オプスミット錠10 mgに係る
医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

（別紙様式２）

オプスミット錠 10 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オプスミット錠 10 mg	有効成分	マシテンタン
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和6年1月26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】
貧血、ヘモグロビン減少	肝機能障害	長期投与における安全性
催奇形性	血小板減少	腎機能障害患者
血圧低下	白血球減少	小児等への投与
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者	月経障害（出血も含む）	
	卵巣嚢胞	
	精巣障害及び男性不妊症	

1.2. 有効性に関する検討事項	
長期投与における有効性	

↓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
特定使用成績調査(長期使用)
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)

↓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
患者向け資材の作成と提供

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2015 年 3 月 26 日	薬効分類	87219
再審査期間	8 年	承認番号	22700AMX00649000
国際誕生日	2013 年 10 月 18 日		
販売名	オプスミット錠 10 mg		
有効成分	マシテンタン		
含量及び剤形	1 錠中にマシテンタン 10 mg を含有する。		
用法及び用量	通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。		
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症		
承認条件	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	承継日：令和 2 年 7 月 1 日 再審査申請中		

変更の履歴
前回提出日 令和 5 年 6 月 19 日
変更内容の概要： ① 「添付文書」を「電子添文」に変更〔軽微な変更〕 ② 安全性検討事項における電子添文の記載項目の変更〔軽微な変更〕 ③ 「1.1安全性検討事項」の重要な潜在的リスク「精巣障害及び男性不妊症」の項について、「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」の変更 ④ 製造販売後調査等業務のための組織体制の変更〔軽微な変更〕 ⑤ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項、「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項における特定使用成績調査の実施状況及び報告書の作成予定日を更新〔軽微な変更〕
変更理由： ① 通知に基づく用語の変更記載整備 ② 新記載要領による電子添文改訂に基づく記載整備 ③ 電子添文改訂に伴う改訂（「15. その他の注意」の項にヒトにおける精子数減少に関する情報を追記） ④ 製造販売後調査等業務のための組織体制の変更のため（2023 年 7 月改訂） ⑤ 再審査申請を行ったため

Confidential

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	
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： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）及び国内第 III 相試験 AC-055-307（オープンラベル、マシテンタン 10 mg 投与）において、マシテンタンの貧血及びヘモグロビン減少に関連した有害事象が 10%以上報告された。海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）では、マシテンタン投与群でプラセボ投与群より多く報告され、ヘモグロビン値の 10 g/dL 未満への減少は、プラセボ投与群の患者の 3.4%で認められたのに対し、マシテンタン 3 mg 投与群の患者では 5.8%、マシテンタン 10 mg 投与群の患者では 8.7%に認められた。貧血及びヘモグロビン減少は、エンドセリン受容体拮抗薬の既知の副作用であること、また重篤となり得るヘモグロビン値 10 g/dL 未満の患者がマシテンタン群で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。 臨床試験における貧血及びヘモグロビン減少に関連した有害事象発現率 ・ AC-055-302：マシテンタン 3 mg 投与群 11.2%（28/250 例）、マシテンタン 10 mg 投与群 15.7%（38/242 例）、プラセボ投与群 4.8%（12/249 例） ・ AC-055-307：20%（6/30 例）
	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、貧血、ヘモグロビン減少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。
	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」、「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して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。 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験及び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。

Confidential

催奇形性	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験では妊婦は除外されたため報告はないが、動物実験（ラット及びウサギ）で下顎弓癒合異常及び心血管系異常が報告されており、最小毒性量に基づく安全域は約3～30 倍であった。またラットで胚吸収増加、出生児の体重増加量減少などが報告されている。さらに、他のエンドセリン受容体拮抗薬においても動物実験で催奇形性が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。
	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、投与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電子添文の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項、患者向医薬品ガイドに記載して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。 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。
血圧低下	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）及び国内第 III 相試験 AC-055-307 において、マシテンタンの血圧低下に関連した有害事象が 5%以上報告された。海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、マシテンタン投与群でプラセボ投与群より多く報告されたが、投与終了時の収縮期又は拡張期血圧のベースラインからの変化の平均及び中央値にマシテンタン投与群とプラセボ投与群で明らかな差は認められなかった。臨床的に意味のある収縮期血圧の低下（ベースラインからの低下量が 20 mmHg 以上、かつ血圧値が 90 mmHg 以下）は、プラセボ投与群の患者の 9.9%に認められ、マシテンタン 10 mg 投与群では 11.9%に認められた。これらのことから、重要な特定されたリスクとして設定した。 臨床試験における血圧低下に関連した有害事象発現率 ・AC-055-302：マシテンタン3 mg投与群 6.0%（15/250例）、マシテンタン10 mg投与群 7.0%（17/242例）、プラセボ投与群 4.4%（11/249例） ・AC-055-307：6.7%（2/30例）

