アデムパス錠0.5mg、1.0mg、2.5mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、
バイエル薬品株式会社に帰属するものである。

バイエル薬品株式会社

目　次

1　再審査申請品目の概要 1

2　承認時の状況 4

2.1　作用機序及び薬効薬理 4

2.1.1　作用部位・作用機序 4

2.1.2　薬効を裏付ける試験成績 4

2.1.3　作用発現時間・持続時間 7

2.2　薬物動態 8

2.2.1　血中濃度の推移 8

2.2.2　薬物速度論的パラメータ 18

2.2.3　母集団（ポピュレーション）解析 19

2.2.4　吸収 21

2.2.5　分布 21

2.2.6　代謝 24

2.2.7　排泄 25

2.2.8　トランスポーターに関する情報（*in vitro*） 25

2.2.9　透析等による除去率 26

2.2.10　特定の背景を有する患者 26

2.2.11　その他 32

2.3　臨床試験成績の概要 32

2.3.1　安全性 38

2.3.2　有効性 47

2.4　承認条件 59

3　承認から再審査申請に至るまでの経緯 60

3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 60

3.2　使用上の注意の改訂の経緯 60

3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 63

3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 65

3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要 71

3.4　国内における使用状況 73

3.4.1　出荷数量の推移 73

3.4.2　推定使用患者数 73

3.5　外国における承認、販売状況 74

4　安全性に関する検討 75

4.1　副作用・感染症発現状況 75

4.1.1　医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項 88

4.1.2　転帰死亡の副作用 108

4.1.3 未知・重篤な副作用.....115
4.1.4 既知・重篤な副作用.....132
4.1.5 未知・非重篤な副作用.....132
4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....134
4.2.1 使用成績調査（CTEPH）.....143
4.2.2 使用成績調査（PAH）.....168
4.3 安全性に関する措置.....197
4.3.1 国内.....197
4.3.2 外国.....197
4.4 安全性に関する研究報告.....199
4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....199
4.5.1 小児（18 歳未満）.....199
4.5.2 高齢者（65 歳以上）.....199
4.5.3 妊婦.....200
4.5.4 腎機能障害を有する患者.....200
4.5.5 肝機能障害を有する患者.....201
4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果.....201
4.7 その他の安全性に関する事項.....202
4.7.1 過量投与.....202
4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察.....205
4.8.1 副作用・感染症発現状況.....205
4.8.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....210
4.8.3 安全性に関する措置.....210
4.8.4 安全性に関する研究報告.....210
4.8.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....210
4.8.6 その他の安全性に関する事項.....211
4.8.7 安全性に関する考察のまとめ.....211

5 有効性に関する検討.....212
5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果.....212
5.1.1 使用成績調査（CTEPH）.....212
5.1.2 使用成績調査（PAH）.....216
5.2 有効性に関する措置.....219
5.2.1 国内.....219
5.2.2 外国.....219
5.3 有効性に関する研究報告.....220
5.4 その他の有効性に関する事項.....220
5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....220
5.5.1 CTEPH.....220
5.5.2 PAH.....221

6　総合評価 222
6.1　用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 222
6.2　承認条件の見直しの要否 222
6.3　添付文書等記載事項の改訂の要否 222
6.4　医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 222
7　引用文献の一覧 223

1　再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式１に示す。

別紙様式1

再審査申請品目の概要

承認番号：0.5mg　22600AMX00013000
1.0mg　22600AMX00014000
2.5mg　22600AMX00015000

承認年月日：2014年1月17日

薬効分類：872190

再審査期間：10年

販売名：アデムパス錠0.5mg、1.0mg、2.5mg

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

含量及び剤形：

アデムパス錠0.5mg：1錠中リオシグアト0.5mg含有するフィルムコーティング錠
アデムパス錠1.0mg：1錠中リオシグアト1.0mg含有するフィルムコーティング錠
アデムパス錠2.5mg：1錠中リオシグアト2.5mg含有するフィルムコーティング錠

用法及び用量：

用量調節期
通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 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95mmHg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0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg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0.5mg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2.5mg 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0.5mgずつ減量する。

効能又は効果：

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

薬価収載年月日：2014年4月17日

発売年月日：2014年4月18日

承認事項の一部変更年月日及びその事項：

効能又は効果追加年月日：2015年2月20日
追加された効能又は効果：肺動脈性肺高血圧症

備考：

・調査報告の担当者：

メディカルアフェアーズ＆ファーマコビジランス本部／インテグレイティッドエビデンスジェネレーション／PMS [redacted]
連絡先：TEL：[redacted]、Fax：[redacted]
E-Mail：[redacted]
メディカルアフェアーズ＆ファーマコビジランス本部／ファーマコビジランスモニタリング＆ガバナンス／リスクマネジメント [redacted]
連絡先：TEL：[redacted]、Fax：[redacted]
E-Mail：[redacted]

2　承認時の状況

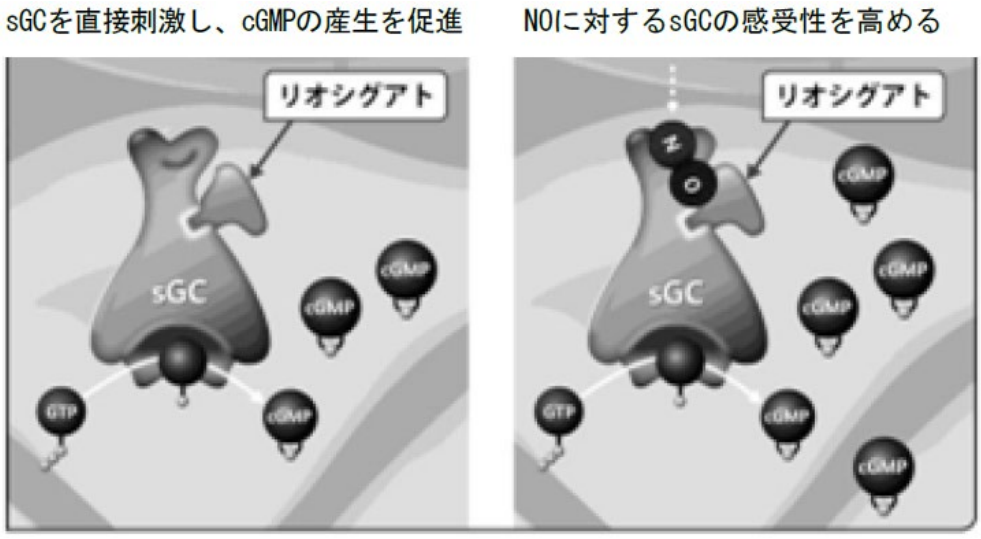
2.1 作用機序及び薬効薬理

2.1.1　作用部位・作用機序

可溶性グアニル酸シクラーゼ（soluble guanylate cyclase：sGC）は、血管内皮細胞由来の一酸化窒素（NO）に対する受容体であり、心肺系における重要な酵素である。この NO-sGC 経路の活性化により、血管緊張、細胞増殖、線維化及び炎症など細胞機能の調節に重要な役割を果たすシグナル伝達分子である環状グアノシン一リン酸（cGMP）の産生が促進される。肺高血圧症の病態生理には、NO 産生の減少及び利用率の低下、並びに組織中の cGMP 濃度の低下を伴う内皮細胞機能障害がある。したがって、sGC 刺激剤は、種々の急性及び慢性肺血管障害により機能低下した NO-sGC-cGMP 経路を回復させることで cGMP 濃度を増加させ、治療効果を示す可能性がある。また、sGC 刺激剤は、NO 産生が重度に低下又は欠如した場合にも効果を発揮すると考えられる。

リオシグアトは、血管平滑筋細胞において、NO 非依存的に sGC を直接刺激する作用と NO に対する sGC の感受性を高める作用により cGMP 濃度を増加させる結果、肺高血圧症を改善することが *in vitro* 及びマウスによる試験において示唆された（図 2.1-1）。[1)]

図 2.1-1　肺高血圧症に対するリオシグアトの作用機序



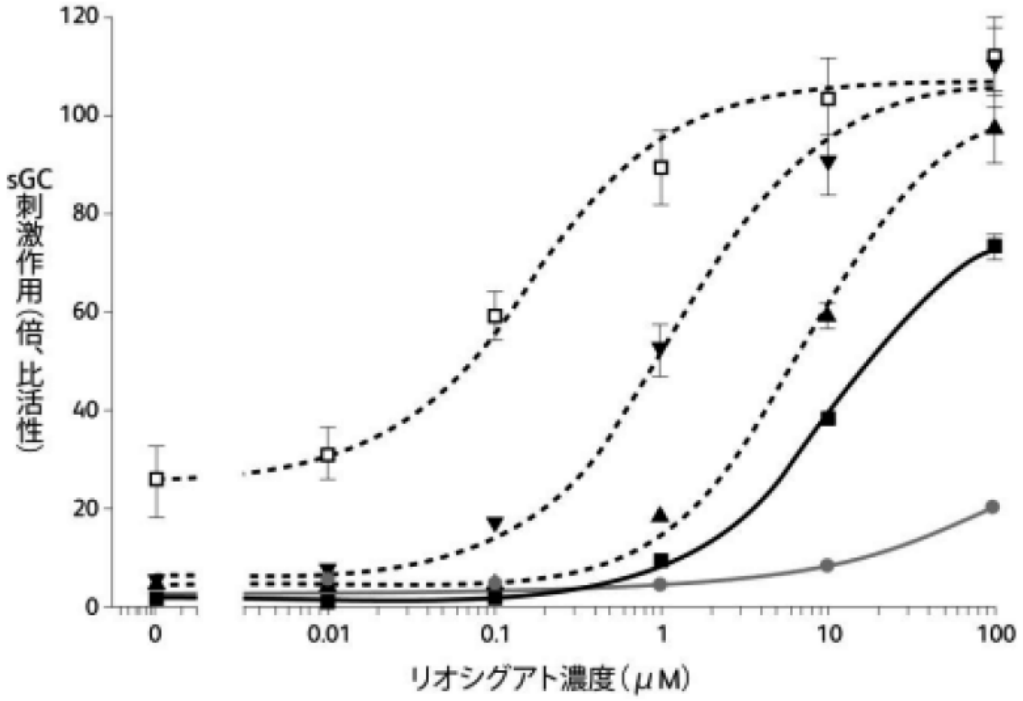
2.1.2　薬効を裏付ける試験成績

2.1.2.1　sGC 刺激作用（*in vitro*）

2.1.2.1.1　精製 sGC[1)]

高度に精製した組換え体 sGC 及び［^{32}P］標識 GTP にリオシグアト 0.01～100μM を添加し、NO 供与体ジエチルアミン／NO 複合体（DEA/NO）0.001～0.1μM の存在下／非存在下、並びに sGC 阻害薬（ODQ）100μM の存在下において生成される［^{32}P］標識 cGMP を測定して sGC に対する比活性を算出した。DEA/NO 非存在下（リオシグアト単独）において、0.1～100μM で濃度依存的な sGC 刺激作用を示し、DEA/NO の存在下において検討した濃度範囲で sGC 活性は相乗的に増強した。一方、リオシグアトによる sGC 刺激作用は ODQ により阻害された（図 2.1-2）。

図 2.1-2　リオシグアトによる精製 sGC の刺激作用



■：リオシグアト単独（0.01～100 μM）、▲：DEA/NO 0.001 μM添加、▼：DEA/NO 0.01 μM添加、□：DEA/NO 0.1 μM添加、●：ODQ添加
sGCの比活性をベースライン値（239±7 nmol/mg/min及びODQ群については178±14 nmol/mg/min）に対する割合で表示した（平均値±SEM、n＝4～8）

2.1.2.1.2　sGC 過剰発現チャイニーズハムスター卵巣レポーター細胞株

sGC 過剰発現チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）レポーター細胞株にリオシグアト 0.003～10μM を添加し、sGC 刺激作用の指標としてイクオリンの発光量を測定した結果、リオシグアトは濃度依存的な sGC 刺激作用を示し、その最小有効濃度は 100nM であった。

また、sGC 過剰発現 CHO レポーター細胞株を用いて、リオシグアト 0.8nM～25μM 単独又は NO 供与体（SIN-1）100～500nM 併用における sGC 刺激作用の 50%有効濃度（EC_{50}）を算出した。sGC 刺激作用の EC_{50} 値は、リオシグアト単独で 180nM であり、SIN-1 併用によって sGC 刺激作用に対する両剤の相乗作用が確認され、SIN-1（500nM）併用時の EC_{50} 値は 1nM まで低下した。

2.1.2.1.3　血管内皮細胞

ブタの動脈血管より調製した血管内皮細胞にリオシグアト 0.001～1μM を添加し、DEA/NO 0.01～1μM の存在下/非存在下、ODQ 10μM の存在下において、［^{125}I］標識抗 cGMP 抗体を用いた放射免疫測定により、産生された cGMP を測定した。リオシグアトは 0.01～1μM で濃度依存的に内皮細胞内の cGMP 濃度を増加させ、DEA/NO との併用により相乗的な cGMP 濃度の増加がみられた。一方、リオシグアトによる sGC 刺激作用は ODQ により阻害された。

また、ブラジキニン（30nM）処置により内皮細胞の NO 放出を促進させたところ、細胞内 cGMP は 0.98pmol/ウェルから 1.65pmol/ウェルに増加した。更に、リオシグアト 0.03～3μM とブラジキニン 30nM を併用したところ、細胞内 cGMP 濃度は 11.96～49.60pmol/ウェルに増加し、血管内皮細胞においてリオシグアト単体よりも内因性 NO 存在下で cGMP 濃度の増加が確認された。

2.1.2.2　肺高血圧症モデルに対する作用（マウス、ラット）[1)]

2.1.2.2.1　低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおける作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおいて、低酸素曝露 21 日目から 35 日目までリオシグアト 10mg/kg 又は媒体（2%メチルセルロース溶液）を 1 日 1 回反復経口投与した。リオシグアト投与群の右室収縮期圧及び右室心筋重量比はそれぞれ 29.0±0.6mmHg 及び 0.37±0.01 で、媒体投与群の 34.8±1.9mmHg 及び 0.41±0.01 と比べ有意に低下した（図 2.1-3）。また、リオシグアト投与群における肺小動脈の非筋性化血管の割合は 18.9±3.9%で、媒体投与群の 1.0±0.5%と比べ有意に増加した。一方、リオシグアト投与群における筋性化血管の割合は、媒体投与群と比べ有意に減少した（図 2.1-4）。

図 2.1-3　低酸素誘発肺高血圧症マウスモデルにおけるリオシグアト経口投与の右室収縮期圧（RVSP）及び右室心筋重量比〔右室/（左室＋中隔）〕〔RV/（LV+S）〕に対する作用

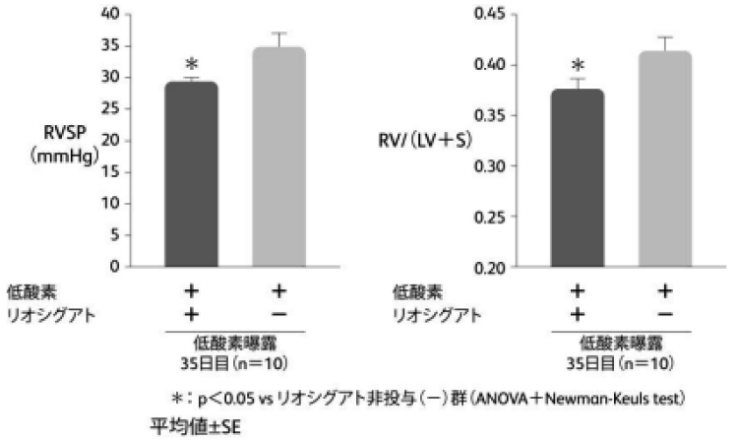
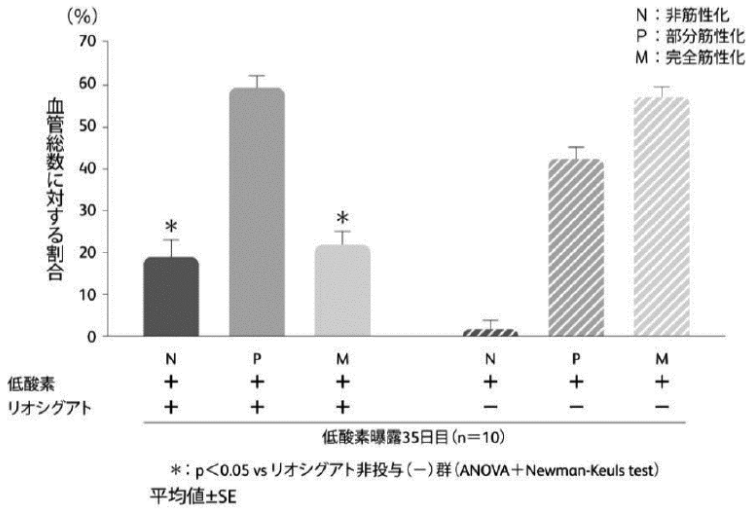


図 2.1-4　低酸素誘発高血圧症マウスモデルにおけるリオシグアト経口投与の肺小動脈の筋性化度に対する作用



血管径20～70 μmの肺小動脈について、「非筋性化（N）」「部分筋性化（P）」「完全筋性化（M）」に分け、各血管数を求め、それぞれの血管総数に対する割合を示す。各肺について合計80～100本の腺房内血管を分析した。

2.1.2.2.2　モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、モノクロタリン（60mg/kg）投与 21 日目から 35 日目までリオシグアト 10mg/kg 又は媒体（2%メチルセルロース溶液）を 1 日 1 回反復経口投与した。リオシグアト投与群の右室収縮期圧及び右室心筋重量比はそれぞれ 55.4±2.5mmHg 及び 0.42±0.04 で、媒体投与群の 84.1±0.6mmHg 及び 0.60±0.03 と比べ有意に低下した（図 2.1-5）。また、リオシグアト投与群は媒体投与群と比べて、完全な筋性化肺動脈の割合が有意に減少し、非筋性化肺動脈の割合が有意に増加した（図 2.1-6）。

図 2.1-5　モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおけるリオシグアト経口投与の RVSP 及び RV/（LV+S）に対する作用

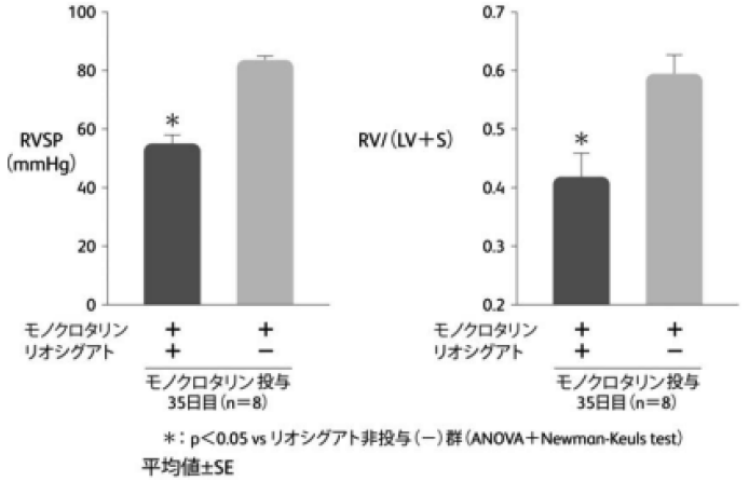
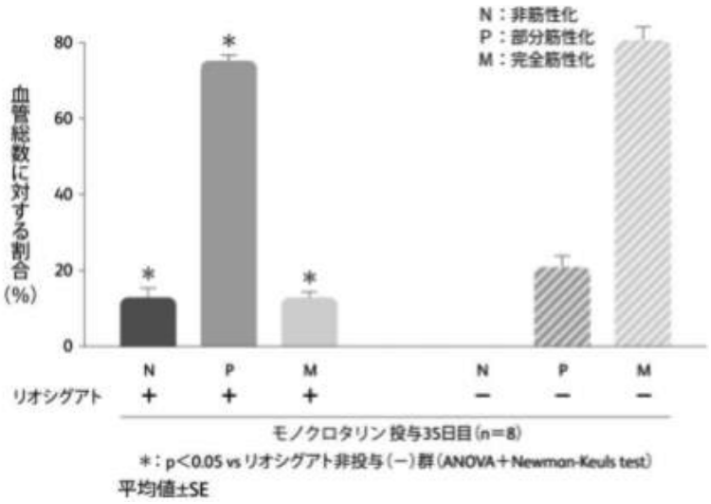


図 2.1-6　モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおけるリオシグアト経口投与の肺小動脈の筋性化度に対する作用



血管径20～70 μmの肺小動脈について、「非筋性化（N）」「部分筋性化（P）」「完全筋性化（M）」に分け、各血管数を求め、それぞれの血管総数に対する割合を示す。各肺について合計80～100本の腺房内血管を分析した。

2.1.3　作用発現時間・持続時間

該当資料なし

2.2 薬物動態

2.2.1　血中濃度の推移

2.2.1.1　治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2.2.1.2　臨床試験で確認された血中濃度

2.2.1.2.1　単回投与

日本人健康成人男性 27 例に本剤 0.5、1.0 及び 2.5mg を空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与 1～1.5 時間後にピークに達し、単回投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量に応じて増加した（図 2.2-1、表 2.2-1）。

また、代謝物 M-1 の血漿中濃度は投与後 4 時間でピークに達し、C_{max} 及び AUC は用量に応じて増加したが、その増加の程度は用量比より小さかった（表 2.2-2）。

図 2.2-1　本剤 0.5、1.0 及び 2.5mg を空腹時単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差）

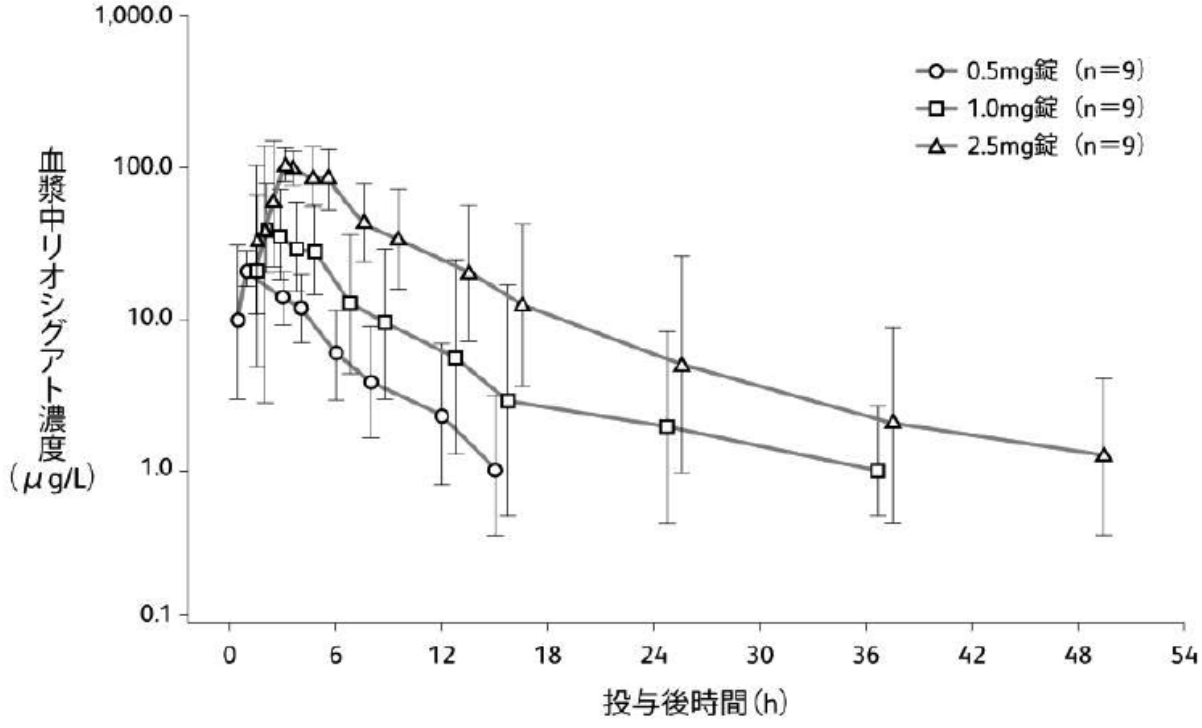


表 2.2-1　本剤 0.5、1.0 及び 2.5mg を空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg （n=9）	22.9/31.5	1.0(0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0 mg （n=9）	49.7/23.6	1.0(0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5 mg （n=9）	126/17.1	1.5(0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

a：中央値（範囲）

表 2.2-2　本剤 0.5、1.0 及び 2.5mg を空腹時単回投与した際の代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg （n=9）	10.1/26.2	4.0(4.0-12.0)	218/11.2	13.0/19.0
1.0 mg （n=9）	14.4/58.5	4.0(4.0-12.0)	342/18.1	17.6/22.6
2.5 mg （n=9）	25.9/66.2	4.0(4.0-12.0)	690/41.5	16.3/21.1

a：中央値（範囲）

2.2.1.2.2　単回投与（外国人データ）

健康成人男性 58 例に本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0mg（液剤）及び 2.5mg（錠剤）を単回経口投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は投与 0.5～1.5 時間後にピークに達し、消失半減期（$t_{1/2}$）は約 5～10 時間であった。血漿中リオシグアト濃度及び AUC は用量比例性を示したが、個体差が大きかった（図 2.2-2、表 2.2-3）。

また、代謝物 M-1 の血漿中濃度は投与後 4 時間でピークに達し、$t_{1/2}$ は約 11～14 時間であった（表 2.2-4）。

図 2.2-2　本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0mg（液剤）及び 2.5mg（錠剤）を単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値）

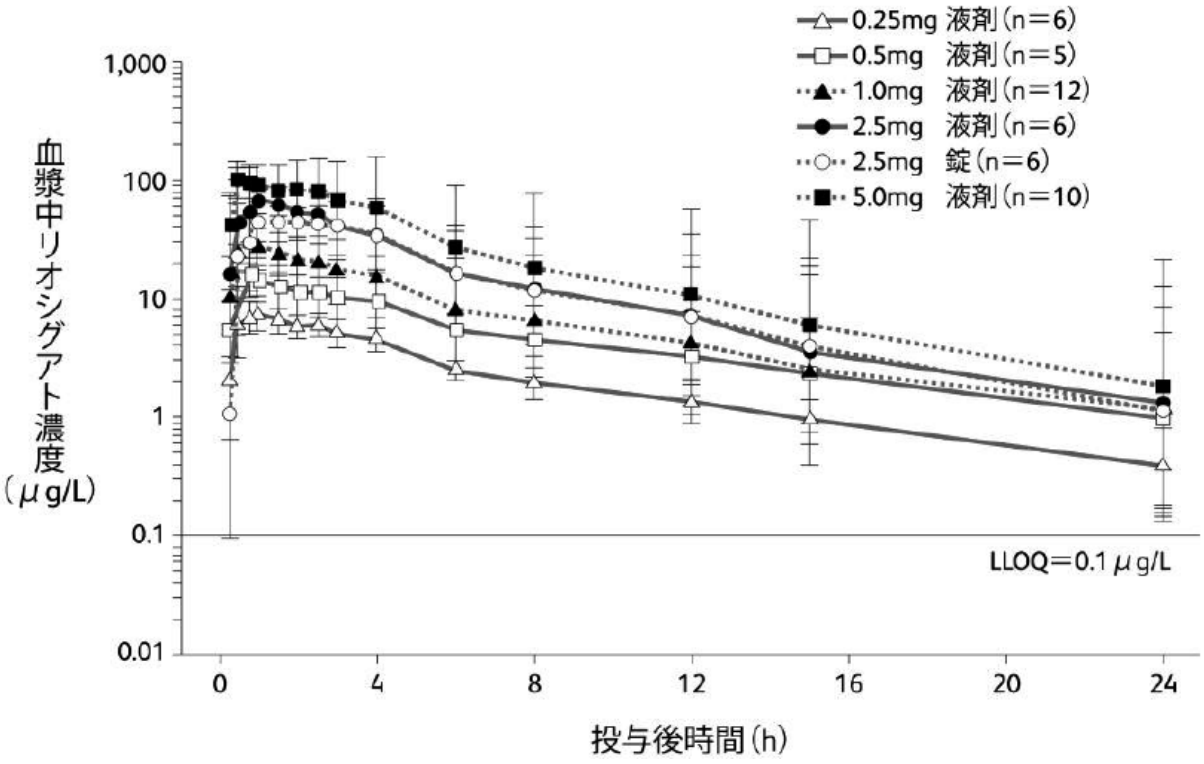


表 2.2-3　本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0mg（液剤）及び 2.5mg（錠剤）を単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.25 mg 液剤（n=6）	7.87/27.5	0.75 (0.5-2.0)	53.8/26.9	7.50/40.9
0.5 mg 液剤（n=5）	15.5/25.8	0.5 (0.5-0.75)	128/72.9	9.27/68.2
1.0 mg 液剤（n=12）	30.2/35.3	0.75 (0.5-1.5)	206/108	7.99/71.4
2.5 mg 液剤（n=6）	74.0/24.5	1.0 (0.5-2.5)	414/117	8.98/81.2
5.0 mg 液剤（n=10）	109/36.1	1.5 (0.5-4.0)	666/126	6.18/74.3
2.5 mg 錠剤（n=6）	63.5/49.2	0.88 (0.5-3.0)	349/83.3	5.32/55.0

a：中央値（範囲）

表 2.2-4　本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0mg（液剤）及び 2.5mg（錠剤）を単回投与した際の代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC（μg·h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.25 mg 液剤（n=6）	2.32/65.5	8.0(3.0-12.0)	62.3/54.2	11.1/31.2
0.5 mg 液剤　（n=5）	2.75/69.8	4.0(4.0-15.0)	103/48.6	17.7/26.1
1.0 mg 液剤　（n=12）	8.40/64.8	8.0(2.0-24.0)	215/30.9	13.5/28.0
2.5 mg 液剤　（n=6）	27.9/77.3	4.0(2.5-12.0)	661/25.6	13.9/26.3
5.0 mg 液剤　（n=10）	53.7/69.0	4.0(2.5-12.0)	1203/43.3	12.1/12.7
2.5 mg 錠剤　（n=6）	27.3/40.6	4.0(4.0-12.0)	640/17.4	11.4/9.1

a：中央値（範囲）

2.2.1.2.3　反復投与

日本人健康成人男性 15 例に本剤 1.0 及び 1.5mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始 7 日後までに定常状態に達した。定常状態における C_{max} は初回投与に比べて 1.18～1.25 倍増加したが、AUC はほとんど変動しなかった（図 2.2-3、表 2.2-5）。

血漿中代謝物 M-1 濃度がピークに達したのはリオシグアトよりも遅く、消失も緩やかであった。定常状態において、代謝物 M-1 の $AUC_{(0-7)}$ 及び C_{max} は、リオシグアト及び M-1 の和の約 40%であった（表 2.2-6）。

図 2.2-3　本剤 1.0 及び 1.5mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差）

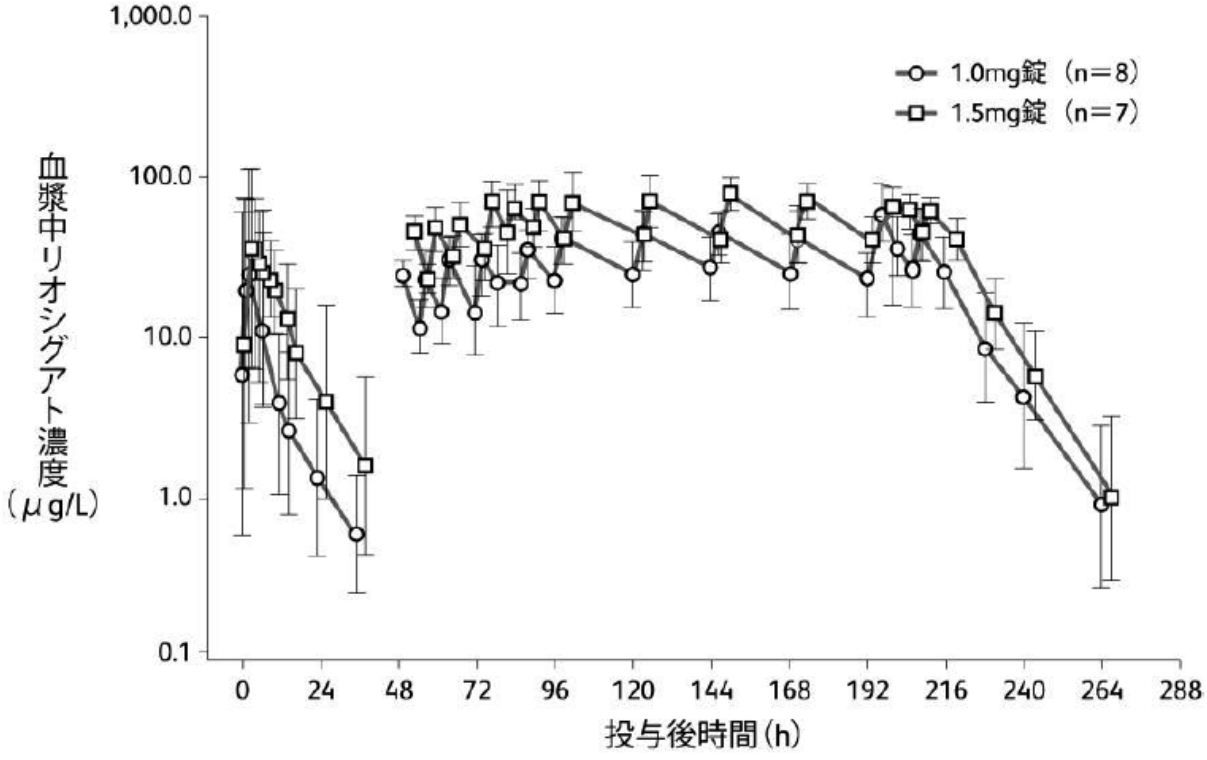


表 2.2-5　本剤 1.0 及び 1.5mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	$AUC_{(0-7)}$（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
1.0 mg、1日3 回（n＝8）	59.9/35.8	1.50(0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5 mg、1日3 回（n＝7）	101/27.6	1.50(0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

a：中央値（範囲）

表 2.2-6　本剤 1.0 及び 1.5mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与した際の定常状態における代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max} [a]（h）	$AUC_{(0-7)}$（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
1.0 mg、1日3 回（n＝8）	36.8/25.1	4.0(0.5-4.0)	224/23.4	16.6/24.6
1.5 mg、1日3 回（n＝7）	59.5/31.6	4.0(1.5-6.97)	368/31.5	17.7/20.0

a：中央値（範囲）

2.2.1.2.4　反復投与（外国人データ）

外国人健康成人男性 54 例に本剤 0.5、1.0、1.5 及び 2.5mg を 1 日 3 回又は 2.5mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき、血漿中リオシグアト及び代謝物 M-1 濃度は投与期間を通してほぼ一定であった（図 2.2-4、表 2.2-7、表 2.2-8）。

図 2.2-4　本剤 0.5、1.0、1.5 及び 2.5mg を 1 日 3 回又は 2.5mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値）

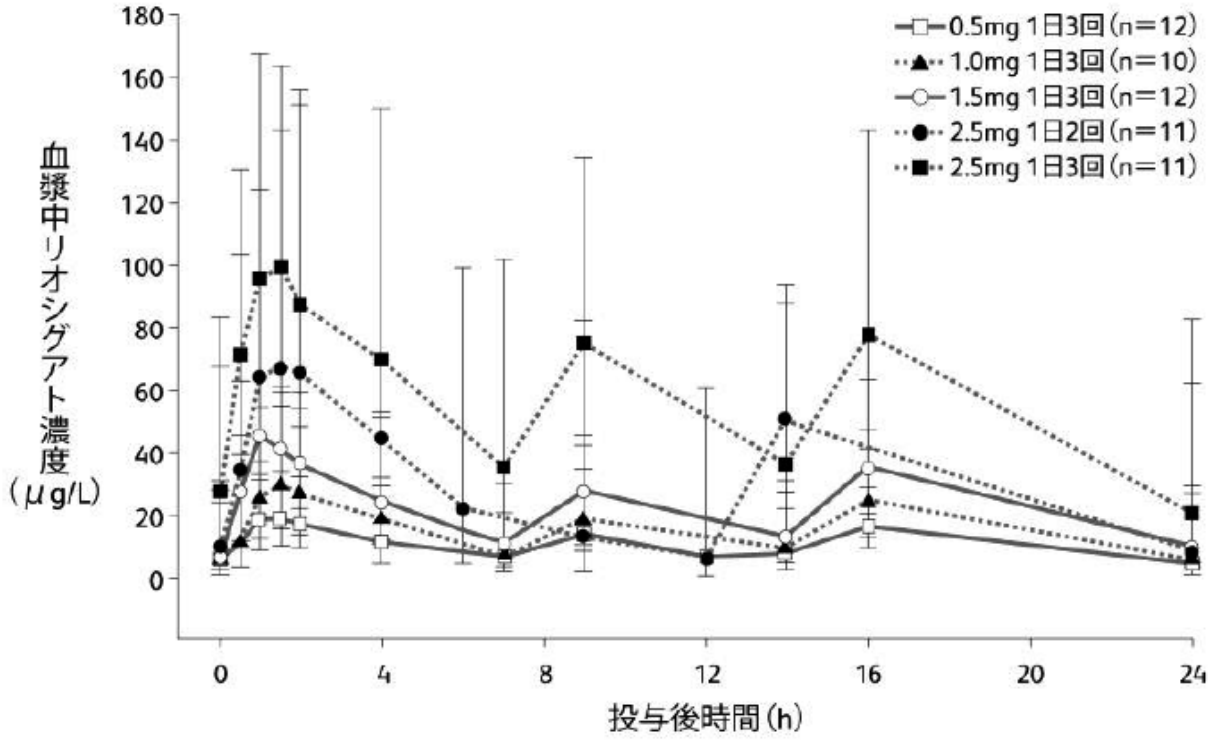


表 2.2-7　本剤 0.5、1.0、1.5 及び 2.5mg を 1 日 3 回又は 2.5mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC[b]（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg、1 日3 回（n=12）	21.6/57.9	1.0(0.5-4.0)	91.5/87.3	8.48/64.0
1.0 mg、1 日3 回（n=10）	34.2/55.4	1.0(0.5-2.0)	136/95.0	7.90/79.2
1.5 mg、1 日3 回（n=12）	46.9/37.4	1.0(0.5-2.0)	184/65.6	7.91/94.2
2.5 mg、1 日2 回（n=11）	83.6/66.9	2.0(1.0-4.0)	405/141	8.86/98.6
2.5 mg、1 日3 回（n=11）	106/58.6	1.0(0.5-2.0)	482/76.9	6.74/88.3

a：中央値（範囲）b：1日3回投与群＝$AUC_{(0-7)}$、1日2回投与群＝$AUC_{(0-12)}$

表 2.2-8　本剤 0.5、1.0、1.5 及び 2.5mg を 1 日 3 回又は 2.5mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与した際の定常状態における代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

投与量	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC[b]（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
0.5 mg、1 日3 回（n=12）	17.8/31.6	2.0(1.5-4.0)	109/33.2	16.2/24.3
1.0 mg、1 日3 回（n=10）	37.5/22.4	4.0(2.0-4.0)	227/18.1	14.7/21.4
1.5 mg、1 日3 回（n=12）	49.8/28.6	2.0(1.5-4.0)	305/29.0	15.4/39.8
2.5 mg、1 日2 回（n=11）	56.3/38.9	4.0(1.5-9.0)	535/34.2	15.6/29.4
2.5 mg、1 日3 回（n=11）	83.5/34.9	4.0(0.0-4.0)	505/31.7	14.0/37.6

a：中央値（範囲）b：1日3回投与群＝$AUC_{(0-7)}$、1日2回投与群＝$AUC_{(0-12)}$

2.2.1.3　中毒域

該当資料なし

2.2.1.4　食事・併用薬の影響

2.2.1.4.1　食事の影響（外国人データ）

健康成人男性 23 例に本剤 2.5mg を食後（高脂肪食・高カロリー食摂取 30 分後）又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時と比較して C_{max} は 35.3%低下したが、AUC は低下しなかった（図 2.2-5、表 2.2-9）。

図 2.2-5　本剤 2.5mg を食後又は空腹時単回経口投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）

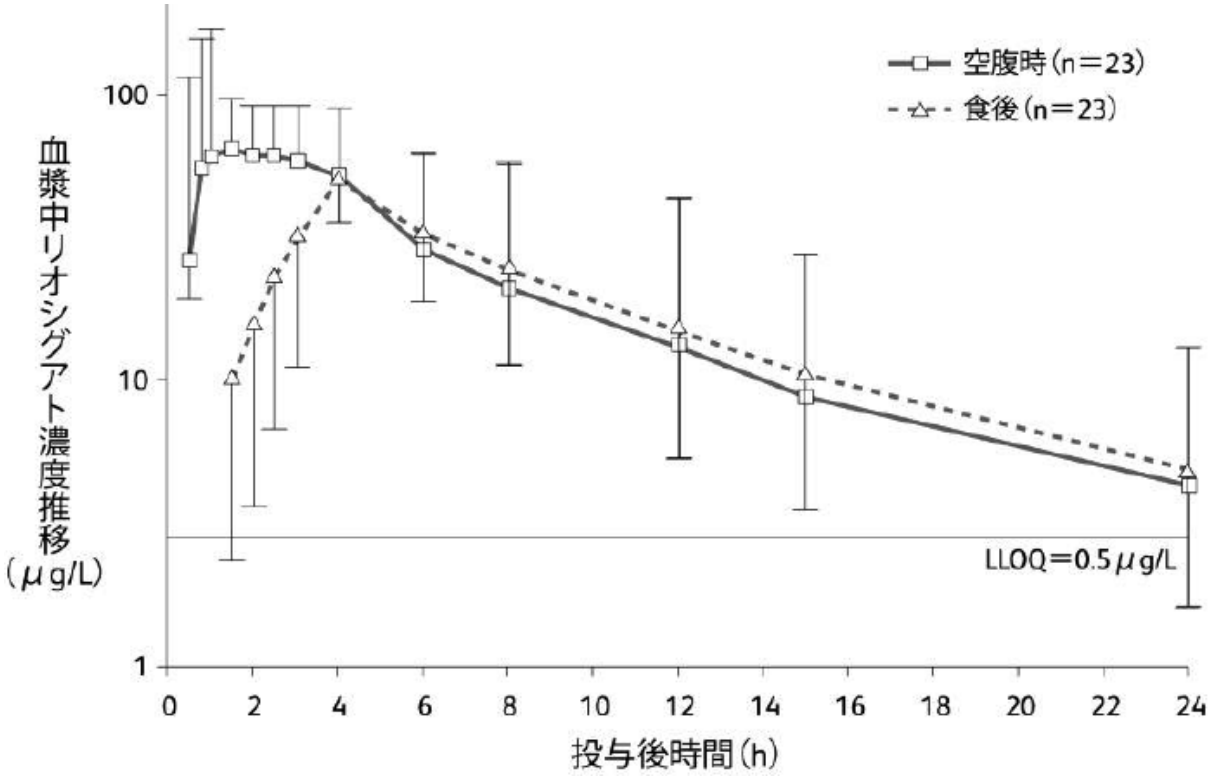


表 2.2-9　本剤 2.5mg を食後又は空腹時単回経口投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
空腹時投与時（n=23）	84.2/37.5	1.0 (0.5-4.0)	572/80.6	5.54/72.1
食後投与時　(n=23)	54.8/28.7	4.0 (1.5-6.0)	506/74.5	6.14/66.1

a：中央値（範囲）

2.2.1.4.2　併用薬の影響

2.2.1.4.2.1　ニトログリセリン（外国人データ）

健康成人 6 例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤 2.5mg 又はプラセボ投与 8 及び 24 時間後の各時点でニトログリセリン 0.4mg を舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与 8 時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた。

2.2.1.4.2.2　シルデナフィルクエン酸塩（外国人データ）

シルデナフィルクエン酸塩 20mg　1 日 3 回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者 7 例を対象として、本剤 0.5mg をシルデナフィルクエン酸塩 20mg 投与 3 時間後、更に 1.0mg

を 2 時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた。

2.2.1.4.2.3　ケトコナゾール※（外国人データ）

健康成人 16 例を対象としたクロスオーバー試験により、本剤 0.5mg を単独又はケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 4 日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤の C_{max} が 46%上昇し、AUC が約 150%増加した。なお、代謝物 M-1 の C_{max} は 49%低下し、AUC は 24%減少した。

※：経口剤国内未発売

2.2.1.4.2.4　制酸剤（外国人データ）[2)]

健康成人 12 例を対象としたクロスオーバー試験により、本剤 2.5mg を単独又は水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤 10mL と併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤の C_{max} が 56%低下し、AUC は 34%減少した。なお、$t_{1/2}$ が 5.9 時間から 8.6 時間に延長した。

2.2.1.4.2.5　ボセンタン（日本人及び外国人データ）[3)]

PAH 患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態における AUC が 27%低かった。

2.2.1.4.2.6　オメプラゾール（外国人データ）[2)]

健康成人 12 例を対象としたクロスオーバー試験により、本剤 2.5mg を単独又はオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 4 日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用投与による本剤の C_{max} 及び AUC の低下はそれぞれ 35%及び 26%であった。

2.2.1.4.2.7　クラリスロマイシン（外国人データ）

健康成人 14 例を対象としたクロスオーバー試験により、本剤 1.0mg を単独又はクラリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回 4 日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤の C_{max} が 4%上昇し、AUC が 41%増加した。

2.2.1.4.2.8　アセチルサリチル酸（外国人データ）[4)]

健康成人 15 例を対象としたクロスオーバー試験により、本剤 2.5mg を単独又はアセチルサリチル酸 500mg を併用投与したときの血小板機能に対する影響を検討した。アセチルサリチル酸は血小板凝集能に影響を及ぼしたが、本剤との併用でその影響が増大することはなかった。

2.2.1.4.2.9　ミダゾラム（外国人データ）

健康成人 22 例を対象としたクロスオーバー試験により、ミダゾラム 7.5mg を単独投与又は本剤 2.5mg を 1 日 3 回 3 日間反復投与後に本剤 2.5mg 1 日 3 回投与とミダゾラム 7.5mg 単回投与を

併用した。その結果、本剤の併用投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさず、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

2.2.1.4.2.10　ワルファリン（外国人データ）[5)]

健康成人 22 例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により、本剤 2.5mg 又はプラセボを 1 日 3 回 10 日間反復投与し、投与 7 日目にワルファリン 25mg を単回投与したときの薬力学的相互作用を検討した。その結果、定常状態での本剤 2.5mg 1 日 3 回投与は、プラセボ併用投与と比べてプロトロンビン時間及び血液凝固第 VII 因子活性に影響を及ぼさないことが確認され、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

2.2.1.4.2.11　抗ヒト免疫不全ウイルス薬（外国人データ）[6,7)]

抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）薬を 6 週間以上継続して投与中の PAH を合併していない HIV 患者（41 例）を対象とした単群オープンラベル試験において、本剤 0.5mg 及び抗 HIV 薬を併用したときの薬物動態学的相互作用及び安全性を、健康成人を対象とした本剤の単回投与試験 2 試験（試験 11261：16 例／食後投与、試験 13009：24 例／空腹時投与）の結果をヒストリカルコントロールとして検討した（製造販売後臨床試験）。

