

再審査報告書

令和 7 年 6 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アデムパス錠 0.5 mg アデムパス錠 1.0 mg アデムパス錠 2.5 mg
有 効 成 分 名	リオシグアト
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 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 ② 肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。
承 認 年 月 日	① 平成 26 年 1 月 17 日 ② 平成 27 年 2 月 20 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② 残余期間（平成 27 年 2 月 20 日～令和 5 年 1 月 16 日）
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。 <肺動脈性肺高血圧症※> ・ 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	※：①の効能・効果については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省・医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断されている（令和 3 年 5 月 7 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、いずれも満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg 及び同錠 2.5 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 上部消化管運動障害（消化不良、腹部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流） - 肺静脈塞栓症（以下、「PVOD」）を有する患者	- 重度の咯血・肺出血 - 薬物相互作用（チトクローム [以下、「CYP」] 1A1 阻害薬） - 喫煙	- 長期投与 - 投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者 - 肝機能障害のある患者 - 腎機能障害のある患者 - 併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P 糖タンパク質 [以下、「P-gp」] / 乳癌耐性タンパク [以下、「BCRP」] 阻害薬） - 小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症 [以下、「PAH」]）
有効性に関する検討事項		
- 慢性血拴塞栓性肺高血圧症（以下、「CTEPH」）患者における長期投与時の有効性 - PAH 患者における長期投与時の有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 使用成績調査（CTEPH） - 使用成績調査（PAH）	- 使用成績調査（CTEPH） - 使用成績調査（PAH）	患者向け資料の作成と提供（CTEPH 及び PAH）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査 I の概要

使用成績調査（CTEPH）	
目的	CTEPH 患者を対象として、本剤の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。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 低血圧、上部消化管運動障害、PVOD を有する患者 <重要な潜在的リスク> 重度の咯血・肺出血、薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）、喫煙 <重要な不足情報> 長期投与、投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者、併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）
有効性に関する検討事項	長期投与時の有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH の患者
実施期間	平成 26 年 4 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	420 例（安全性解析対象症例数として 400 例）
観察期間	本剤投与開始後最長 8 年間。このうち、標準観察期間は 1 年間とし、本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 7 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。なお、追跡

	調査の対象期間は 2022 年 9 月 30 日までとし、それまでに本剤投与開始後 1 年ごとの観察時期を迎えた場合に実施する。
実施施設数	291 施設
収集症例数	1,232 例
安全性解析対象症例数	1,165 例※
有効性解析対象症例数	1,161 例
備考	※収集症例から、転院による重複症例 64 例、初回処方以降の来院がない 1 例、未投与症例 2 例が除外された。

表 4 使用成績調査Ⅱの概要

使用成績調査（PAH）	
目的	PAH 患者を対象として、本剤の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。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 低血圧、上部消化管運動障害、PVOD を有する患者 <重要な潜在的リスク> 重度の咯血・肺出血、薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）、喫煙 <重要な不足情報> 長期投与、投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者、併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）、小児等への投与
有効性に関する検討事項	長期投与時の有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	PAH 患者（PAH 効能の承認日以降に当該疾患の治療のために本剤が投与開始された患者）
実施期間	平成 27 年 2 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	630 例（安全性解析対象症例数として 600 例）
観察期間	本剤投与開始後最長 7 年間。このうち、標準観察期間は 1 年間とし、標準観察期間終了後に本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 6 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。なお、追跡調査の対象期間は 2022 年 9 月 30 日までとし、それまでに本剤投与開始後 1 年ごとの観察時期を迎えた場合に実施する。
実施施設数	204 施設
収集症例数	831 例
安全性解析対象症例数	814 例※
有効性解析対象症例数	798 例
備考	※収集症例から転院による重複症例 14 例、初回処方以降の来院がない 1 例、未投与症例 1 例、使用成績調査Ⅰとの重複症例 1 例が除かれた。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（CTEPH 及び PAH）の作成と提供	
目的	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。
安全性検討事項	低血圧、上部消化管運動障害、PVOD を有する患者、重度の咯血・肺出血、喫煙、投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者
具体的な方法	・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する
実施期間	平成 26 年 4 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査Ⅰ及びⅡの副作用発現割合は表 6 のとおりであり、各調査の副作用発現割合は、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：11348/CHEST-1 試験 [CTEPH]、12934 試験 [PAH]）の副作用発現割合 59.5%（103/173 例）及び 63.4%（201/317 例）を上回ることにはなかった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査Ⅰ及びⅡで検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであり、「重度の喀血・肺出血」以外は承認時までの臨床試験を上回ることにはなかった。「重度の喀血・肺出血」の重篤な副作用の転帰は、使用成績調査Ⅱの原疾患の悪化によると考えられる 1 例の死亡以外は回復・軽快であり、いずれも原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因が示唆される症例であった。また、重要な潜在的リスク「喫煙」については、各調査における喫煙習慣別の副作用発現割合及び転帰死亡の割合は表 7 のとおりであり、喫煙習慣別で大きく異ならなかった。

