血圧症)
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)(肺動脈性肺高血圧症)

↓ 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
追加のリスク最小化活動
市販直後調査(ウプトラビ錠小児用0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症)による情報提供

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 : 日本新薬株式会社

品 目 の 概 要			
承認年月日	2016 (平成28) 年9月28日	薬効分類	87219
再審査期間	(A) 10年 (2026年9月27日まで) (B) 10年 (2031年8月24日まで) (C) 6年1日 (2030年12月27日まで)	承認番号	① 22800AMX00702000 ② 22800AMX00703000 ③ 30600AMX00313000
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 ③ ウブトラビ錠小児用 0.05mg		
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。 ③ ウブトラビ錠小児用 0.05mg : 1錠中にセレキシパグ 0.05mg を含有する。		
用法及び用量	①② 〈肺動脈性肺高血圧症〉 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。 通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。		

		体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
		9kg 以上 25kg 未満	0.1mg	0.1mg	0.8mg
		25kg 以上 50kg 未満	0.15mg	0.15mg	1.2mg
		50kg 以上	0.2mg	0.2mg	1.6mg
	〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉 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。 ③ 通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。				
		体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
		9kg 以上 25kg 未満	0.1mg	0.1mg	0.8mg
		25kg 以上 50kg 未満	0.15mg	0.15mg	1.2mg
		50kg 以上	0.2mg	0.2mg	1.6mg
効能又は効果	(A) 肺動脈性肺高血圧症 (B) 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (C) 肺動脈性肺高血圧症（小児）				

承認条件	(A) (B) (C) ・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	・2021年8月25日付で「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の効能又は効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得。 ・2024年12月27日付で「肺動脈性肺高血圧症（小児）」にて、ウプトラビ錠0.2mg及び同錠0.4mgの用法・用量追加の製造販売承認事項一部変更承認取得、並びにウプトラビ錠小児用0.05mgの用法・用量及び剤形追加の製造販売承認取得。

変更の履歴
前回提出日：2024 年 12 月 27 日
変更内容の概要： 1. 「5.1 項 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 項 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査の実施状況変更（軽微な変更）
変更理由： 1. ウプトラビ錠小児用 0.05mg の販売を開始したため

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	
低血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第 III 相試験での低血圧関連の有害事象の発現率は、二重盲検期で本剤投与群 7.7% (3 例／39 例) であり、プラセボ投与群の発現率 0% (0 例／39 例) と比して高かった。また、本剤を投与された患者における 52 週カットオフまでの発現率は血圧低下が 5.4% (4 例／74 例)、低血圧、起立性低血圧が各 1.4% (各 1 例／74 例) であった。いずれも非重篤であり、血圧低下及び低血圧は治験薬との因果関係は否定されなかった。 3. 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第 II 相試験において、低血圧関連の有害事象は認められなかった (0 例／6 例)。一方、海外第 II 相試験では、低血圧が 11.1% (7 例／63 例) 認められた。いずれも非重篤であり、1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。 4. 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。 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。
	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。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。

	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「8.重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」及び「11.1 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。 【選択理由】 臨床試験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。
--	---

肺静脈閉塞性疾患を有する患者
重要な特定されたリスクとした理由： 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。一方、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。 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ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、有害事象として肺水腫や肺うっ血を発現した症例は報告されなかった。 3. 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び海外第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、有害事象として肺水腫や肺うっ血を発現した症例は報告されなかった。 しかしながら、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。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。
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「2.禁忌」及び「8.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。 【選択理由】 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及び患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及び患者に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。

出血	重要な特定されたリスクとした理由： 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。 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象とした国内第Ⅱ相試験では、重篤な副作用として喀血や出血性腸憩室、上部消化管出血が報告されている。 3. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験での出血関連の有害事象の発現率は、二重盲検期で本剤投与群12.8%（5例／39例）であり、プラセボ投与群の発現率10.3%（4例／39例）と比して差はなかった。また、本剤を投与された患者における52週カットオフまでの発現率は35.1%（26例／74例）であった。なお、重篤な副作用として肺胞出血及び喀血が各1.4%（各1例／74例）発現しているが、肺胞出血は因果関係が否定されず、喀血は因果関係が否定された。 4. 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験では、出血関連の有害事象発現率は16.7%（1例／6例）であり、歯肉出血、鼻出血が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、海外第Ⅱ相試験では、出血関連の有害事象発現率は19.0%（12例／63例）であり、挫傷1.6%（1例／63例）、鼻出血17.5%（11例／63例）であったが、いずれも非重篤であり、鼻出血1例を除き、治験薬との因果関係は否定された。 5. 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。 以上、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。
	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。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。

	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「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」及び「11.1 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。 【選択理由】 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。
--	--