抗 HIV 薬に本剤 0.5mg を空腹時単回併用投与したときの本剤 0.5mg 単独投与時（食後及び空腹時）に対するリオシグアトの AUC の比は 1.06～2.84、本剤 0.5mg 単独投与時（空腹時）に対するリオシグアトの AUC 及び C_{max} の比はそれぞれ、0.97～2.59 及び 0.90～1.29 であった。本剤を併用した HIV 患者 41 例中 10 例（15 件）で有害事象が認められ、主な事象は頭痛（4 例）、倦怠感（2 例）であった。重篤な有害事象、死亡あるいは投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.2-10）。

表 2.2-10　抗 HIV 薬併用下におけるリオシグアト単回投与時のリオシグアトの薬物動態パラメータ及びリオシグアト単独投与時に対する抗 HIV 薬併用時のリオシグアトの AUC、C_{max} の比

	AUC (μg·h/L)	C_{max} (μg/L)	幾何平均値の比（90%CI）［リオシグアト＋抗HIV薬併用 vs リオシグアト(空腹時)単独］	幾何平均値の比（90%CI）［リオシグアト＋抗HIV薬併用 vs リオシグアト(空腹時＋食後)単独］	
			AUC比	AUC比	C_{max} 比
エファビレンツ/エムトリシタビン/テノホビル 併用群（8 例）	95.5 (105)*	14.2 (56.3)	1.06 (0.62, 1.83)*	0.97 (0.54, 1.74)*	0.90 (0.67, 1.19)*
エムトリシタビン/リルピビリン/テノホビル 併用群（8 例）	185 (103)	16.3 (23.0)	2.06 (1.24, 3.44)	1.88 (1.08, 3.27)	1.02 (0.77, 1.37)
エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル 併用群（8 例）	185 (74.1)	20.4 (25.9)	2.06 (1.24, 3.44)	1.88 (1.08, 3.28)	1.29 (0.97, 1.71)
アバカビル/ドルテグラビル/ラミブジン 併用群（8 例）	255 (65.8)	20.0 (46.4)	2.84 (1.70, 4.73)	2.59 (1.49, 4.51)	1.27 (0.95, 1.68)
HIV プロテアーゼ阻害剤含有レジメン 併用群**（8 例）	116 (74.6)	15.8 (41.0)	1.29 (0.77, 2.15)	1.18 (0.68, 2.05)	1.00 (0.75, 1.33)

幾何平均値（%CV値）
＊n=7
＊＊リトナビル/ダルナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用7例、およびアタザナビル/リトナビル/エムトリシタビン/テノホビル併用1例。

2.2.1.4.2.12　抗 HIV 薬（*in vitro*）[8)]

in vitro 試験において、抗 HIV 薬の各成分の存在下（最大濃度 50 μM）でヒトリコンビナントチトクローム P450（CYP）1A1 及び CYP3A4 とリオシグアトをインキュベーション（プレインキュベーションあり又はなし）したところ、CYP1A1 を介したリオシグアトの代謝物 M-1 の生成はリルピビリン、アバカビル、リトナビル、エファビレンツ、コビシスタット、エルビテグラビルによって阻害された。また、CYP3A4 を介したリオシグアトの代謝物 M-1 の生成はリトナビル、コビシスタット、ダルナビル、アタザナビル、リルピビリン、テノホビル、エルビテグラビル、エファビレンツ、ドルテグラビル、アバカビルによって阻害された（表 2.2-11）。

表 2.2-11　ヒトリコンビナント CYP1A1 及び CYP3A4 におけるリオシグアト代謝物 M-1 の生成に対する抗 HIV 薬の阻害能

試験薬*	IC_{50} [μM]			
	CYP1A1		CYP3A4	
	プレインキュベーションなし	プレインキュベーションあり	プレインキュベーションなし	プレインキュベーションあり
アバカビル	11	8.9	47	21
アタザナビル	>50	>50	0.24	0.22
コビシスタット	40	48	0.12	0.11
ダルナビル	>50	>50	0.17	0.28
ドルテグラビル	>50	>50	18	3.9
エファビレンツ	35	23	11	6.4
エルビテグラビル	～50†	13	8.8	5.0
エムトリシタビン	>50	>50	>50	>50
ラミブジン	>50	>50	>50	>50
リルピビリン	0.76	0.11	0.80	0.47
リトナビル	12	17	0.08	0.08
テノホビル	>50	>50	5.5	5.4
クラリスロマイシン	>50	>50	2.6	0.80
ケトコナゾール	0.32	0.51	0.12	0.21

＊各試験薬の最大阻害濃度：50μM
†最高濃度における残存活性：対照の52.6%
IC_{50}：50%阻害濃度

2.2.2　薬物速度論的パラメータ

2.2.2.1　解析方法

PAH 患者又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び長期継続試験において、642 症例の患者から得られた本剤及びその代謝物 M-1 の血漿中濃度データ 5245 及び 5246 ポイントに基づき、最終モデルを本剤及び代謝物 M-1 それぞれに対する経口 1-コンパートメントモデルとして解析した。[3)]

2.2.2.2　吸収速度定数

＜参考＞外国人データ

海外第 II 相試験の母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数：平均 2.15/h（個体間変動 111.4%）

2.2.2.3　消失速度定数

該当資料なし

2.2.2.4　クリアランス

＜参考＞外国人データ

海外第 II 相試験の母集団薬物動態解析により推定された見かけの全身クリアランス（CL/F）：平均 1.82L/h（個体間変動 45.3%）

2.2.2.5　分布容積

＜参考＞外国人データ

絶対的バイオアベイラビリティ試験において算出した定常状態における分布容積は、約 30L（0.38L/kg）であった。

2.2.2.6　その他

該当資料なし

2.2.3　母集団（ポピュレーション）解析

2.2.3.1　健康成人男性被験者における母集団薬物動態（外国人データ）

2.2.3.1.1　解析方法

経口 2 コンパートメントモデル

2.2.3.1.2　パラメータ変動要因

第 I 相反復投与試験における本剤及びその代謝物 M-1 の薬物動態（PK）は、いずれも本剤の一次吸収に伴う 2-コンパートメントモデルで示された。本剤又は代謝物 M-1 の PK パラメータに用量及び時間に依存した変化はみられず、クリアランスの個体間変動は本剤で比較的高く、代謝物 M-1 で中程度であった。

2.2.3.2　腎及び肝機能障害における母集団 PK（外国人データ）

2.2.3.2.1　解析方法

リオシグアトと代謝物 M-1 に対する 2 コンパートメントモデル

2.2.3.2.2　パラメータ変動要因

本剤及びその代謝物 M-1 の腎クリアランスは、主にクレアチニン・クリアランスを指標とした腎機能によって決まることから、腎クリアランスは中等度及び重度の腎機能障害により明らかな影響を受ける。しかしながら、外国人腎機能障害患者を対象とした試験から得られたデータを併合して解析した結果、CL/F に対する腎クリアランスの割合は、本剤で 10%未満、代謝物 M-1 で 20%程度と小さく、CL/F に対する腎機能障害の影響はわずかであり、曝露量の変化は中程度であると示唆される。また、本剤の CL/F の推定値は 1.9L/h であった。

肝機能障害患者を対象とした試験から得られたデータを併合して解析した結果、肝機能に対するバイオマーカー（アルブミン、ビリルビンなど）及び Child-Pugh 分類は、本剤及び代謝物 M-1 のクリアランスに影響を与えなかった。

2.2.3.3　第 II 相試験における母集団 PK/PD（外国人データ）

2.2.3.3.1　解析方法

一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデル並びにリオシグアト及び代謝物 M-1 それぞれに対する 1-コンパートメントモデル

2.2.3.3.2　パラメータ変動要因

肺高血圧症患者を対象とした第 II 相反復投与試験における本剤及びその代謝物 M-1 の濃度は、単純な直線性の 1-コンパートメントモデルで示された。主要治療期 3 カ月間の本剤及び代謝物 M-1 の PK パラメータに用量及び時間に依存した変化はみられず、PK パラメータの個体間変動は中程度以上で、特に本剤の吸収過程とクリアランスのばらつきが大きかった。

2.2.3.4　第 III 相試験における母集団 PK/PD（日本人・外国人データの併合解析）[3)]

2.2.3.4.1　解析方法

リオシグアトと代謝物 M-1 に対する経口 1 コンパートメントモデル

2.2.3.4.2　パラメータ変動要因

PAH 患者又は CTEPH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び長期継続試験における本剤及びその代謝物 M-1 の PK は、それぞれ 1-コンパートメントモデル（本剤のモデルでは一次吸収を伴う）で示された。本剤及び代謝物 M-1 の PK パラメータに用量及び時間に依存した変化はみられず、PK パラメータの個体間変動は、本剤及び代謝物 M-1 のいずれも中程度以上であった。喫煙者は非喫煙者に比べて高いクリアランス（120%増加）を示し、これは喫煙によって CYP1A1 が誘導されるためであった。また、ボセンタン併用患者における CL/F は、ボセンタン非併用患者に比べて高く（36%増加）、これはボセンタンによって CYP3A4 が中程度誘導されるためであった。

更に、本剤の血漿中濃度と意義のある各種薬力学（PD）パラメータの探索的なグラフを用いて PK/PD の関係を評価した結果、6 分間歩行距離と肺血管抵抗（PVR）との間に相関性が認められた。

2.2.4　吸収

＜参考＞外国人データ [9)]

本剤 1.0mg 経口投与後の 1.0mg 静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは、94.3%であった。また、本剤の代謝物 M-1 では 100%であり、本剤はほぼ完全な経口吸収を示した。一方、投与量で正規化した C_{max}（C_{max}/D）の比が 83.6%と低かったことから、本剤の経口吸収が静脈内投与時の注入速度に比較してわずかに遅延したことが示唆される。

＜参考＞外国人データ

本剤 0.25～5.0mg（液剤として）を健康成人 39 例に経口投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は約 0.5～1.5 時間でピークに達し、速やかに吸収された。また、本剤のバイオアベイラビリティは、局所放出製剤カプセルを用いて小腸遠位部及び上行結腸に投与したとき減少し、液剤に対するその相対的バイオアベイラビリティは、小腸遠位部で 57%、上行結腸で 19%に減少した。この減少は、消化管遠位部における中性領域 pH での溶解性が低下したことによる可能性が一部考えられる。

＜参考＞ラット、イヌ

ラットに［^{14}C］リオシグアトを単回経口投与後、尿及び胆汁中に排泄された放射能〔胆汁外排泄（消化管分泌）を除く〕を静脈内投与後と比較することによって算出した吸収率は、約 60%であった。経口及び静脈内投与後の血漿中総放射能 AUC の比に基づき算出した場合、吸収率はラットで約 66%、イヌで約 78%とほぼ同程度の値が得られた。バイオアベイラビリティは、ラットで中等度（35%～65%）であり、イヌではラットよりわずかに高かった（50%～80%）。

2.2.5　分布

2.2.5.1　血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット

ラット（Wistar 系）に［^{14}C］リオシグアトを 3mg/kg 反復経口投与（1 日 1 回 14 日間）したとき、脳における放射能濃度は、投与後 4～24 時間で定量下限未満となった。

2.2.5.2　血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット

妊娠ラット（Wistar 系、妊娠 19 日目）に［^{14}C］リオシグアトを 3mg/kg 単回経口投与したとき、胎児の AUC は母動物の血液の曝露量の約 56%（AUC_{0-24}：1528μg-eq･h/L）であり、放射能の血液－胎盤関門通過性は中等度であった。胎児における血液－脳関門通過性は高く、胎児の脳における曝露量は胎児血液の約 46%であり、母動物の脳の曝露量よりも 4.6 倍高かった。また、胎児の AUC は、肝臓に次いで腎臓及び皮膚で高く、胎児の肝臓の AUC は母動物の肝臓の 11.5%（AUC_{0-24}：2019μg-eq･h/L）であった。

2.2.5.3　乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラット

授乳中のラット（Wistar 系、分娩後 8～10 日目）に［^{14}C］リオシグアト 3mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 32 時間までに乳汁中に分泌された放射能は少なく、投与量のわずか 2.2%であり、AUC の乳汁／血漿比は、乳腺における高い放射能濃度を反映して 4.3 であった。

2.2.5.4　髄液への移行性

該当資料なし

2.2.5.5　その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラット

雄性ラット（Wistar 系）及び雄性有色ラット（Long Evans 系）に［^{14}C］リオシグアト 3mg/kg を単回経口投与したとき、臓器・組織中放射能は、精嚢及び精巣を除き、投与後 0.5～1.5 時間に最高濃度に達した。当量最高濃度（Ceq_{max}）は、肝臓、副腎皮質及び腎髄質外側部で特に高く、それぞれ血液の 7.3 倍、6.2 倍及び 6.9 倍であった。AUC は、甲状腺、肝臓及び腎髄質外側部で特に高く、それぞれ血液の 8.5 倍、5.6 倍及び 4.6 倍であった。大部分の臓器・組織において、放射能は投与 3 日後に定量下限（約 5μg-eq/L）未満となり、放射能の終末相における $t_{1/2}$ は 30～50 時間であった。血液中放射能の終末相における $t_{1/2}$ は 159 時間及び 176 時間と比較的長かったものの、濃度は極めて低かった（5～15μg/L）。眼球壁（$t_{1/2}$＝114 時間）及び有色皮膚（$t_{1/2}$＝120 時間）などの有色組織では、放射能の顕著な蓄積と消失の遅延が認められた（表 2.2-12）。

表 2.2-12　雄性 Wistar 系ラットに［^{14}C］リオシグアトを単回経口投与したときの臓器・組織中放射能の薬物動態学的パラメータ

臓器/組織	Ceq_{max} [μg-eq·h/L]	t_{max} [h]	$AUC_{(0-24)}$ [μg-eq·h/L]	AUC [μg·h/L]	Truncated evaliation	
					$t_{1/2}$ [h]	Regression range[h]
褐色脂肪組織	466	1.5	1646	1646	1.44	1.5-8
白色脂肪組織	210	1.5	668	668	1.62	1.5-8
副腎皮質	2429	0.5	9082	9147		
副腎髄質	889	0.5	2959	2997		
副腎	2176	0.5	7964	8024		
血管	755	1.5	2822	2869		
血液（心臓）	390	1.5	1710	4898	1.69	1.5-8
骨髄	319	0.5	1165	1165	1.58	1.5-8
脳	7.86	0.5	n.c.	n.c.		
心筋	542	1.5	2060	2098		
眼（外以外）	41.6	1.5	224	224	2.28*	4-8
眼球壁	268	0.5	1236	1285		
ハーダー腺	889	1.5	3557	3598		
腎皮質	1584	0.5	4959	5156	1.68	1.5-8
腎髄質内側部	1187	0.5	3966	4028		
腎髄質外側部	2688	1.5	18626	22670	3.76	1.5-8
腎臓	1798	1.5	10532	12050	2.96	1.5-8
肝臓	2829	0.5	13549	27193	2.04	1.5-8
肺	407	0.5	1641	3086	1.74	1.5-8
膵臓	709	0.5	2263	2263	1.49	1.5-8
精嚢	274	4	1913	2016		
骨格筋（背部）	319	1.5	1128	1128	1.55	1.5-8
皮膚（背部）	371	1.5	1993	n.c.	2.65	1.5-8
皮膚（腹部）	313	1.5	2375	n.c.	2.30*	4-8
脾臓	617	0.5	1754	1754	1.40	1.5-8
顎下腺	633	1.5	2319	2345		
精巣	78.7	4	509	510	2.45*	4-8
胸腺	346	1.5	1226	1226	1.50	1.5-8
甲状腺	693	1.5	13252	41639	n.c.	
膀胱壁	523	1.5	2198	2198	1.09*	4-8
血液（LSC）	364	1.42	1614	4694	1.85	1.42-7.92
血漿（LSC）	423	1.42	1742	1781		

Ceq_{max}：当量最高濃度、n.c.：算出不能、LSC：液体シンチレーション係数、＊：概算

2.2.5.6　血漿蛋白結合率

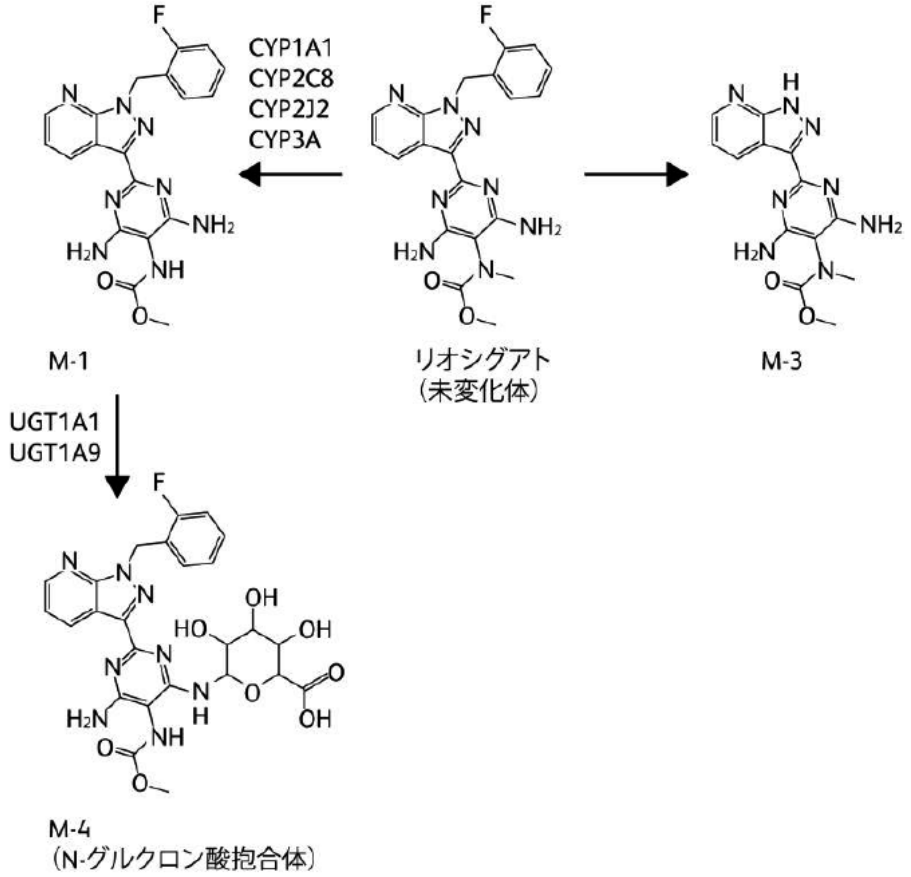
本剤のヒト血漿蛋白結合率は約 95%（*in vitro*）であり、主に血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合した。

2.2.6　代謝

2.2.6.1　代謝部位及び代謝経路

本剤は、主に CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A によって脱メチル化され、主代謝物 M-1 が生成された後、薬理活性のない N-グルクロン酸抱合体に代謝される。M-1 のグルクロン酸抱合化は、ヒトにおいて主に UGT1A1 及び UGT1A9 が触媒し、N-グルクロン酸抱合体 M-4 を生成する（図 2.2-6）。

図 2.2-6　ヒトにおけるリオシグアトの推定代謝経路



2.2.6.2　代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

リオシグアトをヒト肝ミクロソーム及びリコンビナント CYP 分子種とともに *in vitro* でインキュベーションしたところ、CYP1A1、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A4 が代謝物 M-1 を生成し、このうち CYP1A1 が最も効率的に代謝物 M-1 の生成を触媒した。代謝物 M-1 への代謝は、肝臓、肺及び小腸のミクロソームで観察された。肝臓における代謝物 M-1 の生成には CYP2C8、CYP2J2 及び CYP3A4 が同程度関与し、小腸では CYP3A4 及び CYP2J2 がほぼ同程度に代謝物 M-1 の生成を触媒していた。

ヒト肝臓及び肺において、CYP1A1 はリオシグアトの脱メチル化（主代謝物 M-1 の生成）に大きく関与していることが、CYP1A1 阻害剤であるα-ナフトフラボン並びに非選択的 CYP 阻害剤のケトコナゾール及びケルセチンを用いた試験結果から明らかになった。リオシグアトの代謝は、喫煙者の肺ミクロソームにおいて顕著であり、喫煙者ではタバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって CYP1A1 が誘導される。

2.2.6.3　初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考＞外国人データ [9)]

本剤 1.0mg 投与時におけるリオシグアトの経口バイオアベイラビリティは 94%であり、*in vitro* 特性及び *in vivo* 試験と矛盾しなかった。本剤は、吸収がほぼ完全であること、並びに低クリアランス薬物であることから、初回通過効果を受けないことが考えられた。

2.2.6.4　代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおける主代謝物 M-1 は活性代謝物として同定され、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、リオシグアトと同様に sGC に対する刺激作用を有することが確認されている（表 2.2-13）。

表 2.2-13　M-1 の効力に関わる薬理作用の比率（リオシグアトとの比較）

	リオシグアト	M-1
血管収縮阻害作用（*in vitro*）	1	約1/10
血行動態作用（*in vivo*）	1	約1/3

2.2.7　排泄

2.2.7.1　排泄部位及び経路

本剤及び本剤の代謝物は、腎経路（33%～45%）及び胆汁/糞経路（48%～59%）を介して排泄される。

2.2.7.2　排泄率（外国人データ）

健康成人男性 4 例に［^{14}C］リオシグアトを単回経口投与したところ、投与量の 4%～19%は未変化体として腎から排泄され、7%～23%は代謝物 M-1 として尿中に排泄された。また、4 例中 3 例の糞中には主に代謝物 M-1 が（31%～43%）、他 1 例の糞中には主に未変化体が（44%）排泄された。

2.2.7.3　排泄速度（外国人データ）

本剤は、健康成人において $t_{1/2}$6.8 時間（個体間変動：74%）で排泄されるが、高齢者では $t_{1/2}$ が 12 時間に延長した。また、本剤のクリアランスに影響を及ぼす基礎疾患を有する患者では、本剤の $t_{1/2}$ が平均 12 時間であった。

2.2.8　トランスポーターに関する情報（*in vitro*）

リオシグアト及び代謝物 M-1 は P-糖蛋白/乳癌耐性蛋白（P-gp/BCRP）の基質である。

2.2.9　透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞

リオシグアトは、血漿蛋白結合率が高いため、透析で除去されにくいと予想される（「2.2.5.6 血漿蛋白結合率」の項参照）。

2.2.10 特定の背景を有する患者

2.2.10.1　健康若年者及び高齢者（外国人データ）

若年（45 歳以下）及び高齢（65 歳以上）の健康成人男性及び女性 36 例に本剤 2.5mg を単回経口投与したとき、リオシグアトの AUC は非高齢被験者群より高齢被験者群で 40%高く、$t_{1/2}$ が 41%延長した。これは高齢者における全身及び腎クリアランスの低下によるものと考えられた（図 2.2-7、表 2.2-14）。代謝物 M-1 の PK に及ぼす年齢の影響はリオシグアトにみられた影響より小さかった。女性の C_{max} はリオシグアト及び代謝物 M-1 ともに男性より高かったが、AUC に差は認められなかった（表 2.2-15）。

図 2.2-7　本剤 2.5mg を単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値）

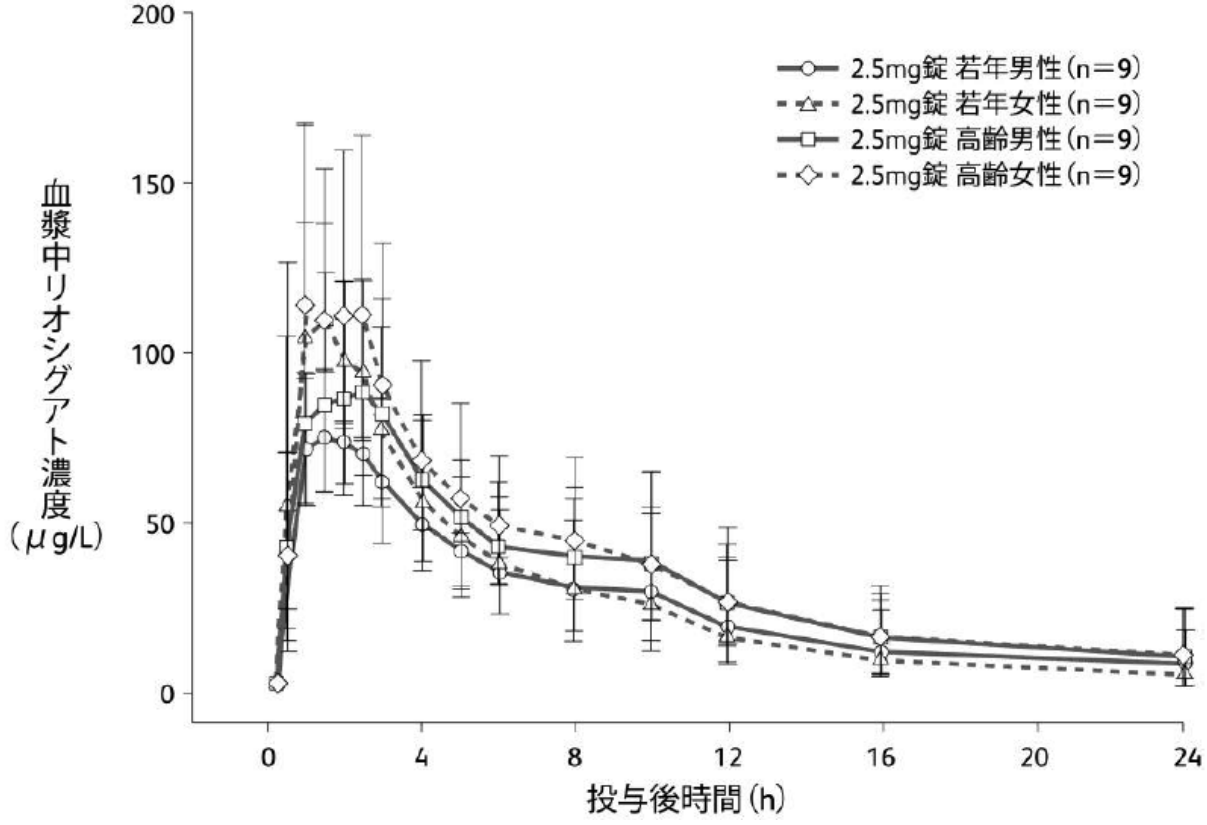


表 2.2-14　本剤 2.5mg を単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
若年[b]、男性（n=9）	80.4/25.4	1.5(1.0-3.0)	750/58.1	8.10/38.7
高齢[c]、男性（n=9）	96.7/31.5	2.0(1.0-3.0)	1036/48.4	12.2/62.1
若年[b]、女性（n=9）	113/21.7	1.5(1.0-2.0)	803/55.0	8.97/51.3
高齢[c]、女性（n=9）	125/35.2	2.0(1.0-2.5)	1145/36.3	11.8/30.7

a：中央値（範囲）b：18～45歳 c：64.5～80歳

表 2.2-15　本剤 2.5mg を単回投与した際の代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
若年[b]、男性（n=9）	14.9/44.2	10.0(2.5-24.0)	476/19.8	14.9/27.9
高齢[c]、男性（n=9）	18.8/70.8	10.0(8.0-24.0)	687/43.5	21.3/33.3
若年[b]、女性（n=9）	28.1/52.8	3.0(2.5-10.0)	640/25.6	16.0/33.5
高齢[c]、女性（n=9）	22.4/52.1	8.0(2.5-16.0)	651/38.2	16.7/20.5

a：中央値（範囲）b：18～45歳 c：64.5～80歳

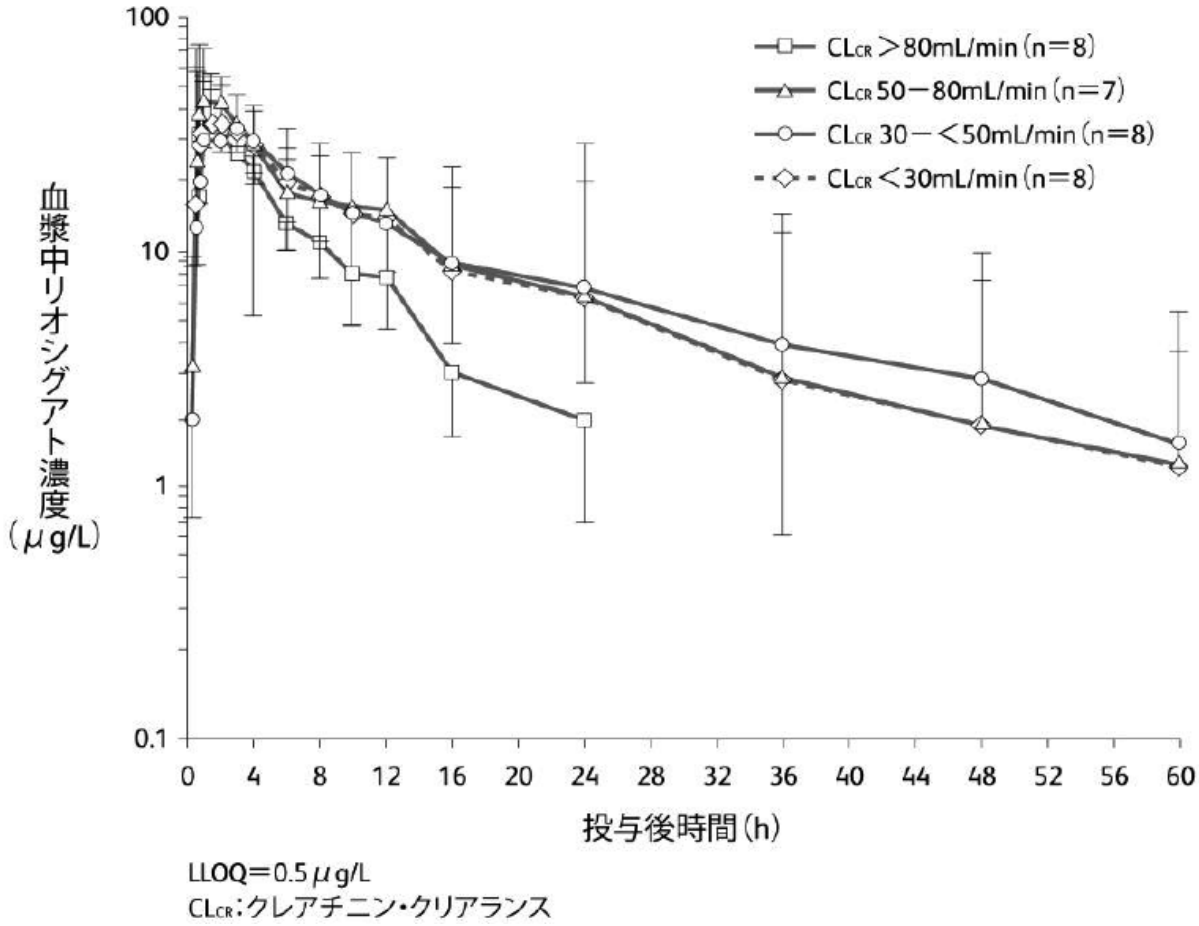
2.2.10.2　腎機能障害患者（外国人データ）

外国人健康成人及び腎機能障害患者 31 例（非喫煙者）に本剤 1.0mg※を単回経口投与したとき、軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 50～80mL/min 未満）、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30～50mL/min 未満）、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30mL/min 未満）のある患者では、健康成人（クレアチニン・クリアランス 80mL/min 超）と比べてリオシグアトの AUC がそれぞれ、98%、128%、72%増加した（図 2.2-8、表 2.2-16）。

代謝物 M-1 の AUC は中等度及び重度の腎機能障害患者で健康成人と比べそれぞれ 48%及び 88%増加した（表 2.2-17）。

※重度の腎機能障害患者は本剤 0.5mg の単回経口投与とした。

図 2.2-8　本剤 1.0mg を単回投与した際の血漿中リオシグアト総濃度（結合型＋非結合型）の時間推移（幾何平均値）



LLOQ＝0.5μg/L
CLCR：クレアチニン・クリアランス

表 2.2-16　本剤 1.0mg 投与後の血漿中リオシグアトの薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
CLCR 50～80 / >80	15	AUC、norm	198.35	115.27; 341.31
	15	C_{max}、norm	126.82	99.38; 161.84
CLCR 30～<50 / >80	16	AUC、norm	228.49	135.25; 386.00
	16	C_{max}、norm	106.52	84.16; 134.82
CLCR <30 / >80	16	AUC、norm	171.85	101.73; 290.31
	16	C_{max}、norm	98.64	77.93; 124.84

CLCR：クレアチニン・クリアランス(mL/min)

表 2.2-17　本剤 1.0mg 投与後の血漿中代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
CLCR 50～80 / >80	15	AUC、norm	99.34	67.74; 145.67
	15	C_{max}、norm	61.25	39.95; 93.90
CLCR 30～<50 / >80	16	AUC、norm	147.69	102.03; 213.77
	16	C_{max}、norm	65.92	43.62; 99.61
CLCR <30 / >80	16	AUC、norm	188.01	129.88; 272.14
	16	C_{max}、norm	82.95	54.89; 125.34

2.2.10.3　肝機能障害患者（外国人データ）

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある非喫煙者では、本剤の AUC は健康成人と比べてそれぞれ 72%及び 62%増加した（図 2.2-9、表 2.2-18）。

代謝物 M-1 については、肝障害により生成率が低下した一方で、排泄速度の低下が認められたため、軽度あるいは中等度の肝機能障害のある非喫煙者と健康成人との AUC の差はわずかであった（表 2.2-19）。

図 2.2-9　本剤 1.0mg を単回投与した際の血漿中リオシグアト（結合型＋非結合型）の濃度推移（幾何平均値）

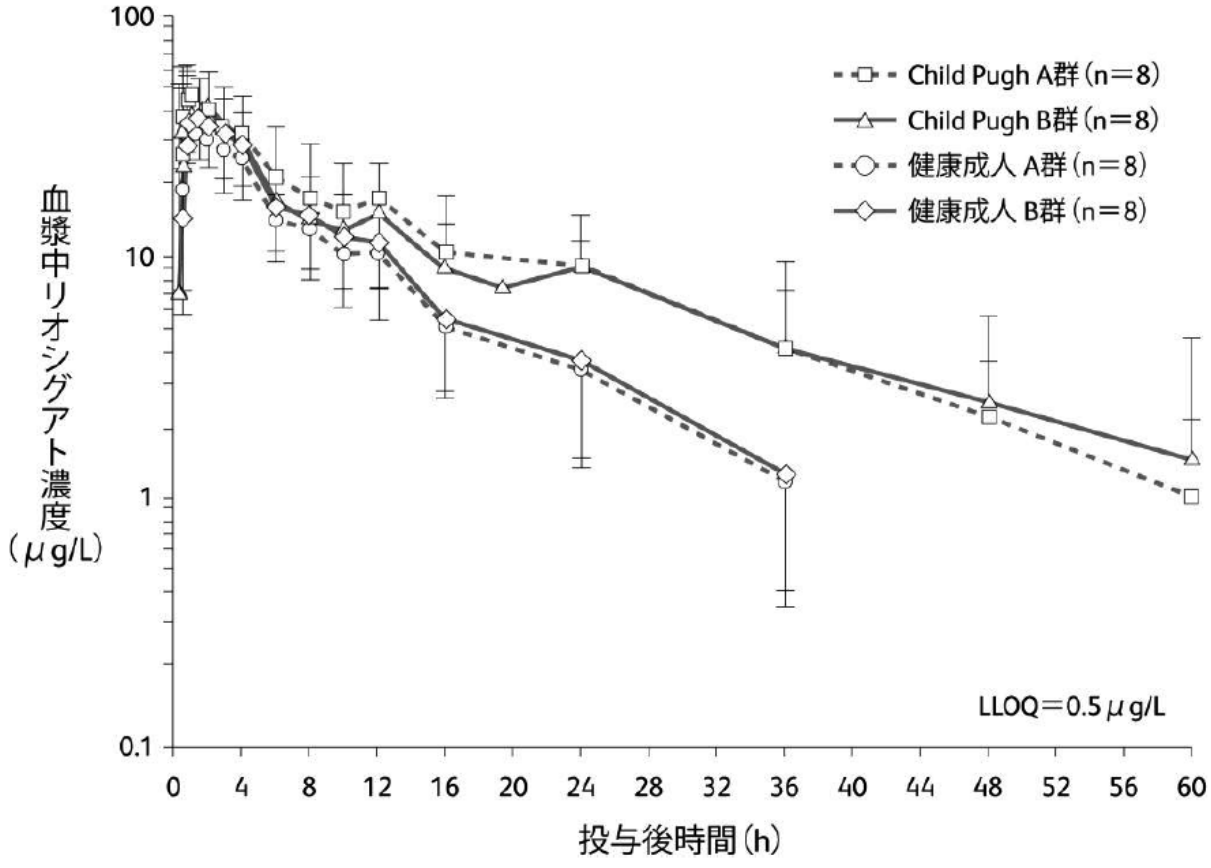


表 2.2-18　本剤 1.0mg 投与後の血漿中リオシグアトの薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
Child-Pugh A / 健康成人 A	16	AUC、norm	171.73	112.69; 261.69
	16	C_{max}、norm	123.29	102.75; 147.94
Child-Pugh B / 健康成人 B	16	AUC、norm	162.44	106.60; 247.54
	16	C_{max}、norm	107.67	89.73; 129.19

表 2.2-19　本剤 1.0mg 投与後の血漿中代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータの投与群間の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間

比率	例数	パラメータ	推定比	90%信頼区間（%）
Child-Pugh A / 健康成人 A	16	AUC、norm	125.87	88.48; 179.07
	16	C_{max}、norm	92.13	65.59; 129.41
Child-Pugh B / 健康成人 B	16	AUC、norm	95.96	67.45; 136.52
	16	C_{max}、norm	65.40	46.56; 91.86

2.2.10.4　肺高血圧症患者（外国人データ）

外国人肺高血圧症患者 15 例に本剤 2.5 及び 1.0mg（液剤）を単回経口投与したとき、リオシグアト及び代謝物 M-1 の血漿中濃度及び AUC は用量に応じて増加した。血漿中リオシグアト濃度は投与後 0.25～1.5 時間でピークに達し、その後、9.95～11.7 時間（幾何平均値）の $t_{1/2}$ で血漿中から消失した（図 2.2-10、表 2.2-20、表 2.2-21）。

図 2.2-10　本剤 2.5 及び 1.0mg（液剤）を単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差、片対数目盛）

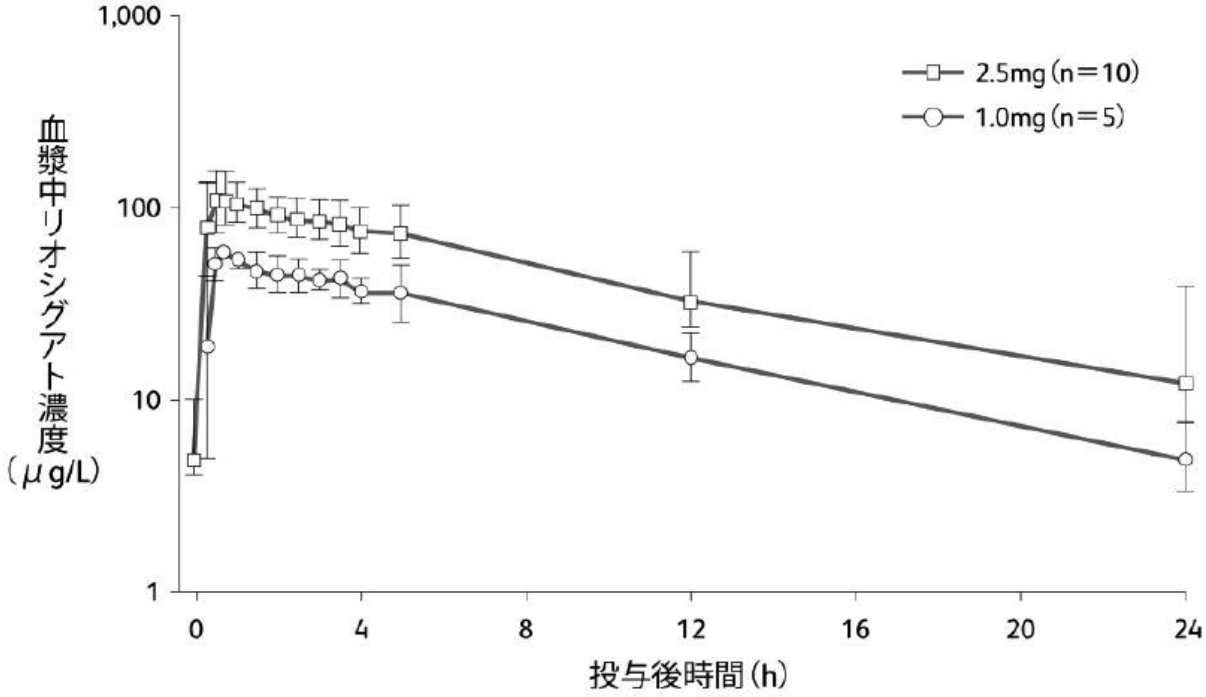


表 2.2-20　本剤 2.5 及び 1.0mg（液剤）を単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	AUC（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
2.5 mg（n=10）	119/16.1	0.5 (0.25-1.5)	1411/39.2	11.7/38.6
1.0 mg（n=5）	59.4/5.9	0.75 (0.5-1.5)	602/14.9	9.95/8.6

a：中央値（範囲）

表 2.2-21　本剤 2.5 及び 1.0mg（液剤）を単回投与した際の代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	C_{max}（μg/L）	t_{max}[a]（h）	$AUC_{(0\text{-}t_{last})}$（μg･h/L）
2.5 mg（n=10）	19.65/53.2	5.0(4.0-46.4)	517.6/38.1
1.0 mg（n=5）	7.80/15.0	5.0(5.0-13.1)	189.6/21.6

a：中央値（範囲）

2.2.10.5　喫煙者（外国人データ）

喫煙者では血漿中リオシグアト濃度が 50%～60%低下した。これは、喫煙によって、リオシグアトの代謝酵素である CYP1A1 が誘導されるためと考えられる（表 2.2-22、表 2.2-23）。

また、すべての第 I 相試験データを併合解析して得られたリオシグアトの PK を喫煙及び非喫煙健康被験者で比較したところ、リオシグアトのクリアランス、$t_{1/2}$ 及び AUC の変化は、喫煙習慣と相関した。

表 2.2-22　本剤（錠剤又は液剤）を経口投与した際の喫煙者/非喫煙者におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	AUC/D（h/L）	CL/f（L/h）	C_{max}/D（1/L）	$t_{1/2}$（h）
喫煙者	0.12/94.3（n=186）	8.27/94.3（n=186）	0.029/45.3（n=188）	3.98/77.9（n=186）
非喫煙者	0.31/61.1（n=525）	3.28/61.1（n=525）	0.037/38.7（n=527）	8.42/52.8（n=525）

表 2.2-23　本剤（錠剤又は液剤）を経口投与した際の喫煙者/非喫煙者における代謝物 M-1 の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）

	AUC/D（h/L）	CL/f（L/h）	C_{max}/D（1/L）	$t_{1/2}$（h）
喫煙者	0.26/30.7（n=186）	3.82/30.7（n=186）	0.014/55.9（n=188）	11.6/34.3（n=186）
非喫煙者	0.24/39.9（n=524）	4.18/39.9（n=524）	0.008/63.9（n=527）	15.6/36.2（n=524）

2.2.11　その他

該当しない

2.3 臨床試験成績の概要

承認申請時の臨床試験の概要を表 2.3-1 に示す。

表 2.3-1　承認申請時の臨床試験の概要（1/6）

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	ドイツ	13010	健康成人 男性23例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・薬物動態（食事の影響）、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg空腹時及び食後単回経口投与	◎
	日本	14769	健康成人 男性24例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・薬物動態（生物学的同等性）、安全性、忍容性を検討 ・0.5 mg空腹時単回経口投与	◎
	日本	14845	健康成人 男性24例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・薬物動態（生物学的同等性）、安全性、忍容性を検討 ・1.0 mg空腹時単回経口投与	◎
	日本	12639	健康成人 男性36例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、群間比較	・単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用を検討 ・0.5、1.0、2.5 mg空腹時単回経口投与	◎
	日本	12640	健康成人 男性24例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、群間比較	・反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用を検討 ・1.0、1.5 mg 1日3回7日間反復経口投与	◎
	オーストラリア、ドイツ、シンガポール	13796	健康成人 男女55例	無作為化、 二重盲検、 2期クロスオーバー	・第Ⅲ相臨床試験のサブスタディ（心電図<QTc>評価感度を検証） ・モキシフロキサシン400 mg又はプラセボ単回経口投与	◎
	ドイツ	11910	健康成人 男性34例	無作為化、非盲検	・安全性、忍容性を検討 ・0.25、0.5、1.0 mg空腹時単回静脈内投与	○
				無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・薬物動態（絶対的バイオアベイラビリティ）を検討 ・1.0 mg空腹時単回静脈内及び経口（即放錠）投与	
	英国	11525	健康成人 男性9例	非無作為化、 非盲検、 4期クロスオーバー	・薬物動態（吸収部位）、安全性、忍容性を検討 ・1.0 mg単回経口投与、1.0 mg小腸遠位部及び上行結腸投与、0.25 mg上行結腸投与	○
	ドイツ	11259	健康成人 男性16例	非盲検、 4期クロスオーバー	・薬物動態（食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ）、安全性、忍容性を検討 ・0.5、2.5 mg空腹時単回経口投与、2.5 mg（液剤）空腹時単回経口投与、2.5 mg食後単回経口投与	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

表 2.3-1　承認申請時の臨床試験の概要（2/6）

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第I相試験	ドイツ	13009	健康成人 男性26例	無作為化、非盲検、 5期クロスオーバー	・薬物動態（線形性）、安全性、忍容性を検討 ・0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mg空腹時単回経口投与	○
	ドイツ	14986	健康成人 男女30例	無作為化、非盲検、 5期クロスオーバー	・薬物動態（食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ）、安全性、忍容性を検討 ・0.15、0.3、2.4 mg（小児用液剤）空腹時単回投与、2.4 mg（小児用液剤）食後単回投与、1.0 mg空腹時単回投与	○
	ドイツ	11258	健康成人 男性58例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、群間比較	・単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬理作用を検討 ・0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 mg（液剤） 空腹時単回経口投与、2.5 mg空腹時単回経口投与	○
	ドイツ	11260	健康成人 男性60例	無作為化、 プラセボ対照、 単盲検、 群間比較クロスオーバー	・反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、 薬力学的作用を検討 ・0.5、1.0、1.5、2.5 mg 1日3 回10日間反復経口投与、2.5 mg 1日2回10日間反復経口投与	○
	中国	14361	健康成人 男性36例	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、群間比較	・単回・反復投与時の安全性、忍容性、 薬物動態（喫煙者/非喫煙者に層別化） を検討 ・1.0、2.0 mg単回及び1日3 回7日間反復経口投与	○
	英国	11911	健康成人 男性4例	非盲検	・［^{14}C］を用いたマスバランス試験 ・［^{14}C］リオシグアト1 mg（液剤）単回経口投与	○
	米国	11914	健康若年/ 高齢男女 47例	無作為化、 プラセボ対照	・薬物動態（年齢・性別の影響）、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg単回経口投与	○
	ドイツ	11915	健康成人 腎障害患者32例	無作為化、非盲検	・軽度～高度腎障害患者における臨床薬理試験 ・0.5 mg、1.0 mg単回経口投与	○
	ドイツ	15000	健康成人 腎障害患者40例	非無作為化、 非盲検、 群間比較	・軽度～高度腎障害患者における臨床薬理試験 ・1.0 mg単回経口投与	○
	ドイツ	11916	健康成人 肝障害患者32例	非無作為化、 非盲検、 群間比較	・軽度/中等度肝障害患者における臨床薬理試験 ・1.0 mg 単回経口投与	○
	ドイツ	15001	健康成人 肝障害患者32例	非無作為化、 非盲検、 群間比較	・軽度 / 中等度肝障害患者における臨床薬理試験 ・1.0 mg 単回経口投与	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