表 6 使用成績調査における副作用の発現状況

	使用成績調査Ⅰ		使用成績調査Ⅱ	
安全性解析対象症例数	1,165 例		814 例	
副作用発現割合（副作用発現例数）	26.4%（307 例）		34.5%（281 例）	
主な副作用	低血圧 93 例、頭痛 43 例、 浮動性めまい 28 例等		頭痛 76 例、低血圧 47 例、 悪心 37 例等	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）		発現症例数（発現割合%）	
重要な特定されたリスク				
低血圧	8（0.7）	95（8.2）	5（0.6）	48（5.9）
上部消化管運動障害	0	48（4.1）	0	46（5.7）
肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者（該当症例は各調査 1 例）	0	0	0	0
重要な潜在的リスク				
重度の咯血・肺出血	6（0.5）	11（0.9）	4（0.5）	3（0.4）
薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬） （該当症例 0 例）	0	0	0	0
MedDRA/J version	26.0		26.0	

各安全性検討事項の定義は別添参照

表 7 喫煙状況別の副作用及び転帰死亡の状況

	使用成績調査Ⅰ		使用成績調査Ⅱ	
安全性解析対象症例数	1,165 例		814 例	
副作用	症例数	発現例数（割合%）	症例数	発現例数（割合%）
喫煙習慣なし	812	221（27.2）	575	201（35.0）
過去に喫煙の習慣あり	229	61（26.6）	149	49（32.9）
喫煙の習慣あり	38	7（18.4）	31	10（32.3）
転帰死亡	症例数	死亡例数（割合%）	症例数	死亡例数（割合%）
喫煙習慣なし	812	53（6.5）	575	60（10.4）
過去に喫煙の習慣あり	229	19（8.3）	149	24（16.1）
喫煙の習慣あり	38	3（7.9）	31	4（12.9）

重要な不足情報及び本剤承認時に製造販売後の使用成績調査で検討することとされた WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣの患者の副作用発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 使用成績調査における重要な不足情報等の検討

		使用成績調査 I		使用成績調査 II	
安全性解析対象症例数		1,165 例		814 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)	症例数	副作用発現例数 (発現割合%)
長期投与	365 日未満	392	110 (28.1)	313	128 (40.9)
	365 日以上	773	197 (25.5)	501	153 (30.5)
投与前の 収縮期血圧	95 mmHg 未満	79	28 (35.4)	97	45 (46.4)
	95 mmHg 以上	1,010	267 (26.4)	639	219 (34.3)
肝機能障害	あり	51	21 (41.2)	91	36 (39.6)
	なし	1,114	286 (25.7)	723	245 (33.9)
腎機能障害	あり	288	84 (29.2)	127	40 (31.5)
	なし	877	223 (25.4)	687	241 (35.1)
併用薬					
CYP3A 阻害薬	あり	5	2 (40.0)	10	4 (40.0)
	なし	1,159	305 (26.3)	803	277 (34.5)
CYP1A1 阻害薬	あり	0	0	0	0
	なし	1,164	307 (26.4)	813	281 (34.6)
P-gp/BCRP 阻害薬	あり (シクロ スポリン)	1	1 (100)	5	3 (60.0)
	なし	1,163	306 (26.3)	808	278 (34.4)
小児等への 投与 (PAH)	15 歳未満			34	8 (23.5)
	15 歳以上			780	273 (35.0)
WHO 機能分類	I	41	10 (24.4)	23	8 (34.8)
	II	425	118 (27.8)	325	125 (38.5)
	III	484	117 (24.2)	309	100 (32.4)
	IV	77	24 (31.2)	67	20 (29.9)

各項目について、未測定・不明の症例は除外している

長期投与

1 年未満の投与症例と比べ、1 年以上の長期投与に伴い副作用が増加する傾向及び長期投与時に特徴的な副作用が発現する傾向は認められなかった。

投与前の収縮期血圧

いずれの調査においても投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の集団で副作用発現割合が高くなった。この違いは、低血圧に関連する副作用が 95 mmHg 未満の集団で多く認められた¹⁾他、95 mmHg 未満の集団に全身状態の悪い患者が偏ったことによると考えられた。投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者については添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起を行っている。