甲状腺機能異常	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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、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%と比して高かった。また、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）であった。 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験での甲状腺機能異常関連の有害事象は、二重盲検期での本剤投与群及びプラセボ投与群において報告はなかった。また、本剤を投与された患者における52週カットオフまでの発現率は2.7%（2例／74例）であり、その内訳は甲状腺機能亢進症及び甲状腺腫が各1.4%（各1例／74例）であった。いずれも非重篤であり、甲状腺機能亢進症は因果関係が否定されず、甲状腺腫は因果関係が否定された。 3. 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、甲状腺機能障害関連の有害事象は認められなかった（0例／6例）。一方、海外第Ⅱ相試験では、甲状腺機能障害関連の有害事象発現率は6.3%（4例／63例）であり、血中甲状腺刺激ホルモン増加4.8%（3例／63例）、抗甲状腺抗体増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能亢進症が各1.6%（1例／63例）であった。いずれも非重篤であり、血中甲状腺刺激ホルモン増加1例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。 以上のとおり臨床試験において発現していることから、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。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。
	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「8.重要な基本的注意」、「11.1 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。 【選択理由】 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及び患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及び患者に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
網膜障害を含む眼障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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、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（本剤投与群1.6%、プラセボ群0.3%）によって生じたものであり、プラセボ群より本剤投与群で報告される頻度が高かった。 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。 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、本剤投与群とプラセボ群で同等であった。本剤投与群において、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%）。 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験での眼障害関連の有害事象の発現率は、二重盲検期では本剤投与群5.1%（2例／39例）、プラセボ投与群2.6%（1例／39例）であり、群間で発現率に大きな差はなかった。また、本剤を投与された患者における52週カットオフまでの発現率は14.9%（11例／74例）であった。国内第Ⅱ相試験においては、眼障害に関連する有害事象の発現率は本剤投与群で16.0%（4例／25例）、プラセボ投与群で22.2%（2例／9例）であり、群間で発現率に大きな差はなかった。これらの事象はすべて非重篤であり、網膜血管障害に関連する眼障害は報告されなかった。 3. 小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、眼障害関連の有害事象は認められなかった（0例／6例）。また、海外第Ⅱ相試験では、眼及び網膜障害関連の有害事象として視力障害が1.6%（1例／63例）認められたが、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。 以上の通り、肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症のいずれの疾患を対象とした臨床試験においても、眼障害関連の有害事象の発現率は本剤投与群とプラセボ投与群で大きな差はなく、小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験において、眼障害関連の副作用は認められなかったが、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。 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。 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。

	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「11.1 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。 【選択理由】 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及び患者に対して提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。
--	---

重要な不足情報	
肝機能障害のある患者	
	重要な不足情報とした理由： 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、肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、並びに、小児肺動脈性肺高血圧症の患者を対象とした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。
	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。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。
	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「2.禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「9.3 肝機能障害患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 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及び患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。 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及び患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。
腎機能障害のある患者	
	重要な不足情報とした理由： 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、肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、並びに、小児肺動脈性肺高血圧症の患者を対象とした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が、また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。

	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。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【選択理由】 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。なお、効能毎に調査を実施する。
	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「9.2 腎機能障害患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 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及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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及び患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。
長期投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 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。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する。 - 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） - 特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 【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。なお、効能毎に調査を実施する。 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事項はなく、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、肺動脈性肺高血圧症を対象に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： 特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症）
	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： 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の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（ウプトラビ錠小児用 0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症）	
	実施期間：ウプトラビ錠小児用 0.05mg の販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症）	
	【安全性検討事項】 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、長期投与時の安全性 【目的】 使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討する。 ・重点調査項目として、低血圧の発現の有無を調査 ・未知の副作用 ・副作用の発生状況の把握 ・安全性、有効性に影響を与えられとされる要因 【実施計画】 販売開始日～2023 年 9 月 30 日 販売開始日から 2019 年 7 月 31 日までに本剤を投与された症例について症例登録を行う。 目標症例数：安全性解析対象例として 1000 例 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、本剤の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。本剤の採用・納入が予定される医療機関に対して、承認条件としての全例調査の重要性、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、契約を締結した後に本剤の納入を行い、調査を開始する。調査担当医師が、症例登録期間中に本剤の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の記載を行う。調査票は 6 ヶ月票、1 年票、2 年票、3 年票の 4 分冊とする。 【実施計画の根拠】 PAH の日本人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、平成 26 年度は 2946 人であり、最近では患者総数として年間 400 人程度の増加で推移している。この 400 人を新規患者と仮定する。 海外においてセレキシパグの発売が開始されたが、まだ上市後間もないことから、市場調査等の実績を考慮するまでには至らず、国内の使用実態を参考とした。平成 25 年度の国内 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, Hoeper 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。

【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医薬品リスク管理計画書 (RMP) の見直しを行う。

- ・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（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）