表 2.3-1　承認申請時の臨床試験の概要（3/6）

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅰ相試験	ドイツ	11262	健康成人 男性12例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・オメプラゾールとの薬物相互作用試験 ・本剤2.5 mg 単独単回経口投与、オメプラゾール40 mg 1日1 回反復投与5 日目に併用投与	○
	ドイツ	11890	健康成人 男性12例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との薬物相互作用試験 ・本剤 2.5 mg 単独単回経口投与、制酸剤10 mLとの併用投与	○
	ドイツ	11261	健康成人 男性16例	非盲検	・ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 ・本剤 0.5 mg 単独単回経口投与、ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復投与 5 日目に併用投与	○
	ドイツ	13284	健康成人 男性14例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験 ・本剤 1.0 mg 単独単回経口投与、クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回反復投与 5 日目朝に併用投与	○
	ドイツ	14982	健康成人 男性23例	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー	・ミダゾラムとの薬物相互作用試験 ・ミダゾラム 7.5 mg 単独単回経口投与、 本剤 2.5 mg 1 日 3 回反復経口投与 4 日目にミダゾラム 7.5 mg 併用投与	○
	ドイツ	11918	健康成人 男性30例	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、 2期クロスオーバー	・ワルファリンとの薬物相互作用試験 ・ワルファリン 25 mg を単独単回経口投与した後、本剤 2.5 mg 又はプラセボ錠を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与し、いずれの群も反復投与 7 日目にワルファリン 25 mgを単回併用投与	○
	ドイツ	14204	健康成人 男性17例	無作為化、非盲検、 3期クロスオーバー	・アスピリンとの薬物相互作用試験 ・本剤 2.5 mg単独単回経口投与、アスピリン 500 mg 1日1回2日間単独反復投与、アスピリン 500 mg 1 日 1 回反復投与 2 日目に本剤 2.5 mg 併用投与	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

表 2.3-1　承認申請時の臨床試験の概要（4/6）

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
	ドイツ	14360	健康成人男性6例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2期クロスオーバー	・ニトログリセリンとの薬物相互作用試験 ・本剤2.5 mg又はプラセボ錠単回投与後 24、8、4、1時間後にニトログリセリン 0.4 mg 舌下投与	○
	ドイツ	11917	シルデナフィル 20 mg1日3回服用中のPH 患者 7 例	非無作為化、非盲検	・PH患者におけるシルデナフィルとの薬物相互作用試験 ・シルデナフィル投与 3、5 時間後に本剤 0.5、1.0 mg 経口投与	○
	ドイツ	13790	健康成人男性16例	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、2期クロスオーバー	・反復投与時の骨代謝に及ぼす影響、薬物動態、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg 又はプラセボ錠1日3 回 14 日間反復経口投与	○
	ドイツ	11888	健康成人男性12例	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー	・徐放製剤投与時の安全性、忍容性、薬物動態を本剤と比較し、食事の影響、相対的バイオアベイラビリティを検討 ・2.5 mg 空腹時単回経口投与、2.5 mg（徐放錠）空腹時及び食後単回経口投与	○
第 I/II 相試験	ドイツ	12166	PAH患者 CTEPH 患者（主要治療期: 78例、長期継続治療期: 68 例）	非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同	・PH患者における用量調節法の安全性忍容性、妥当性、並びに薬力学的効果、薬物動態、長期継続治療期における安全性、忍容性を検討 ・主要治療期：0.5～2.5 mg（用量調節）1 日 3 回経口投与、12 週 ・長期継続治療期：0.5～2.5 mg（用量調節）1 日3 回経口投与、承認・販売開始まで	◎
	ドイツ	11526	健康成人男性23例	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー	・徐放製剤投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討 ・2.5 mg（液剤、徐放錠）空腹時単回経口投与	○
				無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	・徐放製剤投与時の食事の影響を検討 ・2.5 mg（徐放錠）空腹時及び食後単回経口投与	

a：◎：評価資料、○：参考資料

表 2.3-1　承認申請時の臨床試験の概要（5/6）

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第II相試験	ドイツ	11874	PH患者 4例	非無作為化、 非盲検、 用量漸増	・PH患者における用量漸増単回投与時の肺・全身血行動態・血液ガス交換に与える影響、安全性、忍容性を検討 ・2.5 mg（液剤）経口投与（0.5 mg→1.0 mg→1.0 mg、各1 時間間隔）又は5 mg（液剤）経口投与（1.0 mg→2.0 mg→2.0 mg、各1 時間間隔）	○
			PH患者 15例	非盲検、群間比較	・PH患者における単回投与時の肺・全身血行動態・血液ガス交換に与える影響、安全性、忍容性を検討 ・1.0、2.5 mg（液剤）単回経口投与	○
	ドイツ	12915	COPDに伴うPH患者23例	非無作為化、非盲検	・COPDに伴うPH患者における単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、 肺・全身血行動態・ガス交換・肺機能パラメータに与える影響を検討 ・1.0、2.5 mg単回経口投与（即放錠）	○
	ドイツ	12916	ILD に伴うPH患者 22例	非無作為化、非盲検	・ILDに伴うPH患者における12週反復投与時の安全性、有効性、薬物動態を検討 ・0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mg1日3回12週間反復経口投与（即放錠）	○
	日本、米国、欧州等、全18ヵ国	14308	PH-sLVD患者201例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 多施設・国際共同	・PH-sLVD患者における血行動態に対する効果、安全性、忍容性、薬物動態学的プロファイルを検討 ・2.0 mg 群：0.5～2.0 mg（用量調節）1日3回経口投与、1.0 mg群：0.5～1.0 mg（用量調節）1日3 回経口投与、0.5 mg 群：0.5 mg（固定用量）1日3 回経口投与、プラセボ群：プラセボ錠 1 日3 回経口投与、主要治療期：16 週、長期継続治療期：承認・販売開始まで	○
第IIb相試験	チェコ、ドイツ、イタリア、スペイン、英国	15096	PAH患者 18例	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設・国際共同	・PAH患者におけるシルデナフィルとの薬物相互作用試験 ・リオシグアト群：0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与＋シルデナフィル20 mg1日3回投与、プラセボ 群：プラセボ錠1日3回経口投与＋シルデナフィル20 mg 1日3 回投与、12週	○

a：◎：評価資料、○：参考資料

表 2.3-1　承認申請時の臨床試験の概要（6/6）

	実施国	試験番号	対象	試験デザイン	試験概要 （目的、投与方法・経路）	資料区分[a]
第Ⅲ相試験	日本、米国、欧州等、全26ヵ国	11348	CTEPH患者261例（日本人：16例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設・国際共同	・CTEPH患者における有効性及び安全性を検討 ・リオシグアト群：0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、プラセボ群：プラセボ錠1日3回経口投与、16週	◎
	日本、米国、欧州等、全25ヵ国	11349	CTEPH患者237例（日本人：14例）	非盲検、非対照、長期継続、多施設・国際共同	・CTEPH患者における長期投与時の安全性、忍容性、有効性を検討 ・0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、承認・販売開始まで	◎
	日本、米国、欧州等、全30ヵ国	12934	PAH患者443例（日本人：26例）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設・国際共同	・PAH患者における有効性及び安全性を検討 ・リオシグアト群：0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、プラセボ群：プラセボ錠1日3回経口投与、リオシグアト群：0.5～1.5 mg（探索的用量）1日3回経口投与、12週	◎
	日本、米国、欧州等、全27ヵ国	12935	PAH患者396例（日本人：21例）	非盲検、長期継続、多施設・国際共同	・PAH患者における長期投与時の安全性、忍容性、有効性を検討 ・0.5～2.5 mg（用量調節）1日3回経口投与、承認・販売開始まで	◎

a：◎：評価資料、○：参考資料
PH：肺高血圧症、COPD：慢性閉塞性肺疾患、ILD：間質性肺疾患、PAH：肺動脈性肺高血圧症、CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症、PH-sLVD：左室収縮機能不全に伴う肺高血圧症

2.3.1　安全性

承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式2に記載のとおり。

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況（1/5）

試験名：CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 11348）
PAH：肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 12934）

	承認時までの状況		
	CTEPH	PAH	合計
安全性解析対象症例数	173	317	490
副作用等の発現症例数	103	201	304
副作用等の発現割合	59.54	63.41	62.04
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
感染症および寄生虫症	3 (1.73)	3 (0.95)	6 (1.22)
慢性副鼻腔炎	1 (0.58)	0	1 (0.20)
結膜炎	0	1 (0.32)	1 (0.20)
口腔カンジダ症	0	1 (0.32)	1 (0.20)
肺炎	1 (0.58)	0	1 (0.20)
副鼻腔炎	0	1 (0.32)	1 (0.20)
上気道感染	1 (0.58)	0	1 (0.20)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.58)	0	1 (0.20)
脂漏性角化症	1 (0.58)	0	1 (0.20)
血液およびリンパ系障害	0	6 (1.89)	6 (1.22)
貧血	0	3 (0.95)	3 (0.61)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.32)	1 (0.20)
血小板減少症	0	2 (0.63)	2 (0.41)
内分泌障害	1 (0.58)	0	1 (0.20)
甲状腺腫瘤	1 (0.58)	0	1 (0.20)
代謝および栄養障害	1 (0.58)	5 (1.58)	6 (1.22)
体液貯留	0	1 (0.32)	1 (0.20)
低カリウム血症	0	1 (0.32)	1 (0.20)
食欲減退	1 (0.58)	3 (0.95)	4 (0.82)
精神障害	0	3 (0.95)	3 (0.61)
不眠症	0	2 (0.63)	2 (0.41)
神経過敏	0	1 (0.32)	1 (0.20)
神経系障害	53 (30.64)	104 (32.81)	157 (32.04)
灼熱感	2 (1.16)	0	2 (0.41)
手根管症候群	0	1 (0.32)	1 (0.20)
浮動性めまい	26 (15.03)	37 (11.67)	63 (12.86)
体位性めまい	0	2 (0.63)	2 (0.41)
頭部不快感	1 (0.58)	0	1 (0.20)
頭痛	26 (15.03)	66 (20.82)	92 (18.78)
感覚鈍麻	0	2 (0.63)	2 (0.41)
嗜眠	0	2 (0.63)	2 (0.41)
片頭痛	1 (0.58)	1 (0.32)	2 (0.41)
錯感覚	2 (1.16)	0	2 (0.41)
失神寸前の状態	1 (0.58)	3 (0.95)	4 (0.82)
失神	3 (1.73)	3 (0.95)	6 (1.22)
振戦	1 (0.58)	1 (0.32)	2 (0.41)
眼障害	7 (4.05)	5 (1.58)	12 (2.45)
複視	0	1 (0.32)	1 (0.20)
眼痛	0	1 (0.32)	1 (0.20)
眼部腫脹	1 (0.58)	0	1 (0.20)
眼瞼浮腫	2 (1.16)	1 (0.32)	3 (0.61)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況（2/5）

試験名：CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 11348）
PAH：肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 12934）

	承認時までの状況		
	CTEPH	PAH	合計
安全性解析対象症例数	173	317	490
副作用等の発現症例数	103	201	304
副作用等の発現割合	59.54	63.41	62.04
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
眼充血	1 (0.58)	0	1 (0.20)
霧視	1 (0.58)	2 (0.63)	3 (0.61)
結膜充血	2 (1.16)	0	2 (0.41)
耳および迷路障害	1 (0.58)	2 (0.63)	3 (0.61)
耳痛	0	1 (0.32)	1 (0.20)
回転性めまい	1 (0.58)	0	1 (0.20)
耳不快感	0	1 (0.32)	1 (0.20)
中耳滲出液	0	1 (0.32)	1 (0.20)
心臓障害	6 (3.47)	21 (6.62)	27 (5.51)
右脚ブロック	0	1 (0.32)	1 (0.20)
心不全	0	1 (0.32)	1 (0.20)
心血管障害	0	1 (0.32)	1 (0.20)
動悸	4 (2.31)	15 (4.73)	19 (3.88)
右室不全	0	1 (0.32)	1 (0.20)
洞性頻脈	1 (0.58)	0	1 (0.20)
上室性期外収縮	0	1 (0.32)	1 (0.20)
上室性頻脈	0	1 (0.32)	1 (0.20)
頻脈	1 (0.58)	0	1 (0.20)
心室性期外収縮	0	1 (0.32)	1 (0.20)
心室性頻脈	0	1 (0.32)	1 (0.20)
血管障害	22 (12.72)	32 (10.09)	54 (11.02)
潮紅	7 (4.05)	6 (1.89)	13 (2.65)
低血圧	14 (8.09)	24 (7.57)	38 (7.76)
起立性低血圧	1 (0.58)	0	1 (0.20)
血管拡張	1 (0.58)	0	1 (0.20)
ほてり	1 (0.58)	2 (0.63)	3 (0.61)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.78)	23 (7.26)	33 (6.73)
喘息	1 (0.58)	0	1 (0.20)
息詰まり	1 (0.58)	0	1 (0.20)
息詰まり感	0	1 (0.32)	1 (0.20)
咳嗽	1 (0.58)	2 (0.63)	3 (0.61)
呼吸困難	1 (0.58)	4 (1.26)	5 (1.02)
鼻出血	0	1 (0.32)	1 (0.20)
喀血	1 (0.58)	0	1 (0.20)
しゃっくり	0	1 (0.32)	1 (0.20)
鼻閉	3 (1.73)	10 (3.15)	13 (2.65)
鼻乾燥	1 (0.58)	0	1 (0.20)
鼻漏	0	1 (0.32)	1 (0.20)
咽喉刺激感	0	1 (0.32)	1 (0.20)
咽頭紅斑	1 (0.58)	0	1 (0.20)
口腔咽頭不快感	1 (0.58)	2 (0.63)	3 (0.61)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況（3/5）

試験名：CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 11348）
PAH：肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 12934）

	承認時までの状況					
	CTEPH		PAH		合計	
安全性解析対象症例数	173		317		490	
副作用等の発現症例数	103		201		304	
副作用等の発現割合	59.54		63.41		62.04	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）					
胃腸障害	53	(30.64)	110	(34.70)	163	(33.27)
腹部不快感	6	(3.47)	2	(0.63)	8	(1.63)
腹部膨満	1	(0.58)	4	(1.26)	5	(1.02)
腹痛	2	(1.16)	1	(0.32)	3	(0.61)
下腹部痛	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
上腹部痛	3	(1.73)	8	(2.52)	11	(2.24)
慢性胃炎	0		1	(0.32)	1	(0.20)
便秘	4	(2.31)	5	(1.58)	9	(1.84)
下痢	7	(4.05)	12	(3.79)	19	(3.88)
口内乾燥	3	(1.73)	1	(0.32)	4	(0.82)
消化不良	21	(12.14)	49	(15.46)	70	(14.29)
嚥下障害	3	(1.73)	4	(1.26)	7	(1.43)
おくび	0		1	(0.32)	1	(0.20)
排便回数増加	0		1	(0.32)	1	(0.20)
胃ポリープ	0		1	(0.32)	1	(0.20)
胃炎	3	(1.73)	2	(0.63)	5	(1.02)
胃食道逆流性疾患	5	(2.89)	14	(4.42)	19	(3.88)
歯肉出血	0		1	(0.32)	1	(0.20)
舌痛	1	(0.58)	0		1	(0.20)
吐血	0		1	(0.32)	1	(0.20)
悪心	11	(6.36)	27	(8.52)	38	(7.76)
食道痛	0		3	(0.95)	3	(0.61)
嘔吐	8	(4.62)	12	(3.79)	20	(4.08)
心窩部不快感	0		1	(0.32)	1	(0.20)
食道不快感	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
食道浮腫	0		1	(0.32)	1	(0.20)
肝胆道系障害	0		1	(0.32)	1	(0.20)
肝機能異常	0		1	(0.32)	1	(0.20)
皮膚および皮下組織障害	4	(2.31)	12	(3.79)	16	(3.27)
脱毛症	0		1	(0.32)	1	(0.20)
皮膚炎	1	(0.58)	0		1	(0.20)
湿疹	1	(0.58)	0		1	(0.20)
紅斑	0		3	(0.95)	3	(0.61)
多汗症	0		2	(0.63)	2	(0.41)
寝汗	0		1	(0.32)	1	(0.20)
そう痒症	0		3	(0.95)	3	(0.61)
発疹	0		1	(0.32)	1	(0.20)
皮膚剥脱	1	(0.58)	0		1	(0.20)
毛細血管拡張症	0		1	(0.32)	1	(0.20)
全身性そう痒症	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況（4/5）

試験名：CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 11348）
PAH：肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 12934）

	承認時までの状況					
	CTEPH		PAH		合計	
安全性解析対象症例数	173		317		490	
副作用等の発現症例数	103		201		304	
副作用等の発現割合	59.54		63.41		62.04	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）					
筋骨格系および結合組織障害	4	(2.31)	6	(1.89)	10	(2.04)
関節炎	0		1	(0.32)	1	(0.20)
背部痛	0		1	(0.32)	1	(0.20)
出血性関節症	1	(0.58)	0		1	(0.20)
関節腫脹	0		1	(0.32)	1	(0.20)
筋痙縮	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
頚部痛	0		1	(0.32)	1	(0.20)
四肢痛	0		2	(0.63)	2	(0.41)
顎痛	0		1	(0.32)	1	(0.20)
筋骨格硬直	1	(0.58)	0		1	(0.20)
脊椎痛	1	(0.58)	0		1	(0.20)
腎および尿路障害	2	(1.16)	2	(0.63)	4	(0.82)
頻尿	0		1	(0.32)	1	(0.20)
尿臭異常	1	(0.58)	0		1	(0.20)
急性腎障害	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
生殖系および乳房障害	1	(0.58)	3	(0.95)	4	(0.82)
乳頭痛	0		1	(0.32)	1	(0.20)
腟出血	0		1	(0.32)	1	(0.20)
乳房不快感	0		2	(0.63)	2	(0.41)
勃起不全	1	(0.58)	0		1	(0.20)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(8.09)	34	(10.73)	48	(9.80)
無力症	1	(0.58)	3	(0.95)	4	(0.82)
胸部不快感	1	(0.58)	3	(0.95)	4	(0.82)
胸痛	1	(0.58)	2	(0.63)	3	(0.61)
顔面浮腫	2	(1.16)	3	(0.95)	5	(1.02)
疲労	2	(1.16)	4	(1.26)	6	(1.22)
冷感	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
熱感	0		2	(0.63)	2	(0.41)
全身性浮腫	0		2	(0.63)	2	(0.41)
倦怠感	0		1	(0.32)	1	(0.20)
浮腫	2	(1.16)	2	(0.63)	4	(0.82)
末梢性浮腫	5	(2.89)	15	(4.73)	20	(4.08)
発熱	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
異物感	1	(0.58)	0		1	(0.20)
薬物不耐性	0		1	(0.32)	1	(0.20)
臨床検査	10	(5.78)	11	(3.47)	21	(4.29)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.58)	1	(0.32)	2	(0.41)
血中クレアチニン増加	0		1	(0.32)	1	(0.20)
血圧低下	3	(1.73)	2	(0.63)	5	(1.02)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況（5/5）

試験名：CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 11348）
PAH：肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 12934）

	承認時までの状況		
	CTEPH	PAH	合計
安全性解析対象症例数	173	317	490
副作用等の発現症例数	103	201	304
副作用等の発現割合	59.54	63.41	62.04
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
血中尿素増加	1 (0.58)	0	1 (0.20)
体温上昇	0	1 (0.32)	1 (0.20)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.58)	0	1 (0.20)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.32)	1 (0.20)
ヘモグロビン減少	1 (0.58)	1 (0.32)	2 (0.41)
国際標準比増加	1 (0.58)	1 (0.32)	2 (0.41)
リパーゼ増加	0	1 (0.32)	1 (0.20)
好中球数減少	0	1 (0.32)	1 (0.20)
赤血球数減少	0	1 (0.32)	1 (0.20)
体重減少	0	1 (0.32)	1 (0.20)
白血球数減少	2 (1.16)	0	2 (0.41)
強心剤濃度増加	0	1 (0.32)	1 (0.20)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.58)	0	1 (0.20)
肝酵素上昇	0	1 (0.32)	1 (0.20)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.58)	1 (0.32)	2 (0.41)
事故	0	1 (0.32)	1 (0.20)
処置後不快感	1 (0.58)	0	1 (0.20)

MedDRA/J Ver 19.1

2.3.1.1　臨床薬理試験

2.3.1.1.1　単回投与試験

2.3.1.1.1.1　国内第Ⅰ相試験（試験 12639）

日本人健康成人男性 36 例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験において、本剤 0.5、1.0 及び 2.5mg をそれぞれ空腹時単回経口投与した結果、有害事象が 13 例（36.1%）に認められた。有害事象発現率は、プラセボ及び 0.5mg 投与群で 0%、1.0mg 投与群で 44.4%、2.5mg 投与群で 100%であり、投与量の増加に伴い上昇した。発現頻度が高かった有害事象は、潮紅（6 例）、結膜充血（5 例）、起立性低血圧（4 例）及び頭痛（3 例）で、いずれも本剤と関連ありと判定された。有害事象はすべて軽度又は中等度で、そのほとんどが一過性で発現後 5 時間以内に消失し、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。また、1.0 及び 2.5mg 投与群で起立性低血圧（シェロングテスト陽性）が認められたが、本剤投与により血圧、心電図及び臨床検査所見に臨床上問題となる変動はみられなかった。

2.3.1.1.1.2　海外第Ⅰ相試験（試験 11258、外国人データ）

外国人（白人）健康成人男性 58 例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照群間比較用量漸増試験において、リオシグアト液剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0mg 又はリオシグアト錠剤 2.5mg を単回経口投与した。その結果、72 件の有害事象が発現し、本剤との関連性が否定されなかった有害事象は 52 件で、これらの事象の多くはリオシグアトの薬理作用に起因したものと考えられ、そのほとんどが後観察期終了までに消失した。発現頻度が高かった有害事象は、頭痛（18 例）、熱感（9 例）、潮紅（8 例）、鼻閉（7 例）及び起立性低血圧（7 例）であった。有害事象 72 件のうち 6 件が中等度、その他はいずれも軽度で、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。平均心拍数は、プラセボ群と比較して用量と相関して増加した。拡張期血圧は、2.5mg（液剤、錠剤）及び 5.0mg 投与群で投与 1 時間後に低下したが、収縮期血圧の低下はみられなかった。その他のバイタルサイン、心電図及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

2.3.1.1.1.3　海外第Ⅰ相試験（試験 11914、外国人データ）

若年及び高齢の健康な男性及び女性被験者 47 例を対象としたプラセボ対照並行群間比較試験において、本剤 2.5mg を単回経口投与した。その結果、本剤投与群で重篤な有害事象（低血圧）が 1 件認められたが、死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。また、本剤投与により、臨床検査所見に臨床上問題となる変動はみられなかった。

2.3.1.1.2　反復投与試験

2.3.1.1.2.1　国内第Ⅰ相試験（試験 12640）

日本人健康成人男性 24 例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験において、本剤 1.0、1.5mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与した。その結果、有害事象発現率はプラセボ投与群で 0%、1.0mg 投与群で 22.2%、1.5mg 投与群で 44.4%であり、発現頻度が高かった有害事象は頭痛（4 例）及び悪心（2 例）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、1.5mg 投与群の 2 例（AST/ALT 増加 1 例、悪心 1 例）は有害事象により中止した。収縮期及び拡張期血圧の低下は、プラセボ投与群より本剤投与群で一貫して大きく、心拍数の増加は、プラセ

ボ投与群及び 1.0mg 投与群より 1.5mg 投与群で大きかった。また、心電図及び臨床検査所見に影響は認められず、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

2.3.1.1.2.2　海外第Ⅰ相試験（試験 11260、外国人データ）

外国人健康成人男性 60 例を対象とした無作為化単盲検プラセボ対照 2 群 2 期クロスオーバー用量漸増試験において、本剤 0.5、1.0、1.5 及び 2.5mg を 1 日 3 回又は 2.5mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した。その結果、有害事象発現率は、本剤投与後で 75%、プラセボ投与後で 59%であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、本剤投与により、用量依存的な血圧低下及び心拍数の増加等が認められたが、反復投与期間を通して薬理作用パラメータに及ぼす影響はほぼ一定であった。

2.3.1.2　検証的試験

2.3.1.2.1　有効性検証試験

2.3.1.2.1.1　慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験（試験 11348、CHEST-1）[10)]

肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）不適応又は本手術後に残存・再発した CTEPH 患者 261 例（日本人患者 16 例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

安全性解析対象症例 261 例中、すべての有害事象はリオシグアト群 91.9%（159/173 例）、プラセボ群 86.4%（76/88 例）に認められた。重篤な有害事象はリオシグアト群 19.7%（34/173 例）、プラセボ群 5.9%（14/88 例）に認められた。

副作用（治験薬と関連のある有害事象／治験薬投与下）は、リオシグアト群 59.5%（103/173 例）、プラセボ群 40.9%（36/88 例）に認められた。リオシグアト群の主な副作用（5%以上）は頭痛 27 例（15.6%）、浮動性めまい 26 例（15.0%）、消化不良 21 例（12.1%）、低血圧 14 例（8.1%）、悪心 11 例（6.4%）、であった。重篤な副作用発現例は、リオシグアト群で 6 例（3.5%）、プラセボ群で 1 例（1.1%）であり、リオシグアト群では失神 3 例、胃炎、急性腎不全、低血圧が各 1 例に認められた。

投与中止に至った副作用はリオシグアト群で 1 例（消化不良、下痢、悪心、嘔吐、頭痛）に認められた。死亡に至った副作用はリオシグアト群で 1 例（急性腎不全）に認められた。

2.3.1.2.1.2　肺動脈性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験（試験 12934、PATENT-1）[11)]

未治療又はエンドセリン受容体拮抗薬又はプロスタサイクリン誘導体（静注以外）による治療を受けている PAH 患者 443 例（日本人 26 例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

安全性解析対象症例 443 例中、すべての有害事象はリオシグアト用量調節群 89.4%（227/254 例）、プラセボ群 85.7%（108/126 例）、リオシグアト探索的用量群 92.1%（58/63 例）に認められた。重篤な有害事象は、リオシグアト用量調節群で 11.4%（29/254 例）、プラセボ群で 18.3%（23/126 例）、リオシグアト探索的用量群で 17.5%（11/63 例）に認められた。

副作用（治験薬と関連のある有害事象／治験薬投与下）は、リオシグアト用量調節群 63.8%（162/254 例）、プラセボ群 52.4%（66/126 例）、リオシグアト探索的用量群 61.9%（39/63 例）に認められた。主な副作用（いずれかの投与群で 5%以上）はリオシグアト用量調節群及びリオシグアト探索的用量群でそれぞれ頭痛 51 例（20.1%）及び 15 例（23.8%）、消化不良 42 例（16.5%）及び 7 例（11.1%）、浮動性めまい 26 例（10.2%）及び 11 例（17.5%）、低血圧 22 例（8.7%）及び 2 例（3.2%）、悪心 21 例（8.3%）及び 6 例（9.5%）、動悸 13 例（5.1%）及び 2 例（3.2%）、末梢性浮腫 10 例（3.9%）及び 5 例（7.9%）、嘔吐 8 例（3.1%）及び 4 例（6.3%）であった。重篤な副作用は、リオシグアト用量調節群で 8 例（3.1%）、プラセボ群で 5 例（4.0%）、リオシグアト探索的用量群で 2 例（3.2%）に認められた。リオシグアト用量調節群では失神が 3 例、失神寸前の状態、肝酵素上昇、浮動性めまい、急性腎不全及び低血圧が各 1 例、リオシグアト探索的用量群では胃炎及び吐血が各 1 例であった。

投与中止に至った副作用はリオシグアト用量調節群で 6 例（2.4%）、プラセボ群で 5 例（4.0%）に認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。

2.3.1.2.2　安全性試験

2.3.1.2.2.1　慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験の長期継続試験（試験 11349、CHEST-2）[12)]

CTEPH 患者に対する国際共同第 III 相臨床試験（CHEST-1）にて 16 週間投与を終了した患者 237 例（日本人患者 14 例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験を実施した。

安全性解析対象症例 237 例中、すべての有害事象はリオシグアト群 96.8%（150/155 例）、プラセボ-リオシグアト群 95.1%（78/82 例）に認められた。重篤な有害事象発現率は両群で 42.2%（100/237 例）であった。

副作用（治験薬と関連のある有害事象／治験薬投与下）は、リオシグアト群 45.2%（70/155 例）、プラセボ-リオシグアト群 47.6%（39/82 例）に認められた。主な副作用（両群の合計が 2%以上）は、リオシグアト群及びプラセボ-リオシグアト群でそれぞれ浮動性めまい 17 例（11.0%）及び 7 例（8.5%）、消化不良 12 例（7.7%）及び 7 例（8.5%）、低血圧 6 例（3.9%）及び 5 例（6.1%）、下痢 6 例（3.9%）及び 3 例（3.7%）、悪心 3 例（1.9%）及び 4 例（4.9%）、頭痛 3 例（1.9%）及び 6 例（7.3%）、動悸 2 例（1.3%）及び 4 例（4.9%）、末梢性浮腫 2 例（1.3%）及び 3 例（3.7%）であった。重篤な副作用は、リオシグアト群で 8 例（5.2%）、プラセボ-リオシグアト群で 4 例（4.9%）に認められ、リオシグアト群では失神及び低血圧が各 2 例（1.3%）、肺感染、浮動性めまい、精神的機能代償不全及び肺高血圧症が各 1 例（0.6%）、プラセボ-リオシグアト群では失神 2 例（2.4%）、プリンツメタル狭心症及び失神寸前の状態が各 1 例（1.2%）であった。

投与中止に至った副作用は、両群で合計 4 例（1.7%）に認められ、死亡に至った副作用は認められなかった。

2.3.1.2.2.2　肺動脈性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験の長期継続試験（試験 12935、PATENT-2）[13)]

PAH 患者に対する国際共同第 III 相試験（PATENT-1）にて 12 週間投与を終了した患者 396 例（日本人 21 例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験を実施した。

安全性解析対象症例 396 例中、すべての有害事象はリオシグアト用量調節群 96.1%（222/231 例）、プラセボ-リオシグアト群 98.2%（107/109 例）、リオシグアト探索的用量群 98.2%（55/56 例）に認められた。重篤な有害事象はリオシグアト用量調節群 49.4%（114/231 例）、プラセボ-リオシグアト群 55.0%（60/109 例）、リオシグアト探索的用量群 53.6%（30/56 例）に認められた。

副作用（治験薬と関連のある有害事象／治験薬投与下）は、リオシグアト用量調節群 53.2%（123/231 例）、プラセボ-リオシグアト群 60.6%（66/109 例）、リオシグアト探索的用量群 46.4%（26/56 例）に認められた。主な副作用（いずれかの投与群で 5%以上）は、リオシグアト用量調節群、プラセボ-リオシグアト群及びリオシグアト探索的用量群でそれぞれ浮動性めまい 27 例（11.7%）、10 例（9.2%）及び 0 例、消化不良 17 例（7.4%）、9 例（8.3%）及び 4 例（7.1%）、頭痛 14 例（6.1%）、17 例（15.6%）及び 1 例（1.8%）、低血圧 14 例（6.1%）、6 例（5.5%）及び 4 例（7.1%）、末梢性浮腫 9 例（3.9%）、6 例（5.5%）及び 3 例（5.4%）、鼻出血 6 例（2.6%）、3 例（2.8%）及び 3 例（5.4%）、下痢 4 例（1.7%）、8 例（7.3%）及び 1 例（1.8%）、胃食道性逆流炎疾患 4 例（1.7%）、6 例（5.5%）及び 2 例（3.6%）であった。重篤な副作用は、リオシグアト用量調節群で 16 例（6.9%）、プラセボ-リオシグアト群で 9 例（8.3%）、リオシグアト探索的用量群で 1 例（1.8%）に認められた。リオシグアト用量調節群での重篤な副作用の内訳は、失神 6 例、肺出血 2 例、心房細動、直腸ポリープ、胃腸炎、敗血症、変形性脊椎症、急性腎不全、鼻出血、低酸素症、PAH、肺静脈閉塞性疾患、薬疹、低血圧が各 1 例、プラセボ-リオシグアト群では、失神 3 例、心嚢液貯留、腹部不快感、上部腹痛、上部消化管出血、急性間質性肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、間質性肺疾患が各 1 例、リオシグアト探索的用量群では PAH が 1 例であった。

投与中止に至った副作用は、リオシグアト用量調節群で 10 例（4.3%）、プラセボ-リオシグアト群で 3 例（2.8%）、リオシグアト探索的用量群で 1 例（1.8%）に認められた。死亡に至った副作用は、リオシグアト用量調節群で 2 例に認められ、肺出血及び肺炎が各 1 例、PAH が 1 例であった。

2.3.1.3　患者・病態別試験

該当資料なし

2.3.2　有効性

2.3.2.1　用量反応探索試験

2.3.2.1.1　海外第Ⅰ相用量漸増投与試験（参考：外国人データ）

2.3.2.1.1.1　試験 1（試験 11258）

健康成人男性 58 例を対象とした第Ⅰ相用量漸増投与試験において、本剤 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0mg（液剤）を単回投与したとき、用量依存的かつ統計学的に有意な心拍数の増加（1.0～5.0mg：p＝0.0084～＜0.0001、vs.プラセボ群）並びに血漿レニン活性の増加（1.0～5.0mg：p＝0.0064～＜0.0001、vs.プラセボ群）を認めた。

2.3.2.1.1.2　試験 2（試験 11260）

健康成人男性60例を対象とした第Ⅰ相用量漸増投与試験において、本剤0.5、1.0、1.5、2.5mgを1日3回、又は2.5mgを1日2回、それぞれ10日間反復投与したとき、いずれの投与群においても投与初日に心拍数の有意な増加（p＝0.0025～＜0.0001、vs.プラセボ群）及び拡張期血圧の低下（1.0～2.5mg：p＝0.0258～0.0009、vs.プラセボ群）を認めた。血漿レニン活性に関しても、投与初日に用量依存的かつ統計学的に有意な増加を認めた（1.0～2.5mg：p＝0.0295～＜0.0001、vs.プラセボ群）が、1.5mg 以上では投与最終日（9 日目）の増加が初日に比べて小さかった。また、心拍数、血圧及び血管作動性ホルモンに及ぼすリオシグアトの最大効果は、その PK に一致して投与後 1～4 時間で認められた。

2.3.2.1.2　海外第 II 相用量漸増投与試験（試験 11874、外国人データ）

2.3.2.1.2.1　パート A

肺高血圧症患者 4 例を対象とした非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増試験において、本剤（液剤）を 1 時間の間隔を空けて 0.5mg→1mg→1mg（計 2.5mg）、あるいは 1mg→2mg→2mg（計 5mg）投与したとき、5mg まで増量した 1 例で無症候性の顕著な血圧低下が認められた。

2.3.2.1.2.2　パート B

肺高血圧症患者 15 例を対象とした非無作為化、非盲検、群間比較試験において、本剤（液剤）1.0 あるいは 2.5mg を単回投与したとき、本剤投与後に臨床的及び統計的に有意な肺動脈圧、PVR、収縮期血圧及び全身血管抵抗の低下、心係数の上昇が認められた（p＝0.0047～＜0.0001）。本剤の血漿中濃度とこれらの変化には明らかな相関関係が認められ、肺及び全身の血行動態は相互に関連することが示された。

2.3.2.2　検証的試験

2.3.2.2.1　有効性検証試験

2.3.2.2.1.1　慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験（試験 11348、CHEST-1）[10)]

主要評価項目

- 6 分間歩行距離の変化量に関する評価

6 分間歩行距離の第 16 週におけるベースラインからの平均変化量は、リオシグアト群 38.9m、プラセボ群－5.5m であり、リオシグアト群はプラセボ群に比べて有意な改善を示した〔最小二乗平均値の差 45.69m（95％信頼区間：24.74～66.63）、p＜0.0001〕（表 2.3-2、表 2.3-3、図 2.3-1）。

表 2.3-2　6 分間歩行距離（m）のベースラインから第 16 週までの変化量

	リオシグアト群 （n＝173）	プラセボ群 （n＝88）
ベースライン 　平均値（SD） 　中央値（範囲）	 342.3 (81.9) 360.0 (150～557)	 356.0 (74.7) 372.0 (152～474)
第16週までの変化量 　平均値（SD） 　中央値（範囲）	 38.9 (79.3) 42.0 (－376～335)	 －5.5 (84.3) 5.0 (－389～226)
投与群間の比較 　最小二乗平均値の差[a] 　95%CI[a] 　p値[b]	 45.69 24.74～66.63 <0.0001	

ITT解析による評価、SD：標準偏差
a：ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差（リオシグアト群 - プラセボ群）とその95%信頼区間
b：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定

図 2.3-1　6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量の推移

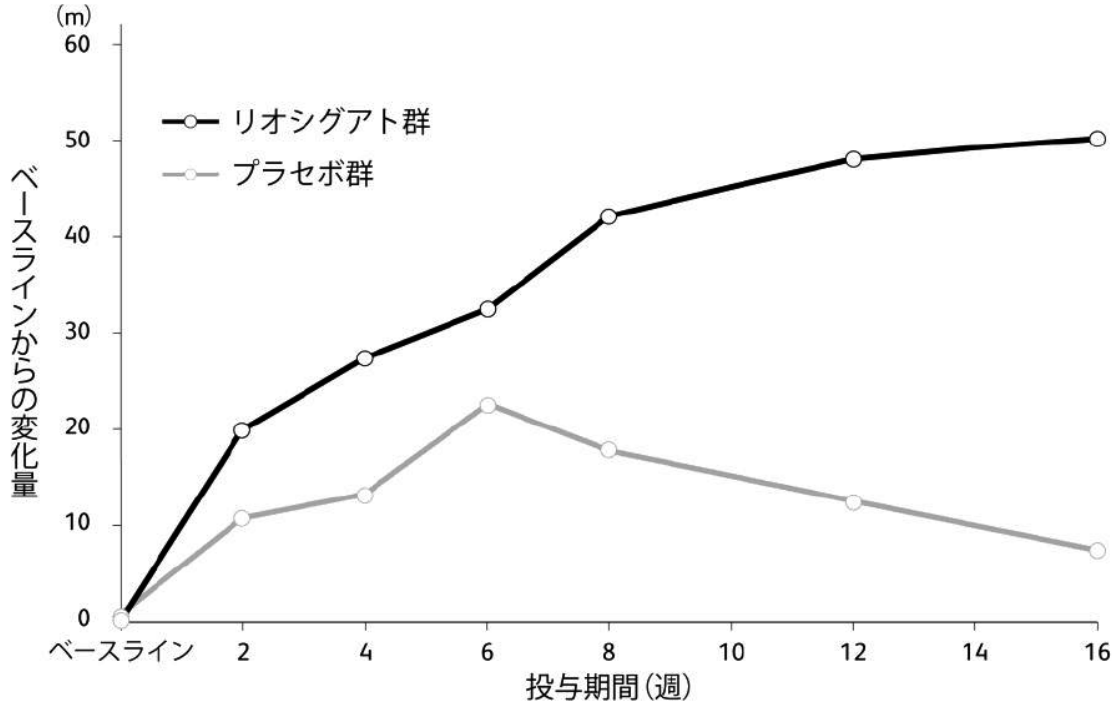


表 2.3-3　各時点の被験者数及びベースラインからの変化量の平均値（SD）（m）

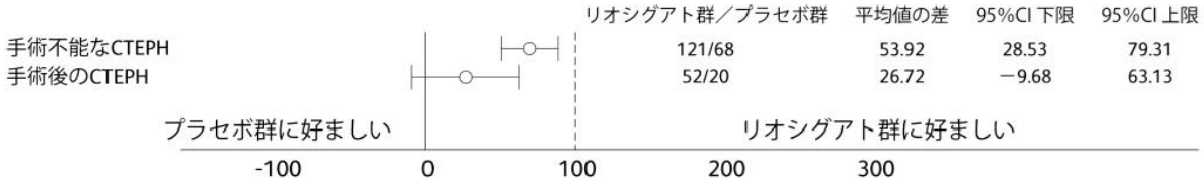
		第2週	第4週	第6週	第8週	第12週	第16週
リオシグアト群	n 平均値 (SD)	168 19.3 (35.1)	167 27.2 (42.6)	162 32.5 (47.0)	158 42.4 (46.9)	157 48.4 (47.0)	159 50.7 (58.8)
プラセボ群	n 平均値 (SD)	88 9.9 (40.3)	87 12.5 (39.0)	86 22.1 (68.1)	84 17.1 (48.4)	82 11.9 (82.6)	83 6.3 (62.5)

実測値、SD：標準偏差

- 6 分間歩行距離の変化量に関する部分集団解析

手術不能な CTEPH の部分集団における治療効果（リオシグアト群とプラセボ群との変化量の差）は、53.92m（95%CI：28.53～79.31m）であった。手術後の CTEPH の部分集団における治療効果は、26.72m（95%CI：－9.68～63.13m）であった（図 2.3-2）。

図 2.3-2　6 分間歩行距離（m）の変化量における手術の有無別部分集団解析



CI＝信頼区間、CTEPH＝慢性血栓塞栓性肺高血圧症
ベースライン値を共変量、投与群を主効果とした共分散分析モデルに基づいて最小二乗平均値及びその 95%CI を求めた。

副次的評価項目

リオシグアト群はプラセボ群に比べて、PVR 及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の有意な低下と、WHO 機能分類の有意な改善を示した（表 2.3-4）。

表 2.3-4　副次的評価項目のベースラインから第 16 週までの変化量におけるリオシグアト群とプラセボ群の比較

評価項目	平均変化量		共分散分析		共分散分析	層別Wilcoxon検定
	リオシグアト群	プラセボ群	最小二乗平均値の差	95%CI	p値	p値
PVR（dyn･sec･cm^{-5}）	−225.68	23.07	−246.43	−303.33～−189.53	<0.0001	<0.0001
NT-proBNP（pg/mL）	−290.69	76.35	−443.99	−842.95～−45.03	0.0293	<0.0001
WHO機能分類			—	—	—	0.0026
改善	57例（32.9%）	13例（14.9%）				
不変	107例（61.8%）	68例（78.2%）				
悪化	9例（5.2%）	6例（6.9%）				
Borg CR 10 スコア／修正Borg 呼吸困難スコア	−0.83	0.17	—	—	—	—
EQ-5D質問票スコア	0.0615	−0.0819	0.13	0.06～0.21	—	—
LPH質問票スコア	−6.72	−2.09	−5.76	−10.45～−1.06	—	—

ITT解析による評価
PVR：肺血管抵抗、NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント、
EQ-5D：EuroQol質問票、LPH：Living with Pulmonary Hypertension
—：該当なし
ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定により検討した。

- 副次的評価項目に関する逐次的な検定

主要評価項目が有意水準両側 5%で有意であった場合、副次的評価項目について治療効果（リオシグアト群とプラセボ群との変化量の差）に対し、表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。その結果、PVR、NT-proBNP、世界保健機関（WHO）機能分類に有意な改善がみられたが、臨床的悪化までの期間（p＝0.1724）において有意差は認められなかった。（表 2.3-5）。

表 2.3-5　副次的評価項目に関する逐次的な検定の要約

評価項目	治療効果 共分散分析 p値	Shapiro- Wilk検定 p値	層別 Wilcoxon検定 p値	統計学的 有意差	逐次的な検定に おける 統計学的有意差
PVR	<0.0001	0.0001	<0.0001	あり	あり
NT-proBNP	0.0293	0.0001	<0.0001	あり	あり
WHO 機能分類	—	—	0.0026	あり	あり
臨床的悪化までの期間	0.2180[a]	—	0.1724[b]	なし	なし
Borg CR10スコア/修正	—	—	—	—	—
Borg 呼吸困難スコア					
EQ-5D質問票スコア	—	—	—	—	—
LPH 質問票スコア	—	—	—	—	—

ITT解析による評価
PVR：肺血管抵抗、NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント、
EQ-5D：EuroQol質問票、LPH：Living with Pulmonary Hypertension、－：該当なし
ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定、共分散分析による残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討した。
a：臨床的悪化の割合に対するp値はMantel-Haenszel検定を用いた。
b：臨床的悪化までの期間に対するp値は層別log-rank検定を用いた。

- 血行力学的パラメータに関する評価

リオシグアト群はプラセボ群に比べて、平均肺動脈圧、PVR の有意な低下と、心拍出量及び心係数の有意な増加を示した（表 2.3-6）。

表 2.3-6　血行力学的パラメータのベースラインから第 16 週までの変化量におけるリオシグアト群とプラセボ群の比較

パラメータ	平均変化量		共分散分析		共分散分析 p値	層別 Wilcoxon 検定 p値
	リオシグアト群	プラセボ群	最小二乗平均値の差	95%CI		
PCWP（mmHg）	0.59	0.18	0.58	−0.36～1.53	0.2268	0.2285
RAP（mmHg）	−1.04	−0.55	−0.55	−1.72～0.62	0.3566	0.3593
PAPsyst（mmHg）	−6.84	0.95	−7.52	−10.88～−4.16	<0.0001	<0.0001
PAPdiast（mmHg）	−3.05	0.67	−3.62	−5.30～−1.95	<0.0001	0.0002
PAPmean（mmHg）	−4.31	0.76	−4.96	−6.75～−3.16	<0.0001	<0.0001
平均全身動脈圧（mmHg）	−9.27	−0.29	−9.15	−11.83～−6.46	<0.0001	<0.0001
SvO^2（%）	2.95	−0.44	3.85	1.46～6.25	0.0017	0.0010
CO（L/min）	0.81	−0.03	0.86	0.59～1.12	<0.0001	<0.0001
心係数（$L/min/m^2$）	0.45	−0.01	0.47	0.33～0.62	<0.0001	<0.0001
PVR（$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}$）	−225.68	23.07	−246.43	−303.33～−189.53	<0.0001	<0.0001
PVRi（$dyn\cdot ec\cdot cm^{-5}\cdot m^2$）	−396.64	48.26	−448.95	−553.62～−344.27	<0.0001	<0.0001
SVR（$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}$）	−455.45	16.57	−478.24	−602.30～−354.19	<0.0001	<0.0001
SVRi（$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}\cdot m^2$）	−799.00	53.69	−914.16	−1140.97～−687.35	<0.0001	<0.0001