Confidential

	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、血圧低下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。
	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. 重要な基本的注意慎重」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.2 腎機能障害患者」、「11.2 その他の副作用」の項に記載して情報提供する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験及び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）を有する患者	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）及び国内第 III 相試験 AC-055-307 において、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は報告されなかった。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。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、肺静脈閉塞性疾患の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

Confidential

	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」の項に記載して情報提供する。 【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医療従事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	
肝機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）及び国内第 III 相試験 AC-055-307 において、マシテンタンの肝機能障害に関連した有害事象が 5%以上報告された。海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）では、マシテンタン投与群の方がプラセボ投与群より発現頻度は低かった。そのうち重篤な有害事象の発現率は、マシテンタン 3 mg 投与群で 2.0%、マシテンタン 10 mg 投与群で 2.5%、プラセボ投与群では 1.6%であり、3 群でほぼ同程度であった。また、ALT または AST が基準値上限（ULN）の 3 倍超に上昇した患者の割合は、マシテンタン 3 mg 投与群では 4.0%、マシテンタン 10 mg 投与群では 3.4%、プラセボ投与群では 4.5%であり、ULN の 8 倍超に上昇した患者の割合は、マシテンタン 3 mg 投与群では 1.6%、マシテンタン 10 mg 投与群では 2.1%、プラセボ投与群では 0.4%であり、3 群でほぼ同程度であった。国内第 III 相試験 AC-055-307 では、ULN の 3 倍超に上昇した患者はいなかった。しかしながら、他のエンドセリン受容体拮抗薬において報告されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。 臨床試験における肝機能障害に関連した有害事象発現率 ・AC-055-302：マシテンタン3 mg投与群 12.0%（30/250例）、マシテンタン10 mg投与群 9.5%（23/242例）、プラセボ投与群 16.1%（40/249例） ・AC-055-307：6.7%（2/30例）
	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、肝機能障害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。

Confidential

	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」、「8. 重要な基本的注意」、「9.3 肝機能障害患者」、「11.2 その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して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。 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験及び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。
血小板減少	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、血小板減少に関連した有害事象がマシテンタン 10 mg 投与群でプラセボ投与群より多く報告され、血小板数の著明な減少（血小板数が 10 万/μL 未満及びベースラインからの 30%以上の減少）が報告された患者の割合は、マシテンタン 3 mg 投与群では 2.5%（6 例）、マシテンタン 10 mg 投与群では 8.3%（19 例）、プラセボ投与群では 3.4%（8 例）であった。国内第 III 相試験 AC-055-307 においては報告はなかった。これらのことから重要な潜在的リスクとして設定した。 臨床試験における血小板減少に関連した有害事象発現率 ・AC-055-302：マシテンタン3 mg投与群 2.4%（6/250例）、マシテンタン10 mg投与群 5.0%（12/242例）、プラセボ投与群 2.8%（7/249例） ・AC-055-307：0%（0/30例）
	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、血小板減少の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