【安全性検討事項】

低血圧、肺静脈閉塞性疾患を有する患者、出血、甲状腺機能異常、網膜障害を含む眼障害、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者、長期投与時の安全性

【目的】

使用実態下における長期投与時の安全性を検討する。

- ・ 未知の副作用
- ・ 副作用の発現状況の把握
- ・ 安全性に影響を与えると考えられる要因
- ・ 本剤と肺血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬等との併用時の安全性

【実施計画】

調査開始から5年間（2022年3月1日～2027年2月28日）

症例登録期間：調査開始から3年間（2022年3月1日～2025年2月28日）

目標症例数：300例

実施方法：本剤が採用された施設から調査の目的を十分に果たしうる施設を選定し、Electronic Data Capture（EDC）システムを用いて連続調査方式にて実施する。観察期間は先行して実施している特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症）の標準観察期間である本剤投与開始より1年間とする。ただし、本剤の使用が中止された場合には、中止までの期間を観察期間とする。

本剤が採用された施設に対し、本調査の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、症例登録期間中に初めて本剤が投与された慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象として症例登録を行う。なお、対象疾患が希少疾病であるため、契約締結日より前に本剤の投与を開始した症例についても遡って症例登録ができるものとする。症例登録数が契約例数に達した後に登録された症例が連続したものであることを確認する。症例登録された症例を調査対象として調査票の入力を行う。

【実施計画の根拠】

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の日本人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、令和元年度は4,160人であり、平成27年度の2,829人から、年間330人程度の増加で推移している。既存患者及び新規患者への本剤の投与を年間150例と仮定し、3年間で450例の症例登録を目標とした場合、先行して実施している肺動脈性肺高血圧症承認時の特定使用成績調査の途中経過において観察期間1年までの継続率が75%であることを考慮し、目標症例数を300例とした。

安全性検討事項である出血関連の事象発現割合は国内第III相臨床試験（NS304C-P3-1試験）で35.1%（26/74例、95%信頼区間：24.4%～47.1%）であった。出血関連事象の全体集団における真の発現割合を35%、リスク因子の例数比を1：1（例えば性別の場合、男性：女性＝1：1）、リスク因子における事象発現に関する真の相対リスクを、2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5と仮定したときの検出力はそれぞれ99.1%, 97.9%, 95.6%, 91.3%, 83.7%, 72.1%となり、リスク因子の探索についても300例で可能と考える。また、300例は1.0%の頻度で発現する有害事象について、少なくとも1例を95%以上の信頼度で検出できる症例数であるため、他の安全性検討事項についても臨床試験との発現状況の比較が可能と考える。

【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。

	【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医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本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

特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症）	
	「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： 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	
市販直後調査（ウプトラビ錠小児用 0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症）による情報提供	
	実施期間：ウプトラビ錠小児用 0.05mg の販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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有害事象症例の評価。				
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 (肺動脈性肺高血圧症)	該当せず	販売開始から 3、6ヵ月後	終了	作成済み (提出日:2017年7月 4日)
市販直後調査 (慢性血栓塞栓性肺 高血圧症)	該当せず	効能追加一変承認 から3、6ヵ月後	終了	作成済み (提出日:2022年4月 15日)
市販直後調査 (ウプトラビ錠小児 用 0.05mg を投与さ れた小児肺動脈性肺 高血圧症)	該当せず	ウプトラビ錠小児 用 0.05mg の販売開 始から6ヵ月後	<u>実施中</u>	調査終了から2ヵ月 以内
特定使用成績調査 (長期使用) (肺動脈性肺高血圧 症)	1000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
特定使用成績調査 (長期使用) (慢性血栓塞栓性肺 高血圧症)	300 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・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
特定使用成績調査 (長期使用) (肺動脈性肺高血 圧症)	1000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・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		
電子添文による情報提供 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（肺動脈性肺高血圧症）による情報提供	実施期間：販売開始後 3 及び 6 ヶ月間 中間解析の予定時期：販売開始 3 ヶ月後 評価の予定時期：販売開始 6 ヶ月後 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	終了
市販直後調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）による情報提供	実施期間：効能追加一変承認から 3 及び 6 ヶ月間 中間解析の予定時期：効能追加一変承認から 3 ヶ月後 評価の予定時期：効能追加一変承認から 6 ヶ月後 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	終了
市販直後調査（ウブトラビ錠小児用 0.05mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症）による情報提供	実施期間：ウブトラビ錠小児用 0.05mg の販売開始から 6 ヶ月間 中間解析の予定時期：ウブトラビ錠小児用 0.05mg の販売開始から 3 ヶ月後 評価の予定時期：ウブトラビ錠小児用 0.05mg の販売開始から 6 ヶ月後 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	<u>実施中</u>