ITT解析による評価
PCWP：肺毛細血管楔入圧、RAP：右心房圧、PAPsyst：収縮期肺動脈圧、PAPdiast：拡張期肺動脈圧、PAPmean： 平均肺動脈圧、SvO^2：混合静脈血酸素飽和度、CO：心拍出量、PVR：肺血管抵抗、PVRi：肺血管抵抗係数、SVR：全身血管抵抗、SVRi：全身血管抵抗係数
ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析、国／地域を層とした層別Wilcoxon検定により検討した。

有効性のまとめ

PEA 不適応又は本手術後に残存・再発した CTEPH 患者 261 例（日本人 16 例を含む）を対象とした比較試験において、本剤（用量調節法：被験者の血圧、忍容性等に応じて 1.0～2.5mg を 1 日 3 回 8 週間投与し、8 週時点の用量を更に 8 週間投与）又はプラセボを 16 週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった（$p<0.0001$、層別 Wilcoxon 検定）。更に、副次的評価項目（PVR、NT-proBNP、WHO 機能分類）においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示した。

日本人部分集団は少数例（本剤投与群：11 例、プラセボ投与群 5 例）であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤投与群で 31.9±148.6m（中央値：64.0m）、プラセボ投与群で 36.0±36.4m（中央値：14.0m）であった。しかしながら、主な副次的評価項目である PVR の変化量は、本剤投与群で−129.6±122.5$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}$、プラセボ投与群では 15.7±120.8$dyn\cdot sec\cdot cm^{-5}$であった。

2.3.2.2.1.2　肺動脈性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験（試験 12934、PATENT-1）[11)]

主要評価項目

- 6 分間歩行距離の変化量に関する評価

6 分間歩行距離の第 12 週におけるベースラインからの平均変化量は、リオシグアト用量調節群 29.6m、プラセボ群－5.6m であり、リオシグアト用量調節群はプラセボ群に比べて有意な改善を示した〔最小二乗平均値の差 35.78m（95%CI:20.06～51.51）、p＜0.0001〕（表 2.3-7、表 2.3-8、図 2.3-3）。

表 2.3-7　6 分間歩行距離（m）のベースラインから第 12 週までの変化量

	リオシグアト用量調節群 （n＝254）	プラセボ群 （n＝126）
ベースライン 平均値（SD） 央値（範囲）	 361.4（67.7） 374.5（160～468）	 367.8（74.6） 391.0（150～450）
第12 週までの変化量 平均値（SD） 央値（範囲）	 29.6（65.8） 30.0（－430～279）	 －5.6（85.5） 8.5（－400～204）
投与群間の比較 最小二乗平均値の差[a] 95%CI[a] p 値[b]	 35.78 20.06～51.51 p＜0.0001	

ITT解析による評価、SD：標準偏差
a：ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差（リオシグアト用量調節群 - プラセボ群）とその95%信頼区間
b：層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

図 2.3-3　6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量の推移

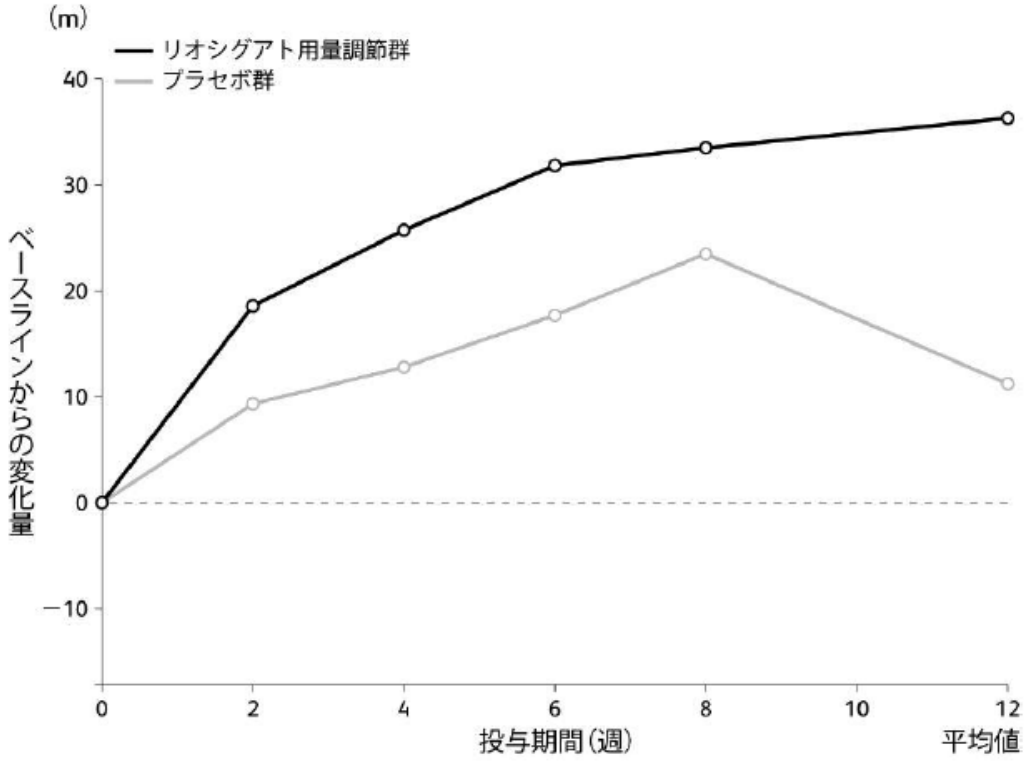


表 2.3-8　各時点の被験者数及びベースラインからの変化量の平均値（SD）

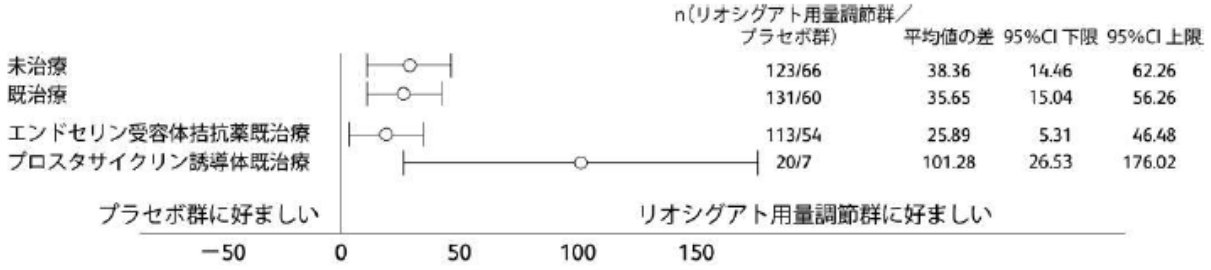
		第2週	第4週	第6週	第8週	第12週
リオシグアト用量調節群	n 平均値 (SD)	247 18.4 (41.9)	243 25.6 (46.4)	241 31.7 (49.0)	235 33.4 (57.1)	233 36.1 (52.0)
プラセボ群	n 平均値 (SD)	121 9.1 (44.4)	117 12.6 (53.6)	116 17.6 (61.6)	111 23.4 (57.6)	112 11.0 (58.8)

実測値、SD：標準偏差

- 6 分間歩行距離の変化量に関する部分集団解析

未治療群及び既治療群の部分集団における治療効果（リオシグアト用量調節群とプラセボ群との変化量の差）は、未治療群で 38.36m（95%CI：14.46～62.26m）、既治療群で 35.65m（95%CI：15.04～56.26m）であった。また、エンドセリン受容体拮抗薬による治療を受けていた部分集団の治療効果は 25.89m（95%CI：5.31～46.48m）であった。なお、被験者数は少ないが（リオシグアト用量調節群 20 例、プラセボ群 7 例）、プロスタサイクリン誘導体による治療を受けていた部分集団における治療効果は 101.28m（95%CI：26.53～176.02m）であった（図 2.3-4）。

図 2.3-4　6 分間歩行距離（m）の変化量における前治療の有無別部分集団解析



CI＝信頼区間
ベースライン値を共変量，投与群を主効果とした共分散分析モデルに基づいて最小二乗平均値及びその95%CIを求めた．

副次的評価項目

リオシグアト用量調節群はプラセボ群に比べて、PVR 及び NT-proBNP の有意な低下と、WHO 機能分類、Borg CR10 スコア/修正 Borg 呼吸困難スコアの有意な改善を示した（表 2.3-9）。

表 2.3-9　副次的評価項目のベースラインから第 12 週までの変化量におけるリオシグアト用量調節群とプラセボ群の比較

評価項目	平均変化量		共分散分析		共分散分析 p 値[a]	層別Wilcoxon検定 p 値[a]
	リオシグアト用量調節群	プラセボ群	最小二乗平均値の差[a]	95%CI		
PVR (dyn·sec·cm^{-5})	−223.29	−8.89	−225.72	−281.37～−170.08	＜0.0001	＜0.0001
NT-proBNP (pg/mL)	−197.89	232.39	−431.81	−781.52～−82.10	0.0157	＜0.0001
WHO 機能分類			−	−	−	0.0033
改善	53 例 (20.9%)	18 例 (14.4%)				
不変	192 例 (75.6%	89 例 (71.2%)				
悪化	9 例（3.5%）	18 例 (14.4%)				
Borg CR10スコア/修正Borg 呼吸困難スコア	−0.44	0.09	−	−	−	0.0022
EQ-5D 質問票スコア	0.0329	−0.0317	0.06	−0.01～0.11	0.0197	0.0663
LPH 質問票スコア	−5.99	0.36	−6.17	−9.79～−2.54	−	−

ITTによる評価、−：該当なし
PVR：肺血管抵抗、NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
EQ-5D：EuroQol質問票、LPH：Living with Pulmonary Hypertension
a：リオシグアト用量調節群 - プラセボ群
ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び割り付け時の層別因子を主効果とした共分散分析、層別因子及び国/地域 を層とした層別Wilcoxon検定により検討した。

- 副次的評価項目に関する逐次的な検定

主要評価項目が有意水準両側 5%で有意であった場合、副次的評価項目について治療効果（リオシグアト用量調節群とプラセボ群との変化量の差）に対し、表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。その結果、PVR、NT-proBNP、WHO機能分類、臨床的悪化までの期間、Borg CR10スコアに有意な改善が認められたが、EQ-5D 質問票スコアにおいては、有意差は認められなかった（p＝0.0663）（表 2.3-10）。

表 2.3-10　副次的評価項目に関する逐次的な検定の要約

評価項目	治療効果 共分散分析 p値	Shapiro- Wilk検定 p値	層別 Wilcoxon 検定 p値	統計学的 有意差	逐次的検定における 統計学的 有意差
PVR	＜0.0001	0.0001	＜0.0001	あり	あり
NT-proBNP	0.0157	0.0001	＜0.0001	あり	あり
WHO機能分類	—	—	0.0033	あり	あり
臨床的悪化 までの期間	0.0285[a]	—	0.0046[b]	あり	あり
Borg CR10 スコア	—	—	0.0022	あり	あり
EQ-5D質問票 スコア	0.0197	0.0001	0.0663	なし	なし
LPH質問票 スコア	—	—	—	—	—

ITT解析による評価、－：該当なし
ベースライン値を共変量、投与群、国／地域及び割り付け時の層別因子を主効果とした共分散分析、層別因子及び国／ 地域を層とした層別Wilcoxon検定、共分散分析による残差の正規性をShapiro-Wilk検定により検討した。
a：臨床的悪化の割合に対するp値はMantel-Haenszel検定を用いた。
b：臨床的悪化までの期間に対するp値は層別log-rank検定を用いた。

- 血行力学的パラメータに関する評価

リオシグアト用量調節群はプラセボ群に比べて、平均肺動脈圧、PVR の有意な低下と、心拍出量及び心係数の有意な増加を示した（表 2.3-11）。

表 2.3-11　血行力学的パラメータのベースラインから第 12 週までの変化量におけるリオシグアト用量調節群とプラセボ群の比較

パラメータ	平均変化量		共分散分析		共分散分析[a] p値	層別 Wilcoxon検定[b] p値
	リオシグアト用量調節群	プラセボ群	最小二乗平均値の差	95%信頼区間		
PCWP（mmHg）	1.08	0.46	0.41	−0.36～1.18	0.2972	0.0830
RAP（mmHg）	−0.20	0.97	−1.01	−2.15～0.13	0.0832	0.0734
PAPsyst（mmHg）	−5.39	0.78	−6.73	−9.43～−4.04	＜0.0001	＜0.0001
PAPdiast（mmHg）	−3.19	−1.12	−2.41	−4.15～−0.68	0.0066	0.0110
PAPmean（mmHg）	−3.93	−0.50	−3.83	−5.61～−2.06	＜0.0001	0.0002
平均全身動脈圧（mmHg）	−8.54	−1.40	−7.25	−9.60～−4.90	＜0.0001	＜0.0001
SvO_2（%）	3.15	−2.33	5.02	3.20～6.84	＜0.0001	＜0.0001
心拍出量（L/min）	0.93	−0.01	0.93	0.70～1.15	＜0.0001	＜0.0001
心係数（$L/min/m^2$）	0.54	−0.02	0.56	0.44～0.69	＜0.0001	＜0.0001
PVR（$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$）	−223	−8.9	−225.72	−281.37～−170.08	＜0.0001	＜0.0001
PVRi（$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2$）	−374	−22.4	−376.81	−468.90～−284.72	＜0.0001	＜0.0001
SVR（$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$）	−448	−67.5	−394.57	−472.95～−316.19	＜0.0001	＜0.0001
SVRi（$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2$）	−753	−130	−675.31	−800.84～−549.79	＜0.0001	＜0.0001

ITT解析による評価
PCWP：肺毛細血管楔入圧、RAP：右心房圧、PAPsyst：収縮期肺動脈圧、PAPdiast：拡張期肺動脈圧、PAPmean： 平均肺動脈圧、SvO2：混合静脈血酸素飽和度、PVR：肺血管抵抗、PVRi：肺血管抵抗係数、SVR：全身血管抵抗、SVRi： 全身血管抵抗係数
a：ベースライン値を共変量、投与群、国／地域及び割り付け時の層別因子を主効果とした共分散分析
b：層別因子及び国／地域を層とした層別Wilcoxon検定

有効性のまとめ

PAH 患者 443 例（日本人 26 例を含む）を対象とした比較試験において、本剤［用量調節法 1（用量調節群）：被験者の血圧、忍容性等に応じて 1.0～2.5mg を 1 日 3 回 8 週間投与し、8 週時点の用量を更に 4 週間投与、用量調節法 2〔1.5mg 群、探索的用量群(63 例)〕：被験者の血圧、忍容性等に応じて最大 1.5mg までを 1 日 3 回 8 週間投与し、8 週時点の用量を更に 4 週間投与］又はプラセボを 12 週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった（p＜0.0001、層別 Wilcoxon 検定）。更に、副次的評価項目(PVR、NT-proBNP、WHO 機能分類等)においても、用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示した。

日本人部分集団は少数例（用量調節群：16 例、プラセボ投与群：7 例、1.5mg 群：3 例）であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、用量調節群で 21.4±35.7m（中央値：23.0m）、プラセボ投与群で 40.1±49.4m（中央値：32.0m）であった。しかしながら、主な副次的評価項目である PVR の変化量は、用量調節群で−160.6±161.7$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$、プラセボ投与群では−73.9±163.1$dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$ であった。

2.3.2.2.2　安全性試験

2.3.2.2.2.1　慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験の長期継続試験（試験 11349、CHEST-2）[12)]

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した CTEPH 患者 237 例を対象に、本剤 0.5～2.5mg 1 日 3 回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237 例（日本人 14 例を含む）を対象とした中間解析の結果、6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6 カ月後（218 例）で 56.5m、9 カ月後（215 例）で 49.7m、12 カ月後（172 例）で 51.3m、18 カ月後（114 例）で 51.3m であった。

日本人部分集団（14 例）においては、6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6 カ月後（11 例）で 86.3m、9 カ月後（12 例）で 80.9m、12 カ月後（12 例）で 62.9m、18 カ月後（9 例）で 89.6m であった。

2.3.2.2.2.2　肺動脈性肺高血圧症に対する国際共同第 III 相試験の長期継続試験（試験 12935、PATENT-2）[13)]

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した PAH 患者 396 例を対象に、本剤 0.5～2.5mg 1 日 3 回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。396 例（日本人 21 例を含む）を対象とした中間解析の結果、6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6 カ月後（366 例）で 52.8m、9 カ月後（354 例）で 52.2m、12 カ月後（327 例）で 51.4m、18 カ月後（245 例）で 49.6m であった。

日本人部分集団（21 例）においては、6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6 カ月後（18 例）で 60.8m、9 カ月後（18 例）で 57.3m、12 カ月後（18 例）で 50.2m、18 カ月後（10 例）で 69.7m であった。

2.3.2.3　患者・病態別試験

該当資料なし

2.4 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。

3　承認から再審査申請に至るまでの経緯

3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

申請年月日：2014 年 4 月 23 日

承認年月日：2015 年 2 月 20 日

内容：「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果とした、製造販売承認事項一部変更承認申請。

再審査期間：本剤の残余期間（2015 年 2 月 20 日～2023 年 1 月 17 日）

3.2 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中の使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯（1/2）

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2015 年 2 月	効能・効果に関連する使用上の注意に肺動脈性高血圧に関する記載の追加・修正 効能・効果に関連する使用上の注意 （1）本剤の使用にあたっては，最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること． （2）肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類クラス IV における有効性及び安全性は確立していない．	自主改訂 （肺動脈性肺高血圧症に関する効能・効果の一部変更承認に基づく改訂）
	禁忌・併用禁忌の項に「ニコランジル」、「ロピナビル・リトナビル」を、併用禁忌の項に販売名「ザルティア」を追加	
	副作用の項から、肺動脈性高血圧症が国内未承認である旨を削除	
2017 年 8 月	特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症（PH-IIP）患者を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験の結果、プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められたため、試験が早期に中止された。本剤は、国内外において PH-IIP の効能・効果を有しておらず、開発計画もなかったが、注意喚起を行うために、以下の対応を行った。 重要な基本的注意の項に「特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症」に関する記載を追加 2.重要な基本的注意 （7）特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において，本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた．間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は，間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど，本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で，投与の可否を慎重に検討すること． ［「その他の注意」の項参照］	2017 年 8 月 3 日付 薬生安発 0803 第 1 号
	その他の注意の項に特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者を対象とした試験結果を追加 10.その他の注意 適応外であるが，特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者 147 例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において，プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ，試験が早期に中止された．主要投与期（二重盲検下）では，重篤な有害事象は本剤投与群で 73 例中 27 例（37.0%），プラセボ投与群で 74 例中 17 例（23.0%），死亡は本剤投与群で 73 例中 8 例（11.0%），プラセボ投与群で 74 例中 3 例（4.1%）認められた．長期継続投与期（二重盲検期及び非盲検期）では，重篤な有害事象は本剤投与継続群で 32 例中 12 例（37.5%），プラセボから本剤への切替え群で 38 例中 21 例（55.3%），死亡は本剤投与継続群で 32 例中 1 例（3.1%），プラセボから本剤への切替え群で 38 例中 8 例（21.1%）認められた．	自主改訂
	禁忌・併用禁忌の項に「オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（販売名：ヴィキラックス配合錠）」を追加	
2021 年 7 月	禁忌・併用禁忌の項に「ベルイシグアト（販売名：ベリキューボ）」を追加	自主改訂

別紙様式3

使用上の注意の改訂の経緯（2/2）

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2022年9月	禁忌・併用禁忌の項から「HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル、アタザナビル）」を削除し、併用注意の項に「リトナビル含有製剤」、「アタザナビル」として追加	2022年9月13日付 薬生安発0913第6号
	併用注意に「リルピビリン含有製剤」、「コビシスタット含有製剤」、「アバカビル含有製剤」、「ダルナビル含有製剤」及び「ホスアンプレナビル」を追加	自主改訂
	禁忌・併用禁忌の項から「インジナビル」、「サキナビル」、「オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル」を、併用注意の項から「ネルフィナビル」を削除	
	腎機能障害患者の項に、軽度又は中等度の腎機能障害患者での開始用量について具体的な注意を追加 9.2 腎機能障害患者 9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者 1回0.5mg 1日3回からの開始も考慮すること。クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。［7.1、16.6.2参照］	

＊ なお、新記載要領への改訂に伴う使用上の注意の記載変更（2021年7月改訂）及び販売中止製品の販売名削除については記載していない。

3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯と追加の医薬品安全性監視活動等の変更の経緯は以下のとおりである。

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2013 年 12 月	―	―	初版作成
2015 年 3 月	安全性検討事項	重要な不足情報	小児等への投与（PAH）の追加
	有効性に関する検討事項	PAH 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を追加し、有効性に関する調査・試験として使用成績調査（PAH）及び製造販売後臨床試験（PAH）を追記
	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	使用成績調査（PAH） 製造販売後臨床試験（PAH）	PAH に関する追加の安全監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画を追記
2017 年 1 月	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	製造販売後臨床試験（PAH・REPLACE）	製造販売後臨床試験（PAH・REPLACE）の追加
2018 年 7 月	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	製造販売後臨床試験	製造販売後臨床試験（CTEPH）及び製造販売後臨床試験（PAH）の終了 製造販売後臨床試験（PAH・REPLACE）の試験期間の変更
2021 年 11 月	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	製造販売後臨床試験（PAH・REPLACE）	製造販売後臨床試験（PAH・REPLACE）の終了
2022 年 9 月	安全性検討事項	重要な不足情報	「併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）」の設定理由を更新
2023 年 9 月	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験	製造販売後臨床試験 使用成績調査（PAH）	製造販売後臨床試験の削除* 通知に伴い登録期間を「登録症例が目標の安全性解析対象例数に到達するまで。」に改訂**
2023 年 12 月	追加の医薬品リスク最小化活動	患者向け資材	販売提携会社への情報提供移管に伴う改訂

*：「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q＆A）の一部改訂について」（令和 4 年 9 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局薬品審査管理課、安全対策課連盟事務連絡）に基づく削除

**：「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ＆Aについて」の一部改正について（令和 5 年 8 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局薬品審査管理課事務連絡）に基づく改訂

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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） ・ 肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者	・ 重度の喀血・肺出血 ・ 薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬） ・ 喫煙	・ 長期投与 ・ 投与前の収縮期血圧が 95mmHg 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（PAH）
有効性に関する検討事項		
・ 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		

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
・ 市販直後調査（CTEPH） ・ 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）	・ 市販直後調査（CTEPH） ・ 患者向け資材作成と提供（CTEPH 及び PAH）

3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

再審査期間中に実施した使用成績調査の概要を別紙様式 5 に示す。

なお、製造販売後データベース調査は実施していないため、別紙様式 6 は該当なし、製造販売後臨床試験は「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Ｑ＆Ａ）の一部改訂について」（令和 4 年 9 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課連名事務連絡）に基づき製造販売後臨床試験（11349 試験、12935 試験及び REPLACE 試験の各継続試験）を医薬品リスク管理計画書から削除しているため、その旨を別紙様式 7 に示す。

別紙様式5

使用成績調査の概要（1/2）

調査の名称：アデムパス錠使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	
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の医薬品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 ・肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者 【重要な潜在的リスク】 ・重度の喀血・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95mmHg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	2014年4月18日（販売開始日）～2023年3月31日
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	対象症例の観察期間は、本剤投与開始後最長8年間とする。 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

別紙様式 5

使用成績調査の概要（2/2）

備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5 実施計画書の変更 ・2016 年 12 月 1 日 調査に係る業務を受託した者の氏名及び住所の変更 ・2018 年 5 月 1 日 調査実施のための組織体制の変更

別紙様式5

使用成績調査の概要（1/2）

調査の名称：アデムパス錠使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）	
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 ・肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者 【重要な潜在的リスク】 ・重度の喀血・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95mmHg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に対する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	2015年2月20日（PAHに対する承認日）～2023年3月31日
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	対象症例の観察期間は、本剤投与開始後最長7年間とする。 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

別紙様式 5

使用成績調査の概要（2/2）

有効性解析対象症例数	798 例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5 実施計画書の変更 ・2016 年 12 月 1 日 調査に係る業務を受託した者の氏名及び住所の変更 ・2018 年 5 月 1 日 調査実施のための組織体制の変更 ・2023 年 9 月 21 日 令和 5 年 8 月 10 日の事務連絡を反映した登録期間の変更

別紙様式 7

「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Ｑ＆Ａ）の一部改訂について」（令和 4 年 9 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬安全対策課連名事務連絡）に基づき、2023/9/13 に医薬品リスク管理計画書を変更し、製造販売後臨床試験（11349 試験、12935 試験及び REPLACE 試験の各継続試験）を医薬品リスク管理計画書から削除している。

3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式８に示す。

別紙様式８

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	
目的	適正使用に係る情報を市販直後調査の一環として随時提供し、適正使用の徹底を実施すると共に、副作用情報を迅速かつ網羅的に収集して、本剤の安全性を確保するため
安全性検討事項	－
具体的な方法	医薬情報担当者が、本剤納入前に医療機関に対して、本剤が市販直後調査の対象でその期間中であり、本剤の適正使用と因果関係が否定できない重篤な副作用及び感染症が発現した場合は速やかに企業に報告いただくことを説明し、協力依頼を行う。納入開始後2ヵ月間は概ね2週間に1回、その後も概ね1ヵ月に1回程度、同様の活動を行う。
実施期間	2014年4月18日～2014年10月17日
備考	－

活動の名称：患者向け資材（慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症）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、肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者、重度の喀血・肺出血、喫煙、投与前の収縮期血圧が95mmHg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	本剤の販売開始日（2014年4月18日）以降、実施中
備考	添付資料 2.4.2.

3.4 国内における使用状況

3.4.1　出荷数量の推移

2013 年 9 月から 2024 年 1 月までの出荷数量の推移を表 3.4-1 に示す。

表 3.4-1　出荷数量の推移

調査単位期間	アデムパス 0.5mg 錠 出荷数量 (錠)	アデムパス 1.0mg 錠 出荷数量 (錠)	アデムパス 2.5mg 錠 出荷数量 (錠)	原末換算量 (mg)
2013 年 9 月 19 日　～　2014 年 3 月 18 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2014 年 3 月 19 日　～　2014 年 9 月 18 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2014 年 9 月 19 日　～　2015 年 3 月 18 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2015 年 3 月 19 日　～　2015 年 9 月 18 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2015 年 9 月 19 日　～　2015 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2015 年 9 月 20 日　～　2016 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2016 年 9 月 20 日　～　2017 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2017 年 9 月 20 日　～　2018 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2018 年 9 月 20 日　～　2019 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2019 年 9 月 20 日　～　2020 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2020 年 9 月 20 日　～　2021 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2021 年 9 月 20 日　～　2022 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2022 年 9 月 20 日　～　2023 年 9 月 19 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2023 年 9 月 20 日　～　2024 年 1 月 16 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.4.2　推定使用患者数

使用成績調査（CTEPH）の安全性解析対象症例 1,165 例における本剤の累積投与量の平均値は 5,364.3mg/例であった。また、使用成績調査（PAH）の安全性解析対象症例 814 例のうち本剤の累積投与量のデータを取得した 812 例における本剤の累積投与量の平均値は 4,479.3mg/例であった。これらより使用成績調査の平均累積投与量は、

（5,364.3×1,165＋4,479.3×812）/（1,165＋812）＝5,000.8（mg/例）

と考えられる。

したがって、再審査期間中の本剤使用患者数は、以下のとおり推定される。

本剤推定使用患者数＝出荷数量（mg）/使用成績調査の平均累積投与量（mg/例）

＝[redacted]（mg）/5,000.8（mg/例）＝[redacted] 人

再審査期間中の推定使用患者数：[redacted] 人

3.5 外国における承認、販売状況

本剤は、2013 年 9 月にカナダにおいて CTEPH 及び PAH の効能又は効果で最初の承認を取得後、2013 年 10 月に米国、2014 年 3 月に欧州連合（EU）でそれぞれ承認された。海外ではこれまでに、70 以上の国又は地域で承認されている。（2023 年 9 月時点）。

2023 年 9 月時点の主要国における承認等の状況を表 3.5-1 に示す。

表 3.5-1　主要国における承認等の状況

承認国名	効能・効果[*2]	用法・用量[*3]	承認年月日[*4]	販売年月日[*5]	販売状況
カナダ[*1]	①②	③	2013 年 9 月 19 日	2013 年 9 月 25 日	販売中
米国	①②	④	2013 年 10 月 8 日	2013 年 10 月 9 日	販売中
EU	①②	③⑤	2014 年 3 月 27 日	2014 年 4 月 7 日	販売中
オーストラリア	①②	③	2014 年 4 月 7 日	2014 年 6 月 17 日	販売中

*1：国際誕生日を有する国

*2：効能・効果：

① 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

② 肺動脈性肺高血圧症

*3：用法・用量：

③ 投与は CTEPH 又は PAH 専門医の観察下で開始する。

開始用量

成人の推奨開始用量は 1 回 1mg 1 日 3 回 2 週間投与である。（6～8 時間間隔とする。）

用量調節期

収縮期血圧が 95mmHg 以上で低血圧症状がみられない場合は、2 週間間隔で 0.5mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95mmHg 未満に低下し、低血圧症状がみられない場合は用量を維持する。増量の際、収縮期血圧が 95mmHg 未満に低下し低血圧症状がみられる場合は、1 回用量を 0.5mg ずつ減量する。

用量維持期

低血圧の兆候や症状が現れない限り、設定された個人用量を維持すること。
成人における 1 日の最大用量は 7.5mg（1 回 2.5mg 1 日 3 回）である。
1 回の服用を忘れた場合、次回の服用時に 1 回用量を服用する。なお、忍容性がない場合は減量を考慮する。

投与の中断

投与が 3 日間以上中断された場合、再開時 2 週間は 1 回 1mg 1 日 3 回投与から再開し、上記の記載に従い用量調節を行う。

④ **成人患者に対する推奨用量**

推奨開始用量は 1mg 1 日 3 回投与である。アデムパス錠の降圧作用に対して忍容性がないと考えられる患者に対しては、開始用量を 0.5mg 1 日 3 回投与とすることを検討する。収縮期血圧が引き続き 95mmHg を上回り、患者に低血圧の徴候又は症状がみられない場合は、0.5mg ずつ増量して 1 日 3 回投与する。増量は 2 週間の間隔をあけて行うこと。用量は最大耐用量の 2.5mg 1 日 3 回まで増量することができる。いずれかの時点で低血圧の症状を認めた場合は、0.5mg ずつ減量して 1 日 3 回投与する。

投与の中断

1 回服用を忘れた場合、次回の服用時に 1 回用量を服用するよう患者に指導する。アデムパス錠の投与が 3 日間以上中断された後に投与を開始する場合には、改めて用量調節を行う。

⑤ **小児患者に対する推奨用量**

6 歳以上 18 歳未満の体重 50 kg以上の小児に使用可能である。

開始用量

推奨開始用量は 1 回 1mg 1 日 3 回 2 週間投与である。（6～8 時間間隔とする。）

用量調節期

用量の漸増は、患者の収縮期血圧と一般的な忍容性に基づき、担当医師/医療従事者の裁量で行う。収縮期血圧が 6 歳以上 12 歳未満で 90 mmHg 以上、12 歳以上 18 歳未満で 95 mmHg 以上で、患者に低血圧症状がみられない場合は、最大用量の 2.5mg 1 日 3 回まで、2 週間ごとに 1 回用量を 0.5mg ずつ増量する。収縮期血圧が上記のレベルを下回った場合、または低血圧症状がみられた場合は、1 回用量を 0.5 mgずつ減量する。

用量維持期

低血圧の兆候や症状が現れない限り、設定された個人用量を維持すること。体重 50 kg 以上の小児における 1 日の最大用量は 7.5mg（1 回 2.5mg 1 日 3 回）である。1 回の服用を忘れた場合、次回の服用時に 1 回用量を服用する。なお、忍容性がない場合は減量を考慮する。

投与の中断

アデムパス錠の投与が 3 日間以上中断された場合、1 回 1mg 1 日 3 回投与を 2 週間から開始し、上記の記載に従い用量調節を行う。

*4：最初の承認日

*5：最初の販売開始日

4　安全性に関する検討

本項では、有害事象又は副作用が本剤の電子添文の「使用上の注意」から予測できる場合は「既知」、予測できない場合は「未知」と示す。

4.1 副作用・感染症発現状況

再審査期間中（2014 年 1 月 17 日～2024 年 1 月 16 日）に収集した副作用は 1218 例 1883 件であった。このうち重篤な副作用は 252 例 367 件、非重篤な副作用は 1030 例 1516 件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示した。なお、製造販売承認時から一貫して電子的に報告を行っているため、「副作用・感染症症例報告の目次」（別紙様式11）は添付していない。

これらの副作用のうち、医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項、並びに、転帰、集積症例数、臨床的重要性等の観点から注目すべき副作用について、以下に詳述する。

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（1/7）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
合計	489	686	241	350	274	336
感染症および寄生虫症	20	20	14	14	6	6
毛包炎	1	1	0	0	1	1
胃腸炎	1	1	1	1	0	0
感染	1	1	1	1	0	0
上咽頭炎	2	2	0	0	2	2
中耳炎	1	1	0	0	1	1
肺炎	7	7	7	7	0	0
誤嚥性肺炎	2	2	2	2	0	0
鼻炎	1	1	0	0	1	1
結核	1	1	1	1	0	0
尿路感染	1	1	1	1	0	0
外陰部腟カンジダ症	1	1	0	0	1	1
医療機器関連感染	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	13	9	12	1	1
胃癌	3	4	3	4	0	0
新生物	1	1	0	0	1	1
悪性新生物	1	1	1	1	0	0
悪性新生物進行	2	2	2	2	0	0
癌性リンパ管症	1	1	1	1	0	0
肺の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
脳新生物	1	1	1	1	0	0
肺新生物	1	1	1	1	0	0
転移	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	19	19	19	19	0	0
貧血	9	9	9	9	0	0
溶血性貧血	1	1	1	1	0	0
骨髄抑制	1	1	1	1	0	0
汎血球減少症	3	3	3	3	0	0
血小板減少症	3	3	3	3	0	0
血栓性微小血管症	1	1	1	1	0	0
失血性貧血	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	4	5	4	5	0	0
グレーブス病	1	1	1	1	0	0
甲状腺機能亢進症	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	23	24	3	3	20	21
脱水	3	3	1	1	2	2
体液貯留	1	1	0	0	1	1
痛風	1	1	0	0	1	1
低カリウム血症	1	1	1	1	0	0
低ナトリウム血症	1	1	0	0	1	1
食欲減退	17	17	1	1	16	16

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（2/7）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
精神障害	8	11	3	4	5	7
うつ病	1	1	1	1	0	0
不眠症	4	4	1	1	3	3
気分動揺	1	1	0	0	1	1
神経過敏	1	1	0	0	1	1
ストレス	1	1	0	0	1	1
双極性障害	1	1	1	1	0	0
精神障害	1	1	1	1	0	0
睡眠の質低下	1	1	0	0	1	1
神経系障害	30	32	19	21	11	11
意識変容状態	1	1	1	1	0	0
大脳動脈塞栓症	1	1	1	1	0	0
浮動性めまい	3	3	3	3	0	0
てんかん	1	1	1	1	0	0
頭痛	6	6	6	6	0	0
肝性脳症	1	1	1	1	0	0
感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3
意識消失	1	1	1	1	0	0
記憶障害	1	1	0	0	1	1
傾眠	4	4	0	0	4	4
くも膜下出血	1	1	1	1	0	0
失神	5	6	5	6	0	0
味覚障害	3	3	0	0	3	3
眼障害	3	3	0	0	3	3
眼痛	1	1	0	0	1	1
霧視	1	1	0	0	1	1
視野欠損	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	2	3	0	0	2	3
耳鳴	2	2	0	0	2	2
耳不快感	1	1	0	0	1	1
心臓障害	49	51	36	37	14	14
心房細動	4	4	4	4	0	0
心房粗動	1	1	1	1	0	0
徐脈	1	1	1	1	0	0
心停止	1	1	1	1	0	0
心不全	14	14	13	13	1	1
急性心不全	1	1	1	1	0	0
慢性心不全	1	1	1	1	0	0
うっ血性心不全	1	1	1	1	0	0
高拍出性心不全	2	2	2	2	0	0
心肺停止	1	1	1	1	0	0
心原性ショック	1	1	1	1	0	0
心拡大	1	1	0	0	1	1
期外収縮	1	1	0	0	1	1
左室不全	1	1	1	1	0	0
動悸	1	1	1	1	0	0
心嚢液貯留	4	4	2	2	2	2
右室不全	5	5	5	5	0	0
頻脈	9	9	0	0	9	9
発作性頻脈	1	1	1	1	0	0

別紙様式９

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（3/7）

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
血管障害	21	22	18	19	3	3
循環虚脱	1	1	1	1	0	0
血腫	1	1	1	1	0	0
低血圧	12	12	12	12	0	0
末梢循環不良	1	1	0	0	1	1
レイノー現象	1	1	0	0	1	1
ショック	1	1	1	1	0	0
血管拡張	1	1	1	1	0	0
静脈障害	1	1	0	0	1	1
血行動態不安定	1	1	1	1	0	0
ほてり	1	1	1	1	0	0
末梢静脈疾患	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	121	133	90	99	32	34
急性呼吸窮迫症候群	1	1	1	1	0	0
気管支拡張症	1	1	1	1	0	0
息詰まり感	1	1	0	0	1	1
慢性閉塞性肺疾患	1	1	1	1	0	0
咳嗽	3	3	1	1	2	2
発声障害	1	1	0	0	1	1
呼吸困難	3	3	3	3	0	0
労作性呼吸困難	1	1	1	1	0	0
好酸球性肺炎	1	1	1	1	0	0
鼻出血	3	3	3	3	0	0
しゃっくり	2	2	0	0	2	2
過換気	1	1	0	0	1	1
低酸素症	10	10	10	10	0	0
間質性肺疾患	6	6	6	6	0	0
胸水	3	3	2	2	1	1
肺うっ血	16	16	11	11	5	5
肺出血	1	1	1	1	0	0
肺高血圧症	27	27	27	27	0	0
肺水腫	8	8	4	4	4	4
肺静脈閉塞性疾患	1	1	1	1	0	0
呼吸停止	1	1	1	1	0	0
呼吸障害	2	2	1	1	1	1
呼吸不全	5	5	5	5	0	0
鼻漏	1	1	0	0	1	1
喘鳴	1	1	0	0	1	1
鼻部不快感	3	3	0	0	3	3
肺動脈性肺高血圧症	14	14	14	14	0	0
口腔咽頭不快感	7	7	0	0	7	7
口腔咽頭痛	2	2	1	1	1	1
肺静脈閉塞	1	1	1	1	0	0
換気血流不均等	3	3	2	2	1	1
呼吸器症状	1	1	0	0	1	1
肺陰影	1	1	0	0	1	1

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（4/7）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
胃腸障害	37	43	17	21	20	22
腹部不快感	1	1	1	1	0	0
腹部膨満	1	1	1	1	0	0
異常便	1	1	0	0	1	1
潰瘍性大腸炎	1	1	1	1	0	0
下痢	4	4	4	4	0	0
出血性十二指腸潰瘍	2	2	2	2	0	0
腸炎	1	1	1	1	0	0
鼓腸	1	1	0	0	1	1
出血性胃潰瘍	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	9	9	0	0	9	9
胃腸出血	2	2	2	2	0	0
イレウス	2	2	1	1	1	1
腸管拡張症	1	1	0	0	1	1
腸閉塞	2	2	2	2	0	0
メレナ	1	1	1	1	0	0
悪心	3	3	3	3	0	0
食道痛	1	1	0	0	1	1
膵嚢胞	1	1	0	0	1	1
歯痛	1	1	0	0	1	1
消化管運動過剰	1	1	0	0	1	1
痔出血	1	1	0	0	1	1
口の感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
腹部症状	1	1	0	0	1	1
軟便	1	1	1	1	0	0
歯肉不快感	1	1	0	0	1	1
舌不快感	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	17	17	2	2	15	15
胆嚢炎	1	1	1	1	0	0
肝機能異常	11	11	0	0	11	11
肝障害	3	3	0	0	3	3
薬物性肝障害	2	2	1	1	1	1
皮膚および皮下組織障害	35	40	4	5	31	35
無汗症	1	1	0	0	1	1
薬疹	8	8	0	0	8	8
湿疹	3	3	0	0	3	3
紅斑	6	6	0	0	6	6
皮下出血	1	1	1	1	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	1	0	0	1	1
多汗症	1	1	0	0	1	1
寝汗	1	1	0	0	1	1
そう痒症	4	4	0	0	4	4
発疹	8	8	2	2	6	6
脂漏性皮膚炎	1	1	1	1	0	0
蕁麻疹	2	2	0	0	2	2
爪破損	1	1	0	0	1	1
皮膚硬結	1	1	0	0	1	1
強皮症関連指潰瘍	1	1	1	1	0	0

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（5/7）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
筋骨格系および結合組織障害	22	26	5	6	17	20
関節痛	5	5	1	1	4	4
背部痛	2	2	2	2	0	0
筋力低下	1	1	0	0	1	1
筋肉痛	4	5	1	1	3	4
四肢痛	7	7	0	0	7	7
顎痛	3	3	1	1	2	2
リウマチ性多発筋痛	1	1	1	1	0	0
筋骨格硬直	1	1	0	0	1	1
軟骨石灰化症	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	14	14	11	11	3	3
緊張性膀胱	1	1	0	0	1	1
頻尿	2	2	0	0	2	2
腎機能障害	7	7	7	7	0	0
慢性腎臓病	1	1	1	1	0	0
急性腎障害	3	3	3	3	0	0
生殖系および乳房障害	2	2	0	0	2	2
月経中間期出血	1	1	0	0	1	1
重度月経出血	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	107	115	25	31	82	84
無力症	2	2	0	0	2	2
胸部不快感	10	11	0	0	10	11
胸痛	6	6	0	0	6	6
嚢胞	1	1	1	1	0	0
死亡	17	17	17	17	0	0
異常感	4	4	0	0	4	4
冷感	3	3	0	0	3	3
熱感	2	2	0	0	2	2
歩行障害	1	1	0	0	1	1
全身性浮腫	2	2	1	1	1	1
倦怠感	20	20	0	0	20	20
浮腫	13	13	1	1	12	12
末梢性浮腫	1	1	1	1	0	0
疼痛	2	2	0	0	2	2
発熱	7	7	0	0	7	7
突然死	1	1	1	1	0	0
口渇	1	1	0	0	1	1
随伴疾患進行	1	1	1	1	0	0
全身健康状態悪化	2	2	1	1	1	1
カテーテル留置部位出血	1	1	1	1	0	0
運動耐性低下	1	1	0	0	1	1
体調不良	5	5	1	1	4	4
カテーテル留置部位紅斑	1	1	1	1	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1	1	1	1	0	0
薬物耐性低下	4	4	0	0	4	4
カテーテル留置部位血腫	1	1	1	1	0	0
異物感	1	1	0	0	1	1
粘膜充血	1	1	0	0	1	1
カテーテル留置部位熱感	1	1	1	1	0	0
カテーテル留置部位肉芽腫	1	1	1	1	0	0

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（6/7）

副作用等の種類	総数[注 1)]		重篤[注 1)]		非重篤[注 1)]	
	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]	症例数	件数[注 2)]
臨床検査	58	75	19	30	40	45
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	3	3	0	0
アミラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	3	3	2	2
血中クレアチニン増加	2	2	0	0	2	2
血中免疫グロブリンG増加	1	1	0	0	1	1
血中カリウム減少	1	1	1	1	0	0
血圧異常	1	1	0	0	1	1
血圧低下	8	8	8	8	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	1	1	1	0	0
拍出量増加	3	3	0	0	3	3
凝固時間短縮	1	1	0	0	1	1
好酸球数減少	1	1	0	0	1	1
好酸球数増加	2	2	0	0	2	2
全血球数異常	1	1	0	0	1	1
ヘモグロビン減少	1	1	1	1	0	0
心拍数増加	1	1	1	1	0	0
国際標準比増加	2	2	0	0	2	2
臨床検査異常	1	1	1	1	0	0
酸素飽和度低下	10	10	2	2	8	8
血小板数減少	3	3	1	1	2	2
肺動脈圧上昇	2	2	1	1	1	1
肺動脈楔入圧上昇	3	3	2	2	1	1
脈圧上昇	1	1	1	1	0	0
体重減少	3	3	0	0	3	3
体重増加	2	2	1	1	1	1
白血球数増加	1	1	0	0	1	1
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	1	1	0	0	1	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3	3	0	0	3	3
遊離サイロキシン減少	1	1	0	0	1	1
遊離サイロキシン増加	1	1	1	1	0	0
肝酵素上昇	2	2	1	1	1	1
免疫抑制剤濃度増加	1	1	0	0	1	1
細胞マーカー増加	1	1	0	0	1	1
肺血管抵抗増加	1	1	1	1	0	0
歩行距離テスト異常	2	2	0	0	2	2
弁圧較差異常	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	12	14	7	7	5	7
足関節部骨折	1	1	1	1	0	0
転倒	3	3	0	0	3	3
骨折	2	2	2	2	0	0
肋骨骨折	1	1	0	0	1	1
皮下血腫	1	1	0	0	1	1
硬膜下出血	1	1	1	1	0	0
挫傷	4	4	2	2	2	2
骨盤骨折	1	1	1	1	0	0

別紙様式 9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況（7/7）

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
外科および内科処置	3	4	3	4	0	0
血管形成	1	1	1	1	0	0
透析	1	1	1	1	0	0
抜歯	1	1	1	1	0	0
中心静脈カテーテル除去	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version（26.1）

注 1）各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注 2）同一症例において同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、発現回数にて計算した。異なる重篤性で複数回発現した場合も、それぞれ発現回数を計算した。