Confidential

	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「11.2 その他の副作用」の項に記載して情報提供する。 【選択理由】 臨床試験及び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。
白血球減少	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、白血球減少に関連した有害事象がマシテンタン 10 mg 投与群でプラセボ投与群より多く報告されたが、マシテンタン投与群（3 mg、10 mg 投与群）で報告された有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定されており、国内第 III 相試験 AC-055-307 においても、1 例報告されたが、本剤との因果関係は否定された。 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）のシフト解析から、試験中に白血球数の CTC グレードがベースラインと比較して悪化した割合は、マシテンタン 3 mg 投与群で 14.9%、マシテンタン 10 mg 投与群で 24.3%、プラセボ投与群で 10.5%であった。マシテンタン 10 mg 投与群において、ベースライン時に CTC グレード 0（基準値範囲内）の症例は 92.2%（201/218 例）であり、そのうち CTC グレード 1（3000/μL 以上～基準値下限未満）に悪化した症例が 17.9%（39/218 例）、CTC グレード 2（2000/μL 以上～3000/μL 未満）に悪化した症例が 3.2%（7/218 例）、CTC グレード 3（1000/μL 以上～2000/μL 未満）に悪化した症例が 0.5%（1/218 例）であった。ベースライン時に CTC グレード 1 の症例は 7.8%（17/218 例）であり、そのうち CTC グレード 2 に悪化した症例が 2.3%（5/218 例）、CTC グレード 3 に悪化した症例が 0.5%（1/218 例）であった。なお、ベースライン時に CTC グレード 2 以上（3000/μL 未満）の症例はなかった。 CTC グレードがベースラインと比較して悪化した割合がマシテンタン 10 mg 投与群で 24.3%（53/218 例）と高かったことから、重要な潜在的リスクとして設定した。 臨床試験における白血球減少に関連した有害事象発現率 ・AC-055-302：白血球減少症（Leukopenia）の有害事象 - マシテンタン3 mg投与群 0%（0/250例）、マシテンタン10 mg投与群 2.5%（6/242例）、プラセボ投与群 1.6%（4/249例） 白血球減少（White Blood Cell Count Decreased）の有害事象 - マシテンタン3 mg投与群 0.4%（1/250例）、マシテンタン10 mg 投与群0.8%（2/242例）、プラセボ投与群 0.0%（0/249例） ・AC-055-307：3.3%（1/30例）

Confidential

	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、白血球減少の発現状況を把握し、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「11.2 その他の副作用」、「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載して情報提供する。 【選択理由】 臨床試験及び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。
月経障害（出血も含む）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、月経障害に関連した有害事象がマシテンタン投与群でプラセボ投与群より多く報告されたが、マシテンタン投与群では 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係は否定された。国内第 III 相試験 AC-055-307 においては報告はなかった。これらのことから、重要な潜在的なリスクとして設定した。 臨床試験における月経障害に関連した有害事象発現率（女性の患者数を基にした頻度） ・ AC-055-302：マシテンタン3 mg投与群 6.9%（13/189例）、マシテンタン10 mg投与群 5.1%（10/194例）、プラセボ投与群 1.1%（2/184例） ・ AC-055-307：0%（0/25例）
	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、月経障害関連の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

Confidential

	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「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載して情報提供する。 【選択理由】 臨床試験及び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。
卵巣嚢胞	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、卵巣嚢胞に関連した有害事象がマシテンタン投与群でプラセボ投与群より多く報告されたが、マシテンタン投与群において、いずれも本剤との因果関係は否定された。国内第 III 相試験 AC-055-307 においては報告はなかった。これらのことから、重要な潜在的なリスクとして設定した。 臨床試験における卵巣嚢胞に関連した有害事象発現率（女性の患者数を基にした頻度） ・ AC-055-302：マシテンタン3 mg投与群 2.6%（5/189例）、マシテンタン10 mg投与群 1.5%（3/194例）、プラセボ投与群 0.0%（0/184例） ・ AC-055-307：0%（0/25例）
	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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、卵巣嚢胞の発現状況を把握し、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「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載して情報提 供する。 【選択理由】 臨床試験及び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。

Confidential

精巣障害及び男性不妊症	
	重要な潜在的リスクとした理由： ヒトへの影響は不明だが、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められ、またラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。これらのことから、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（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において広く情報を収集し、精巣障害及び男性不妊症の発現状況を把握し、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「15.1 臨床使用に基づく情報」、「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に記載して情報提供する。 【選択理由】 臨床試験及び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	
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 24 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。
	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 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【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。