肝機能障害患者

使用成績調査 II では副作用発現割合が大きく異なることはなかったが、使用成績調査 I で肝機能障害患者で副作用発現割合が高かった。肝機能障害の有無別で発現頻度に差が認められた副作用は低血圧、頭痛であり、肝機能障害のある患者で多かった副作用のうち、重篤な症例は併用薬の影響が疑われる低血圧の 1 例のみであった。重篤な副作用全体の発現割合は使用成績調査 I では肝機能障害患者 5.9% (3/51 例)、肝機能障害のない患者 3.0% (33/1,114 例)、使用成績調査 II で

¹⁾ 使用成績調査 I : 95 mmHg 未満 22.8% (18/79 例)、95 mmHg 以上 8.0% (81/1,010 例)
使用成績調査 II : 95 mmHg 未満 9.3% (9/97 例)、95 mmHg 以上 5.8% (37/639 例)

は肝機能障害患者 4.4% (4/91 例)、肝機能障害のない患者 6.6% (48/723 例) であり、一貫した傾向は認められなかった。肝機能障害患者については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて、血中薬剤濃度の上昇等を注意喚起している。

腎機能障害患者

腎機能障害の有無で副作用発現割合は大きく異ならなかった。腎機能障害については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて、血中薬剤濃度の上昇等を注意喚起している。

併用薬

CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬及び P-gp/BCRP 阻害薬を併用した症例は少なく、厳密な検討は困難であるが、当該薬剤の併用集団でのみ重篤な発作性頻脈 (1 例) が認められ、本剤の投与中止後に回復した。当該阻害薬については添付文書の「相互作用」の項で注意喚起している。なお、本剤と HIV プロテアーゼ阻害剤²⁾併用に係る薬物相互作用試験成績、本剤の有効成分リオシグアトの主要な代謝酵素が CYP1A1 である³⁾ことを示す *in vitro* 試験成績が得られたこと等を踏まえ、再審査期間中及び再審査申請後に「使用上の注意」のそれぞれの薬剤に対する注意喚起は「禁忌」及び「併用禁忌」から「併用注意」に変更された（「使用上の注意」の改訂について）[HIV プロテアーゼ阻害剤：令和 4 年 9 月 13 日付け薬生安発 0913 第 6 号] [アゾール系抗真菌剤：令和 7 年 5 月 20 日付け医薬安発 0520 第 1 号] 及びに基づく改訂）。

小児 (PAH)

15 歳未満の患者が少なく比較は困難であるが、15 歳未満の小児における副作用発現割合は 15 歳以上の患者を上回らなかった。

WHO 機能分類

臨床試験における症例数が限られていたクラス I 及び IV の患者について、II 及び III の患者と副作用の発現割合、種類及び重篤性が大きく異なることはなかった。

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても現行の添付文書の注意喚起を修正するほどの問題は認められず、安全性に関する新たな措置対応は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 17 例 17 件、予測できない重篤な副作用は 241 例 350 件、予測できない非重篤な副作用は 274 例 336 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で

²⁾ 複数の CYP 分子腫、P-gp 及び BCRP を阻害することから、本剤承認時に併用禁忌とされていた。

³⁾ 本剤承認時は CYP1A1、2C8、2J2 及び 3A が主な代謝酵素と考えられていた。

総数 10 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	489	686	241	350	274	336
代謝および栄養障害	23	24	3	3	20	21
食欲減退	17	17	1	1	16	16
心臓障害	49	51	36	37	14	14
心不全	14	14	13	13	1	1
血管障害	21	22	18	19	3	3
低血圧	12	12	12	12	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	121	133	90	99	32	34
低酸素症	10	10	10	10	0	0
肺うっ血	16	16	11	11	5	5
肺高血圧症	27	27	27	27	0	0
肺動脈性肺高血圧症	14	14	14	14	0	0
肝胆道系障害	17	17	2	2	15	15
肝機能異常	11	11	0	0	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	107	115	25	31	82	84
胸部不快感	10	11	0	0	10	11
死亡	17	17	17	17	0	0
倦怠感	20	20	0	0	20	20
浮腫	13	13	1	1	12	12
臨床検査	58	75	19	30	40	45
酸素飽和度低下	10	10	2	2	8	8

MedDRA/J version 26.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査 I (CTEPH)