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況（1/5）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2014年1月17日～2014年3月18日	2014年3月19日～2014年9月18日	2014年9月19日～2015年3月18日	2015年3月19日～2015年9月18日	2015年9月19日～2015年9月19日	2015年9月20日～2016年9月19日	2016年9月20日～2017年9月19日	2017年9月20日～2018年9月19日	2018年9月20日～2019年9月19日	2019年9月20日～2020年9月19日	2020年9月20日～2021年9月19日	2021年9月20日～2022年9月19日	2022年9月20日～2023年9月19日	2023年9月20日～2024年1月16日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症	0	0	1	2	0	2	2	1	3	0	2	1	0	0	14
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
感染	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺炎	0	0	1	1	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	7
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1	3	1	0	0	9
胃癌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3
悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
悪性新生物進行	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
癌性リンパ管症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
脳新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
肺新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
転移	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2	0	4	0	6	4	0	1	1	1	0	19
貧血	0	0	0	1	0	2	0	3	2	0	0	1	0	0	9
溶血性貧血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄抑制	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
汎血球減少症	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
血栓性微小血管症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
失血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
内分泌障害	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	4
グレーブス病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	4
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	3
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	3
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
双極性障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
神経系障害	0	2	0	3	0	2	2	1	3	2	2	0	2	0	19
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
大脳動脈塞栓症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況（2/5）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2014年1月17日～2014年3月18日	2014年3月19日～2014年9月18日	2014年9月19日～2015年3月18日	2015年3月19日～2015年9月18日	2015年9月19日～2015年9月19日	2015年9月20日～2016年9月19日	2016年9月20日～2017年9月19日	2017年9月20日～2018年9月19日	2018年9月20日～2019年9月19日	2019年9月20日～2020年9月19日	2020年9月20日～2021年9月19日	2021年9月20日～2022年9月19日	2022年9月20日～2023年9月19日	2023年9月20日～2024年1月16日	再審査期間中の合計
浮動性めまい	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	3
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
頭痛	0	0	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0	1	0	6
肝性脳症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
意識消失	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
くも膜下出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
失神	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	5
心臓障害	0	1	0	2	0	4	2	4	5	3	5	3	6	1	36
心房細動	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1	0	4
心房粗動	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
徐脈	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心不全	0	0	0	1	0	1	0	3	2	0	5	0	1	0	13
急性心不全	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
高拍出性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
心肺停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心原性ショック	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
左室不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
右室不全	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2	0	5
発作性頻脈	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血管障害	0	1	0	1	0	1	4	1	5	1	2	0	2	0	18
循環虚脱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
血腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
低血圧	0	1	0	1	0	1	1	1	5	1	1	0	0	0	12
ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血行動態不安定	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
ほてり	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	1	3	0	13	15	14	18	7	14	10	9	0	105
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
好酸球性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況（3/5）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2014年1月17日～2014年3月18日	2014年3月19日～2014年9月18日	2014年9月19日～2015年3月18日	2015年3月19日～2015年9月18日	2015年9月19日～2016年9月19日	2015年9月20日～2016年9月19日	2016年9月20日～2017年9月19日	2017年9月20日～2018年9月19日	2018年9月20日～2019年9月19日	2019年9月20日～2020年9月19日	2020年9月20日～2021年9月19日	2021年9月20日～2022年9月19日	2022年9月20日～2023年9月19日	2023年9月20日～2024年1月16日	再審査期間中の合計
鼻出血	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3
喀血	0	0	0	2	0	0	0	2	4	0	4	1	0	0	13
低酸素症	0	0	0	0	0	1	2	2	1	0	1	2	1	0	10
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	3	0	0	2	0	1	0	0	0	6
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
肺胞出血	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
肺うっ血	0	0	0	0	0	1	1	1	3	1	2	1	1	0	11
肺出血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3
肺高血圧症	0	0	0	1	0	4	4	4	2	5	2	2	3	0	27
肺水腫	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0	4
肺静脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
呼吸停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
呼吸不全	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	5
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	1	4	1	2	0	1	3	2	0	14
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
換気血流不均等	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
胃腸障害	0	1	0	1	0	3	1	1	6	0	1	2	1	0	17
腹部不快感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
下痢	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	4
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腸閉塞	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
悪心	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3
軟便	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	4
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
発疹	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
強皮症関連指潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況（4/5）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2014年1月17日～2014年3月18日	2014年3月19日～2014年9月18日	2014年9月19日～2015年3月18日	2015年3月19日～2015年9月18日	2015年9月19日～2016年9月19日	2015年9月20日～2016年9月19日	2016年9月20日～2017年9月19日	2017年9月20日～2018年9月19日	2018年9月20日～2019年9月19日	2019年9月20日～2020年9月19日	2020年9月20日～2021年9月19日	2021年9月20日～2022年9月19日	2022年9月20日～2023年9月19日	2023年9月20日～2024年1月16日	再審査期間中の合計
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	3	0	0	0	5
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
顎痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	0	0	11
腎機能障害	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	2	0	0	7
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	0	3	1	3	3	2	5	5	1	1	25
嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
死亡	0	0	0	1	0	1	1	1	3	2	4	3	1	0	17
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
突然死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
随伴疾患進行	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
体調不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
カテーテル留置部位熱感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
カテーテル留置部位肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
臨床検査	0	0	1	0	0	2	2	3	0	1	4	2	3	1	19
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血圧低下	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	2	0	2	0	8
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心拍数増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
臨床検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肺動脈圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況（5/5）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数														
	2014年1月17日～2014年3月18日	2014年3月19日～2014年9月18日	2014年9月19日～2015年3月18日	2015年3月19日～2015年9月18日	2015年9月19日～2015年9月19日	2015年9月20日～2016年9月19日	2016年9月20日～2017年9月19日	2017年9月20日～2018年9月19日	2018年9月20日～2019年9月19日	2019年9月20日～2020年9月19日	2020年9月20日～2021年9月19日	2021年9月20日～2022年9月19日	2022年9月20日～2023年9月19日	2023年9月20日～2024年1月16日	再審査期間中の合計
肺動脈楔入圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
脈圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
体重増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
遊離サイロキシン増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝酵素上昇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺血管抵抗増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1	0	1	2	1	1	0	1	0	0	0	7
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
骨折	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
硬膜下出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
挫傷	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3
血管形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
透析	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
抜歯	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中心静脈カテーテル除去	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
出荷数量 0.5mg 錠	[redacted]														
出荷数量 1.0mg 錠	[redacted]														
出荷数量 2.5mg 錠	[redacted]														

MedDRA/J version (26.1)

4.1.1　医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項

4.1.1.1　重要な特定されたリスク

本剤では重要な特定されたリスクとして「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）」及び「肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者」を設定している。これらについて以下に詳述する。なお、それぞれの安全性検討事項は表 4.1-1 のとおり定義した。

表 4.1-1　重要な特定されたリスク及びその定義

安全性検討事項	定義（MedDRA/J version 26.1）
低血圧	MedDRA Preferred Term（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、腹部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流）	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
肺静脈閉塞症（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。

4.1.1.1.1　低血圧

再審査期間中に収集した低血圧に関連する重篤な副作用は 26 例 27 件で、その内訳は「低血圧」12 件、「血圧低下」8 件、「失神」6 件及び「意識消失」1 件であった。いずれも未知の副作用であった。これらの副作用は、本剤の電子添文の「その他の副作用」の項に「低血圧」及び「失神」として記載されているが、重篤と報告されたため未知の副作用として評価した。転帰死亡と報告された副作用は「低血圧」1 例 1 件であった。

症例概要を表 4.1-2 に示す。

表 4.1-2　低血圧に関連する重篤な副作用の症例概要（1/6）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	7[redacted]歳 女性	低血圧	3	併用薬（[redacted]）、排尿	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15053993 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 3 日目に低血圧、失神、徐脈が発現した。23：30頃、目が覚めてトイレに行こうとしたが、向かいの部屋に看護師がおり我慢していた。23：40頃、トイレに行ったのちベッドに戻り、排尿後に失神した。23：45、モニターで徐脈となったのを看護師が発見し（モニター上脈拍 20 回の補充調律）、駆け付けるとベッドに倒れていた。レベル 300、呼びかけに反応せず。脈が触れず 15 秒ほど心臓マッサージ、胸骨圧迫開始。救急コール。23：47、「やめて」と発語あり。血圧（BP）80、心拍数（HR）75/min、酸素飽和度（SpO_2）75%、血糖 117。心臓マッサージを中止。23：55、血液ガスを施行。酸素分圧（PO_2）57.9、炭酸ガス分圧（PCO_2）47.9、pH 7.3、重炭酸イオン（HCO3）27、乳酸（Lac）0.77、ナトリウム（Na）139、カリウム（K）3.5、クロール（Cl）102、グルコース（Glu）125。その後、安静にてバイタルは落ち着き、脈は 60 となる。同日、低血圧、失神、徐脈は、回復。翌 1：00 に酸素化改善乏しいため、造影 CT を施行も明らかな PE はなし。心エコー図も著変なく、経過観察となる。7：30、血液ガス再検。pH 7.41、PO_2 71.4、PCO_2 46.7、HCO3 29、Lac 0.95。意識レベルは Clear になっており、経過観察終了となった。患者が嫌がったため、朝から本剤の投与中止となった。
2	7[redacted]歳 女性	低血圧	8	併用薬（[redacted]）	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.3 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15013390 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 8 日目、併用被疑薬として報告された[redacted]投与開始 5 日目に低血圧が発現し、本剤及び[redacted]の投与中止となった。発現から 3 日後、低血圧により死亡した。本剤投与開始前日の血圧は 97/66mmHg、低血圧発現前日の血圧は 74/50mmHg と報告されている。
3	7[redacted]歳 男性	低血圧	3	併用薬（[redacted]）	（「4.1.1.2.1 重度の喀血・肺出血」の No.14 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16013821 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 3 日目に低血圧が発現した。発現から 5 日後、低血圧は回復した。本剤の投与開始から約 1 年 3 ヵ月後、肺出血及び肺炎が発現した。フロセミド、セフトリアキソンナトリウム水和物、含糖酸化鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム及び人全血液による治療を受けた。本剤の投与は継続され、肺出血は発現から 20 日後に回復し、肺炎は発現から約 7 ヵ月半後に回復した。

表 4.1-2　低血圧に関連する重篤な副作用の症例概要（2/6）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
4	5[redacted]歳 女性	低血圧	2	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-16031333 本剤投与開始前の血圧は 115/96mmHg であった。本剤の投与開始翌日に低血圧が発現（血圧：110/70mmHg）し、本剤は投与中止され、同日に低血圧は回復した。
5	6[redacted]歳 女性	低血圧	107	併用薬（[redacted]）	（『4.1.3.3 「貧血」に関連する副作用』のNo.4と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18017113 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始約 3 ヵ月半後、低血圧が発現し本剤の投与は中止となった。発現から 2 日後、低血圧は回復した。低血圧の発現から 4 日後に貧血が発現し〔ヘモグロビン（Hb）：6.0g/dL〕、人赤血球液による治療を受けた。発現から 12 日後、貧血は軽快した（Hb：11.5g/dL）。
6	70 歳代 女性	低血圧	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	（「4.1.1.2.1 重度の喀血・肺出血」の No.5 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18513064 本剤の投与開始後（時期不明）、低血圧が発現した（収縮期血圧：77mmHg）。低血圧の発現から約 1 ヵ月半後に喀血及び呼吸障害が発現し、同日に本剤の投与は中止された。ドブタミン塩酸塩の投与、バルーン肺動脈形成術（BPA）及び人工呼吸管理を受けた。本剤中止同日に低血圧は回復した。その約 1 ヵ月半後に喀血は回復した。
7	—	低血圧	32	合併症（[redacted]）、 併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18515473 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 32 日目に低血圧（収縮期血圧：60 ㎜ Hg 台まで低下）及びショックが発現し、本剤の投与中止となった。同日に低血圧及びショックは軽快した。
8	8[redacted]歳 女性	低血圧	827	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19125935 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 1 年半後に低血圧（1 回目エピソード、非重篤）が発現した。本剤減量後、低血圧は軽快した。その後、本剤の投与開始から約 2 年 3 ヵ月後に低血圧（2 回目エピソード、重篤）が発現した。本剤の投与は中止され、その後、低血圧は軽快した。
9	5[redacted]歳 女性	低血圧	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19138316 本剤の投与開始後（時期不明）、低血圧（収縮期血圧：90mmHg くらい）及び頭痛が発現し、本剤の投与中止となった。報告時、低血圧及び頭痛は回復していた。

表 4.1-2　低血圧に関連する重篤な副作用の症例概要（3/6）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
10	8[redacted]歳 女性	低血圧	316	併発事象（右室不全）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19145139 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始時の血圧は 154/70mmHg であった。本剤の投与開始から約 9 ヵ月半後、鉄欠乏性貧血及び右心不全が発現した。その約 1 ヵ月後、低血圧が発現した（血圧：92/39mmHg）。右心不全は発現から約 1 ヵ月後に軽快した。低血圧及び鉄欠乏性貧血の転帰は未回復であった。なお、低血圧発現から約 1 年後の血圧は 109/57mmHg と報告されている。
11	4[redacted]歳 女性	低血圧	255	併発事象（胃腫瘤）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20044831 [redacted]を合併する患者。 本剤開始前日の血圧は 100/59mmHg であった。本剤の投与開始から約 8 ヵ月半後、腎機能障害、胃腫瘤及び低血圧が発現し、本剤の投与中止となった。発現から約 1 か月半後に菌血症により死亡したが、低血圧、胃腫瘤及び腎機能障害の転帰はいずれも未回復であった。
12	3[redacted]歳 女性	低血圧	974	合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20055600 [redacted]を合併する患者。 本剤開始前日の血圧は 94/64mmHg であった。本剤の投与開始約 2 年 8 ヵ月後に低血圧が発現した。敗血症による血圧低下のため、本剤の投与を中止したと報告されている。発現から 8 日後に低血圧は回復した。
13	2[redacted]歳 男性	血圧低下	19	併用薬（[redacted]）	（「4.1.1.1.2 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）」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18015409 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始翌日より[redacted]の投与開始。本剤の投与開始 17 日目に頭痛が発現し、19 日目に血圧低下が発現した（血圧：100/34mmHg）。頭痛発現の 2 日前、血圧低下発現の 4 日前から、[redacted]の投与が開始されていた。血圧低下は発現から 7 日後に回復した。本剤の投与開始から約 2 年後、破壊性甲状腺炎及び薬物性肝障害が発現し、[redacted]の投与が開始された。その約 1 ヵ月後にカリウム低値が発現した。さらにその約 1 ヵ月後に、胃不快感が発現した。本剤の投与は継続された。報告時、胃不快感は軽快していた。破壊性甲状腺炎は発現から約 11 ヵ月半後に軽快、薬物性肝障害は発現から約 3 ヵ月後に回復、カリウム低値は発現から約 1 ヵ月後に回復した。

表 4.1-2　低血圧に関連する重篤な副作用の症例概要（4/6）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
14	8[redacted]歳 女性	血圧低下	2	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16031334 本剤開始 5 日前に慢性肺血栓塞栓症で入院し、持参薬に[redacted]あり。本剤の投与開始翌日に、血圧が 117/45mmHg から 60/17mmHg まで低下し、本剤を含め全内服薬の投与中止となった。血圧低下発現の翌日に、輸血（RCC2 単位×2 日）が施行された。本剤及び[redacted]共に CYP3A 代謝の薬剤のため、代謝競合による血中濃度増加を疑い、[redacted]を減量し再開。その翌日に本剤も減量の上、再開となった。血圧は 130-110/60-45mmHg で安定し、血圧低下は回復した。
15	4[redacted]歳 男性	血圧低下	986	併発事象（右室不全）、併用薬（[redacted]）	（『4.1.3.1「心不全」に関連する副作用』の No.14 と同一症例」 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19156274 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年 8 ヵ月後、血圧低下（血圧：65/32mmHg）及び乏尿が発現した。その 2 日後に右心不全が発現し、本剤の投与中止となった。発現から約 1 ヵ月後に乏尿は軽快した。発現から約 2 ヵ月後に膵癌により死亡したが、血圧低下及び右心不全は未回復であった。
16	4[redacted]歳 女性	血圧低下	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19161373 本剤の投与開始後（時期不明）、血圧低下が発現し、本剤の投与中止となった。報告時、血圧低下は回復していた。
17	5[redacted]歳 女性	血圧低下	29	合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21001319 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始26日前の血圧は80/55mmHgであった。本剤の投与開始 29 日目に、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値高値及び血圧低値（血圧：69/45mmHg）が発現し、本剤は減量された。発現から約 4 ヵ月後、血圧低値は軽快した。報告時、BNP 値高値は未回復であった。
18	7[redacted]歳 男性	血圧低下	3	合併症（[redacted]）	（『4.1.3.5「腎障害」に関連する副作用』の No.9 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21029733 [redacted]を合併する患者。 本剤開始 22 日前に心不全増悪により入院。本剤の投与開始 3 日目に、血圧低下が発現した。その 2 日後に、腎機能障害、高窒素血症、倦怠感、食欲減退、体重増加及び尿量減少を伴う慢性腎不全の急性増悪が発現し、本剤休薬となった。発現から約 2 ヵ月後に血圧低下及び慢性腎不全の急性増悪は軽快した。

表 4.1-2　低血圧に関連する重篤な副作用の症例概要（5/6）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
19	4[redacted]歳 女性	血圧低下	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23001165 本剤の投与開始後（時期不明）、頭痛（非重篤）及び血圧低下が発現し、本剤の投与中止となった。薬物治療等は行われなかった。報告時、血圧低下は未回復であった。
20	3[redacted]歳 女性	血圧低下	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23000300 本剤の投与開始後（時期不明）、血圧低下（80mmHgまで低下）が発現した。本剤を減量の上、経過観察となった。報告時、血圧低下は回復していた。
21	7[redacted]歳 男性	失神	51	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-14016981 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前の血圧は120/80mmHg、SpO_2は95%であった。本剤の投与開始1ヵ月半後に、失神（1回目エピソード）が発現した。[redacted]投与中止。発現から5日後に失神（1回目エピソード）は回復した。その約2ヵ月半後（本剤の投与125日目）に、失神（2回目のエピソード）が発現した。同日の臨床検査結果は心拍数67bpm、血圧122/76mmHg、SpO_2 92%であった。またチルト試験陽性であった。本剤の投与は継続された。[redacted]は投与中止。発現から7日後、失神（2回目のエピソード）は回復した。
		失神	125	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）	
22	—	失神	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18029179 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、失神及び血圧低下（非重篤）が発現した。報告時の転帰は不明であった。なお、[redacted]導入後に失神が発現したと報告されている。
23	—	失神	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用療法（[redacted]）	企業管理番号[redacted] 識別番号：AB-19109474 本剤の投与開始から約5ヵ月後に[redacted]が施行され、同月に失神が発現した。本剤は減量された。報告時、失神は回復していた。
24	8[redacted]歳 女性	失神	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20020284 本剤の投与開始後（時期不明）、失神が発現した。外科手術（BPA）が施行された。報告時、失神の転帰は不明であった。
25	8[redacted]歳 女性	失神	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23007080 本剤の投与開始後（時期不明）、4回失神を発現した。肺高血圧症治療としてBPAを受け、肺動脈圧は改善、本剤は漸減され最終的に離脱となった。報告時、失神は回復していた。

表 4.1-2　低血圧に関連する重篤な副作用の症例概要（6/6）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
26	8[redacted]歳 女性	意識消失	25	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.2「出血」に関連する副作用』の No.8 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15026704 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 25 日目に意識消失、頭部打撲及び外傷性くも膜下出血が発現。同日、意識消失は回復。本剤は減量の上、継続された。発現から 4 日後に頭部打撲及び外傷性くも膜下出血は回復した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「低血圧」は、いずれも本剤との因果関係は否定できないが、本剤以外の要因として、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）、併発事象（右室不全、胃腫瘤）、排尿による可能性も考えられる、又は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難な症例であった。転帰については、12 例中 9 例が回復又は軽快したと報告されている。

「血圧低下」は、いずれも本剤との因果関係は否定できないが、本剤以外の要因として、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）、併発事象（右室不全）による可能性も考えられる、又は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難な症例であった。転帰については、8 例中 6 例が回復又は軽快したと報告されている。

「失神」は、いずれも本剤との因果関係は否定できないが、本剤以外の要因として、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）、併用療法（[redacted]）による可能性も考えられた。転帰については、5 例中 3 例が回復したと報告されている。

「意識消失」は、本剤との因果関係は否定できないが、本剤以外の要因として、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び合併症（[redacted]）による可能性も考えられた。「意識消失」は発現日と同日に回復したと報告されている。

4.1.1.1.2　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）

再審査期間中に収集した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）に関連する重篤な副作用は「腹部不快感」1 例 1 件で未知の副作用であった。また転帰死亡と報告された副作用ではなかった。「上部消化管運動障害」は、本剤の電子添文の「その他の副作用」の項に「消化不良、胃・腹部痛、胃食道逆流、嚥下障害、胃炎、腹部膨満」等として記載されているが、重篤と報告されたため未知の副作用として評価した。

症例概要を表 4.1-3 に示す。

表 4.1-3　上部消化管運動障害に関連する重篤な副作用の症例概要

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで (日) ※	本剤以外 の要因	症例経過等
1	2[redacted]歳 男性	腹部不快感	782	併発事象（甲状腺炎、薬物性肝障害、血中カリウム減少）、併用薬（[redacted]）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.13 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18015409 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始翌日より[redacted]の投与開始。本剤の投与開始 17 日目に頭痛が発現し、19 日目に血圧低下が発現した（血圧値：100/34mmHg）。頭痛発現の 2 日前、血圧低下発現の 4 日前から、[redacted]の投与が開始されていた。血圧低下は発現から 7 日後に回復した。本剤の投与開始から約 2 年後、破壊性甲状腺炎及び薬物性肝障害が発現し、[redacted]の投与が開始された。その約 1 ヵ月後にカリウム低値が発現した。さらにその約 1 ヵ月後に、胃不快感が発現した。本剤の投与は継続された。報告時、胃不快感は軽快していた。破壊性甲状腺炎は発現から約 11 ヵ月半後に軽快、薬物性肝障害は発現から約 3 ヵ月後に回復、カリウム低値は発現から約 1 ヵ月後に回復した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「腹部不快感」は、本剤投与継続中に軽快しており、同時期に発現した併発事象（甲状腺炎、薬物性肝障害、血中カリウム減少）やその治療薬（[redacted]）等による可能性が考えられた。

4.1.1.1.3　肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者

PVOD を有する患者において本剤により誘発される可能性のある「肺水腫」又は「肺うっ血」に関連する重篤副作用は、再審査期間中に 17 例 17 件報告され、その内訳は「肺うっ血」11 件、「肺水腫」4 件、「肺静脈閉塞性疾患」及び「肺静脈閉塞」各 1 件であった。このうち、「肺静脈閉塞性疾患」の 1 件は、報告者により PVOD を合併する患者であったかもしれないと報告された症例であった。転帰死亡と報告された副作用ではなかった。残る 16 件は、いずれも PVOD を合併する患者ではなかった。

4.1.1.2　重要な潜在的リスク

本剤では重要な潜在的リスクとして、「重度の喀血・肺出血」、「薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）」及び「喫煙」を設定している。本リスクについて以下に詳述する。なお、安全性検討事項は表 4.1-4 のとおり定義した。

表 4.1-4　重要な潜在的リスク及びその定義

安全性検討事項	定義（MedDRA/J version 26.1）
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 がコードされた症例 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
喫煙	PT：タバコ使用者を合併症として有する患者

4.1.1.2.1　重度の喀血・肺出血

再審査期間中に収集した喀血・肺出血に関連する重篤な副作用は 18 例 18 件で、その内訳は「喀血」13 件、「肺出血」3 件及び「肺胞出血」2 件であった。転帰死亡と報告された副作用は「肺出血」1 例 1 件であった。転帰死亡の 1 件を除き、いずれも既知の副作用であった。

症例概要を表 4.1-5 に示す。

表 4.1-5　喀血・肺出血に関連する重篤な副作用の症例概要（1/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	5[redacted]歳 女性	喀血	13	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15010727 本剤の投与開始 13 日目に喀血が発現した。発現から 28 日後に喀血は回復した。
2	8[redacted]歳 男性	喀血	319	肺動脈治療手技	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19166398 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 10 ヵ月後、肺動脈治療手技を受け、同日に喀血が発現した。本剤の投与は継続された。発現から 5 日後に喀血は回復した。
3	7[redacted]歳 女性	喀血	274	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）、患者素因（複数回の血管拡張術）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17045416 [redacted]を合併する、複数回の血管拡張術の施行歴を有する患者。 本剤の投与開始から約 9 ヵ月後、喀血が発現した。発現から 22 日後に喀血は軽快した。報告時、本剤は継続されていた。
4	4[redacted]歳 男性	喀血	122	原疾患（先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18034540 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 4 ヵ月後に痰に血が混じる程度の血痰あり、その 3 日後にコップ一杯分の喀血が発現した。本剤は減量された。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸及びプレドニゾロンの投与を受けた。発現から 26 日後に、喀血は軽快した。
5	70 歳代 女性	喀血	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.6 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18513064 本剤の投与開始後（時期不明）、低血圧が発現した（収縮期血圧：77mmHg）。低血圧の発現から約 1 ヵ月半後に喀血及び呼吸障害が発現し、同日に本剤の投与は中止された。ドブタミン塩酸塩の投与、BPA 及び人工呼吸管理を受けた。本剤中止同日に低血圧は回復した。その約 1 ヵ月半後に喀血は回復した。

表 4.1-5　喀血・肺出血に関連する重篤な副作用の症例概要（2/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
6	6[redacted]歳 女性	喀血	17	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	（『4.1.3.3 「貧血」に関連する副作用』のNo.8と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19128260 [redacted]の既往を有し、[redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 17 日目に血痰が発現した。本剤の投与継続下で、発現から 2 日後に血痰は軽快した。その後、本剤の投与開始 26 日目に貧血進行が発現した（Hb：16.9g/dL から Hb：9.1g/dL に減少）。血液製剤類による治療を受け、発現から 3 日後に貧血進行は回復した（Hb：11.7g/dL）。
7	8[redacted]歳 女性	喀血	739	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）、併発事象（誤嚥性肺炎）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20045532 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年後に誤嚥性肺炎が発現し入院となった。その 3 日後（本剤の投与開始 739 日目）に喀血が発現した。クリンダマイシンリン酸エステル及び止血剤で治療された。また、薬物以外の治療として鼻腔口腔より血痰吸引を受けた。本剤は減量され、誤嚥性肺炎の発現から 21 日後、両事象は回復した。
8	4[redacted]歳 女性	喀血	103	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20057599 [redacted]及び[redacted]の既往を有する患者。 本剤の投与開始から約 3 ヵ月後及び本剤の投与終了から 11 日後に喀血により入院した。喀血の転帰は不明であった。
9	5[redacted]歳 男性	喀血	280	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21037705 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始約 3 ヵ月後より、[redacted]の投与開始。本剤の投与開始から約 9 ヵ月後、喀血が発現した。7 日後より入院し（入院期間約 1 ヵ月）、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与を受けた。本剤の投与は継続された。発現から 35 日後、喀血は軽快した。
10	4[redacted]歳 女性	喀血	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、患者素因（[redacted]の既往）	（「4.7.1 過量投与」の No.14 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21043923 [redacted]の既往を有する患者。 本剤を7.5mg/日で投与開始後（時期不明）、喀血が発現した。本剤の投与は中止され、外科手術(肺動脈絞扼術)が施行された。喀血の転帰は報告されていない。

表 4.1-5　喀血・肺出血に関連する重篤な副作用の症例概要（3/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
11	4[redacted]歳 男性	喀血	1080	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21084898 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年 11 ヵ月後、喀血が発現した。外科手術(血管塞栓術)が施行され、本剤の投与は継続された。発現から約 1 ヵ月半後に喀血は軽快した。
12	5[redacted]歳 女性	喀血	976	原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21091597 [redacted]の既往を有し、[redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年 8 ヵ月後、喀血が発現した。本剤の投与は継続された。発現から 31 日後、喀血は軽快した。
13	1[redacted]歳 男性	喀血	—	併発事象（特発性肺動脈性肺高血圧症の増悪）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号[redacted] 識別番号：AB-22003202 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、肺高血圧症（悪化）、甲状腺機能亢進症、倦怠感（非重篤）及び食欲減退（非重篤）が発現した。その 1 ヵ月後に、口腔咽頭痛及び咳嗽を伴う喀血、特発性肺動脈性肺高血圧症の増悪が発現した。患者は入院し、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物及びトラネキサム酸の投与を受けた。本剤の投与処置は不明であった。喀血、口腔咽頭痛、咳嗽及び特発性肺動脈性肺高血圧症の増悪は、発現から 7 日後に軽快した。
14	7[redacted]歳 男性	肺出血	451	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.3 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16013821 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 3 日目に低血圧が発現した。発現から 5 日後、低血圧は回復した。本剤の投与開始から約 1 年 3 ヵ月後、肺出血及び肺炎が発現した。フロセミド、セフトリアキソンナトリウム水和物、含糖酸化鉄、クエン酸第一鉄ナトリウム及び人全血液による治療を受けた。本剤の投与は継続され、肺出血は発現から 20 日後に回復し、肺炎は発現から約 7 ヵ月半後に回復した。
15	4[redacted]歳 男性	肺出血	—	併用薬（[redacted]）、併発事象（肺炎）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16030255 本剤の投与開始後（時期不明）、めまい及び発熱（いずれも非重篤）が発現。その翌日に肺炎が発現し、同日に軽快。肺炎の発現から 8 日後に肺出血が発現した。めまい、発熱、肺出血の転帰は報告されていない。

表 4.1-5　喀血・肺出血に関連する重篤な副作用の症例概要（4/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
16	6[redacted]歳 男性	肺出血	172	原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）	（「4.1.2.　転帰死亡の副作用」の No.20 と同一症例） 企業管理番号[redacted] 識別番号：AB-22064772 本剤の投与開始約 3 週間後より[redacted]の投与が開始され、約 2 ヵ月後より[redacted]、約 3 ヵ月後より[redacted]の投与が開始された。本剤の投与開始から約 6 ヵ月後、患者は肺出血を発現し、その 4 日後に肺出血により死亡した。本剤の投与開始約 2 ヵ月後より原疾患の持続的悪化が確認されている。
17	— 男性	肺胞出血	—	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16047322 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明、処方 3 日後）、肺胞出血が発現し入院となった。その後、本剤の投与は中止され、肺胞出血は回復した。
18	5[redacted]歳 女性	肺胞出血	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18024168 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、肺胞出血が発現した。その後、双極性障害の病勢悪化及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症の増悪が発現した。慢性血栓塞栓性肺高血圧症の増悪に対し、外科手術（BPA 及び挿管）が施行された。肺胞出血及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症の増悪の転帰は報告されていない。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「喀血」の 13 件のうち 12 件は、いずれも本剤との因果関係は否定できないと考えるが、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併発事象（誤嚥性肺炎、特発性肺動脈性肺高血圧症増悪）、併用薬（[redacted]等）や患者素因（[redacted]）による可能性が考えられた。残る 1 件（症例 No.2）は、肺動脈治療手技が施行された同日に発現していることから、治療手技による可能性が考えられた。転帰については、13 例中 11 例が回復又は軽快したと報告されている。

「肺出血」の 3 件は、いずれも本剤との因果関係は否定できないと考えるが、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）、併発事象（肺炎）による可能性が考えられた。転帰については、死亡の 1 例を除き 1 例が回復したと報告され、残る 1 例の転帰は報告されていない。

「肺胞出血」の 2 件は、いずれも本剤との因果関係は否定できないと考えるが、1 件（症例 No.17）は併用薬（[redacted]）による可能性、もう 1 件（症例 No.18）は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）による可能性も考えられた。転帰については、1 例は回復、もう 1 例は報告されていない。

4.1.1.2.2　薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）

再審査期間中に収集した CYP1A1 阻害薬との相互作用による重篤な副作用はなかった。

4.1.1.2.3　喫煙

再審査期間中に収集した副作用のうち、喫煙中の患者で報告された重篤な副作用は 3 例 4 件で、その内訳は「胃癌」2 件、「肝性脳症」及び「肺うっ血」各 1 件であった。転帰死亡と報告された症例は「肝性脳症」1 件であった。

症例概要を表 4.1-6 に示す。

表 4.1-6　喫煙患者で報告された重篤な副作用の症例概要

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	8[redacted]歳 男性	肝性脳症	39	合併症（[redacted]）	（「4.1.1.3.3 肝機能障害のある患者」の No.1、「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15003137 [redacted]を合併する喫煙患者。本剤投与前の Child-Pugh 分類：A 本剤の投与開始 39 日目、食欲不振及び意識レベルの低下を認め入院となった。アンモニア（NH3）165 μg/dL と高値。肝不全用アミノ酸製剤を開始し、一時的に症状改善。発現から 6 日後、NH3：500 μg/dL と高値。肝不全用アミノ酸製剤及びラクツロースを極量まで投与するも症状改善なし。発現から 8 日後、肝性脳症により死亡した。
2	6[redacted]歳 男性	胃癌	338	患者素因（加齢、喫煙）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17034515 [redacted]を合併する喫煙患者。 本剤の投与開始から約 11 ヵ月後、早期胃がんが発現した。発現から 20 日後、早期胃がん（1 回目エピソード）は軽快した。その約 8 ヵ月半後、早期胃がん 内視鏡治療目的（2 回目エピソード）となった。本剤の投与は継続された。発現から 20 日後に早期胃がん（2 回目エピソード）は軽快した。
		胃癌	603		
3	5[redacted]歳 男性	肺うっ血	305	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、患者素因（喫煙）	（「4.1.3.4 肺うっ血」の No.9 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20053158 [redacted]を合併する喫煙患者。 本剤の投与開始から約 10 ヵ月後、肺うっ血が発現し、本剤は減量された。発現から 15 日後、肺うっ血は軽快した。

―：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「肝性脳症」1 件は、合併症（[redacted]）による可能性が考えられた。「胃癌」2 件は同一症例に発現した（症例 No.2）。本剤の投与開始から 1 年以内に発現していることから、患者素因（加齢、喫煙）による可能性が考えられた。「肺うっ血」1 件は、原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）及び患者素因（喫煙）による可能性も考えられた。

4.1.1.3　重要な不足情報

本剤では重要な不足情報として「長期投与」、「投与前の収縮期血圧が 95mmHg 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）」及び「小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症）」を設定している。これらについて以下に詳述する。なお、それぞれの安全性検討事項は表 4.1-7 のとおり定義した。

表 4.1-7　重要な不足情報及びその定義

安全性検討事項	定義（MedDRA/J version 26.1）
長期投与	本剤を 2 年以上投与した患者の安全性
投与前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者	ベースラインの収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者
肝機能障害のある患者	Standardised MedDRA Queries（SMQ）：肝障害（広域及び狭域）を既往歴又は合併症として有する患者
腎機能障害のある患者	SMQ：急性腎不全（広域及び狭域）及び／又は SMQ：慢性腎臓病（広域及び狭域）を既往歴又は合併症として有する患者
併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）	本剤とクラリスロマイシン、エリスロマイシン、エルロチニブ、ゲフィチニブ、シクロスポリン、リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバガビル含有製剤、ダルナビル含有製剤及び／又はホスアンプレナビルを併用する症例で、有害事象として以下の PT がコードされた症例 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
小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症）	18 歳未満の患者

4.1.1.3.1　長期投与

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、本剤が 2 年以上投与されていたことが確認できたのは、16 例 22 件であった。その内訳は「喀血」3 件、「低血圧」2 件、「肺の悪性新生物」、「肺動脈性肺高血圧症」、「腹部不快感」、「薬物性肝障害」、「嚢胞」、「血中カリウム減少」、「挫傷」、「血腫」、「血圧低下」、「右室不全」、「鼻出血」、「失血性貧血」、「心房粗動」、「肺高血圧症」、「間質性肺疾患」、「血小板減少症」、「貧血」各 1 件であった。このうち、本剤が 5 年以上投与されていた症例はなかった。

転帰死亡と報告された副作用は 2 例 2 件で、その内訳は「肺の悪性新生物」及び「肺動脈性肺高血圧症」各 1 件であった。

転帰死亡と報告された副作用の症例概要を表 4.1-8 に示す。

表 4.1-8　長期投与における転帰死亡と報告された副作用の症例概要

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで (日) ※	投与開始から死亡まで (日)※	本剤以外の要因	症例経過等
1	8[redacted]歳 女性	肺の悪性新生物	―	1089	―	(「4.1.2 転帰死亡の副作用」のNo.9と同一症例) 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17057902 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約2年後、肺がんが発現した。発現から約 11 ヵ月後に肺がんにより死亡した。
2	7[redacted]歳 男性	肺動脈性肺高血圧症	882	882	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の悪化	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22050999 本剤の投与開始から約 2 年 5 ヵ月後（本剤最終投与の翌日）に、肺動脈性肺高血圧症の悪化により死亡した。

―：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「肺の悪性新生物」1 件は、詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。「肺動脈性肺高血圧症」1 件は、原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。

この他の症例における「腹部不快感」、「薬物性肝障害」、「嚢胞」及び「血中カリウム減少」各 1 件は同一症例に発現した。「腹部不快感」は、同時期に発現した併発事象（甲状腺炎、薬物性肝障害、血中カリウム減少）やその治療薬（プレドニゾロン）による可能性が考えられた。「薬物性肝障害」は、併用薬（セレキシパグ）による可能性も考えられた。「嚢胞」及び「血中カリウム減少」は詳細情報が不足しているが、本剤継続中に回復していることを考慮すると、本剤以外の要因の関与が考えられた。「挫傷」及び「血腫」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも転倒による偶発事象と考えられた。「血圧低下」及び「右室不全」各 1 件は同一症例に発現した。「血圧低下」は併発事象（右室不全）、併用薬（セレキシパグ、マシテンタン、トレプロスチニル）による可能性も考えられた。「右室不全」は原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「鼻出血」及び「失血性貧血」各 1 件は同一症例に発現した。「鼻出血」は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。「失血性貧血」は併発事象（鼻出血）による可能性が考えられた。「喀血」3 件のうち 1 件は、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用薬（ワルファリンカリウム）及び併発事象（誤嚥性肺炎）、別の 1 件は合併症（血小板減少症）、残る 1 件は原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）による可能性も考えられた。「低血圧」2 件のうち 1 件は、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び併用薬（フロセミド）、残る 1 件は合併症（敗血症）及び併用薬（トレプロスチニル、フロセミド、マシテンタン）による可能性も考えられた。「心房粗動」1 件は患者素因（高齢）及び原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）による可能性が考えられた。「肺高血圧症」1 件は患者の服薬コンプライアンス不良に伴う原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の進行と考えられた。「間質性肺疾患」1 件は合併症（肺障害、胸部 X 線にて両肺網状影あり）による可能性が考えられた。「血小板減少症」1 件は併用薬（フェブキソスタット、エゼチミブ）による可能性が考えられた。「貧血」1 件は、合併症（慢性腎臓病、貧血）による可能性が考えられた。

4.1.1.3.2　投与前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、合併症として低血圧又は血圧低下を有する患者への投与が確認できた副作用はなかった。しかしながら、合併症としての記載はないものの本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満であったことが確認できた重篤副作用症例が 3 例あった。

その内訳は「肺高血圧症」、「低血圧」及び「血圧低下」各 1 件であり、いずれも転帰死亡と報告された症例ではなかった。

「肺高血圧症」1 件は、原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「低血圧」1 件は、合併症（敗血症）や併用薬（トレプロスチニル、フロセミド、マシテンタン）による可能性も考えられ、本剤中止後に回復したと報告されている。「血圧低下」1 件は、合併症（心不全）や併用薬（マシテンタン、セレキシパグ、トレプロスチニル）による可能性も考えられ、本剤減量後に軽快したと報告されている。

4.1.1.3.3　肝機能障害のある患者

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、肝機能障害患者への投与が確認できた副作用は 15 例 24 件であった。その内訳は「肺うっ血」、「低血圧」、「肺高血圧症」、「心房細動」、及び「出血性十二指腸潰瘍」各 2 件、「急性腎障害」、「肺動脈性肺高血圧症」、「呼吸不全」、「挫傷」、「誤嚥性肺炎」、「出血性胃潰瘍」、「血腫」、「溶血性貧血」、「肺出血」、「肝性脳症」、「肺動脈楔入圧上昇」、「間質性肺疾患」、「腎機能障害」及び「心不全」各 1 件であった。

転帰死亡と報告された副作用は 2 例 3 件で、その内訳は「肝性脳症」、「肺動脈性肺高血圧症」及び「誤嚥性肺炎」各 1 件であった。

転帰死亡と報告された副作用の症例概要を表 4.1-9 に示す。

表 4.1-9　肝機能障害患者における転帰死亡と報告された副作用の症例概要（1/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	投与開始から死亡まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	8[redacted]歳 男性	肝性脳症	39	47	合併症（[redacted]）	（「4.1.1.2.3　喫煙」の No.1、「4.1.2　転帰死亡の副作用」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15003137 [redacted]を合併する喫煙患者。本剤投与前の Child-Pugh 分類：A 本剤の投与開始 39 日目、食欲不振及び意識レベルの低下を認め入院となった。NH3:165μg/dL と高値。肝不全用アミノ酸製剤を開始し、一時的に症状改善。発現から 6 日後、NH3：500μg/dL と高値。肝不全用アミノ酸製剤及びラクツロースを極量まで投与するも症状改善なし。発現から 8 日後、肝性脳症により死亡した。
2	60 歳代 女性	肺動脈性肺高血圧症	—	137	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の悪化	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.8 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19165759 [redacted]を合併する患者。

表 4.1-9　肝機能障害患者における転帰死亡と報告された副作用の症例概要（2/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで （日）※	投与開始から死亡まで （日）※	本剤以外の要因	症例経過等
		誤嚥性肺炎	―	137	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、患者素因（高齢）	本剤の投与開始後（時期不明）、誤嚥性肺炎が発現し、誤嚥性肺炎による病態悪化が認められた。本剤の投与開始から約４ヵ月後に、心不全が発現し、同日に心不全及び誤嚥性肺炎による病態悪化（肺動脈性肺高血圧症の悪化）により死亡した。

―：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「肝性脳症」1 件は、合併症（[redacted]）による可能性が考えられた。「肺動脈性肺高血圧症」及び「誤嚥性肺炎」各 1 件は同一症例（症例 No.2）に発現した。「肺動脈性肺高血圧症」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「誤嚥性肺炎」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）及び患者素因（高齢）による可能性が考えられた。

この他の症例における「出血性十二指腸潰瘍」、「出血性胃潰瘍」、「心房細動」及び「肺高血圧症」各 1 件は同一症例に発現した。「出血性十二指腸潰瘍」及び「出血性胃潰瘍」は併用薬（ワルファリンカリウム）、「心房細動」及び「肺高血圧症」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）による可能性が考えられた。「低血圧」及び「肺出血」各 1 件は同一症例に発現した。低血圧は併用薬（オルメサルタン　メドキソミル、フロセミド、マシテンタン）、「肺出血」は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）による可能性も考えられた。「出血性十二指腸潰瘍」、「心房細動」及び「肺高血圧症」各 1 件は同一症例に発現した。「出血性十二指腸潰瘍」は併用療法（抗凝固療法）、「心房細動」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）による可能性が考えられ、「肺高血圧症」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「挫傷」及び「血腫」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも転倒による偶発事象と考えられた。「肺動脈楔入圧上昇」及び「呼吸不全」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも原疾患（シェーグレン症候群を伴う肺動脈性肺高血圧症）による可能性が考えられた。「呼吸不全」については、合併症（間質性肺疾患）による可能性も考えられた。「肺うっ血」2 件のうち 1 件は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（強皮症）、もう 1 件は原疾患（各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（気腫合併肺線維症）及び患者素因（喫煙）による可能性も考えられた。「溶血性貧血」1 件は併用薬（エドキサバントシル酸塩水和物）による可能性が考えられた。「間質性肺疾患」1 件は合併症（間質性肺炎、強皮症）による可能性が考えられた。「心不全」1 件は原疾患（混合性結合組織病を伴う肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（慢性心不全）による可能性が考えられた。「低血圧」1 件は合併症（敗血症）及び併用薬（トレプロスチニル、フロセミド、マシテンタン）による可能性も考えられた。「腎機能障害」1 件は、合併症（腎機能障害、食道癌）による可能性が考えられた。「急性腎障害」の 1 件は合併症（血中クレアチニン増加、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、心不全）による可能性が考えられた。

4.1.1.3.4　腎機能障害のある患者

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、腎機能障害患者への投与が確認できた副作用は 44 例 71 件であった。その内訳は「肺うっ血」及び「貧血」各 6 件、「低血圧」4 件、「呼吸不全」、「肺高血圧症」、「喀血」、「下痢」及び「心不全」各 3 件、「失神」、「胃癌」、「鼻出血」、「急性腎障害」、「血圧低下」及び「腎機能障害」各 2 件、「急性心不全」、「死亡」、「心肺停止」、「換気血流不均等」、「感染」、「腸閉塞」、「頭痛」、「意識消失」、「挫傷」、「くも膜下出血」、「肺出血」、「肺水腫」、「右室不全」、「肺静脈閉塞」、「ショック」、「失血性貧血」、「胃腸出血」、「転移」、「癌性リンパ管症」、「全身健康状態悪化」、「肺動脈楔入圧上昇」、「肺動脈性肺高血圧症」、「腹部膨満」、「全身性浮腫」、「うっ血性心不全」、「肺炎」、「浮動性めまい」及び「慢性腎臓病」各 1 件であった。

転帰死亡と報告された副作用は 4 例 4 件で、その内訳は「急性心不全」、「肺高血圧症」、「死亡」及び「心肺停止」各 1 件であった。

転帰死亡と報告された副作用の症例概要を表 4.1-10 に示す。

表 4.1-10　腎機能障害患者における転帰死亡と報告された副作用の症例概要（1/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	投与開始から死亡まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	5[redacted]歳 男性	急性心不全	54	54	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の進行、合併症（[redacted]）の増悪	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」のNo.2と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15009663 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始前、右心不全を中心とした両心不全を伴うようになり、入院加療していたが、全身状態は非常に悪い状況であった。本剤の投与開始後、心不全症状の改善が乏しく、また精神症状が不安定となり再入院したが、自主退院した。本剤の投与開始から約 1 ヵ月半後、錯乱状態となり病院に搬送された。到着時には状態安定するも、腎機能障害及び PT-INR の延長（[redacted]内服中）が見られた。同日に帰宅した。翌日（本剤の投与開始 54 日目）、自宅で心肺停止となった。原疾患の進行に伴う心不全により生命維持が困難な状態であり、以前より急変時に蘇生術はしない方針としていたため、急性心不全により、病院搬送後に死亡が確認された。慢性心不全の急性増悪を来した結果、錯乱状態といった精神症状が出現したと推測された。
2	7[redacted]歳 女性	肺高血圧症	—	676	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の増悪	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17012975 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、肺高血圧症の増悪が発現した。本剤の投与開始から約 22 ヵ月後に肺高血圧症増悪により死亡した。
3	8[redacted]歳 男性	死亡	—	—	—	企業管理番号[redacted] 識別番号：2-17063258 [redacted]の既往を有し、[redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、死亡した（詳細情報の提供なし）。

表 4.1-10　腎機能障害患者における転帰死亡と報告された副作用の症例概要（2/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	投与開始から死亡まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
4	8[redacted]歳 男性	心肺停止	32	32	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22063776 [redacted]を合併する患者。 [redacted]を併用していた。本剤の投与開始から 13 日後より[redacted]の投与が開始された。本剤の投与開始 32 日目（最終投与翌日）に心肺停止により死亡した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「急性心不全」1 件は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の自然進行及び合併症（[redacted]）の悪化と考えられた。「肺高血圧症」1 件は原疾患（肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「死亡」1 件は死亡に至る経過や死因等の詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。「心肺停止」1 件は報告医が本剤以外の要因として挙げた原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（[redacted]）による可能性も考えられるものの、死亡に至る経緯や死因等の詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