Confidential

	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。
腎機能障害患者	
	重要な不足情報とした理由： 海外第I相試験（AC-055-112）において、重度腎機能障害を有する被験者におけるマシテンタン10 mg単回経口投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の最大低下量（中央値）はそれぞれ-22.0及び-7.5 mmHgであり、健康成人（それぞれ-3.0及び-3.5 mmHg）と比較して血圧低下が大きいことが確認された。この結果より、腎機能障害患者に対する本剤の影響について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。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 全例調査の中で収集された情報から腎機能障害患者に対す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電子添文の「9.2 腎機能障害患者」の項に記載して情報提供する。 【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医療従事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。
小児等への投与	
	重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験では小児での使用経験がなく、海外臨床試験でも 12 歳未満の小児での使用経験がないが、市販後において小児に対して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定した。

Confidential

	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。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 全例調査の中で収集された情報から小児に対す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電子添文の「9.7 小児等」の項に記載して情報提供する。 【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医療従事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。

Confidential

１．２　有効性に関する検討事項

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、国内で実施した臨床試験の有効性評価期間は 24 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）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 1.　特定使用成績調査（長期使用） 全例調査方式により本剤の使用実態下における長期投与時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。有効性評価項目は、治験時の評価項目を参考に「肺高血圧症の WHO 機能分類」、「6 分間歩行距離」、「肺血行動態パラメーター」等とした。症例の標準観察期間は 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 3 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。

Confidential

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
特定使用成績調査(長期使用)
【安全性検討事項】 貧血、ヘモグロビン減少、肝機能障害、血圧低下、血小板減少、白血球減少、月経障害（出血も含む）、卵巣嚢胞、精巣障害及び男性不妊症、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者、腎機能障害患者、小児等への投与。 【目的】 本調査の主目的 － 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報について、収集された情報を評価し、リスクの検討を行う。 1) 重要な特定されたリスク：貧血、ヘモグロビン減少、催奇形性、血圧低下、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者。 2) 重要な潜在的リスク：肝機能障害、血小板減少、白血球減少、月経障害（出血も含む）、卵巣嚢胞、精巣障害及び男性不妊症。 3) 重要な不足情報：長期投与における安全性、腎機能障害患者、小児等への投与。 － 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：「貧血、ヘモグロビン減少」、「肝機能障害」、「血圧低下」、「血小板減少」、「白血球減少」 【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から再審査期間終了の 1 年前 登録期間：販売開始日から全例調査に関する承認条件が解除となるまで 調査対象：肺動脈性肺高血圧症の患者 調査予定症例数：1,100 例（安全性解析対象症例として 1,050 例） 実施方法：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最長 3 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	

Confidential

行う。本剤を継続投与する場合は、可能な限り最長 3 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。

重点調査項目：「貧血、ヘモグロビン減少」、「肝機能障害」、「血圧低下」、「血小板減少」、「白血球減少」

【実施計画の根拠】

本剤は肺動脈性肺高血圧症患者に対して臨床試験の評価期間を大きく超える長期間にわたって継続して使用されることが想定され、また、治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。

目標症例数（安全性解析予定症例）について、本剤が販売された場合、PAH の患者数は、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 24 年度は 2,299 人であり、年間 400 人程度の割合で増加している。この 400 人を PAH の新たな治療対象となる患者と仮定する。本邦において、PAH を適応とする薬剤は複数承認され、さらに、本剤はエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）として 3 剤目となる薬剤である。しかしながら、PAH の治療を新たに開始する患者の約半数、即ち、年間 200 例に対して本剤が投与されると推定、発売後 5 年間で新規 PAH 患者の登録は 1,000 例と予想する。

また、既存 PAH 患者 2,299 人において、他剤から本剤への切り替えは、症状が安定している患者は対象となり難いことから、有害事象発現等によって投与中止（死亡を除く）に至った場合が想定される。投与中止率は、治療薬の種類によって異なるが、使用患者数が多いと考えられるボセンタンでは、長期投与において、海外で 7%~12%[Humbert 2007] [McLaughlin 2005]、国内の特定使用成績調査で 12%と報告されている。本剤販売後の既存 PAH 患者における切り替え患者数を見積もるために投与中止率を 12%と仮定すると、投与中止後の患者は 2,299 人×12%＝275 人となる。その後の PAH 治療薬は、使用経験が積み重ねられた既存薬になると予想されるが、30~40%に相当する約 100 人が本剤の対象になると想定した。