有効性解析対象症例 1,161 例のうち、投与前後の有効性評価項目が測定された症例における 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）及び血行動態パラメータの推移は表 10 のとおりであった。直接の比較は困難であるが、使用成績調査 I の投与 4 カ月後の 6MWD 及び肺血管抵抗（以下、「PVR」）は承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：11348/CHEST-1 試験）における投与 16 週後のベースラインからの変化量：6MWD 38.9 ± 79.3 m（平均値 $\pm$ 標準偏差。以下、同様に記載）及び PVR -225.7 ± 247.5 dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ と同程度の改善が認められ、他の血行動態パラメータについても同様に改善傾向を示した。7 年後以降は症例数が少なく、評価が困難であるが、1 年以降の長期投与症例についても肺高血圧症の改善傾向が認められた。また、投与開始日に中止となった 1 例を除く 1,160 例の本剤投与前後の WHO 機能分類の推移は表 11 のとおりであり、1 段階以上の改善が認められた症例の割合は投与 4 カ月後及び 1 年後までと同様に長期投与時においても維持されていた。

表 10 6MWD 及び血行動態パラメータの推移

		6MWD (m)	平均肺動脈圧 (mmHg)	PVR (dyne・sec・cm ⁻⁵)	三尖弁収縮期圧較差 (mmHg)	BNP* (pg/mL)
投与前	測定値	350.9±115.2	37.1±11.4	649.5±427.0	60.2±24.3	218.4±350.0
	例数	670	905	750	980	997
4 カ月後	変化量	40.3±75.5	-8.8±10.3	-266.2±373.4	-11.0±19.7	-116.7±309.1
	例数	346	493	376	702	882
1 年後	変化量	47.6±91.2	-11.0±11.5	-286.9±403.1	-15.1±23.7	-139.2±311.7
	例数	250	357	270	520	670
2 年後	変化量	38.7±95.9	-11.1±13.0	-272.2±361.0	-17.2±25.1	-126.8±373.5
	例数	182	218	162	387	496
4 年後	変化量	72.6±108.3	-14.3±13.3	-383.1±389.8	-18.5±24.4	-123.6±346.5
	例数	44	53	44	182	269
6 年後	変化量	59.8±133.1	-12.2±13.5	-412.0±439.2	-18.0±20.4	-168.3±439.6
	例数	9	18	13	63	104
8 年後	変化量	-36.0±45.3	-4.3±10.1	-459.2±701.4	-11.3±11.9	-80.2±147.5
	例数	2	3	3	8	9
最終評価	変化量	37.8±92.7	-11.1±11.6	-307.5±413.3	-16.8±24.1	-118.9±358.8
	例数	482	639	468	863	902

測定値及び変化量は、平均値±標準偏差で記載している。

※：脳性ナトリウム利尿ペプチド

表 11 WHO 機能分類の推移

	分類変化量	-3	-2	-1	0	1	2	欠測	合計	≤-1※1	1≤※2
4 カ月後	例数	4	42	272	597	16	0	229	1,160	318	16
	割合 (%)	0.3	3.6	23.4	51.5	1.4	0	19.7		27.4	1.4
1 年後	例数	5	49	246	361	31	0	205	897	300	31
	割合 (%)	0.6	5.5	27.4	40.2	3.5	0	22.9		33.4	3.5
2 年後	例数	3	45	195	242	29	1	165	680	243	30
	割合 (%)	0.4	6.6	28.7	35.6	4.3	0.1	24.3		35.7	4.4
4 年後	例数	1	20	95	105	25	0	116	362	116	25
	割合 (%)	0.3	5.5	26.2	29.0	6.9	0	32.0		32.0	6.9
6 年後	例数	0	8	39	46	11	0	49	153	47	11
	割合 (%)	0	5.2	25.5	30.1	7.2	0	32.0		30.7	7.2
8 年後	例数	0	0	3	8	1	0	5	17	3	1
	割合 (%)	0	0	17.6	47.1	5.9	0	29.4		17.6	5.9
最終評価	例数	7	81	337	490	64	2	179	1,160	425	66
	割合 (%)	0.6	7.0	29.1	42.2	5.5	0.2	15.4		36.6	5.7

※1：1 段階以上改善 ※2：1 段階以上悪化

5.2. 使用成績調査Ⅱ (PAH)