この他の症例における「失神」2 件は同一症例に発現した。いずれも原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び併用薬（バルサルタン又はベラプラストナトリウム）による可能性も考えられた。「呼吸不全」及び「換気血流不均等」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び合併症（心不全）による可能性が考えられた。「肺高血圧症」、「感染」及び「貧血」各 1 件は同一症例に発現した。「肺高血圧症」は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「感染」は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。「貧血」は合併症（メレナ、貧血）による可能性が考えられた。「腸閉塞」1 件は合併症（便秘）による可能性が考えられた。「頭痛」1 件は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び併発事象（急性呼吸不全）による可能性も考えられた。「喀血」3 件のうち 1 件は治療手技（肺動脈治療手技）による可能性が考えられた。別の 1 件は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併用薬（ワルファリンカリウム）及び併発事象（誤嚥性肺炎）による可能性も考えられた。残る 1 件は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（肺腺癌）及び併用薬（ペメトレキセドナトリウム水和物）による可能性も考えられた。「意識消失」、「挫傷」及び「くも膜下出血」各 1 件は同一症例に発現した。「意識消失」は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び合併症（右室不全）による可能性も考えられた。「挫傷」は併発事象（意識消失）による偶発事象と考えられた。「くも膜下出血」は併発事象（挫傷）に伴う偶発事象と考えられ、併用薬（ワルファリンカリウム）による可能性も考えられた。「胃癌」2 件は同一症例に発現した。いずれも患者素因（高齢、喫煙）による可能性が考えられた。「肺うっ血」、「呼吸不全」及び「心不全」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも原疾患（気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症）及び合併症（慢性心不全、狭心症、高血圧）による可能性が考えられた。「鼻出血」及び「貧血」各 1 件は同一症例に発現した。「鼻出血」は合併症（血小板減少症）、貧血は合併症（貧血）による可能性が考えられた。「低血圧」及び「肺出血」各 1 件は同一症例に発現した。「低血圧」は併用薬（オルメサルタン　メドキソミル、フロセミド、マシテンタン）、「肺出血」は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）による可能性も考えられた。「心不全」及び「肺水腫」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（心筋虚血、強皮症）及び併用薬（マシテンタン）による可能性が考えられた。「低血圧」及び「貧血」各 1 件は同一症例に発現した。「低血圧」は併用薬（マシテンタン、フロセミド、エポプロステノール

ナトリウム）による可能性も考えられ、「貧血」は併用薬（マシテンタン）による可能性が考えられた。「血圧低下」及び「右室不全」各 1 件は同一症例に発現した。「血圧低下」は併発事象（右室不全）、併用薬（セレキシパグ、マシテンタン、トレプロスチニル）による可能性も考えられ、「右室不全」は原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「下痢」、「貧血」、「肺うっ血」及び「肺静脈閉塞」各 1 件は同一症例に発現した。「下痢」及び「貧血」は、いずれも合併症（強皮症）及び併用薬（アンブリセンタン、セレキシパグ）による可能性が考えられた。「肺うっ血」及び「肺静脈閉塞」はいずれも合併症（強皮症）による可能性が考えられ、「肺うっ血」1 件は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）による可能性も考えられた。「低血圧」及び「ショック」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも合併症（全身性強皮症、重度心不全、腎機能低下）による可能性が考えられ、「低血圧」は併用薬（マシテンタン、トレプロスチニル）による可能性も考えられた。「鼻出血」及び「失血性貧血」各 1 件は同一症例に発現した。「鼻出血」は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。「失血性貧血」は併発事象（鼻出血）による可能性が考えられた。「胃腸出血」、「転移」、「癌性リンパ管症」及び「全身健康状態悪化」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも併発事象（胃癌第 4 期）による可能性が考えられた。「肺動脈楔入圧上昇」及び「呼吸不全」各 1 件は同一症例に発現した。いずれも原疾患（シェーグレン症候群を伴う肺動脈性肺高血圧症）による可能性が考えられた。「呼吸不全」については、合併症（間質性肺疾患）による可能性も考えられた。「急性腎障害」及び「血圧低下」各 1 件は同一症例に発現した。「急性腎障害」は合併症（慢性心不全、慢性腎臓病、糖尿病）による可能性が考えられ、「血圧低下」は合併症（慢性心不全）による可能性も考えられた。「肺動脈性肺高血圧症」、「下痢」、「腹部膨満」及び「全身性浮腫」各 1 件は同一症例に発現した。「肺動脈性肺高血圧症」及び「全身性浮腫」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「下痢」及び「腹部膨満」は合併症（腸炎）による可能性が考えられた。「肺うっ血」4 件のうち 1 件は原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）及び合併症（心筋梗塞、僧帽弁閉鎖不全症）、1 件は原疾患（強皮症とシェーグレン症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（心筋症）、別の 1 件は原疾患（各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（気腫合併肺線維症）及び患者素因（喫煙）、残る 1 件は原疾患（強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（慢性心不全）による可能性も考えられた。「腎機能障害」2 件のうち 1 件は合併症（腎機能障害）の悪化、もう 1 件は合併症（腎機能障害、食道癌）による可能性が考えられた。貧血 2 件のうち 1 件は合併症（シェーグレン症候群）もう 1 件は合併症（慢性腎臓病、貧血）による可能性が考えられた。「うっ血性心不全」1 件は原疾患（強皮症及びシェーグレン症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（慢性心不全）による可能性が考えられた。「下痢」1 件は偶発事象（ノロウイルス感染）による可能性が考えられた。「急性腎障害」1 件は合併症（血中クレアチニン増加、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、心不全）による可能性が考えられた。「心不全」１件は、原疾患（混合性結合組織病を伴う肺動脈性肺高血圧症）及び合併症（慢性心不全）による可能性が考えられた。「低血圧」1 件は合併症（敗血症）及び併用薬（トレプロスチニル、フロセミド、マシテンタン）による可能性も考えられた。「肺炎」1 件は合併症（慢性気管支炎）や患者素因（高齢）による可能性が考えられた。「肺高血圧症」1 件は原疾患（肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「浮動性めまい」1 件は合併症（頭位性回転性めまい）による可能性も考えられた。「慢性腎臓病」1 件は合併症（慢性腎臓病、２型糖尿病、慢性心不全、高血圧）及び患者素因（高齢）による可能性が考えられた。

4.1.1.3.5　併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）

再審査期間中に収集した CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬又は P-gp/BCRP 阻害薬との相互作用による重篤な副作用はなかった。

4.1.1.3.6　小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症）

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、小児への投与が確認された副作用は 4 例 4 件であった。その内訳は、「肺高血圧症」（14 歳）、「てんかん」（8 歳）、「肺動脈性肺高血圧症」（15 歳）及び「血小板減少症」（13 歳）各 1 件であった。転帰死亡と報告された症例はなかった。

「肺高血圧症」及び「肺動脈性肺高血圧症」各 1 件は、いずれも原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。「てんかん」1 件は、患者背景などの詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価する事は困難であった。「血小板減少症」1 件は、併用薬（エポプロステノールナトリウム）による可能性が考えられた。これら 4 例のうち 3 例は、肺動脈性肺高血圧症に対し投与されたと報告された。残る 1 例の本剤投与理由は不明であった。

4.1.2　転帰死亡の副作用

再審査期間中に収集した転帰死亡の副作用は 44 例 53 件であった（表 4.1-11）。その内訳は、「死亡」17 件、「肺高血圧症」及び「肺動脈性肺高血圧症」各 4 件、「心不全」3 件、「肝性脳症」、「急性心不全」、「低血圧」、「間質性肺疾患」、「循環虚脱」、「呼吸不全」、「慢性閉塞性肺疾患」、「頭痛」、「ほてり」、「誤嚥性肺炎」、「肺の悪性新生物」、「血栓性微小血管症」、「肺新生物」、「随伴疾患進行」、「尿路感染」、「呼吸障害」、「右室不全」、「肺炎」、「呼吸停止」、「体調不良」、「悪性新生物進行」、「肺出血」、「突然死」、「心停止」及び「心肺停止」各 1 件であった。

「死亡」17 件、「突然死」、「心停止」及び「心肺停止」各 1 件は、死因を含め詳細な情報が得られておらず、本剤との因果関係を評価することは困難であった。「肺動脈性肺高血圧症」及び「肺高血圧症」各 4 件については、原疾患の自然進行と考えられた。これら以外の転帰死亡の副作用 20 例 25 件について、症例概要を表 4.1-12 に示す。

表 4.1-11　転帰死亡と報告された副作用一覧

副作用等の種類（SOC/PT）	件数
感染症および寄生虫症	3
肺炎	1
誤嚥性肺炎	1
尿路感染	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3
悪性新生物進行	1
肺の悪性新生物	1
肺新生物	1
血液およびリンパ系障害	1
血栓性微小血管症	1
神経系障害	2
頭痛	1
肝性脳症	1
心臓障害	7
心不全	3
心停止	1
急性心不全	1
心肺停止	1
右室不全	1
血管障害	3
循環虚脱	1
低血圧	1
ほてり	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14
肺高血圧症	4
肺動脈性肺高血圧症	4
慢性閉塞性肺疾患	1
間質性肺疾患	1
肺出血	1
呼吸停止	1
呼吸障害	1
呼吸不全	1
一般・全身障害および投与部位の状態	20
死亡	17
突然死	1
随伴疾患進行	1
体調不良	1

表 4.1-12　転帰死亡の副作用の症例概要（1/5）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始 から発現 まで （日）※	投与開始から死亡まで （日）※	本剤以外 の要因	症例経過等
1	8[redacted]歳 男性	肝性脳症	39	47	合併症（[redacted]）	（「4.1.1.2.3　喫煙」の No.1、「4.1.1.3.3 肝機能障害のある患者」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15003137 [redacted]を合併する喫煙患者。本剤投与前の Child-Pugh 分類：A 本剤の投与開始 39 日目、食欲不振及び意識レベルの低下を認め入院となった。NH3:165μg/dL と高値。肝不全用アミノ酸製剤を開始し、一時的に症状改善。発現から 6 日後、NH3：500μg/dL と高値。肝不全用アミノ酸製剤及びラクツロースを極量まで投与するも症状改善なし。発現から 8 日後、肝性脳症により死亡した。
2	5[redacted]歳 男性	急性心不全	54	54	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の進行、合併症（[redacted]）の増悪	（「4.1.1.3.4　腎機能障害のある患者」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15009663 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始前、右心不全を中心とした両心不全を伴うようになり、入院加療していたが、全身状態は非常に悪い状況であった。本剤の投与開始後、心不全症状の改善が乏しく、また精神症状が不安定となり再入院したが、自主退院した。本剤の投与開始から約 1 ヵ月半後、錯乱状態となり病院に搬送された。到着時には状態安定するも、腎機能障害及び PT-INR の延長（[redacted]内服中）が見られた。同日に帰宅した。翌日（本剤の投与開始 54 日目）、自宅で心肺停止となった。原疾患の進行に伴う心不全により生命維持が困難な状態であり、以前より急変時に蘇生術はしない方針としていたため、急性心不全により、病院搬送後に死亡が確認された。慢性心不全の急性増悪を来した結果、錯乱状態といった精神症状が出現したと推測された。

表 4.1-12　転帰死亡の副作用の症例概要（2/5）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始 から発現 まで （日）※	投与開始から死亡まで （日）※	本剤以外 の要因	症例経過等
3	7[redacted]歳 女性	低血圧	8	11	併用薬（[redacted]）	（「4.1.1.1.1　低血圧」の No.2 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15013390 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 8 日目、併用被疑薬として報告された[redacted]投与開始 5 日目に低血圧が発現し、本剤及び[redacted]の投与中止となった。発現から 3 日後、低血圧により死亡した。本剤投与開始前日の血圧は、97/66mmHg、低血圧発現前日の血圧は、74/50mmHg と報告されている。
4	7[redacted]歳 女性	間質性肺疾患	52	100	合併症（[redacted]）の悪化、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16016853 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 6 日後より[redacted]の投与開始。本剤の投与開始から約 1 ヵ月半後、発熱及び呼吸苦を伴い間質性肺炎の悪化で入院となった。発現から 11 日後よりステロイド療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）開始したが、呼吸状態悪化のため、非侵襲的陽圧換気（NPPV）管理開始となった。その 7 日後に、改善が認められたため、NPPV 管理終了を終了した。その 1 ヵ月後に再度間質性肺炎が悪化し NPPV 管理を開始するも患者が拒絶し中止となった。本剤及び[redacted]は漸減の上、投与中止された。発現から 48 日後、間質性肺炎の悪化により死亡した。
5	7[redacted]歳 女性	循環虚脱	185	185	服薬コンプライアンス不良による原疾患（肺高血圧症）及び合併症（[redacted]）の悪化	（『4.1.3.7 「呼吸困難」に関連する副作用』の No.3 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16058970 [redacted]を合併する患者。 本剤の服薬コンプライアンス、アドヒアランスが不良の患者。本剤の投与開始から約 6 ヵ月後の外来時に、休薬及び拒薬により心不全が増悪していた。本剤の投与開始から 185 日目及び本剤自己中断後（期間不明）に呼吸不全及び循環不全（虚脱状態）となり、救急搬送された。心配停止状態であり、気管挿管、心臓マッサージ及び心肺蘇生法を行うも、呼吸不全及び循環不全発現から約 30 分後に死亡が確認された。
		呼吸不全	185	185		

表 4.1-12　転帰死亡の副作用の症例概要（3/5）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始 から発現 まで （日）※	投与開始か ら死亡まで （日）※	本剤以外 の要因	症例経過等
6	7[redacted]歳 男性	慢性閉塞性 肺疾患	16	24	合併症（[redacted]）の悪化、併発事象（肺炎）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17026873 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 16 日目に慢性閉塞性肺疾患の悪化が発現し、その翌日に肺炎も発現した。本剤の投与は継続された。慢性閉塞性肺疾患の悪化発現から 8 日後、慢性閉塞性肺疾患の悪化及び肺炎により死亡した。
7	6[redacted]歳 男性	頭痛	—	—	原疾患（遺伝性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18030099 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、頭痛及びほてりにより死亡した。
		ほてり	—	—		
8	60 歳 代 女性	誤嚥性肺炎	—	137	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、患者素因（高齢）	（「4.1.1.3.3　肝機能障害のある患者」の No.2 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19165759 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、誤嚥性肺炎が発現し、誤嚥性肺炎による病態悪化が認められた。本剤の投与開始から約 4 ヵ月後に、心不全が発現し、同日に心不全及び誤嚥性肺炎による病態悪化（肺動脈性肺高血圧症の悪化）により死亡した。
9	8[redacted]歳 女性	肺の悪性新 生物	—	1089	—	（「4.1.1.3.1　長期投与」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17057902 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年後、肺がんが発現した。発現から約 11 ヵ月後に肺がんにより死亡した。

表 4.1-12　転帰死亡の副作用の症例概要（4/5）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで （日）※	投与開始から死亡まで （日）※	本剤以外の要因	症例経過等
10	6[redacted]歳 女性	血栓性微小血管症	—	—	既往症[redacted]の既往	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18014950 [redacted]の既往を有する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、血栓性微小血管症、随伴疾患進行、肺新生物及び悪心（非重篤）を発現。その後（時期不明）、血栓性微小血管症、随伴疾患進行及び肺新生物により死亡した。
		肺新生物	—	—		
		随伴疾患進行	—	—		
11	80 歳代 男性	尿路感染	—	—	偶発事象	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18021292 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全の悪化及び尿路感染症により死亡した。
12	— 女性	心不全	—	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の悪化、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.1 「心不全」に関連する副作用』の No.6 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18524280 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 1 ヵ月後、肺動脈性肺高血圧症（PAH）及び RA-PAH と[redacted]に伴う心不全が悪化し、PAH 及び RA-PAH と[redacted]に伴う心不全の悪化により死亡した。
13	7[redacted]歳 女性	心不全	27	50	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の悪化	（『4.1.3.1 「心不全」に関連する副作用』の No.7 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] [redacted]の既往を有する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、原疾患の悪化が認められた。本剤の投与開始 27 日目に呼吸困難を伴う心不全が発現し、その 23 日後に呼吸状態悪化が発現した。同日、心不全、原疾患悪化及び呼吸状態悪化により死亡した。
		呼吸障害	50	50		
14	5[redacted]歳 女性	右室不全	—	—	—	（『4.1.3.1 「心不全」に関連する副作用』の No.16 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20002119 本剤の投与開始後（時期不明）、右心不全により死亡した（詳細情報の提供なし）。
15	7[redacted]歳 女性	肺炎	—	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20028588 本剤の投与開始後（時期不明）、肺炎により死亡した（詳細情報の提供なし）。

表 4.1-12　転帰死亡の副作用の症例概要（5/5）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始 から発現 まで （日）※	投与開始から死亡まで （日）※	本剤以外 の要因	症例経過等
16	7[redacted]歳 男性	心不全	—	—	—	（『4.1.3.1 「心不全」に関連する副作用』の No.11 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21022076 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全により死亡した（詳細情報の提供なし）。
17	6[redacted]歳 男性	呼吸停止	—	45	原疾患（肺腫瘍血栓性微小血管症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22025635 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 44 日目に呼吸困難、SpO_2 低下、低酸素症、落ち着きのなさ、頻脈、頻呼吸、意識変容状態、ショック及び口呼吸を伴う肺高血圧症の悪化が発現した。同日に入院し、ドブタミン塩酸塩及び安静、塩分制限を受けた。その翌日に、肺高血圧症増悪、肺腫瘍血栓性微小血管症、盲腸癌第４期、呼吸停止及び心停止により死亡した。剖検は、未実施であった。
18	7[redacted]歳 女性	体調不良	—	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、併発事象（腸閉塞）、患者素因（高齢）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21066075 本剤の投与開始約１年５ヵ月後に体調不良及び腸閉塞が発現し入院。その 2 日後に死亡した。
19	8[redacted]歳 男性	悪性新生物 進行	—	914	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23020022 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約1年11ヵ月後、肺癌（疑い）が発現した。その後、癌の増大が発現し、本剤の投与開始から約 2 年 6 ヵ月後に肺癌により死亡した。
20	6[redacted]歳 男性	肺出血	172	176	原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）の悪化	（「4.1.1.2.1 重度の喀血・肺出血」の No.16 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22064772 本剤の投与開始約３週間後より[redacted]の投与が開始され、約 2 ヵ月後より[redacted]、約３ヵ月後より[redacted]の投与が開始された。本剤の投与開始から約６ヵ月後、患者は肺出血を発現し、その４日後に肺出血により死亡した。本剤の投与開始約２ヵ月後より原疾患の持続的悪化が確認されている。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因〔原疾患、合併症、併用薬、併発事象、既往症の再発、服薬コンプライアンス不良、偶発事象、患者素因（高齢）〕による可能性が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難な症例であった。

4.1.3　未知・重篤な副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用は 241 例 350 件であった（別紙様式 9）。主な副作用（10 件以上）は、「肺高血圧症」及び「低血圧」に関連する副作用各 27 件、「心不全」に関連する副作用 23 件、「死亡」17 件、「肺動脈性肺高血圧症」14 件、「出血」に関連する副作用 13 件、「肺うっ血」、「貧血」に関連する副作用及び「腎障害」に関連する副作用各 11 件、「低酸素症」及び「呼吸困難」に関連する副作用各 10 件であった。未知・重篤な副作用のうち、特記すべき副作用について以下に詳述する。

4.1.3.1　「心不全」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「心不全」に関連する副作用を 23 例 23 件収集した。その内訳は、「心不全」13 件、「右室不全」5 件、「高拍出性心不全」2 件、「左室不全」、「慢性心不全」及び「うっ血性心不全」各 1 件であった。転帰死亡の副作用は「心不全」3 例 3 件、「右室不全」1 例 1 件であった。

「心不全」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-13 に示す。

表 4.1-13　「心不全」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	6[redacted]歳 男性	心不全	155	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号[redacted] 識別番号：AB-17001821 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 5 ヵ月後、心不全が発現。2014 年 12 月 12 日、患者は心不全（重篤性：医学的に重大なもの）を発現。本剤の投与は継続された。心不全の転帰は報告されていない。
2	6[redacted]歳 男性	心不全	22	原疾患（気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（「4.1.3.4 肺うっ血」の No.1、「4.1.3.7 呼吸困難」に関連する副作用の No.2 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16002869 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 22 日目に、肺うっ血、I 型呼吸不全、心不全増悪が発現。肺うっ血及び心不全増悪に対し、フロセミド注射 20mg/日投与、hANP14μg/時投与開始。I 型呼吸不全に対し、酸素投与開始及び安静保持。翌日より、肺うっ血及び心不全増悪に対し、フロセミド経口 20mg/日の投与開始。発現から 2 日後に I 型呼吸不全は回復し、発現から 10 日後に肺うっ血は回復、心不全増悪は軽快した。

表 4.1-13 「心不全」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
3	6[redacted]歳 女性	心不全	51	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17051689 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 1 ヵ月半後、心不全が発現した。本剤の投与は継続された。発現から約 2 ヵ月後、心不全は軽快した。
4	3[redacted]歳 女性	心不全	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18002515 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全が発現した。心不全の転帰は不明であった。
5	7[redacted]歳 女性	心不全	2	原疾患（混合性結合組織病を伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18021980 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始翌日に心不全悪化が発現した。本剤は減量され、発現から 6 日後に心不全悪化は軽快した。
6	— 女性	心不全	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）の悪化、合併症（[redacted]）	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.12 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18524280 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 1 ヵ月後、肺動脈性肺高血圧症（PAH）及び RA-PAH と[redacted]に伴う心不全が悪化し、PAH 及び RA-PAH と[redacted]に伴う心不全の悪化により死亡した。
7	7[redacted]歳 女性	心不全	27	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の悪化	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.13 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] [redacted]の既往を有する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、原疾患の悪化が認められた。本剤の投与開始 27 日目に呼吸困難を伴う心不全が発現し、その 23 日後に呼吸状態悪化が発現した。同日、心不全、原疾患悪化及び呼吸状態悪化により死亡した。
8	6[redacted]歳 女性	心不全	—	原疾患（膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20050595 [redacted]からの切り替えで本剤投与開始。本剤の投与開始後（時期不明）、体調不良を伴う心不全傾向が認められ、本剤の投与中止となった。他剤へ切り替えるも心不全傾向は治まらず。報告時、心不全は未回復であった。
9	7[redacted]歳 男性	心不全	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20047426 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全悪化が発現し入院となった。本剤の投与は継続された。利尿剤の投与を受け、症状は改善した。

表 4.1-13 「心不全」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（3/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
10	4[redacted]歳 女性	心不全	—	原疾患（強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20053724 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全が発現した。本剤の投与は中止された。心不全の転帰は報告されていない。
11	7[redacted]歳 男性	心不全	—	—	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.16 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21022076 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全により死亡した（詳細情報の提供なし）。
12	8[redacted]歳 女性	心不全	—	原疾患（強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21029736 本剤の投与開始後（時期不明）に心不全悪化が発現した。心不全悪化の転帰は不明であった。
13	8[redacted]歳 男性	心不全	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23004708 本剤の投与開始後（時期不明）、心不全及び肺高血圧症により入院した。本剤投与は継続、心不全の転帰は報告されていない。
14	4[redacted]歳 男性	右室不全	988	原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.15 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19156274 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年 8 ヵ月後、血圧低下（血圧：65/32mmHg）及び乏尿が発現した。その 2 日後に右心不全が発現し、本剤の投与中止となった。発現から約 1 ヵ月後に乏尿は軽快した。発現から約 2 ヵ月後に膵癌により死亡したが、血圧低下及び右心不全は未回復であった。
15	60 歳代 女性	右室不全	—	原疾患（全身性強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.7 「呼吸困難」に関連する副作用』の No.4 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18526395 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、右心不全、呼吸不全及び胸水が発現し、本剤は減量された。報告時、全事象は回復していた。
16	5[redacted]歳 女性	右室不全	—	—	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.14 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20002119 本剤の投与開始後（時期不明）、右心不全により死亡した（詳細情報の提供なし）。
17	50 歳代 女性	右室不全	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22046635 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、右心不全の悪化が発現した。右心不全の転帰及び本剤投与処置は報告されていない。

表 4.1-13 「心不全」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（4/4）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
18	6[redacted]歳 女性	右室不全	—	原疾患（強皮症に伴う肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）	（『4.1.3.7 「呼吸困難」に関連する副作用』のNo.8と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23012968 [redacted]を併用していた。本剤の投与開始後（時期不明）、心嚢液貯留、呼吸苦、血管拡張及び右心不全が発現し、入院となった（入院期間約1ヵ月半）。発現から約1ヵ月半後、心嚢液貯留は回復した。その他の事象の転帰は報告されていない。
19	30歳代 女性	高拍出性心不全	—	原疾患（混合性結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22070685 [redacted]から本剤へ変更し、本剤の投与開始から約3ヵ月後、ハイアウトプットになると報告された。本剤は減量され、ハイアウトプットは回復した。
20	70歳代 女性	高拍出性心不全	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23048310 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、下腿浮腫及びhigh-output heart failureが発現し、肺動脈楔入圧（PCWP）の上昇が発現した。利尿剤で治療された。本剤の投与は継続された。報告時、末梢性浮腫及び肺動脈楔入圧上昇は軽快していた。高拍出性心不全の転帰は報告されていない。
21	— 女性	左室不全	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22003198 本剤の投与開始後（時期不明）、左心不全が発現した。報告時の転帰は不明であった。
22	3[redacted]歳 女性	慢性心不全	—	原疾患（全身性エリテマトーデスに伴う肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19131660 本剤の投与開始から約1年後、右心不全末期状態が発現した。右心不全末期状態の転帰は報告されていない。
23	7[redacted]歳 女性	うっ血性心不全	155	原疾患（強皮症及びシェーグレン症候群に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20014834 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始155日目にうっ血性心不全が発現し、本剤の投与は中止された。発現から約5ヵ月後、うっ血性心不全は軽快した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

「心不全」13件のうち10件は、本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬）が考えられた。残る3件は原疾患が不明であるが、本剤の適応症を考慮すると、患者素因による可能性が考えられた。「右室不全」5件のうち4件は、本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬）が考えられた。残る1件は原疾患が不明であるが、本剤の適応症を考慮すると、患者素因による可能性が考えられた。「高拍出性心不全」2件、「左室不全」、「慢性心不全」及び「うっ血性心不全」各1件は、いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症）が考えられた。

4.1.3.2　「出血」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「出血」に関連する副作用を 12 例 13 件収集した。その内訳は、「鼻出血」3 件、「出血性十二指腸潰瘍」及び「胃腸出血」各 2 件、「くも膜下出血」、「出血性胃潰瘍」、「メレナ」、「皮下出血」、「血腫」及び「硬膜下出血」各 1 件であった。転帰死亡の副作用はなかった。

「出血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-14 に示す。

表 4.1-14　「出血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	3[redacted]歳 女性	鼻出血	2	合併症（[redacted]）	（『4.1.3.3 「貧血」に関連する副作用』のNo.3と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16006453 [redacted]を合併する透析患者。 本剤の投与開始翌日に鼻出血が発現した。その約 3 週間後、本剤 3mg/日から 4.5mg 増量された当日に、貧血亢進が発現した。本剤の投与は中止され、MAP 輸血が施行された。鼻出血は発現から 23 日後に回復し、貧血は発現から 5 日後に軽快した。
2	6[redacted]歳 女性	鼻出血	42	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17056819 [redacted]を併用していた。本剤の投与開始から約 1 ヵ月後、鼻出血が発現し入院となった。本剤の投与は継続された。発現翌日の PT-INR の結果は 8.02 であった。発現から 2 日後に鼻出血は回復した。
3	4[redacted]歳 女性	鼻出血	1623	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19114757 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 4 年 5 ヵ月後、鼻出血による貧血が発現し（Hb 5.9g/dL）、本剤の投与は中止された。発現から 8 日後、両事象は回復した。回復後の Hb は 10.4g/dL であった。
4	5[redacted]歳 女性	出血性十二指腸潰瘍	97	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17052084 [redacted]を合併する患者。 [redacted]を併用していた。本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、出血性胃十二指腸潰瘍、貧血（非重篤）及び左心負荷（非重篤）が発現した。発現から 11 日後、全事象は回復した。
		出血性胃潰瘍	97		
5	— 女性	出血性十二指腸潰瘍	97	併用療法（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16012665 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、出血性十二指腸潰瘍が発現し、輸血を受けた（翌日まで）。本剤の投与は継続された。発現から 11 日後、出血性十二指腸潰瘍は回復した。患者は、[redacted]（詳細は不明）を受けていた。

表 4.1-14 「出血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
6	50 歳代 女性	胃腸出血	—	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17049685 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、血圧低下を伴う消化管出血が発現し、本剤の投与中止となった。胃腸出血は回復した。
7	3[redacted]歳 男性	胃腸出血	—	併発事象（胃癌第 4 期）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20053678 [redacted]を合併する透析患者。 本剤の投与開始 14 日目に、消化管内視鏡検査にて胃癌疑いと診断され、その 6 日後に病理学的検査にて胃癌（低分化腺癌）と診断された。また、血便排泄及び変色便を伴う消化管出血、末期で多発転移、癌性リンパ管症を併発及び全身状態不良が発現した。本剤投与47 日目に胃癌第4期により死亡した。剖検にて、死因は転移 NOS と確定した。
8	8[redacted]歳 女性	くも膜下出血	25	併発事象（挫傷）、併用薬（[redacted]）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.26 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15026704 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 25 日目に意識消失、頭部打撲及び外傷性くも膜下出血が発現。同日、意識消失は回復。本剤は減量の上、継続された。発現から 4 日後に頭部打撲及び外傷性くも膜下出血は回復した。
9	5[redacted]歳 男性	皮下出血	606	併発事象（黒色便排泄後の失神、挫傷）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21001793 本剤の投与開始から約 1 年 7 ヵ月後、下痢状の黒色便を排泄後、失神（数秒程度）し、後頭部挫傷（非重篤）、頭痛（非重篤）及び皮下出血が発現した。同日、上部消化管内視鏡検査にて進行胃がん 3 型が認められ、病理学的検査結果は adenocarcinoma T2N2M0 StageⅡB であった。胃癌に対し、外科手術（腹腔鏡下幽門側胃切除 D2 郭清）が施行された。本剤の投与は継続された。報告時、胃癌は未回復であった。その他の事象の転帰は報告されていない。
10	2[redacted]歳 女性	メレナ	—	併用薬（[redacted]）	（『4.1.3.7 「呼吸困難」に関連する副作用』の No.7 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19112965 [redacted]を合併する患者。 [redacted]及び[redacted]を併用していた。本剤の投与開始後（時期不明）、SpO_2 低下を伴う呼吸困難が発現し、翌日に軽快した。その約 7 ヵ月後、[redacted]の投与開始。同日にメレナ及び霧視（非重篤）が発現した。本剤の投与は継続された。翌日、メレナ及び霧視は回復した。呼吸困難の 1 回目エピソード発現から約 2 年 6 ヵ月半後、呼吸困難の 2 回目エピソード（非重篤）が発現し、約 2 ヵ月後に軽快した。

表 4.1-14　「出血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（3/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで （日）※	本剤以外 の要因	症例経過等
11	5[redacted]歳 女性	血腫	745	偶発事象	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18512543 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 年後、孫にいきなり手を引っ張られて転倒し、右臀部打撲による血腫が発現した。本剤の投与は継続された。発現から 2 日後に挫傷及び血腫は回復した。
12	―	硬膜下出血	―	―	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18030102 本剤の投与開始後（時期不明）、慢性硬膜下出血が発現した。慢性硬膜下出血の転帰は報告されていない。

―：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因（合併症、併用薬、併発事象、偶発事象）が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難な症例であった。

4.1.3.3　「貧血」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「貧血」に関連する副作用を 11 例 11 件収集した。その内訳は、「貧血」9 件、「溶血性貧血」及び「ヘモグロビン減少」各 1 件であった。転帰死亡の副作用はなかった。

「貧血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-15 に示す。

表 4.1-15　「貧血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで （日）※	本剤以外 の要因	症例経過等
1	8[redacted]歳 女性	貧血	―	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-15015593 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 2 ヵ月半後に、肺うっ血及び肺高血圧症の持続的悪化が発現し、その 5 日後に下血が発現した。また、貧血及び感染が発現した。発現から 4 日後に下血は回復したが、その 15 日後に肺うっ血により死亡した。貧血及び感染の転帰は報告されていない。
2	7[redacted]歳 女性	貧血	―	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19113645 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、貧血（非重篤）が発現し、その約 1 ヵ月後に消化管出血（非重篤）が発現した。貧血（非重篤）は発現から約 3 ヵ月後に軽快したが、その 2 年 4 ヵ月半後、重篤な貧血が発現した（ヘマトクリット：18.7%、Hb：6g/dL、赤血球数 1.71T/L）。本剤の投与中止となり、発現から約 4 ヵ月後、貧血は回復した（ヘマトクリット：37.8%、Hb：11.9g/dL、赤血球数：3.72T/L）。

表 4.1-15 「貧血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
3	3[redacted]歳 女性	貧血	22	合併症（[redacted]）	（『4.1.3.2 「出血」に関連する副作用』のNo.1と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16006453 [redacted]を合併する透析患者。 本剤の投与開始翌日に鼻出血が発現した。その約 3 週間後、本剤 3mg/日から 4.5mg 増量された当日に、貧血亢進が発現した。本剤の投与は中止され、MAP 輸血が施行された。鼻出血は発現から 23 日後に回復し、貧血亢進は発現から 5 日後に軽快した。
4	6[redacted]歳 女性	貧血	111	併用薬（[redacted]）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.5 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18017113 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始約 3 ヵ月半後、低血圧が発現し本剤の投与は中止となった。発現から 2 日後、低血圧は回復した。低血圧の発現から 4 日後に貧血が発現し（Hb：6.0g/dL）、人赤血球液による治療を受けた。発現から 12 日後、貧血は軽快した（Hb：11.5g/dL）。
5	6[redacted]歳 女性	貧血	57	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18034539 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始約 1 ヵ月後の Hb は 8.1g/dL であった。本剤の投与開始から約 2 ヵ月後、重症貧血が発現した（Hb：4.1g/dL）。人全血液による治療を受け、発現から 14 日後に重症貧血は回復した（Hb：10.0g/dL）。
6	5[redacted]歳 女性	貧血	334	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18020543 [redacted]を合併する患者。 事象発現 2 ヵ月前の Hb は 14.2g/dL であった。本剤の投与開始から約 11 ヵ月後、貧血悪化（Hb：7.2g/dL）が発現し、人赤血球液(MAP)による治療を受けた。本剤の投与継続下で、発現から約 1 ヵ月半後に貧血悪化は回復した（Hb：13.6g/dL）。
7	6[redacted]歳 女性	貧血	197	合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	（「4.1.3.4「肺うっ血」の No.5 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18032161 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 29 日目に肺うっ血が発現した。転帰は未回復であった。本剤の投与開始から約 6 ヵ月半後、貧血が発現した。本剤の投与は中止され、発現から 5 日後に貧血は回復した。

表 4.1-15 「貧血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（3/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
8	6[redacted]歳 女性	貧血	26	既往歴（[redacted]）	（「4.1.1.2.1 重度の喀血・肺出血」の No.6 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19128260 [redacted]の既往を有し、[redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 17 日目に血痰が発現した。本剤の投与継続下で、発現から 2 日後に血痰は軽快した。その後、本剤の投与開始 26 日目に貧血進行が発現した（Hb：16.9g/dL から Hb：9.1g/dL に減少）。血液製剤類による治療を受け、発現から 3 日後に貧血進行は回復した（Hb：11.7g/dL）。
9	7[redacted]歳 女性	貧血	1752	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21070780 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始約 4 年 9 ヵ月後に、貧血増悪を発現した。Hb 値は、発現時：7.8g/dL、発現 22 日目：4.6g/dL であり、血液製剤類の投与を受けた。貧血増悪は未回復であった。
10	5[redacted]歳 女性	溶血性貧血	10	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-15012611 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 5 日後より[redacted]の投与を開始した。本剤の投与開始から 10 日目及び本剤の投与中止から 2 日目に溶血性貧血が発現し、輸血が施行された。3 日後に[redacted]の投与中止となり、発現から 1 ヵ月後に溶血性貧血は回復した。
11	5[redacted]歳 女性	ヘモグロビン減少	87	併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21078349 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前の Hb 値は 9.1g/dL であった。本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、ヘモグロビン値低下が発現した。発現から 7 日後の Hb は 7.3g/dL であった。本剤の投与継続下で、発現から 16 日後にヘモグロビン値低下は軽快した（Hb：9.9g/dL）。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症、既往歴、併用薬）が考えられた。

4.1.3.4 肺うっ血

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「肺うっ血」を 11 例 11 件収集した。転帰死亡の副作用はなかった。

「肺うっ血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-16 に示す。

表 4.1-16 「肺うっ血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	6[redacted]歳 男性	肺うっ血	22	原疾患（気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.1 「心不全」に関連する副作用』のNo.2、『4.1.3.7 「呼吸困難」に関連する副作用』のNo.2と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16002869 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 22 日目に、肺うっ血、I 型呼吸不全、心不全増悪が発現。肺うっ血及び心不全増悪に対し、フロセミド注射 20mg/日投与、hANP14μg/時投与開始。I 型呼吸不全に対し、酸素投与開始及び安静保持。翌日より、肺うっ血及び心不全増悪に対し、フロセミド経口 20mg/日の投与開始。発現から2日後にI型呼吸不全は回復し、発現から10日後に肺うっ血は回復、心不全増悪は軽快した。
2	7[redacted]歳 男性	肺うっ血	12	原疾患(慢性血栓塞栓性肺高血圧症)、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16054612 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から 12 日目に、肺うっ血が発現した。本剤は漸減の後、投与中止となり、発現から43日後に回復した。
3	— 女性	肺うっ血	—	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18015626 本剤の投与開始後（時期不明）、肺うっ血が発現し、本剤の投与中止となった。報告時、肺うっ血は未回復であった。
4	7[redacted]歳 女性	肺うっ血	3	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19118542 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始3日目に肺うっ血が発現した。本剤の投与は中止され、発現から 11 日後に肺うっ血は回復した。
5	6[redacted]歳 女性	肺うっ血	29	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.3 「貧血」に関連する副作用』のNo.7と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18032161 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 29 日目に肺うっ血が発現した。転帰は未回復であった。本剤の投与開始から約6ヵ月半後、貧血が発現した。本剤の投与は中止され、発現から5日後に貧血は回復した。
6	7[redacted]歳 女性	肺うっ血	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20031447 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、肺うっ血が発現し、本剤は減量の上、約1ヵ月後に投与中止となった。発現から2ヵ月後、肺うっ血は軽快した。

表 4.1-16　「肺うっ血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
7	6[redacted]歳 女性	肺うっ血	22	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19156391 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 22 日目に肺うっ血が発現した。本剤は減量され、アゾセミド及びトリクロルメチアジドの投与を受けた。発現から 20 日後、肺うっ血は軽快した。
8	5[redacted]歳 男性	肺うっ血	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20024529 本剤の投与開始後（時期不明）、肺うっ血が発現し、本剤は減量された。報告時の肺うっ血の転帰は不明であった。
9	5[redacted]歳 男性	肺うっ血	305	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、患者素因（喫煙）	（「4.1.1.2.3 喫煙」の No.3 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20053158 [redacted]を合併する喫煙患者。 本剤の投与開始から約 10 ヵ月後、肺うっ血が発現し、本剤は減量された。発現から 15 日後、肺うっ血は軽快した。
10	7[redacted]歳 女性	肺うっ血	521	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22003197 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 1 年 5 ヵ月後、肺うっ血が発現し、本剤の投与中止となった。発現から約 2 ヵ月後、肺うっ血は軽快した。
11	6[redacted]歳 女性	肺うっ血	110	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22064052 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から約 3 ヵ月半後、肺うっ血が発現した。本剤の投与は継続され、発現から 18 日後に肺うっ血は軽快した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症、患者素因）が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難な症例であった。

4.1.3.5　「腎障害」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「腎障害」に関連する副作用を 11 例 11 件収集した。その内訳は、「腎機能障害」7 件、「急性腎障害」3 件及び「慢性腎臓病」1 件であった。転帰死亡の副作用はなかった。

「腎障害」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-17 に示す。

表 4.1-17 「腎障害」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	4[redacted]歳 女性	腎機能障害	15	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-16000060 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 15 日目に汎血球減少症、腎機能障害、肝機能障害（非重篤）、胸部不快感（非重篤）及び息切れ（非重篤）を発現し、本剤の投与は中止された。発現から 27 日後、全事象は回復した。
2	— 女性	腎機能障害	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17020489 本剤の投与開始後（時期不明）、腎クレアチニンクリアランス減少を伴う腎機能低下が発現し、本剤の投与中止となった。クレアチニンクリアランスは15以下であった。報告時、腎機能低下は未回復であった。
3	5[redacted]歳 女性	腎機能障害	—	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18023518 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、腎機能が悪くなっているようだと報告された。透析が施行された。本剤の投与は継続された。
4	— 女性	腎機能障害	—	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19117722 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、腎機能低下が発現した。
5	6[redacted]歳 女性	腎機能障害	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19166399 本剤の投与開始後（時期不明）、腎機能障害が発現した。報告時の腎機能障害の転帰は不明であった。
6	5[redacted]歳 男性	腎機能障害	212	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21049153 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前、血中クレアチニン（Cre）：1.35mg/dL、血中尿素（BUN）：31.3mg/dL 及び糸球体濾過率：44.2ml/min/1.73m^2 であった。本剤の投与開始から約 7 ヵ月後、高度腎機能障害が発現し、本剤の投与中止となった。発現から約 5 ヵ月後、高度腎機能障害は軽快した。軽快時、Cre：3.25mg/dL、BUN：61.2mg/dL、糸球体濾過率：16.5ml/min/1.73m^2 であった。

表 4.1-17 「腎障害」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
7	8[redacted]歳 女性	腎機能障害	5	併発事象（脱水）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21076620 本剤投与開始前、血中尿酸（UA）：7.8mg/dL、Cre：0.79mg/dL、BUN：26mg/dL、糸球体濾過率：52.2mL/min/1.73m^2 であった。本剤の投与開始 5 日目に腎機能障害（UA、BUN、Cre 上昇）及び脱水（非重篤）が発現した（UA：9.7mg/dL、Cre：1.01mg/dL、BUN：53mg/dL、糸球体濾過率：39.9mL/min/1.73m^2）。脱水に対し輸液を受けた。本剤は継続。発現から 11 日後、脱水は軽快した。報告時、腎機能障害は軽快していた。
8	5[redacted]歳 女性	急性腎障害	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20012152 本剤の投与開始後（時期不明）、急性腎不全が発現した。急性腎不全の転帰は報告されていない。
9	7[redacted]歳 男性	急性腎障害	5	合併症（[redacted]）	（「4.1.1.1.1 低血圧」の No.18 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21029733 [redacted]を合併する患者。 本剤開始 22 日前に心不全増悪により入院。本剤の投与開始 3 日目に、血圧低下が発現した。その 2 日後に、腎機能障害、高窒素血症、倦怠感、食欲減退、体重増加及び尿量減少を伴う慢性腎不全の急性増悪が発現し、本剤休薬となった。発現から約 2 ヵ月後に血圧低下及び慢性腎不全の急性増悪は軽快した。
10	4[redacted]歳 女性	急性腎障害	4	合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22056124 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前、Cre：1.20mg/dL であった。本剤の投与開始同日に不眠及び心拍出量上昇（いずれも非重篤）が発現し、その翌日に低心拍出症候群及び嘔気（非重篤）が発現した。さらにその 2 日後に、急性腎障害が発現した（Cre：4.81mg/dL）。ドブタミン塩酸塩及び持続的血液濾過透析を受けた。本剤の投与は中止された。急性腎障害の発現から 5 日後に急性腎障害は回復し（Cre：1.36mg/dL）、同日に血液濾過透析終了した。
11	8[redacted]歳 女性	慢性腎臓病	5	合併症（[redacted]）、患者素因（高齢）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20050037 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前、Cre：1.11mg/dL、BUN：21mg/dL であった。本剤の投与開始から 5 日目に慢性腎臓病の増悪が発現した（Cre：1.61mg/dL、BUN：31mg/dL）。本剤の投与は中止された。発現から 11 日後に慢性腎臓病の増悪は軽快した（Cre：1.05mg/dL、BUN：18mg/dL）。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因（合併症、併用薬、併発事象、患者素因）が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難な症例であった。

4.1.3.6　低酸素症

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「低酸素症」を 10 例 10 件収集した。転帰死亡の副作用はなかった。

「低酸素症」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-18 に示す。

表 4.1-18　「低酸素症」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	7[redacted]歳 女性	低酸素症	5	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-16011081 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始時、SpO_2：94%、PCO_2：27.8mmHg、PO_2：59mmHg であった。本剤の投与開始 5 日目、低酸素血症の進行が発現し、酸素投与を受けた（SpO_2：90%）。本剤の投与は継続された。発現から 25 日後、低酸素血症は回復した（SpO_2：97%）。
2	7[redacted]歳 女性	低酸素症	8	原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17000260 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前、PCO_2：61mmHg、PO_2：52mmHg であった。本剤の投与開始 8 日目に低酸素症が発現した（SpO_2：78%）。本剤の投与は中止された。利尿剤及びドブタミン塩酸塩の投与を受け、発現から 15 日後に低酸素症は軽快した。
3	6[redacted]歳 男性	低酸素症	2	原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17021025 [redacted]を合併する患者。 本剤投与開始前、SpO_2：96％であった。本剤の投与開始翌日に低酸素血症が発現し、本剤の投与中止となった。発現から 4 日後、低酸素血症は軽快した（SpO_2 98％、酸素吸入 4L/min）。
4	6[redacted]歳 男性	低酸素症	—	原疾患（拘束性肺疾患に伴う肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17047402 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始時、SpO_2 84％であった。本剤の投与開始後（時期不明）、低酸素血症の増悪が発現した。SpO_2 76％であった。本剤の投与は中止され、低酸素症は軽快した。
5	6[redacted]歳 女性	低酸素症	32	原疾患（膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-17056845 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から 32 日目に低酸素血症が発現した。本剤の投与は中止された。発現から 18 日後、低酸素血症は回復した。

表 4.1-18　「低酸素症」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/2）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
6	3[redacted]歳 女性	低酸素症	21	原疾患（先天性心臓疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18031609 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 21 日目に低酸素血症が発現し、プレガバリン、L－アスパラギン酸カリウム及びアセトアミノフェンの投与を受けた。本剤は減量の上、継続された。発現から約 1 ヵ月後、低酸素血症は軽快した。
7	5[redacted]歳 女性	低酸素症	17	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20047626 本剤の投与開始 17 日目に低酸素血症が発現した。本剤は漸減の上、中止された。報告時、低酸素血症は軽快していた。
8	70 歳代 女性	低酸素症	—	原疾患（膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21079913 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、労作性呼吸困難を伴う低酸素血症が発現した。低酸素血症の転帰は報告されていない。
9	7[redacted]歳 女性	低酸素症	9	原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22008458 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始から 9 日目に SpO_2 低下を伴う低酸素血症及びヘモグロビン減少を伴う貧血（非重篤）が発現した。本剤は漸減の上、継続された。その 15 日後に心嚢液貯留が発現し、本剤の投与中止となった。低酸素血症の発現から約 2 ヵ月後、全事象は回復した。
10	7[redacted]歳 女性	低酸素症	100	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	（『4.1.3.7「呼吸困難」に関連する副作用』の No.9 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23023920 本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、労作性呼吸困難、労作時の息切れ増悪が発現した。本剤の投与開始から約 3 ヵ月半後、低酸素血症の進行が発現した。その 6 日後に会話もできなくなり SpO_2 80%と低値であり、BNP も 254 まで上昇していた。酸素、ドブタミン塩酸塩及びフロセミドの投与を受けた。その 3 日後、本剤の投与は中止された。その後、全事象は軽快した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬）が考えられた。

4.1.3.7　「呼吸困難」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「呼吸困難」に関連する副作用を 10 例 10 件収集した。その内訳は、「呼吸不全」5 件、「呼吸困難」3 件、「労作性呼吸困難」及び「急性呼吸窮迫症候群」各 1 件であった。転帰死亡の副作用は「呼吸不全」1 例 1 件であった。