新規患者 1,000 人と既存 PAH 患者 100 人、合わせて目標症例数 1,100 例、安全性解析除外例を約 5%と想定して、安全性解析対象 1,050 例と設定した。安全性解析対象として 1,050 例を収集した場合、発現率が 0.3%の有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1 例検出することが可能である。

本剤の注目すべき有害事象は、海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、ヘモグロビン値 10 g/dL 未満の患者がマシテンタン投与群で多く報告されており、投与中止又は重篤に至ることが懸念されることから、重要な特定されたリスクに設定した「貧血、ヘモグロビン減少」と考える。

海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）及び国内第 II/III 相試験 AC-055-307 において、マシテンタン投与群の貧血及びヘモグロビン減少に関連した有害事象が 10%以

Confidential

上報告されており、これらの有害事象の発現に影響を与える背景因子及び発現時期等の検討を行う必要があると考える。安全性解析予定症例数を 1,050 例と設定することで10%以上の頻度で発現するこれらの事象を 95%の信頼度で 80 例以上検出できるため、必要な評価検討が可能になると考える。なお、本剤の重要な潜在的なリスクとして挙げられている肝機能障害（国内治験時の発現率：6.7%）、血圧低下（6.7%）、白血球減少（3.3%）についても当該症例数の集積により検出が可能と考える。

標準観察期間（1 年間）について、国内第 II/III 相試験 AC-055-307 の安全性と有効性の評価が 24 週及び 52 週で行われており、また、国内第 II/III 相試験 AC-055-307 における本剤との因果関係が否定できない有害事象発現症例率は、投与開始から 24 週後までに 21 例/30 例(70.0%)、24 週後から 52 週後までに 14 例/30 例(46.7%)であり、本剤投与開始から 24 週後までの発現症例率が高く、その後、発現頻度が低下し、発現率が時間とともに上昇する傾向は認められなかったことから、標準の観察期間を 1 年間と設定した。

なお、目標症例数とした 1,100 例の標準観察期間 1 年間までの安全性と有効性のデータに基づき、追加の安全対策等について中間解析として検討したいと考える。

標準観察期間は 1 年間とし、継続して最長で投与開始後 3 年間まで観察を行う。最長の観察期間（3 年間）については、海外第 III 相試験 AC-055-302（SERAPHIN）において、本剤 10mg 投与群の平均投与期間が 103.9 週間（約 2 年間）であり、臨床的悪化イベントまでの時間の評価は、3 年後までは、プラセボ 23 例/250 例、本剤 10mg 投与群 41 例/242 例が行われており、一方、国内第 II/III 相試験 AC-055-307 とそれに継続して行う予定の製造販売後臨床試験を合わせた観察期間は、症例によって差があるものの承認時までに最長で 3 年程度になると考えられる。これらの結果と本調査において得られた使用実態下における調査結果を比較検討するために最長の観察期間を 3 年間と設定した。

本調査においては、本剤が使用された全ての症例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、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。

引用文献

・ [Humbert 2007] Humbert M, et al., Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007, 30: 338-344

Confidential

	・ [McLaughlin 2005] McLaughlin VV, et al., Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005 25: 244-249 【節目となる予定の時期及び根拠】 ● 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。 ● 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。

Confidential

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を参照

Confidential

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、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	
患者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 貧血、ヘモグロビン減少、肝機能障害、催奇形性、血圧低下 【資材の内容】 オプスミット錠10 mgを服用される方へ（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、安全性定期報告報告時、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。

Confidential

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、製造販売後調査等より収集される有害事象症例の評価・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	該当せず	販売開始 6ヵ月後	終了	作成済み （平成28年2月2日提出）
特定使用成績調査 (長期使用)	1,100例／1,100例	① 安全性定期報告時 ② 再審査申請時	再審査申請中	再審査申請済（令和5年6月提出）

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)	1,100例／1,100例	① 安全性定期報告時 ② 再審査申請時	再審査申請中	再審査申請済（令和5年6月提出）

Confidential

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、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		
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。	終了
患者向け資材の作成と提供	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。	実施中

Confidential