有効性解析対象症例 798 例のうち、投与前後の有効性評価項目が測定された症例における 6MWD 及び血行動態パラメータは表 12 のとおりであった。直接の比較は困難であるが、使用成績調査Ⅱの投与 3 カ月後の 6MWD 及び PVR の変化量は、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：12934/PATENT-1 試験）の投与開始 12 週後のベースラインからの変化量：6MWD 29.6±65.8 m、PVR-223.3±260.1 dyne・sec・cm⁻⁵と同程度であり、他の血行動態パラメータについても改善傾向を示した。7 年後は症例数も少なく検討が困難であるが、他の血行動態パラメータも含めて、長期投与症例についても改善傾向が認められた。なお、審査時に使用成績調査での検討が必要とされていた WHO 機能分類クラス I 及びⅣの有効性については、表 13 のとおりであり、本剤による一定の有効性が示唆されたと考えた。

表 12 6MWD 及び血行動態パラメータの推移

		6MWD (m)	平均肺動脈圧 (mmHg)	PVR (dyne・sec・cm ⁻⁵)	三尖弁収縮期圧較差 (mmHg)	BNP* (pg/mL)
投与前	測定値	360.1±131.7	42.9±13.8	761.8±586.5	58.8±23.2	198.8±343.6
	例数	356	614	559	674	677
3 カ月後	変化量	35.9±89.0	-10.4±11.4	-420.1±543.4	-8.5±19.7	-92.3±248.2
	例数	143	264	242	445	576
1 年後	変化量	32.6±84.8	-10.7±13.4	-344.7±632.7	-10.2±21.5	-96.1±275.3
	例数	138	267	245	383	456
2 年後	変化量	34.5±106.5	-9.4±14.0	-360.5±701.1	-10.6±23.9	-73.1±351.5
	例数	81	140	124	259	302
4 年後	変化量	43.5±119.2	-8.2±11.3	-375.6±425.6	-13.4±22.4	-54.4±304.6
	例数	31	51	49	100	142
6 年後	変化量	-25.7±86.2	-11.6±11.7	-170.5±248.9	-18.3±26.3	-45.6±215.5
	例数	10	19	18	34	51
7 年後	変化量	-130.0	-12.0±16.1	93.3±487.6	-29.6±27.4	-16.8±227.5
	例数	1	3	3	13	13
最終評価	変化量	34.8±100.1	-9.8±13.8	-351.8±622.7	-10.2±23.9	-51.3±322.5
	例数	229	418	378	575	606

投与後の数値は投与前からの変化量であり、測定値及び変化量は、平均値±標準偏差で記載している。

表 13 本剤投与後の WHO 機能分類クラス I 及びⅣのクラス変動

評価時期	クラス I		クラスⅣ	
	評価症例数	変動なしの症例	評価症例数	改善あり*の症例
3 カ月後	20	19	55	34
1 年後	14	10	29	24
2 年後	6	5	17	15

※：クラスⅢ以下に推移した症例を改善ありとした。

以上の検討から、本剤の使用実態下での本剤の有効性について、特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件であり、研究報告はなかった（表 13）。措置報告については、平成 29 年 8 月に本剤添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に注意喚起を追加する改訂を行った。その他に再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 措置報告の概要

措置報告	PH-IIP に対する本薬の国際共同臨床試験において、本薬群の死亡例及び重篤な有害事象が多いことを踏まえた試験の中止、及び欧州医薬品庁による PH-IIP に本薬を使用すべきでないとの勧告。また、本剤の企業中核データシートの Contraindication への PH-IIP の追記（3 件、ドイツ、平成 28 年 5 月～同年 7 月）。
------	--

本薬：リオシグアト、PH-IIP：特発性間質性肺炎に伴う肺高圧症

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

肺動脈性肺高血圧症効能の承認条件「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。」に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT と略す。
低血圧	PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、拡張期低血圧、低血圧、起立性低血圧、失神、失神寸前の状態、意識消失
上部消化管運動障害（消化不良、心窩部不快感、腹部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流性疾患、腹部不快感）	PT：消化不良、心窩部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流性疾患、腹部不快感
PVOD を有する患者	PT：「肺静脈閉塞性疾患」及び／又は「肺静脈閉塞」を本剤の使用理由、既往歴又は合併症として有する患者。 PT：「肺水腫」、「肺うっ血」、「急性肺水腫」、「肺静脈閉塞性疾患」、及び／又は「肺静脈閉塞」を発現した患者
重度の喀血・肺出血	PT：喀血、肺出血、肺胞出血
薬物相互作用 (CYP1A1 阻害薬)	本剤及びエルロチニブ及び／又はゲフィチニブを併用する症例で、有害事象として以下の PT を有する症例。 PT：増強的薬物相互作用、抑制的薬物相互作用、薬物相互作用、ラベル表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