「呼吸困難」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要を表 4.1-19 に示す。

表 4.1-19 「呼吸困難」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（1/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
1	8[redacted]歳 男性	呼吸不全	37	原疾患（肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-14029877 [redacted]を合併する酸素療法中の患者。 本剤の投与開始 37 日目に、呼吸不全　VQ ミスマッチが発現し、酸素増量となった。発現から 9 日後に本剤は減量され、その 7 日後に休止、休止から 16 日後に再開となった。発現から約 1 ヵ月後に呼吸不全及びVQ　ミスマッチは回復した。同日、本剤の投与中止となった。本剤中止後の再投与でも同様に VQ ミスマッチの発生を認めたと報告された。
2	6[redacted]歳 男性	呼吸不全	22	原疾患（気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.1　「心不全」に関連する副作用』の No.2、「4.1.3.4 肺うっ血」の No.1 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16002869 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 22 日目に、肺うっ血、I 型呼吸不全、心不全増悪が発現。肺うっ血及び心不全増悪に対し、フロセミド注射 20mg/日投与、hANP14μg/時投与開始。I 型呼吸不全に対し、酸素投与開始及び安静保持。翌日より、肺うっ血及び心不全増悪に対し、フロセミド経口 20mg/日の投与開始。発現から 2 日後に I 型呼吸不全は回復し、発現から 10 日後に肺うっ血は回復、心不全増悪は軽快した。
3	7[redacted]歳 女性	呼吸不全	185	服薬コンプライアンス不良による原疾患（肺高血圧症）及び合併症（[redacted]）の悪化	（「4.1.2 転帰死亡の副作用」の No.5 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-16058970 [redacted]を合併する患者。 本剤の服薬コンプライアンス、アドヒアランスが不良の患者。本剤の投与開始から約 6 ヵ月後の外来時に、休薬及び拒薬により心不全が増悪していた。本剤の投与開始から 185 日目及び本剤自己中断後（期間不明）に呼吸不全及び循環不全（虚脱状態）となり、救急搬送された。心配停止状態であり、気管挿管、心臓マッサージ及び心肺蘇生法を行うも、呼吸不全及び循環不全発現から約 30 分後に死亡が確認された。
4	60 歳代 女性	呼吸不全	—	原疾患（全身性強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	（『4.1.3.1　「心不全」に関連する副作用』の No.15 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18526395 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、右心不全、呼吸不全及び胸水が発現し、本剤は減量された。報告時、全事象は回復していた。

表 4.1-19 「呼吸困難」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（2/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
5	6[redacted]歳 女性	呼吸不全	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21026322 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始後（時期不明）、右心カテーテル検査で肺動脈楔入圧(PAWP)高値が認められた〔PAWP：15mmHg、平均肺動脈圧(mPAP)：33mmHg〕。また、血液ガス分析で PO_2：48Torr、PCO_2：62Torr と 2 型呼吸不全を呈した。本剤の投与中止となった。本剤の投与中止 3 ヵ月後、右心カテーテル検査で PAWP：7mmHg、mPAP：23mmHg と血行動態の改善が認められ、血液ガス検査でも PCO_2：46Torr と改善が認められた。
6	5[redacted]歳 女性	呼吸困難	12	原疾患（肺高血圧症）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-14038061 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始日より眩暈が発現。本剤の投与開始から 12 日目、呼吸苦、悪心、嘔吐（非重篤）及び倦怠感（非重篤）が発現し、眩暈、呼吸苦及び悪心により入院（11 日間）となった。本剤の投与は中止され、輸液及び塩酸メトクロプラミドの投与を受けた。倦怠感及び呼吸苦は他剤（詳細不明）にて治療された。本剤投与中止 3 日後に眩暈及び嘔吐は回復し、投与中止 6 日後に呼吸苦は回復、投与中止 7 日後に倦怠感及び悪心が回復した。
7	2[redacted]歳 女性	呼吸困難	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）	（『4.1.3.2 「出血」に関連する副作用』の No.10 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19112965 [redacted]を合併する患者。 [redacted]及び[redacted]を併用していた。本剤の投与開始後（時期不明）、SpO_2 低下を伴う呼吸困難の 1 回目エピソードが発現し、翌日に軽快した。その約 7 ヵ月後、[redacted]の投与開始。同日にメレナ及び霧視（非重篤）が発現した。本剤の投与は継続された。翌日、メレナ及び霧視は回復した。呼吸困難の 1 回目エピソード発現から約 2 年 6 ヵ月半後、呼吸困難の 2 回目エピソード（非重篤）が発現し、約 2 ヵ月後に軽快した。
8	6[redacted]歳 女	呼吸困難	—	原疾患（強皮症に伴う肺高血圧症）、併用薬（[redacted]）	（『4.1.3.1 「心不全」に関連する副作用』の No.18 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23012968 [redacted]を併用していた。本剤の投与開始後（時期不明）、心嚢液貯留、呼吸苦、血管拡張及び右心不全が発現し、入院となった（入院期間約 1 ヵ月半）。発現から約 1 ヵ月半後、心嚢液貯留は回復した。その他の事象の転帰は報告されていない。

表 4.1-19 「呼吸困難」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要（3/3）

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	投与開始から発現まで（日）※	本剤以外の要因	症例経過等
9	7[redacted]歳 女性	労作性呼吸困難	—	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）	（「4.1.3.6 低酸素症」の No.10 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-23023920 本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、労作性呼吸困難、労作時の息切れ増悪が発現した。本剤の投与開始から約 3 ヵ月半後、低酸素血症の進行が発現した。その 6 日後に会話もできなくなり SpO_2 80%と低値であり、BNP も 254 まで上昇していた。酸素、ドブタミン塩酸塩及びフロセミドの投与を受けた。その 3 日後、本剤の投与は中止された。その後、全事象は軽快した。
10	5[redacted]歳 女性	急性呼吸窮迫症候群	35	原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22012225 [redacted]を合併する患者。 本剤の投与開始 6 日目に嘔気、20 日目に下痢が発現した。入院（時期不明）し、本剤の投与開始 28～29 日目に輸血が施行された。本剤の投与開始 35 日目に急性呼吸窮迫症候群が発現した。急性呼吸窮迫症候群発現の 6 日前及び 7 日前に輸血が施行されていた。本剤の投与中断し、気道陽圧療法を受けた。発現から 7 日後、急性呼吸窮迫症候群は軽快した。

—：情報なし、又は不明　　※：投与開始日を「1」としてカウント。

いずれも本剤以外の要因（服薬コンプライアンス不良、原疾患、合併症、併用薬）が考えられた。

4.1.4 既知・重篤な副作用

再審査期間中に収集した既知・重篤な副作用は 17 例 17 件であった。その内訳は、「喀血」13 件、「肺出血」及び「肺胞出血」各 2 件であった。いずれも重要な潜在的リスクに該当する副作用であり、4.1.1.2.1 項に記載した。

4.1.5 未知・非重篤な副作用

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用は 274 例 336 件であった（別紙様式 9）。主な副作用（10 件以上）は、「発疹」に関連する副作用 25 件、「倦怠感」20 件、「肝機能異常」に関連する副作用 18 件、「食欲減退」16 件、「浮腫」に関連する副作用 13 件、「胸部不快感」11 件であった。これらの副作用について、以下に詳述する。

4.1.5.1 「発疹」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用のうち、「発疹」に関連する副作用を 23 例 25 件収集した。内訳は「薬疹」8 件、「紅斑」及び「発疹」各 6 件、「湿疹」3 件、「蕁麻疹」2 件であった。

25 件のうち 17 件は本剤以外の要因〔併用薬（酸化マグネシウム、レボフロキサシン、ドブタミン、オプスミット、タダラフィル等）、患者素因（薬物アレルギー）〕が考えられた。残る 8 件は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価する事は困難であった。

4.1.5.2　倦怠感

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用のうち、「倦怠感」を 20 例 20 件収集した。

20 件のうち 19 件は本剤以外の要因〔原疾患（肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（高血圧、慢性心不全、強皮症、肝癌、全身性エリテマトーデス等）〕が考えられた。残る 1 件は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

4.1.5.3　「肝機能異常」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用のうち、「肝機能異常」に関連する副作用を 18 例 18 件収集した。内訳は「肝機能異常」11 件、「肝障害」3 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」2 件、「薬物性肝障害」及び「肝酵素上昇」各 1 件であった。

18 件のうち 14 件は、本剤以外の要因〔原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（慢性 C 型肝炎）、併用薬（シクロスポリン、マシテンタン、アムロジピン等）〕が考えられた。残る 4 件は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

4.1.5.4　食欲減退

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用のうち、「食欲減退」を 16 例 16 件収集した。

16 件のうち 15 件は、本剤以外の要因〔原疾患（肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（胃食道逆流性疾患、腎細胞癌、心不全、パニック障害等）、併用薬（エポプロステノールナトリウム、イロプロスト、セレキシパグ、マシテンタン）、併発事象（悪心）〕が考えられた。残る 1 件は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

4.1.5.5　「浮腫」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用のうち、「浮腫」に関連する副作用を 13 例 13 件収集した。内訳は「浮腫」12 件、「全身性浮腫」1 件であった。

いずれも本剤以外の要因〔原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（右室不全、両大血管右室起始症、糖尿病、慢性腎不全等）、併用薬（マシテンタン、ボノプラザンフマル酸塩、タクロリムス）、併発事象（腎機能障害）〕が考えられた。

4.1.5.6　胸部不快感

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用のうち、「胸部不快感」を 10 例 11 件収集した。

11 件のうち 10 件は、本剤以外の要因〔原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（非定型マイコバクテリア感染、器質化肺炎、間質性肺疾患、肺塞栓症）、併用薬（タダラフィル、シルデナフィル、セレキシパグ）、患者素因（喫煙）〕が考えられた。残る 1 件は原疾患が不明であるが、本剤の適応症を考慮すると、患者素因による可能性が考えられた。

4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

追加の医薬品安全性監視計画の実施結果を以下に示す。

また、追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況を別紙様式 12 に、製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）を別紙様式 15 に示す。

別紙様式 12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：使用成績調査（CTEPH）

安全性解析対象症例数	1165			
安全性検討事項	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※1	8	（ 0.69）	95	（ 8.15）
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）※2	0	（ 0.00）	48	（ 4.12）
重要な潜在的リスク	－		－	
重度の喀血・肺出血※3	6	（ 0.52）	11	（ 0.94）
薬物相互作用（CYP1A1阻害薬）※4	0	（ 0.00）	0	（ 0.00）
喫煙※5	0	（ 0.00）	0	（ 0.00）

MedDRA/J Ver 26.0

※1：MedDRA 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
※2：MedDRA 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
※3：MedDRA PT 喀血、肺出血、肺胞出血
※4：MedDRA 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
※5：MedDRA PT タバコ使用者
同一症例、同一リスク、同一重篤性による重複を除いて集計した。
また、同一症例、同一リスクにおいて重篤なリスクと非重篤なリスク両方が発現している場合はそれぞれ 1 例として集計した。

別紙様式 12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：使用成績調査（PAH）

安全性解析対象症例数	814			
安全性検討事項	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※1	5	（ 0.61）	48	（ 5.90）
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）※2	0	（ 0.00）	46	（ 5.65）
重要な潜在的リスク	－		－	
重度の喀血・肺出血※3	4	（ 0.49）	3	（ 0.37）
薬物相互作用（CYP1A1阻害薬）※4	0	（ 0.00）	0	（ 0.00）
喫煙※5	0	（ 0.00）	0	（ 0.00）

MedDRA/J Ver 26.0

※1：MedDRA 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
※2：MedDRA 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
※3：MedDRA PT 喀血、肺出血、肺胞出血
※4：MedDRA 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
※5：MedDRA PT タバコ使用者
同一症例、同一リスク、同一重篤性による重複を除いて集計した。
また、同一症例、同一リスクにおいて重篤なリスクと非重篤なリスク両方が発現している場合はそれぞれ 1 例として集計した。

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）（1/3）

調査名：使用成績調査（CTEPH）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1165	
副作用等の発現症例数	307	
副作用等の発現割合	26.35	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
感染症および寄生虫症	1	(0.09)
肺炎	1	(0.09)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.17)
胃癌	1	(0.09)
肺の悪性新生物	1	(0.09)
血液およびリンパ系障害	22	(1.89)
貧血	17	(1.46)
溶血性貧血	1	(0.09)
鉄欠乏性貧血	3	(0.26)
失血性貧血	1	(0.09)
代謝および栄養障害	3	(0.26)
食欲減退	3	(0.26)
神経系障害	83	(7.12)
大脳動脈塞栓症	1	(0.09)
浮動性めまい	28	(2.40)
体位性めまい	5	(0.43)
頭部不快感	3	(0.26)
頭痛	43	(3.69)
意識消失	2	(0.17)
傾眠	2	(0.17)
くも膜下出血	1	(0.09)
失神	2	(0.17)
味覚障害	1	(0.09)
眼障害	4	(0.34)
眼痛	1	(0.09)
眼部腫脹	1	(0.09)
眼瞼浮腫	1	(0.09)
視野欠損	1	(0.09)
耳および迷路障害	2	(0.17)
耳鳴	2	(0.17)
耳不快感	1	(0.09)
心臓障害	8	(0.69)
急性心不全	1	(0.09)
動悸	4	(0.34)
頻脈	3	(0.26)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）（2/3）

調査名：使用成績調査（CTEPH）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1165	
副作用等の発現症例数	307	
副作用等の発現割合	26.35	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
血管障害	97	(8.33)
潮紅	2	(0.17)
血腫	1	(0.09)
低血圧	93	(7.98)
ほてり	2	(0.17)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37	(3.18)
呼吸困難	5	(0.43)
鼻出血	5	(0.43)
喀血	14	(1.20)
低酸素症	2	(0.17)
鼻閉	2	(0.17)
肺うっ血	2	(0.17)
肺出血	2	(0.17)
呼吸不全	1	(0.09)
口腔咽頭不快感	3	(0.26)
換気血流不均等	2	(0.17)
胃腸障害	88	(7.55)
腹部不快感	15	(1.29)
腹痛	1	(0.09)
上腹部痛	1	(0.09)
便秘	8	(0.69)
下痢	19	(1.63)
消化不良	15	(1.29)
嚥下障害	1	(0.09)
おくび	1	(0.09)
胃食道逆流性疾患	16	(1.37)
イレウス	1	(0.09)
腸閉塞	1	(0.09)
悪心	16	(1.37)
食道痛	1	(0.09)
歯痛	1	(0.09)
嘔吐	9	(0.77)
心窩部不快感	1	(0.09)
軟便	1	(0.09)
肝胆道系障害	3	(0.26)
肝機能異常	3	(0.26)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）（3/3）

調査名：使用成績調査（CTEPH）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1165	
副作用等の発現症例数	307	
副作用等の発現割合	26.35	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
皮膚および皮下組織障害	8	(0.69)
薬疹	1	(0.09)
湿疹	1	(0.09)
紅斑	1	(0.09)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	(0.09)
寝汗	1	(0.09)
そう痒症	1	(0.09)
発疹	1	(0.09)
蕁麻疹	1	(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.17)
四肢痛	2	(0.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	29	(2.49)
胸部不快感	2	(0.17)
胸痛	1	(0.09)
薬効欠如	1	(0.09)
顔面浮腫	2	(0.17)
熱感	1	(0.09)
倦怠感	6	(0.52)
浮腫	3	(0.26)
末梢性浮腫	12	(1.03)
口渇	1	(0.09)
異物感	1	(0.09)
臨床検査	9	(0.77)
血圧低下	5	(0.43)
凝固時間短縮	1	(0.09)
ヘモグロビン減少	1	(0.09)
酸素飽和度低下	1	(0.09)
肝酵素上昇	1	(0.09)
歩行距離テスト異常	1	(0.09)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.26)
転倒	1	(0.09)
皮下血腫	1	(0.09)
挫傷	3	(0.26)
製品の問題	1	(0.09)
製品の異味	1	(0.09)

MedDRA/J Ver 26.0

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）（1/3）

調査名：使用成績調査（PAH）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	814	
副作用等の発現症例数	281	
副作用等の発現割合	34.52	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
感染症および寄生虫症	4	(0.49)
胃腸炎	1	(0.12)
中耳炎	1	(0.12)
肺炎	1	(0.12)
敗血症	1	(0.12)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.12)
肺の悪性新生物	1	(0.12)
血液およびリンパ系障害	21	(2.58)
貧血	16	(1.97)
鉄欠乏性貧血	2	(0.25)
汎血球減少症	1	(0.12)
血小板減少症	2	(0.25)
代謝および栄養障害	3	(0.37)
低カリウム血症	1	(0.12)
食欲減退	2	(0.25)
精神障害	2	(0.25)
不眠症	1	(0.12)
ストレス	1	(0.12)
神経系障害	84	(10.32)
浮動性めまい	12	(1.47)
頭部不快感	1	(0.12)
頭痛	76	(9.34)
失神	2	(0.25)
心臓障害	20	(2.46)
心房細動	1	(0.12)
心不全	4	(0.49)
うっ血性心不全	1	(0.12)
心肺停止	1	(0.12)
動悸	8	(0.98)
心嚢液貯留	2	(0.25)
右室不全	1	(0.12)
頻脈	2	(0.25)
発作性頻脈	1	(0.12)
血管障害	52	(6.39)
潮紅	2	(0.25)
低血圧	47	(5.77)
ほてり	3	(0.37)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53	(6.51)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.12)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.12)
咳嗽	1	(0.12)
呼吸困難	5	(0.61)
労作性呼吸困難	1	(0.12)
鼻出血	3	(0.37)
喀血	6	(0.74)
低酸素症	4	(0.49)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）（2/3）

調査名：使用成績調査（PAH）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	814	
副作用等の発現症例数	281	
副作用等の発現割合	34.52	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
間質性肺疾患	3	(0.37)
鼻閉	6	(0.74)
胸水	1	(0.12)
肺うっ血	11	(1.35)
肺出血	1	(0.12)
肺高血圧症	4	(0.49)
肺水腫	4	(0.49)
呼吸不全	1	(0.12)
喘鳴	1	(0.12)
鼻部不快感	1	(0.12)
口腔咽頭不快感	1	(0.12)
胃腸障害	107	(13.14)
腹部不快感	21	(2.58)
腹部膨満	2	(0.25)
腹痛	1	(0.12)
上腹部痛	1	(0.12)
慢性胃炎	1	(0.12)
便秘	4	(0.49)
下痢	30	(3.69)
出血性十二指腸潰瘍	1	(0.12)
消化不良	15	(1.84)
おくび	2	(0.25)
出血性胃潰瘍	1	(0.12)
胃炎	4	(0.49)
胃食道逆流性疾患	7	(0.86)
悪心	37	(4.55)
嘔吐	12	(1.47)
肝胆道系障害	3	(0.37)
肝機能異常	1	(0.12)
薬物性肝障害	2	(0.25)
皮膚および皮下組織障害	6	(0.74)
薬疹	3	(0.37)
紅斑	1	(0.12)
発疹	2	(0.25)
筋骨格系および結合組織障害	7	(0.86)
関節痛	2	(0.25)
背部痛	1	(0.12)
筋肉痛	2	(0.25)
四肢痛	1	(0.12)
顎痛	1	(0.12)
筋骨格硬直	1	(0.12)
腎および尿路障害	4	(0.49)
緊張性膀胱	1	(0.12)
腎機能障害	1	(0.12)
慢性腎臓病	1	(0.12)
急性腎障害	1	(0.12)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）（3/3）

調査名：使用成績調査（PAH）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	814	
副作用等の発現症例数	281	
副作用等の発現割合	34.52	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
一般・全身障害および投与部位の状態	28	(3.44)
無力症	1	(0.12)
胸部不快感	2	(0.25)
顔面浮腫	1	(0.12)
異常感	1	(0.12)
冷感	1	(0.12)
倦怠感	9	(1.11)
浮腫	4	(0.49)
末梢性浮腫	8	(0.98)
発熱	1	(0.12)
粘膜充血	1	(0.12)
臨床検査	13	(1.60)
血圧低下	4	(0.49)
拍出量増加	2	(0.25)
ヘモグロビン減少	1	(0.12)
酸素飽和度低下	4	(0.49)
体重増加	1	(0.12)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.12)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.12)
企図的製品使用の問題	1	(0.12)

MedDRA/J Ver 26.0

4.2.1　使用成績調査（CTEPH）

本調査は 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ことを目的として、2014 年 4 月 18 日（販売開始日）より開始し、2023 年 3 月 31 日に調査を終了した。調査契約施設数は 421 施設、登録症例数は 1,298 例（291 施設）、調査票収集・データ固定症例数は 1,232 例であった。調査票収集・データ固定症例 1,232 例から、転院症例 64 例（転院前後のデータを統合して 1 例として評価するため安全性解析対象症例数は重複を除いて算出）、初回処方以降来院せず 1 例及び未投与症例 2 例を除外した 1,165 例を安全性解析対象症例とした。なお、調査票回収不能症例 66 例の内訳は、「医師の協力が得られなかったため」45 例、「転勤、退職、閉院したため」18 例、その他 3 例（「患者が治療を希望せず、来院しなくなったため」、「患者情報が追跡不能のため」及び「対象患者はアドヒアランスが不良であり、調査票記載困難のため」が各 1 例）であった。

4.2.1.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 4.2-1 に示す。

安全性解析対象症例 1,165 例における有害事象の発現割合は 44.72%（521 例）、重篤な有害事象は 21.80%（254 例）、副作用は 26.35%（307 例）、重篤な副作用は 3.09%（36 例）であった。患者背景や投与期間が異なること等から解釈には限界があるが、治験時〔国際共同第 III 相比較試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験：試験 11348/CHEST-1 試験）〕の試験全体並びに日本人部分集団と比べ、本調査の有害事象及び副作用の発現割合は大きく上回るものではなかった。

表 4.2-1　有害事象の要約（CTEPH）

	使用成績調査		治験時（国際共同第III相比較試験）			
			試験全体		日本人部分集団	
	発現症例数	発現割合（%）	発現症例数	発現割合（%）	発現症例数	発現割合（%）
安全性解析対象	1165		173		11	
有害事象	521	44.72	159	91.91	11	100.00
重篤な有害事象	254	21.80	34	19.65	2	18.18
副作用	307	26.35	103	59.54	9	81.82
重篤な副作用	36	3.09	6	3.47	0	0.00

4.2.1.2　有害事象発現状況

本調査の有害事象の内訳について重篤な有害事象とともに表 4.2-2 に示す。

安全性解析対象症例 1,165 例のうち有害事象が認められた 521 例の内訳（10 例以上）は、低血圧 99 例（8.50%）、頭痛 44 例（3.78%）、肺高血圧症 34 例（2.92%）、肺炎 33 例（2.83%）、浮動性めまい 31 例（2.66%）、貧血 28 例（2.40%）、喀血 27 例（2.32%）、腹部不快感及び下痢が各 21 例（1.80%）、心不全及び末梢性浮腫が各 18 例（1.55%）、胃食道逆流性疾患 17 例（1.46%）、消化不良及び悪心が各 16 例（1.37%）、鉄欠乏性貧血 15 例（1.29%）、右室不全 13 例（1.12%）、呼吸困難及び肺出血が各 11 例（0.94%）、心房細動、労作性呼吸困難、鼻出血、低酸素症、便秘及び腎機能障害が各 10 例（0.86%）であった。

また、重篤な有害事象（5 例以上）は、肺高血圧症 29 例（2.49%）、肺炎 24 例（2.06%）、心不全 16 例（1.37%）、喀血 14 例（1.20%）、右室不全 12 例（1.03%）、肺出血 11 例（0.94%）、低血圧 10 例（0.86%）、貧血 9 例（0.77%）、低酸素症 7 例（0.60%）、呼吸困難、労作性呼吸困難、肺うっ血、肺塞栓症、メレナ、腎機能障害及び国際標準比増加が各 6 例（0.52%）、敗血症、細菌性肺炎、結腸癌、肺の悪性新生物及び心肺停止が各 5 例（0.43%）であった。

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（1/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
感染症および寄生虫症	89	7.64	6.18～9.32	60	5.15	3.95～6.58
虫垂炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
菌血症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
気管支炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
気管支肺アスペルギルス症	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
カンピロバクター胃腸炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
蜂巣炎	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
膀胱炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
サイトメガロウイルス感染	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
憩室炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
胃腸炎	3	0.26	0.05～0.75	1	0.09	0.00～0.48
ヘルペスウイルス感染	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
帯状疱疹	6	0.52	0.19～1.12	1	0.09	0.00～0.48
インフルエンザ	5	0.43	0.14～1.00	3	0.26	0.05～0.75
肝膿瘍	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肺膿瘍	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
マイコバクテリウム・カンサシイ感染	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
上咽頭炎	4	0.34	0.09～0.88	0	0.00	0.00～0.32
外耳炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
中耳炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
咽頭炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
肺炎	33	2.83	1.96～3.96	24	2.06	1.32～3.05
誤嚥性肺炎	4	0.34	0.09～0.88	3	0.26	0.05～0.75
肺炎球菌性肺炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腎盂腎炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
敗血症	5	0.43	0.14～1.00	5	0.43	0.14～1.00
敗血症性ショック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
上気道感染	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
尿路感染	6	0.52	0.19～1.12	3	0.26	0.05～0.75
細菌性関節炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腎嚢胞感染	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
感染性小腸結腸炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
感染性腸炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
細菌感染	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
細菌性肺炎	5	0.43	0.14～1.00	5	0.43	0.14～1.00
非定型マイコバクテリア感染	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
細菌性結膜炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
医療機器関連感染	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
ＣＯＶＩＤ－１９	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	39	3.35	2.39～4.55	37	3.18	2.25～4.35
急性骨髄性白血病	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
膀胱癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
ボーエン病	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
乳癌	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
結腸癌	5	0.43	0.14～1.00	5	0.43	0.14～1.00
胃癌	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
リンパ腫	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
悪性胸水	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
髄膜腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（2/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
肝転移	4	0.34	0.09～0.88	4	0.34	0.09～0.88
肺転移	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
膵癌	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
遠隔転移を伴う膵癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
甲状腺乳頭癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
子宮癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腫瘍出血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
遠隔転移を伴う肺癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腹膜転移	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
遠隔転移を伴う卵巣癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
女性乳癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肺の悪性新生物	6	0.52	0.19～1.12	5	0.43	0.14～1.00
中枢神経系転移	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
胃腺腫	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
前立腺癌	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
消化器の良性新生物	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
脳新生物	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
結腸新生物	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
粘液線維肉腫	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肝癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肝細胞癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
悪性ポリープ	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
結腸直腸腺腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
血液およびリンパ系障害	51	4.38	3.28～5.72	15	1.29	0.72～2.11
貧血	28	2.40	1.60～3.46	9	0.77	0.35～1.46
播種性血管内凝固	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
溶血性貧血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
鉄欠乏性貧血	15	1.29	0.72～2.11	0	0.00	0.00～0.32
リンパ節症	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
汎血球減少症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
腎性貧血	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
失血性貧血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
免疫性血小板減少症	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
免疫系障害	6	0.52	0.19～1.12	5	0.43	0.14～1.00
アナフィラキシーショック	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
造影剤アレルギー	4	0.34	0.09～0.88	3	0.26	0.05～0.75
内分泌障害	3	0.26	0.05～0.75	1	0.09	0.00～0.48
甲状腺機能低下症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
甲状腺腫瘤	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
無痛性甲状腺炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
代謝および栄養障害	27	2.32	1.53～3.35	8	0.69	0.30～1.35
脱水	4	0.34	0.09～0.88	4	0.34	0.09～0.88
糖尿病	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
体液貯留	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
高カリウム血症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
高尿酸血症	5	0.43	0.14～1.00	0	0.00	0.00～0.32
低カリウム血症	6	0.52	0.19～1.12	0	0.00	0.00～0.32
マラスムス	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
低血糖ショック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
脂質異常症	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
食欲減退	5	0.43	0.14～1.00	0	0.00	0.00～0.32
食物拒否	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（3/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
精神障害	11	0.94	0.47～1.68	8	0.69	0.30～1.35
不安	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
自殺既遂	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
うつ病	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
不眠症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
統合失調症	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
精神障害	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
神経系障害	106	9.10	7.51～10.90	20	1.72	1.05～2.64
意識変容状態	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
大脳動脈塞栓症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
脳出血	4	0.34	0.09～0.88	4	0.34	0.09～0.88
脳梗塞	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
認知症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
浮動性めまい	31	2.66	1.81～3.76	2	0.17	0.02～0.62
体位性めまい	6	0.52	0.19～1.12	0	0.00	0.00～0.32
てんかん	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
頭部不快感	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
頭痛	44	3.78	2.76～5.04	1	0.09	0.00～0.48
頭蓋内動脈瘤	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
意識消失	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
末梢性ニューロパチー	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
ヘルペス後神経痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
傾眠	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
くも膜下出血	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
失神	7	0.60	0.24～1.23	4	0.34	0.09～0.88
ラクナ梗塞	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
蘇生後脳症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
味覚障害	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
眼障害	6	0.52	0.19～1.12	1	0.09	0.00～0.48
結膜出血	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
眼痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
眼部腫脹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
眼瞼浮腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
視野欠損	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
網膜上膜	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
耳および迷路障害	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
耳鳴	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
耳不快感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
突発性難聴	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
心臓障害	67	5.75	4.48～7.25	45	3.86	2.83～5.13
不整脈	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
心房細動	10	0.86	0.41～1.57	3	0.26	0.05～0.75
心房粗動	5	0.43	0.14～1.00	2	0.17	0.02～0.62
心房頻脈	3	0.26	0.05～0.75	1	0.09	0.00～0.48
第二度房室ブロック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
徐脈	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
心不全	18	1.55	0.92～2.43	16	1.37	0.79～2.22
急性心不全	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
うっ血性心不全	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
心肺停止	5	0.43	0.14～1.00	5	0.43	0.14～1.00
心原性ショック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
動悸	4	0.34	0.09～0.88	0	0.00	0.00～0.32

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（4/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
心嚢液貯留	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
右室不全	13	1.12	0.60～1.90	12	1.03	0.53～1.79
洞停止	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
上室性期外収縮	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
上室性頻脈	4	0.34	0.09～0.88	2	0.17	0.02～0.62
頻脈	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
心室性頻脈	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
心障害	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
心臓内腫瘤	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
血管障害	113	9.70	8.06～11.55	22	1.89	1.19～2.85
大動脈瘤破裂	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
大動脈解離	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
循環虚脱	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
潮紅	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
血腫	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
低血圧	99	8.50	6.96～10.25	10	0.86	0.41～1.57
血液量減少性ショック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
ショック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
血栓症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
静脈瘤	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
出血性ショック	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
深部静脈血栓症	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
末梢動脈瘤	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
ほてり	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
四肢静脈血栓症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
呼吸器、胸郭および縦隔障害	130	11.16	9.41～13.11	90	7.73	6.26～9.41
急性呼吸窮迫症候群	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
急性呼吸不全	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
喘息	5	0.43	0.14～1.00	1	0.09	0.00～0.48
息詰まり	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
慢性閉塞性肺疾患	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
慢性呼吸不全	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
咳嗽	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
呼吸困難	11	0.94	0.47～1.68	6	0.52	0.19～1.12
安静時呼吸困難	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
労作性呼吸困難	10	0.86	0.41～1.57	6	0.52	0.19～1.12
肺気腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
鼻出血	10	0.86	0.41～1.57	3	0.26	0.05～0.75
喀血	27	2.32	1.53～3.35	14	1.20	0.66～2.01
低酸素症	10	0.86	0.41～1.57	7	0.60	0.24～1.23
特発性肺線維症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
間質性肺疾患	5	0.43	0.14～1.00	4	0.34	0.09～0.88
鼻閉	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
胸水	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
胸膜炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
気胸	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
肺動脈血栓症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肺うっ血	8	0.69	0.30～1.35	6	0.52	0.19～1.12
肺塞栓症	6	0.52	0.19～1.12	6	0.52	0.19～1.12
肺出血	11	0.94	0.47～1.68	11	0.94	0.47～1.68
肺高血圧症	34	2.92	2.03～4.05	29	2.49	1.67～3.56
肺水腫	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（5/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
肺血栓症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
呼吸不全	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
睡眠時無呼吸症候群	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
声帯ポリープ	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
上気道の炎症	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
慢性好酸球性肺炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
口腔咽頭不快感	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
換気血流不均等	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
胃腸障害	128	10.99	9.25～12.93	27	2.32	1.53～3.35
腹部不快感	21	1.80	1.12～2.74	1	0.09	0.00～0.48
腹痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
上腹部痛	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
腹水	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
大腸炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
虚血性大腸炎	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
便秘	10	0.86	0.41～1.57	0	0.00	0.00～0.32
下痢	21	1.80	1.12～2.74	1	0.09	0.00～0.48
出血性腸憩室	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
消化不良	16	1.37	0.79～2.22	0	0.00	0.00～0.32
嚥下障害	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
おくび	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
変色便	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
びらん性胃炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
胃食道逆流性疾患	17	1.46	0.85～2.33	1	0.09	0.00～0.48
胃腸出血	6	0.52	0.19～1.12	4	0.34	0.09～0.88
吐血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
血便排泄	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
痔核	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
イレウス	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
鼠径ヘルニア	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腸閉塞	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
メレナ	6	0.52	0.19～1.12	6	0.52	0.19～1.12
口腔内出血	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
悪心	16	1.37	0.79～2.22	1	0.09	0.00～0.48
食道痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
唾液腺結石	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
歯痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
嘔吐	9	0.77	0.35～1.46	0	0.00	0.00～0.32
下部消化管出血	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
大腸ポリープ	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
心窩部不快感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
小腸ポリープ	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
軟便	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
閉塞性膵炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
口腔粘膜のあれ	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
肝胆道系障害	15	1.29	0.72～2.11	5	0.43	0.14～1.00
胆管結石	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
胆道仙痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
急性胆管炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
胆嚢炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
急性胆嚢炎	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
肝機能異常	7	0.60	0.24～1.23	0	0.00	0.00～0.32

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（6/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
胆汁うっ滞性黄疸	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
胆嚢腫大	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
薬物性肝障害	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
皮膚および皮下組織障害	21	1.80	1.12～2.74	4	0.34	0.09～0.88
褥瘡性潰瘍	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
薬疹	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
湿疹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
紅斑	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
皮下出血	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
寝汗	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
そう痒症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
紫斑	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
発疹	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
皮膚潰瘍	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
蕁麻疹	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
筋骨格系および結合組織障害	18	1.55	0.92～2.43	5	0.43	0.14～1.00
関節炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
背部痛	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肋軟骨炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
側腹部痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
出血性関節症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
筋肉内出血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
筋肉痛	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
筋炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
変形性関節症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
骨粗鬆症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
四肢痛	4	0.34	0.09～0.88	0	0.00	0.00～0.32
関節リウマチ	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
椎間板突出	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
クラウンド・デンス症候群	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
軟骨痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
不動症候群	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
腎および尿路障害	19	1.63	0.98～2.54	11	0.94	0.47～1.68
血尿	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
中毒性腎症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
腎障害	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
腎不全	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腎嚢胞出血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腎機能障害	10	0.86	0.41～1.57	6	0.52	0.19～1.12
慢性腎臓病	3	0.26	0.05～0.75	1	0.09	0.00～0.48
急性腎障害	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
腎前性腎不全	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
一般・全身障害および投与部位の状態	60	5.15	3.95～6.58	20	1.72	1.05～2.64
無力症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
胸部不快感	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
胸痛	4	0.34	0.09～0.88	1	0.09	0.00～0.48
死亡	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
薬効欠如	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
顔面浮腫	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
異常感	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
熱感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（7/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
倦怠感	8	0.69	0.30～1.35	0	0.00	0.00～0.32
浮腫	7	0.60	0.24～1.23	1	0.09	0.00～0.48
末梢性浮腫	18	1.55	0.92～2.43	3	0.26	0.05～0.75
疼痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
発熱	6	0.52	0.19～1.12	3	0.26	0.05～0.75
突然死	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
口渇	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
治療非遵守	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
有害事象	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
異物感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
医療機器関連損傷	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
多臓器機能不全症候群	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
臨床検査	37	3.18	2.25～4.35	12	1.03	0.53～1.79
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
血中クレアチニン増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
血中カリウム減少	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
血中カリウム増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
血圧低下	5	0.43	0.14～1.00	0	0.00	0.00～0.32
血圧上昇	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
血中尿素増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
二酸化炭素増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
凝固時間短縮	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
ヘモグロビン減少	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
国際標準比減少	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
国際標準比増加	8	0.69	0.30～1.35	6	0.52	0.19～1.12
酸素飽和度低下	3	0.26	0.05～0.75	1	0.09	0.00～0.48
肺動脈圧上昇	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
体重増加	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
血小板数増加	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
肝酵素上昇	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
便潜血	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
便潜血陽性	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
肺血管抵抗増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
歩行距離テスト異常	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
弁圧較差	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
弁圧較差増加	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
傷害、中毒および処置合併症	27	2.32	1.53～3.35	19	1.63	0.98～2.54
第３度熱傷	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
鎖骨骨折	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
硬膜外血腫	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
転倒	3	0.26	0.05～0.75	1	0.09	0.00～0.48
大腿骨頚部骨折	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
大腿骨骨折	3	0.26	0.05～0.75	3	0.26	0.05～0.75
手骨折	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
関節脱臼	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
放射線性直腸炎	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
肋骨骨折	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
脊椎圧迫骨折	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
皮下血腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
硬膜下血腫	5	0.43	0.14～1.00	4	0.34	0.09～0.88

表 4.2-2　有害事象の内訳（CTEPH）（8/8）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	521	44.72	41.84～47.63	254	21.80	19.46～24.29
血管偽動脈瘤	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肩骨折	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
外傷性骨折	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
挫傷	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
処置後出血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
皮膚裂傷	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
人工関節周囲骨折	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
処置による出血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
妊娠時の母体の曝露	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
外科および内科処置	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
人工流産	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
胆嚢切除	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
製品の問題	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
製品の異味	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一症例に同一の有害事象が複数回発現した場合は1例として集計した。

4.2.1.3　副作用発現状況

副作用の内訳について、重篤な副作用とともに表 4.2-3 に示す。

安全性解析対象症例1,165例のうち副作用が認められた307例の内訳（10例以上）は低血圧93例（7.98%）、頭痛 43 例（3.69%）、浮動性めまい 28 例（2.40%）、下痢 19 例（1.63%）、貧血 17 例（1.46%）、胃食道逆流性疾患及び悪心が各 16 例（1.37%）、腹部不快感及び消化不良が各 15 例（1.29%）、喀血 14 例（1.20%）、末梢性浮腫 12 例（1.03%）であった。

表 4.2-3　副作用の内訳（CTEPH）（1/3）

	副作用			重篤な副作用		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	307	26.35	23.84～28.98	36	3.09	2.17～4.25
感染症および寄生虫症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肺炎	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
胃癌	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
肺の悪性新生物	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
血液およびリンパ系障害	22	1.89	1.19～2.85	5	0.43	0.14～1.00
貧血	17	1.46	0.85～2.33	3	0.26	0.05～0.75
溶血性貧血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
鉄欠乏性貧血	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
失血性貧血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
代謝および栄養障害	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
食欲減退	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
神経系障害	83	7.12	5.71～8.76	6	0.52	0.19～1.12
大脳動脈塞栓症	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
浮動性めまい	28	2.40	1.60～3.46	2	0.17	0.02～0.62
体位性めまい	5	0.43	0.14～1.00	0	0.00	0.00～0.32
頭部不快感	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
頭痛	43	3.69	2.68～4.94	1	0.09	0.00～0.48
意識消失	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
傾眠	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
くも膜下出血	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
失神	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
味覚障害	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
眼障害	4	0.34	0.09～0.88	0	0.00	0.00～0.32
眼痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
眼部腫脹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
眼瞼浮腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
視野欠損	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
耳および迷路障害	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
耳鳴	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
耳不快感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
心臓障害	8	0.69	0.30～1.35	1	0.09	0.00～0.48
急性心不全	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
動悸	4	0.34	0.09～0.88	0	0.00	0.00～0.32
頻脈	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
血管障害	97	8.33	6.80～10.06	7	0.60	0.24～1.23
潮紅	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
血腫	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
低血圧	93	7.98	6.49～9.69	6	0.52	0.19～1.12
ほてり	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37	3.18	2.25～4.35	13	1.12	0.60～1.90
呼吸困難	5	0.43	0.14～1.00	1	0.09	0.00～0.48
鼻出血	5	0.43	0.14～1.00	2	0.17	0.02～0.62
喀血	14	1.20	0.66～2.01	4	0.34	0.09～0.88
低酸素症	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
鼻閉	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
肺うっ血	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48
肺出血	2	0.17	0.02～0.62	2	0.17	0.02～0.62
呼吸不全	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
口腔咽頭不快感	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
換気血流不均等	2	0.17	0.02～0.62	1	0.09	0.00～0.48

表 4.2-3　副作用の内訳（CTEPH）（2/3）

	副作用			重篤な副作用		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	307	26.35	23.84～28.98	36	3.09	2.17～4.25
胃腸障害	88	7.55	6.10～9.22	3	0.26	0.05～0.75
腹部不快感	15	1.29	0.72～2.11	0	0.00	0.00～0.32
腹痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
上腹部痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
便秘	8	0.69	0.30～1.35	0	0.00	0.00～0.32
下痢	19	1.63	0.98～2.54	1	0.09	0.00～0.48
消化不良	15	1.29	0.72～2.11	0	0.00	0.00～0.32
嚥下障害	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
おくび	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
胃食道逆流性疾患	16	1.37	0.79～2.22	0	0.00	0.00～0.32
イレウス	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
腸閉塞	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
悪心	16	1.37	0.79～2.22	1	0.09	0.00～0.48
食道痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
歯痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
嘔吐	9	0.77	0.35～1.46	0	0.00	0.00～0.32
心窩部不快感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
軟便	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
肝胆道系障害	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
肝機能異常	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
皮膚および皮下組織障害	8	0.69	0.30～1.35	0	0.00	0.00～0.32
薬疹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
湿疹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
紅斑	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
寝汗	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
そう痒症	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
発疹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
蕁麻疹	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
筋骨格系および結合組織障害	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
四肢痛	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
一般・全身障害および投与部位の状態	29	2.49	1.67～3.56	1	0.09	0.00～0.48
胸部不快感	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
胸痛	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
薬効欠如	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
顔面浮腫	2	0.17	0.02～0.62	0	0.00	0.00～0.32
熱感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
倦怠感	6	0.52	0.19～1.12	0	0.00	0.00～0.32
浮腫	3	0.26	0.05～0.75	0	0.00	0.00～0.32
末梢性浮腫	12	1.03	0.53～1.79	0	0.00	0.00～0.32
口渇	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
異物感	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
臨床検査	9	0.77	0.35～1.46	2	0.17	0.02～0.62
血圧低下	5	0.43	0.14～1.00	0	0.00	0.00～0.32
凝固時間短縮	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
ヘモグロビン減少	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
酸素飽和度低下	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
肝酵素上昇	1	0.09	0.00～0.48	1	0.09	0.00～0.48
歩行距離テスト異常	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32

表 4.2-3　副作用の内訳（CTEPH）（3/3）

	副作用			重篤な副作用		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	1165			1165		
全体	307	26.35	23.84～28.98	36	3.09	2.17～4.25
傷害、中毒および処置合併症	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
転倒	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
皮下血腫	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
挫傷	3	0.26	0.05～0.75	2	0.17	0.02～0.62
製品の問題	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32
製品の異味	1	0.09	0.00～0.48	0	0.00	0.00～0.32

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一症例に同一の副作用が複数回発現した場合は1例として集計した。

4.2.1.4　重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例1,165例のうち重篤な副作用が認められた36例の内訳（2例以上）は低血圧6例（0.52%）、喀血4例（0.34%）、貧血3例（0.26%）、浮動性めまい、鼻出血、挫傷、低酸素症及び肺出血が各2例（0.17%）であった。

4.2.1.5　重点調査項目の副作用発現状況

医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、治験において重篤症例が認められた「低血圧」、「上部消化管運動障害」、「喀血・肺出血」とともに、PVODを有する患者への投与を監視する目的で「肺うっ血・肺水腫」を重点調査項目とした。

治験における安全性解析対象症例173例の副作用の発現状況、発現割合、重篤性及び転帰は、「低血圧」に関連する副作用（血圧低下、低血圧、起立性低血圧、失神寸前の状態及び失神）が20例（11.56%）22件で、内訳は「血圧低下」3例（1.73%）3件、「低血圧」14例（8.09%）14件、「起立性低血圧」及び「失神寸前の状態」各1例（0.58%）1件、「失神」3例（1.73%）3件であった。重篤性は「非重篤」18件、「重篤」4件で、転帰は「回復」18件、「軽快」1件、「未回復」3件であった。「上部消化管運動障害」に関連する副作用（腹部不快感、消化不良、嚥下障害、胃炎及び胃食道逆流性疾患）は36例（20.81%）64件で、内訳は「腹部不快感」6例（3.47%）7件、「消化不良」21例（12.14%）44件、「嚥下障害」3例（1.73%）3件、「胃炎」3例（1.73%）5件、「胃食道逆流性疾患」5例（2.89%）5件であった。重篤性は「非重篤」63件、「重篤」1件で、転帰は「回復」28件、「軽快」23件、「未回復」13件であった。「喀血・肺出血」に関連する副作用（喀血）が1例（0.58%）1件で、内訳は「喀血」1件（0.58%）、重篤性は「非重篤」、転帰は「回復」であった。「肺うっ血・肺水腫」に関連する副作用は認められなかった。

使用成績調査における安全性解析対象症例1,165例のうち「低血圧」に関連する副作用（血圧低下、低血圧、意識消失及び失神）は101例（8.67%）119件で、内訳は「血圧低下」5例（0.43%）5件、「低血圧」93例（7.98%）107件、「意識消失」2例（0.17%）2件、「失神」2例（0.17%）5件であった。重篤性は「非重篤」110件、「重篤」9件で、転帰は「回復」79件、「軽快」29件、「未回復」9件、「不明」1件、「本副作用による死亡」1件であった。「上部消化管運動障害」に関連する副作用（腹部不快感、消化不良、嚥下障害、おくび、胃食道逆流性疾患及び心窩部不快感）は48例（4.12%）53件で、内訳は「腹部不快感」15例（1.29%）15件、「消化不良」15例（1.29%）18件、「嚥下障害」1例（0.09%）1件、「おくび」1例（0.09%）1件、「胃食道逆流性疾患」16例（1.37%）17件、「心窩部不快感」1例（0.09%）1件であった。重篤性は「非重篤」53件、「重篤」0件で、転帰は「回復」26件、「軽快」22件、「未回復」5件であった。「喀血・肺出血」に関連する副作用（喀血及び肺出血）は16例（1.37%）17

件で、内訳は「喀血」14 例（1.20%）15 件、「肺出血」2 例（0.17%）2 件、重篤性は「非重篤」11 件、「重篤」6 件で、転帰は「回復」13 件、「軽快」4 件であった。「肺うっ血・肺水腫」に関連する副作用（肺うっ血）は2例（0.17%）2件に認められ、内訳は「肺うっ血」2例（0.17%）2 件、重篤性は「非重篤」1 件、「重篤」1 件で、転帰は「回復」1 件、「軽快」1 件であった。なお、「肺うっ血・肺水腫」を発現した患者は、PVOD を有していなかった。また、合併症として PVOD を有する患者を 1 例収集したが、副作用は認められなかった。

症例数、患者背景、本剤の投与期間等が異なるため、直接比較は困難であるが、本調査で収集した各重点調査項目に関連する副作用の発現割合は、「喀血・肺出血」及び治験で認められなかった「肺うっ血・肺水腫」以外は、治験を上回るものはなかった。「喀血・肺出血」発現例のうち重篤な副作用 6 例 6 件について転帰はいずれも「回復」又は「軽快」と報告されており、いずれの症例も本剤以外の要因として原疾患、合併症、併用薬剤、肺動脈バルーン形成術などが報告された。以上より、使用成績調査により得られた情報は、日常診療の使用実態下における本剤投与時の安全性について懸念を示唆するものではなく、新たな安全対策は不要と判断した。

本剤投与開始後 12 カ月までの各重点調査項目に関連する副作用発現回数の総発現回数に対する割合は、「低血圧」に関連する副作用が 72.27%（86/119 件）、「上部消化管運動障害」に関連する副作用が 86.79%（46/53 件）、「喀血・肺出血」に関連する副作用が 58.82%（10/17 件）、「肺うっ血・肺水腫」が 100.00%（2/2 件）を占めており、本剤の長期投与時（本剤投与開始後 12 カ月超）において、各重点調査項目に関連する副作用の発現回数及び総発現回数に対する割合の大幅な増加は認められなかった。

重点調査項目に関連する副作用の転帰及び副作用に対する処置を表 4.2-4 に示す。

重点調査項目に関連する副作用 191 件の転帰及び副作用に対する処置は、「低血圧」に関連する 11 件（未回復 9 件、本副作用による死亡及び不明が各 1 件）及び「上部消化管運動障害」に関連する 5 件を除いて回復又は軽快で、副作用に対する処置は、なし、本剤の中止、休薬、減量、他薬剤治療及びその他であった。

表 4.2-4　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（CTEPH）（1/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
低血圧	(119)	非重篤	(110)	回復	73	12	17	1	38	3	10
				軽快	28	5	6	1	14	0	5
				未回復	8	5	1	0	2	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	1	0	1	0	1	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(9)	回復	6	0	2	0	1	0	3
				軽快	1	0	1	0	0	0	0
				未回復	1	0	1	0	1	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	1	0	1	0	0	0	0
	血圧低下 (5)	非重篤	(5)	回復	2	2	0	0	0	0	0
				軽快	1	0	0	0	1	0	0
				未回復	2	1	0	0	1	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	低血圧 (107)	非重篤	(101)	回復	67	9	17	1	35	3	9
				軽快	27	5	6	1	13	0	5
				未回復	6	4	1	0	1	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	1	0	1	0	1	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(6)	回復	3	0	2	0	0	0	1
				軽快	1	0	1	0	0	0	0
				未回復	1	0	1	0	1	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	1	0	1	0	0	0	0
	意識消失 (2)	非重篤	(1)	回復	1	0	0	0	1	0	1
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(1)	回復	1	0	0	0	1	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	失神 (5)	非重篤	(3)	回復	3	1	0	0	2	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(2)	回復	2	0	0	0	0	0	2
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2-4　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（CTEPH）（2/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
上部消化管運動障害	(53)	非重篤	(53)	回復	26	4	10	1	8	6	2
				軽快	22	4	2	0	5	11	1
				未回復	5	3	0	0	0	2	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	腹部不快感 (15)	非重篤	(15)	回復	10	1	6	0	3	3	0
				軽快	4	1	1	0	1	0	1
				未回復	1	1	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	消化不良 (18)	非重篤	(18)	回復	9	1	0	1	5	2	1
				軽快	7	2	1	0	2	2	0
				未回復	2	1	0	0	0	1	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	嚥下障害 (1)	非重篤	(1)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	1	0	0	0	0	1	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	おくび (1)	非重篤	(1)	回復	1	1	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2-4　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（CTEPH）（3/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
上部消化管運動障害	胃食道逆流性疾患（17）	非重篤	(17)	回復	5	1	3	0	0	1	1
				軽快	10	1	0	0	2	8	0
				未回復	2	1	0	0	0	1	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	心窩部不快感（1）	非重篤	(1)	回復	1	0	1	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
喀血・肺出血	（17）	非重篤	(11)	回復	9	5	0	0	1	1	2
				軽快	2	0	0	0	0	1	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(6)	回復	4	0	0	0	1	1	2
				軽快	2	0	0	0	0	1	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	喀血　（15）	非重篤	(11)	回復	9	5	0	0	1	1	2
				軽快	2	0	0	0	0	1	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(4)	回復	2	0	0	0	1	0	1
				軽快	2	0	0	0	0	1	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	肺出血　（2）	非重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(2)	回復	2	0	0	0	0	1	1
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2-4　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（CTEPH）（4/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
肺うっ血・肺水腫 (2)		非重篤	(1)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	1	0	0	0	1	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(1)	回復	1	0	1	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	肺うっ血 (2)	非重篤	(1)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	1	0	0	0	1	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(1)	回復	1	0	1	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一 PT の同一発現日の転帰については転帰日が最終のものを使用した。

4.2.1.6　副作用発現時期

＜初回発現までの経時的推移＞

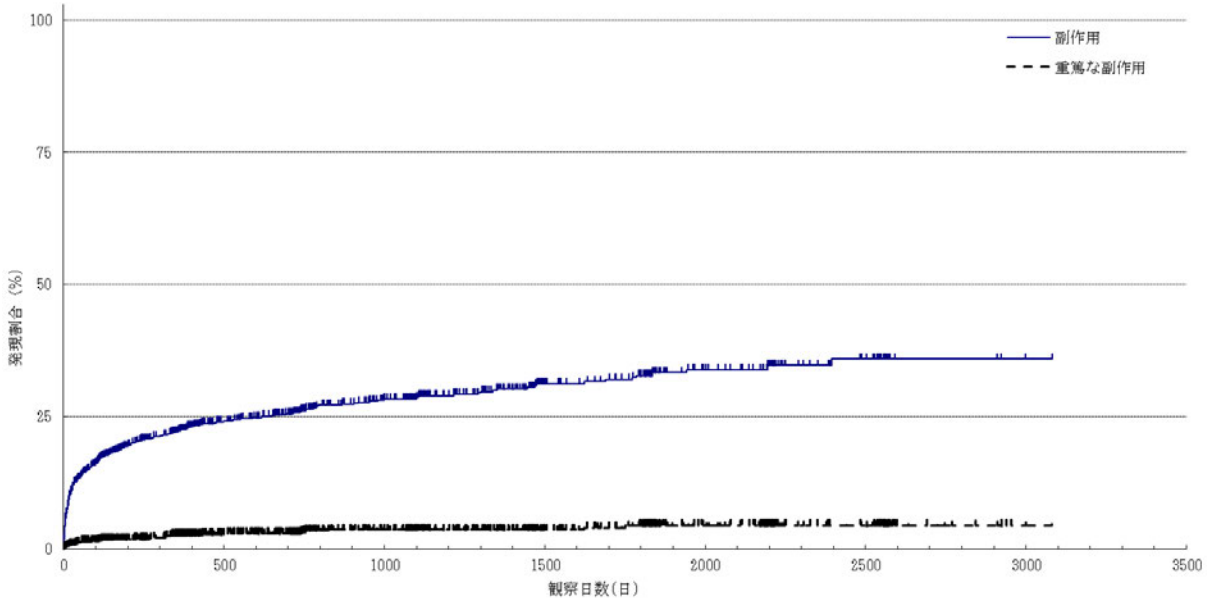
副作用の初回発現までの経時的推移（カプランマイヤー曲線）を図 4.2-1 に示す。

副作用の初回発現までの累積発現割合は本剤投与開始後 91 日で 15.85%、182 日で 19.08%、273 日で 20.86%、365 日で 22.62%、730 日で 25.86%、1,095 日で 28.34%、1,460 日で 30.61%、1,825 日で 32.84%、2,190 日で 33.91%、2,555 日及び 2,920 日で各 35.92%と推移し、副作用発現症例 307 例のうち 250 例（81.43%）は本剤投与開始後 365 日以内に初回発現の副作用が認められた。本剤投与開始後 365 日時点及び 2,920 日時点でのイベント発現累積症例数はそれぞれ 250 例及び 307 例であった。

重篤な副作用の初回発現までの累積発現割合は本剤投与開始後91日で1.48%、182日で1.76%、273 日で 1.87%、365 日で 2.66%、730 日で 2.94%、1,095 日及び 1,460 日で各 3.66%、1,825 日、2,190 日、2,555 日及び 2,920 日で各 4.47%となり、重篤な副作用発現症例 36 例のうち 28 例（77.78%）は本剤投与開始後 365 日以内に初回発現の重篤な副作用が認められた。本剤投与開始後 365 日時点及び 2,920 日時点でのイベント発現累積症例数はそれぞれ 28 例及び 36 例であった。

本剤の長期投与時（観察日数 365 日以上）において、副作用並びに重篤な副作用の初回発現までの累積発現割合に大幅な増加は認められなかった。

図 4.2-1　副作用の初回発現までの経時的推移（CTEPH）



副作用区分			観察日数				
			1	91	182	273	365
副作用		発現割合	1.97%	15.85%	19.08%	20.86%	22.62%
	95%信頼区間	下限値	1.32%	13.86%	16.91%	18.59%	20.25%
		上限値	2.96%	18.09%	21.50%	23.38%	25.23%
	時点別	イベント例	23	183	217	234	250
		打ち切り例	1	40	162	197	244
	リスク集団の症例数		1165	943	788	734	673
重篤な副作用		発現割合	0.09%	1.48%	1.76%	1.87%	2.66%
	95%信頼区間	下限値	0.01%	0.92%	1.14%	1.22%	1.84%
		上限値	0.61%	2.37%	2.72%	2.86%	3.84%
	時点別	イベント例	1	17	20	21	28
		打ち切り例	1	62	224	268	328
	リスク集団の症例数		1165	1087	923	876	810

副作用区分			観察日数							
			730	1095	1460	1825	2190	2555	2920	全期間
副作用		発現割合	25.86%	28.34%	30.61%	32.84%	33.91%	35.92%	35.92%	35.92%
	95%信頼区間	下限値	23.27%	25.55%	27.56%	29.44%	30.28%	31.51%	31.51%	31.51%
		上限値	28.68%	31.37%	33.91%	36.53%	37.85%	40.75%	40.75%	40.75%
	時点別	イベント例	274	288	297	303	305	307	307	307
		打ち切り例	414	536	648	711	764	823	850	858
	リスク集団の症例数		478	343	222	152	96	36	8	-
重篤な副作用		発現割合	2.94%	3.66%	3.66%	4.47%	4.47%	4.47%	4.47%	4.47%
	95%信頼区間	下限値	2.05%	2.59%	2.59%	3.07%	3.07%	3.07%	3.07%	3.07%
		上限値	4.20%	5.15%	5.15%	6.49%	6.49%	6.49%	6.49%	6.49%
	時点別	イベント例	30	34	34	36	36	36	36	36
		打ち切り例	545	707	838	924	1002	1074	1117	1129
	リスク集団の症例数		591	426	295	206	127	56	13	-

＜時期別の副作用発現回数＞

本剤投与開始後の時期別副作用発現回数を表 4.2-5 に示す。

本剤投与開始後 1～3 カ月の副作用発現回数は 246 回で、総発現回数に対する割合は 52.12%であった。それ以後 4～6 カ月では 57 回（総発現回数に対する割合 12.08%、以下同様）、7～9 カ月では 27 回（5.72%）、10～12 カ月では 30 回（6.36%）、13～24 カ月では 50 回（10.59%）、25～36 カ月では 31 回（6.57%）、37～48 カ月では 15 回（3.18%）、49～60 カ月では 11 回（2.33%）、61～72 カ月では 2 回（0.42%）、73～84 カ月では 3 回（0.64%）の副作用が認められ、85 カ月以降は副作用が認められなかった。本剤投与開始後 12 カ月までの副作用発現回数は 360 回で、総発現回数に対する割合は 76.27%を占めており、本剤の長期投与時

（本剤投与開始後 12 カ月超）において、副作用発現回数及び総発現回数に対する割合の大幅な増加は認められなかった。

表 4.2-5　時期別副作用発現回数（CTEPH）

	本剤投与開始後時期別の副作用発現回数						
	1ヵ月 （1～30日）	1～3ヵ月 （1～91日）	4～6ヵ月 （92～182日）	7～9ヵ月 （183～273日）	10～12ヵ月 （274～365日）	13～24ヵ月 （366～730日）	25～36ヵ月 （731～1095日）
安全性解析対象	1165	1165	1097	928	884	822	601
副作用発現症例数 （副作用発現割合）	142 （ 12.19%）	183 （ 15.71%）	46 （ 4.19%）	22 （ 2.37%）	26 （ 2.94%）	43 （ 5.23%）	26 （ 4.33%）
副作用発現回数 （総発現回数に対する割合）	181 （ 38.35%）	246 （ 52.12%）	57 （ 12.08%）	27 （ 5.72%）	30 （ 6.36%）	50 （ 10.59%）	31 （ 6.57%）

	本剤投与開始後時期別の副作用発現回数						合計
	37～48ヵ月 （1096～1461日）	49～60ヵ月 （1462～1826日）	61～72ヵ月 （1827～2191日）	73～84ヵ月 （2192～2556日）	85～96ヵ月 （2557～2922日）	97カ月～ （2923日～）	
安全性解析対象	433	301	210	127	55	12	1165
副作用発現症例数 （副作用発現割合）	13 （ 3.00%）	8 （ 2.66%）	2 （ 0.95%）	3 （ 2.36%）	0 （ 0.00%）	0 （ 0.00%）	307 （ 26.35%）
副作用発現回数 （総発現回数に対する割合）	15 （ 3.18%）	11 （ 2.33%）	2 （ 0.42%）	3 （ 0.64%）	0 （ 0.00%）	0 （ 0.00%）	472 （100.00%）

注）同一 PT で異なる発現日の事象が観察された場合は別々に数えた（発現日が同一の事象は 1 件にまとめた）。

発現割合が 1%以上の副作用として認められた低血圧、頭痛、浮動性めまい、下痢、貧血、胃食道逆流性疾患、悪心、腹部不快感、消化不良、喀血及び末梢性浮腫の時期別副作用発現回数を表 4.2-6 に示す。貧血及び喀血は副作用の発現時期に特徴的な傾向が認められなかったが、その他の副作用については、半数以上が本剤投与開始後 6 カ月以内に発現していた。

表 4.2-6　時期別副作用発現回数（発現割合が 1%以上の副作用）（CTEPH）

副作用の種類	副作用発現例数	本剤投与開始後時期別の副作用発現回数													合計
		1ヵ月 (1～30日)	1～3ヵ月 (1～91日)	4～6ヵ月 (92～182日)	7～9ヵ月 (183～273日)	10～12ヵ月 (274～365日)	13～24ヵ月 (366～730日)	25～36ヵ月 (731～1095日)	37～48ヵ月 (1096～1461日)	49～60ヵ月 (1462～1826日)	61～72ヵ月 (1827～2191日)	73～84ヵ月 (2192～2556日)	85～96ヵ月 (2557～2922日)	97カ月～ (2923日～)	
安全性解析対象	1165	1165	1165	1097	928	884	822	601	433	301	210	127	55	12	1165
副作用発現症例数 （副作用発現割合）	307　(26.35%)	142 (12.19%)	183 (15.71%)	46 (4.19%)	22 (2.37%)	26 (2.94%)	43 (5.23%)	26 (4.33%)	13 (3.00%)	8 (2.66%)	2 (0.95%)	3 (2.36%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	307 (26.35%)
副作用発現回数 （総発現回数に対する割合）	-　-	181 (38.35%)	246 (52.12%)	57 (12.08%)	27 (5.72%)	30 (6.36%)	50 (10.59%)	31 (6.57%)	15 (3.18%)	11 (2.33%)	2 (0.42%)	3 (0.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	472 (100.00%)
低血圧	93　(7.98%)	43	50	12	5	10	13	8	7	1	0	1	0	0	107
頭痛	43　(3.69%)	32	38	1	2	1	3	3	2	0	0	0	0	0	50
浮動性めまい	28　(2.40%)	9	14	3	4	0	4	2	1	2	0	0	0	0	30
下痢	19　(1.63%)	9	11	3	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	19
貧血	17　(1.46%)	3	5	4	1	1	3	2	1	1	1	0	0	0	19
胃食道逆流性疾患	16　(1.37%)	7	12	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	17
悪心	16　(1.37%)	8	12	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	18
腹部不快感	15　(1.29%)	8	9	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	15
消化不良	15　(1.29%)	5	10	2	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	18
喀血	14　(1.20%)	1	2	2	2	4	1	4	0	0	0	0	0	0	15
末梢性浮腫	12　(1.03%)	2	7	2	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	12

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一 PT で異なる発現日の事象が観察された場合は別々に数えた（発現日が同一の事象は 1 件にまとめた）。

4.2.1.7　副作用発現に影響を及ぼす因子

患者背景要因別の副作用発現割合を表 4.2-7 に示す。

患者背景要因間で副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められなかった項目はその他の合併症（腎機能障害及び肝機能障害以外の合併症）の有無、過敏性素因の有無、本剤投与開始前バイタルサイン測定の有無、初回開始時 1 日投与量及び経皮経管的肺動脈拡張術（BPA）の有無であった。

その他の合併症の有無別では「あり」の副作用発現割合が「なし」と比較して高かったが、その他の合併症において、症例数の多い上位 5 疾患のうち高血圧、脂質異常症、高尿酸血症及び肺塞栓症では、特定の合併疾患における副作用発現割合が高まる傾向は認められなかった。過敏性素因の有無別では「あり」の副作用発現割合が「なし」と比較して高く、本剤投与開始前バイタルサイン測定の有無別では「実施」の副作用発現割合が「未実施」と比較して高かった。初回開始時 1 日投与量別では、「1.5mg/日」の副作用発現割合が「7.5mg/日」と比較して高かったが、全用量間で用量に依存した傾向は認められなかった。原疾患に対する非薬物療法の BPA の有無別では「なし」の副作用発現割合が「あり」と比較して高かった。それ以外の患者背景要因間では副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。

表 4.2-7　患者背景要因別の副作用発現割合（CTEPH）（1/3）

項目			安全性解析対象症例（%）	副作用	
				発現症例（%）	発現割合の95%信頼区間
全体			1165	307 (26.35)	23.84～28.98
年齢(歳)	65歳未満		439 (37.68)	110 (25.06)	21.07～29.38
	65歳以上		726 (62.32)	197 (27.13)	23.93～30.53
	18歳未満		2 (0.17)	0 (0.00)	0.00～84.19
	18歳以上		1163 (99.83)	307 (26.40)	23.88～29.03
性別	男性		296 (25.41)	70 (23.65)	18.92～28.91
	女性		869 (74.59)	237 (27.27)	24.34～30.37
合併症　腎機能障害	なし		877 (75.28)	223 (25.43)	22.58～28.45
	あり		288 (24.72)	84 (29.17)	23.98～34.79
	クレアチニンクリアランス(mL/min)（投与前）	15mL/min未満	3 (1.04)	0 (0.00)	0.00～70.76
		15mL/min以上30mL/min未満	22 (7.64)	8 (36.36)	17.20～59.34
		30mL/min以上50mL/min未満	97 (33.68)	29 (29.90)	21.02～40.04
		50mL/min以上80mL/min未満	95 (32.99)	31 (32.63)	23.36～43.02
		80mL/min以上	11 (3.82)	2 (18.18)	2.28～51.78
		未測定	60 (20.83)	14 (23.33)	13.38～36.04
合併症　肝機能障害	なし		1114 (95.62)	286 (25.67)	23.13～28.35
	あり		51 (4.38)	21 (41.18)	27.58～55.83
	Child-Pugh分類	A	23 (45.10)	12 (52.17)	30.59～73.18
		B	2 (3.92)	1 (50.00)	1.26～98.74
		C	0 (0.00)	0	
		不明	26 (50.98)	8 (30.77)	14.33～51.79
その他の合併症	なし		335 (28.76)	60 (17.91)	13.95～22.44*
	あり		830 (71.24)	247 (29.76)	26.66～33.00*
	疾患名	高血圧	258 (31.08)	71 (27.52)	22.16～33.40
		脂質異常症	169 (20.36)	47 (27.81)	21.20～35.21
		高尿酸血症	136 (16.39)	40 (29.41)	21.91～37.83
		肺塞栓症	135 (16.27)	39 (28.89)	21.42～37.31
		胃食道逆流性疾患	133 (16.02)	46 (34.59)	26.56～43.32
	肺静脈閉塞症（PVOD）	なし	829 (99.88)	247 (29.79)	26.70～33.04
		あり	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
過敏性素因	なし		961 (82.49)	245 (25.49)	22.77～28.37*
	あり		152 (13.05)	55 (36.18)	28.56～44.36*
	不明		52 (4.46)	7 (13.46)	5.59～25.79*
喫煙歴	喫煙の習慣なし		812 (69.70)	221 (27.22)	24.18～30.42
	過去に喫煙の習慣あり		229 (19.66)	61 (26.64)	21.03～32.86
	喫煙の習慣あり		38 (3.26)	7 (18.42)	7.74～34.33
	不明		86 (7.38)	18 (20.93)	12.90～31.05
診断名（本剤の投与目的）	慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）		1160 (99.57)	306 (26.38)	23.86～29.02
	肺動脈血栓内膜摘除術不適応		1058 (91.21)	282 (26.65)	24.01～29.43
		手技的に手術不適応（末梢側血栓主体のCTEPH等）	529 (50.00)	149 (28.17)	24.37～32.21
		患者の状態（年齢、合併症等）を考慮した手術不適応	247 (23.35)	68 (27.53)	22.06～33.55
		患者等の拒否による手術不適応	106 (10.02)	29 (27.36)	19.15～36.87
		手術待機例	94 (8.88)	15 (15.96)	9.22～24.95
		比較的軽症で手術不適応	82 (7.75)	21 (25.61)	16.60～36.44
	肺動脈血栓内膜摘除術後に残存・再発		102 (8.79)	24 (23.53)	15.69～32.96
	CTEPH以外		5 (0.43)	1 (20.00)	0.51～71.64
診断日から初回投与日までの期間(日)	3ヵ月未満		409 (35.11)	95 (23.23)	19.22～27.63
	3ヵ月以上6ヵ月未満		118 (10.13)	29 (24.58)	17.12～33.35
	6ヵ月以上1年未満		96 (8.24)	22 (22.92)	14.95～32.61
	1年以上3年未満		179 (15.36)	52 (29.05)	22.52～36.29
	3年以上		324 (27.81)	101 (31.17)	26.17～36.53
	不明		39 (3.35)	8 (20.51)	9.30～36.46
抗凝固剤[*1]薬物療法歴	なし		55 (4.72)	14 (25.45)	14.67～39.00
	あり		1105 (94.85)	293 (26.52)	23.93～29.22
	不明		5 (0.43)	0 (0.00)	0.00～52.18
肺血管拡張剤[*2]薬物療法歴	なし		581 (49.87)	146 (25.13)	21.65～28.86
	あり		573 (49.18)	160 (27.92)	24.28～31.79
	不明		11 (0.94)	1 (9.09)	0.23～41.28
酸素療法非薬物療法歴	なし		342 (29.36)	84 (24.56)	20.09～29.48
	あり		815 (69.96)	220 (26.99)	23.97～30.18
	不明		8 (0.69)	3 (37.50)	8.52～75.51
肺動脈血栓内膜摘除術非薬物療法歴	なし		1051 (90.21)	282 (26.83)	24.17～29.62
	あり		102 (8.76)	24 (23.53)	15.69～32.96
	不明		12 (1.03)	1 (8.33)	0.21～38.48
経皮経管的肺動脈拡張術非薬物療法歴	なし		896 (76.91)	236 (26.34)	23.48～29.35
	あり		259 (22.23)	69 (26.64)	21.36～32.47
	不明		10 (0.86)	2 (20.00)	2.52～55.61
下大静脈フィルター非薬物療法歴	なし		1013 (86.95)	267 (26.36)	23.67～29.19
	あり		135 (11.59)	37 (27.41)	20.09～35.75
	不明		17 (1.46)	3 (17.65)	3.80～43.43

表 4.2-7　患者背景要因別の副作用発現割合（CTEPH）（2/3）

項目			安全性解析対象症例（%）	副作用 発現症例（%）	副作用 発現割合の95%信頼区間
全体			1165	307 (26.35)	23.84～28.98
バイタルサイン（投与前）	未実施		66 (5.67)	9 (13.64)	6.43～24.31*
	実施		1099 (94.33)	298 (27.12)	24.51～29.85*
収縮期全身血圧（mmHg）	95mmHg未満		79 (6.78)	28 (35.44)	25.00～47.01
	95mmHg以上		1010 (86.70)	267 (26.44)	23.74～29.27
	未測定		76 (6.52)	12 (15.79)	8.43～25.96
WHO機能分類（投与前）	未実施		138 (11.85)	38 (27.54)	20.28～35.78
	実施		1027 (88.15)	269 (26.19)	23.53～29.00
	I度		41 (3.99)	10 (24.39)	12.36～40.30
	II度		425 (41.38)	118 (27.76)	23.56～32.29
	III度		484 (47.13)	117 (24.17)	20.42～28.24
	IV度		77 (7.50)	24 (31.17)	21.09～42.74
初回開始時1日投与量	0.5 mg/日		14 (1.20)	4 (28.57)	8.39～58.10
	1 mg/日		38 (3.26)	10 (26.32)	13.40～43.10
	1.5 mg/日		293 (25.15)	94 (32.08)	26.77～37.76*
	2 mg/日		14 (1.20)	2 (14.29)	1.78～42.81
	3 mg/日		703 (60.34)	180 (25.60)	22.42～29.00
	3.5 mg/日		2 (0.17)	1 (50.00)	1.26～98.74
	4.5 mg/日		42 (3.61)	10 (23.81)	12.05～39.45
	5 mg/日		2 (0.17)	0 (0.00)	0.00～84.19
	6 mg/日		30 (2.58)	4 (13.33)	3.76～30.72
	7.5 mg/日		27 (2.32)	2 (7.41)	0.91～24.29*
投与期間(日)（休薬期間を含む）	365日未満		392 (33.65)	110 (28.06)	23.67～32.79
	365日以上		773 (66.35)	197 (25.49)	22.45～28.71
併用薬剤投与目的が有害事象の治療を除く	なし		6 (0.52)	1 (16.67)	0.42～64.12
	あり		1158 (99.40)	306 (26.42)	23.90～29.07
	不明		1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
併用注意剤	抗凝固剤	なし	34 (2.92)	9 (26.47)	12.88～44.36
		あり	1130 (97.00)	298 (26.37)	23.82～29.04
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	肺血管拡張剤	なし	674 (57.85)	163 (24.18)	21.00～27.60
		あり	490 (42.06)	144 (29.39)	25.39～33.64
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	エンドセリン受容体拮抗剤	なし	832 (71.42)	216 (25.96)	23.01～29.08
		あり	332 (28.50)	91 (27.41)	22.68～32.55
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	プロスタグランジンI2誘導体	なし	885 (75.97)	227 (25.65)	22.80～28.66
		あり	279 (23.95)	80 (28.67)	23.44～34.37
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	ホスホジエステラーゼ5阻害剤	なし	1141 (97.94)	299 (26.21)	23.67～28.86
		あり	23 (1.97)	8 (34.78)	16.38～57.27
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	利尿剤・強心剤	なし	515 (44.21)	126 (24.47)	20.81～28.42
		あり	649 (55.71)	181 (27.89)	24.47～31.51
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	その他の併用薬剤	なし	404 (34.68)	90 (22.28)	18.31～26.65
		あり	760 (65.24)	217 (28.55)	25.36～31.91
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP1A1阻害剤	なし	1164 (99.91)	307 (26.37)	23.86～29.01
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP1A1で代謝される薬剤	なし	1163 (99.83)	307 (26.40)	23.88～29.03
		あり	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	シクロスポリン	なし	1163 (99.83)	306 (26.31)	23.80～28.94
		あり	1 (0.09)	1 (100.00)	2.50～100.00
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、ホスアンプレナビル	なし	1164 (99.91)	307 (26.37)	23.86～29.01
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	制酸剤	なし	1164 (99.91)	307 (26.37)	23.86～29.01
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP3A阻害剤	なし	1159 (99.48)	305 (26.32)	23.80～28.95
		あり	5 (0.43)	2 (40.00)	5.27～85.34
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	ボセンタン	なし	971 (83.35)	260 (26.78)	24.01～29.68
		あり	193 (16.57)	47 (24.35)	18.48～31.04
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP3A誘導剤	なし	1157 (99.31)	305 (26.36)	23.84～29.00
		あり	7 (0.60)	2 (28.57)	3.67～70.96
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50

表 4.2-7　患者背景要因別の副作用発現割合（CTEPH）（3/3）

項目			安全性解析対象症例（%）	副作用	
				発現症例（%）	発現割合の95%信頼区間
全体			1165	307 (26.35)	23.84～28.98
併用禁忌	硝酸剤及びNO供与剤	なし	1161 (99.66)	306 (26.36)	23.84～28.99
		あり	3 (0.26)	1 (33.33)	0.84～90.57
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	PDE5阻害剤	なし	1141 (97.94)	299 (26.21)	23.67～28.86
		あり	23 (1.97)	8 (34.78)	16.38～57.27
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	アゾール系抗真菌剤	なし	1164 (99.91)	307 (26.37)	23.86～29.01
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
	可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬	なし	1164 (99.91)	307 (26.37)	23.86～29.01
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.09)	0 (0.00)	0.00～97.50
原疾患に対する非薬物療法	なし		182 (15.62)	47 (25.82)	19.63～32.82
	あり		980 (84.12)	259 (26.43)	23.69～29.31
	不明		3 (0.26)	1 (33.33)	0.84～90.57
	酸素療法	なし	100 (10.20)	23 (23.00)	15.17～32.49
		あり	880 (89.80)	236 (26.82)	23.92～29.88
	肺動脈血栓内膜摘除術	なし	921 (93.98)	248 (26.93)	24.09～29.92
		あり	58 (5.92)	11 (18.97)	9.87～31.41
		不明	1 (0.10)	0 (0.00)	0.00～97.50
	経皮経管的肺動脈拡張術	なし	497 (50.71)	154 (30.99)	26.94～35.26*
		あり	482 (49.18)	105 (21.78)	18.18～25.74*
		不明	1 (0.10)	0 (0.00)	0.00～97.50
	下大静脈フィルター	なし	970 (98.98)	258 (26.60)	23.84～29.50
		あり	9 (0.92)	1 (11.11)	0.28～48.25
		不明	1 (0.10)	0 (0.00)	0.00～97.50
	その他	なし	968 (98.78)	256 (26.45)	23.69～29.35
		あり	11 (1.12)	3 (27.27)	6.02～60.97
		不明	1 (0.10)	0 (0.00)	0.00～97.50

*1：ワルファリンカリウム（893例）、エドキサバントシル酸塩水和物（116例）、リバーロキサバン（71例）、アピキサバン（44例）、ヘパリンナトリウム（24例）（重複あり）

*2：ベラプロストナトリウム（287例）、ボセンタン水和物（205例）、シルデナフィルクエン酸塩（115例）、タダラフィル（111例）、アンブリセンタン（78例）等（重複あり）

*：互いの95%信頼区間に重なりが認められない項目

4.2.1.8　臨床的悪化

安全性解析対象症例1,165例のうち臨床的悪化に関連する事象あり又は転帰が死亡と判定された症例は144例（12.36%）であった。臨床的悪化の内訳は「死亡（死因を問わず）」が86例（7.38%）、「その他、担当医師が判断」が27例（2.32%）、「肺高血圧症の持続的悪化による入院」が26例（2.23%）、「肺高血圧症の悪化によるWHO機能分類の持続的悪化」が23例（1.97%）、「肺高血圧症の持続的悪化による救命的な経皮経管的肺動脈拡張術」が17例（1.46%）等であった。

4.2.1.9　薬物相互作用

医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとして薬物相互作用を設定している。本調査では電子添文で併用注意剤として定めているCYP1A1阻害剤、リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、ホスアンプレナビル、CYP1A1で代謝される薬剤、シクロスポリン、制酸剤、CYP3A阻害剤、ボセンタン、CYP3A誘導剤、また併用禁忌として定めている硝酸剤及びNO供与剤、PDE5阻害剤、アゾール系抗真菌剤、sGC刺激薬の併用有無別に副作用発現状況を検討した（表 4.2-7）。

併用注意剤として定めている薬剤のうち、CYP1A1阻害剤、リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、ホスアンプレナビル及び制酸剤の併用は認められなかった。また、併用禁忌として定めている薬

剤のうちアゾール系抗真菌剤及び sGC 刺激薬の併用は認められなかった。それ以外の薬剤との併用の有無別では副作用の発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。

併用注意として定めている薬剤の併用有無別の転帰は併用ありの患者 207 例で生存が 187 例（90.34%）、死亡が 20 例（9.66%）、併用なしの患者 958 例で生存が 892 例（93.11%）、死亡が 66 例（6.89%）であった。また、併用禁忌として定められている薬剤の併用有無別の転帰は併用ありの患者 28 例で生存が 25 例（89.29%）、死亡が 3 例（10.71%）、併用なしの患者 1,137 例で生存が 1,054 例（92.70%）、死亡が 83 例（7.30%）であった。

安全性解析対象症例 1,165 例のうち、チトクローム（以下、「CYP」）1A1 阻害剤、CYP3A 阻害剤、又は P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例については、CYP1A1 阻害剤を併用した症例は認められなかった。

CYP3A 阻害剤の併用症例は 5 例（5/1,165、0.43%）、併用なし症例が 1,159 例（1,159/1,165、99.48%）で、併用症例のうち 2 例（2/5、40.00%）6 件で副作用が認められた。発現した副作用の内訳と発現割合は「悪心」及び「浮動性めまい」が各 1 例（20.00%）2 件、「頭痛」及び「潮紅」が 1 例（20.00%）各 1 件で、重篤性はいずれも「非重篤」、転帰は「回復」が 5 件、「軽快」が 1 件であった。また、併用なし症例においても「悪心」が 15 例（1.29%）16 件、「浮動性めまい」が 27 例（2.33%）28 件、「頭痛」が 42 例（3.62%）49 件、「潮紅」が 1 例（0.09%）1 件発現していた。副作用の発現割合は CYP3A 阻害剤の併用症例で高かったが、症例数も少なく、認められた副作用はいずれも非重篤で、転帰も「回復」或いは「軽快」であった。併用症例のみに発現した副作用は認められず、現時点で CYP3A 阻害剤との併用による影響とは判断できないと考える。

P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例は 1 例（1/1,165、0.09%）で、その 1 例に 1 件の副作用が認められた。発現した副作用の内訳と発現割合は「消化不良」（1/1、100.00%）で、重篤性は「非重篤」、転帰は「回復」であった。また、併用なし症例においても「消化不良」が 14 例（1.20%）17 件発現していた。P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例は 1 例しか収集されておらず、併用なし症例においても同様の副作用が 14 例 17 件発現しており、P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤との併用による影響とは判断できないと考える。

本調査で収集した CYP1A1 阻害剤、CYP3A 阻害剤、又は P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例については、いずれも症例数が少なく得られている情報は限られるものの、現時点で上記薬剤との併用による新たな安全性の懸念はないと判断する。通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用：併用注意」の項で注意喚起を行っており、新たな安全対策は不要と考える。

4.2.1.10　喫煙

医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとして喫煙を設定している。

安全性解析対象症例 1,165 例のうち喫煙歴別の副作用発現割合は「喫煙の習慣なし」が 27.22%（221/812 例）、「過去に喫煙の習慣あり」が 26.64%（61/229 例）、「喫煙の習慣あり」が 18.42%（7/38 例）であり、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた（表 4.2-7）。

また、喫煙歴別の転帰は「喫煙の習慣なし」の患者 812 例で生存が 759 例（93.47%）、死亡が 53 例（6.53%）、「過去に喫煙の習慣あり」の患者 229 例で生存が 210 例（91.70%）、死亡が 19 例（8.30%）、「喫煙の習慣あり」の患者 38 例で生存が 35 例（92.11%）、死亡 3 例（7.89%）であった。

4.2.1.11　長期投与

安全性解析対象症例 1,165 例のうち本剤の投与期間（休薬期間を含む）が 365 日以上の長期投与患者は 773 例（66.35%）であった。本剤の投与期間が 365 日未満／365 日以上別の副作用発現割合は「365 日未満」が 28.06%（110/392 例）、「365 日以上」が 25.49%（197/773 例）であり、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた（表 4.2-7）。また、本剤の長期投与時（本剤の投与期間 365 日以上）において、副作用並びに重篤な副作用の初回発現までの副作用発現回数及び総発現回数に対する割合の大幅な増加は認められなかった（4.2.1.6 副作用発現時期）。

使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、「365 日以上」の長期投与患者でのみ発現した副作用は、「胸部不快感」が 3 例（0.39%）、「潮紅」及び「肺出血」が各 2 例（0.26%）、「肺の悪性新生物」、「失血性貧血」、「大脳動脈塞栓症」、「血腫」、「腹痛」、「心窩部不快感」、「紅斑」、「そう痒症」、「凝固時間短縮」、「酸素飽和度低下」、「歩行距離テスト異常」、「製品の異味」が各 1 例（0.13%）であった。また、発現時期が投与開始 365 日未満／365 日以上（長期）の両方で発現した副作用のうち、長期投与時に重篤性が高くなっていた副作用は認められなかったことから、長期投与が理由と考えられる新たな安全性の懸念はないと判断し、現時点で追加の安全対策は不要と考える。

4.2.1.12　投与前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者に対する投与

医薬品リスク管理計画において、重要な不足情報として本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者に対する投与を設定している。

安全性解析対象症例 1,165 例のうち本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者は 79 例（6.78%）であった。本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満／95mmHg 以上別の副作用発現割合は「95mmHg 未満」が 35.44%（28/79 例）、「95mmHg 以上」が 26.44%（267/1,010 例）であり、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた（表 4.2-7）。

本剤投与開始前の収縮期血圧別の低血圧の発現割合は「95mmHg 未満」が 22.78%（18/79 例）、「95mmHg 以上」が 8.81%（89/1,010 例）であり、発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められなかった。重篤な低血圧の発現割合は「95mmHg 未満」が 0%（0/79 例）、「95mmHg 以上」が 1.29%（13/1,010 例）であり、発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。

収縮期血圧 95mmHg 未満の患者の割合は本剤投与開始 4 カ月後に 24.36%（257 例）まで増加したが、その後はなだらかな低下傾向を示し大幅に増加することなく推移した。

4.2.2　使用成績調査（PAH）

本調査は 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ことを目的として、2015 年 2 月 20 日（PAH に対する承認日）より開始し、2023 年 3 月 31 日に調査を終了した。調査契約施設数は 263 施設、登録症例数は 882 例、調査票収集・データ固定症例数は 831 例であった。調査票収集・データ固定症例 831 例から、転院症例 14 例（転院前後のデータを統合して 1 例として評価するため安全性解析対象症例数は重複を除いて算出）、初回処方以降来院せず、未投与症例及び CTEPH との重複登録各 1 例を除外した 814 例を安全性解析対象症例とした。なお、調査票回収不能症例 51 例の内訳は、「医師の協力が得られなかったため」46 例、「転勤、退職、閉院したため」2 例、その他 3 例（「症例登録時に識別番号と異なる番号を入力したため該当患者が不明のため」2 例、「登録症例の重複のため」1 例）であった。

なお、医薬品リスク管理計画における重要な不足情報の「肝機能障害のある患者」、「腎機能障害のある患者」については、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」項を参照のこと。

4.2.2.1　有害事象の要約

有害事象の要約を表 4.2-8 に示す。

安全性解析対象症例814例に対する本調査における有害事象の発現割合は57.49%（468例）、重篤な有害事象は31.57%（257例）、副作用は34.52%（281例）、重篤な副作用は6.39%（52例）であった。患者背景や投与期間が異なること等から解釈には限界があるが、治験時〔国際共同第 III 相比較試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：試験 12934/PATENT-1 試験）〕の試験全体並びに日本人部分集団と比べ、本調査の重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、有害事象、副作用及び重篤な副作用の発現割合は大きく上回るものではなかった。

表 4.2-8　有害事象の要約（PAH）

	使用成績調査		治験時（国際共同第III相比較試験）			
			試験全体		日本人部分集団	
	発現症例数	発現割合（%）	発現症例数	発現割合（%）	発現症例数	発現割合（%）
安全性解析対象	814		317		19	
有害事象	468	57.49	285	89.91	17	89.47
重篤な有害事象	257	31.57	40	12.62	3	15.79
副作用	281	34.52	201	63.41	12	63.16
重篤な副作用	52	6.39	10	3.15	2	10.53

4.2.2.2　有害事象発現状況

本調査の有害事象の内訳について重篤な有害事象とともに表 4.2-9 に示す。

安全性解析対象症例814例のうち有害事象が認められた468例の内訳（10例以上）は、頭痛82例（10.07%）、低血圧 52 例（6.39%）、下痢及び悪心が各 50 例（6.14%）、貧血 29 例（3.56%）、肺炎及び右室不全が各 27 例（3.32%）、肺動脈性肺高血圧症 25 例（3.07%）、肺うっ血及び腹部不快感が各 24 例（2.95%）、心不全 21 例（2.58%）、肺高血圧症及び嘔吐が各 20 例（2.46%）、医療機器関連感染 19 例（2.33%）、浮動性めまい及び消化不良が各 18 例（2.21%）、倦怠感15例（1.84%）、末梢性浮腫14例（1.72%）、低酸素症12例（1.47%）、動悸、呼吸困難、間質性肺疾患及び注射部位疼痛が各 11 例（1.35%）、喀血、肺水腫、肝機能異常、浮腫及び血小板数減少が各10例（1.23%）であった。

また、重篤な有害事象（5 例以上）は、右室不全 24 例（2.95%）、肺動脈性肺高血圧症 23 例（2.83%）、肺炎 22 例（2.70%）、心不全及び肺高血圧症が各 19 例（2.33%）、医療機器関連感染 18 例（2.21%）、肺うっ血 16 例（1.97%）、貧血 14 例（1.72%）、間質性肺疾患 10 例（1.23%）、低酸素症 9 例（1.11%）、カテーテル留置部位感染 8 例（0.98%）、喀血 7 例（0.86%）、誤嚥性肺炎、尿路感染及び腎機能障害が各 6 例（0.74%）、血管デバイス感染、心肺停止、肺出血、肺水腫、胃腸出血、肝硬変、急性腎障害、発熱、突然死、血圧低下、血小板数減少及び肺動脈圧上昇が各 5 例（0.61%）であった。

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（1/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
感染症および寄生虫症	105	12.90	10.67～15.40	81	9.95	7.98～12.22
菌血症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
細菌尿	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
脳膿瘍	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
気管支炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
蜂巣炎	5	0.61	0.20～1.43	1	0.12	0.00～0.68
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
膀胱炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
サイトメガロウイルス感染	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
憩室炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
壊疽	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃腸炎	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
クロストリジウム菌性胃腸炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
ウイルス性胃腸炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
帯状疱疹	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
インフルエンザ	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
注射部位感染	6	0.74	0.27～1.60	1	0.12	0.00～0.68
上咽頭炎	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
口腔カンジダ症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
中耳炎	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
腹膜炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
咽頭炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
肺炎	27	3.32	2.20～4.79	22	2.70	1.70～4.06
誤嚥性肺炎	7	0.86	0.35～1.76	6	0.74	0.27～1.60
ウイルス性肺炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
術後創感染	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
偽膜性大腸炎	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
腎盂腎炎	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
敗血症	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
敗血症性ショック	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
全身性カンジダ	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
扁桃炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
結核	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
尿路感染	8	0.98	0.43～1.93	6	0.74	0.27～1.60
ウイルス感染	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
ウイルス性上気道感染	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
レンサ球菌性敗血症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
カテーテル留置部位感染	8	0.98	0.43～1.93	8	0.98	0.43～1.93
真菌性副鼻腔炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
感染性腸炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
細菌感染	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
細菌性肺炎	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
肺炎球菌感染	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
レンサ球菌感染	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
感染性胆嚢炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
医療機器関連感染	19	2.33	1.41～3.62	18	2.21	1.32～3.47
血管デバイス感染	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
ＣＯＶＩＤ－１９	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（2/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24	2.95	1.90～4.36	22	2.70	1.70～4.06
胃腺癌	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
膀胱癌	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
乳癌	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
結腸癌	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃癌	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
リンパ腫	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肝転移	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
神経線維腫	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
卵巣癌	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
膵癌	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
形質細胞性骨髄腫	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
虫垂新生物	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
女性乳癌	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肺の悪性新生物	3	0.37	0.08～1.07	3	0.37	0.08～1.07
脳新生物	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
遠隔転移を伴う新生物	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
副腎新生物	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
腫瘍穿孔	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
原発巣不明の悪性新生物	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
結腸直腸腺腫	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
膵嚢胞腺腫	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血液およびリンパ系障害	51	6.27	4.70～8.16	22	2.70	1.70～4.06
貧血	29	3.56	2.40～5.08	14	1.72	0.94～2.87
播種性血管内凝固	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
脾機能亢進	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
鉄欠乏性貧血	9	1.11	0.51～2.09	0	0.00	0.00～0.45
リンパ節症	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
小球性貧血	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
汎血球減少症	3	0.37	0.08～1.07	3	0.37	0.08～1.07
脾臓障害	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
脾腫	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
血小板減少症	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
血栓性微小血管症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
腎性貧血	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
失血性貧血	3	0.37	0.08～1.07	3	0.37	0.08～1.07
免疫系障害	3	0.37	0.08～1.07	2	0.25	0.03～0.88
薬物過敏症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
季節性アレルギー	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
内分泌障害	14	1.72	0.94～2.87	9	1.11	0.51～2.09
副腎機能不全	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
グレーブス病	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
甲状腺機能亢進症	5	0.61	0.20～1.43	4	0.49	0.13～1.25
下垂体機能低下症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
甲状腺機能低下症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
続発性アルドステロン症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
甲状腺障害	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
甲状腺炎	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
下垂体炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
無痛性甲状腺炎	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（3/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象		814			814	
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
代謝および栄養障害	20	2.46	1.51～3.77	6	0.74	0.27～1.60
悪液質	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
脱水	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
高尿酸血症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
低アルブミン血症	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
低カリウム血症	5	0.61	0.20～1.43	1	0.12	0.00～0.68
鉄欠乏	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
脂質異常症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
食欲減退	7	0.86	0.35～1.76	1	0.12	0.00～0.68
高脂血症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
ステロイド糖尿病	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
精神障害	9	1.11	0.51～2.09	1	0.12	0.00～0.68
譫妄	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
不眠症	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
被害妄想	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
統合失調感情障害	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
ストレス	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
双極性障害	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
神経系障害	112	13.76	11.47～16.32	13	1.60	0.85～2.72
ベル麻痺	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
脳出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
脳梗塞	3	0.37	0.08～1.07	2	0.25	0.03～0.88
浮動性めまい	18	2.21	1.32～3.47	3	0.37	0.08～1.07
構音障害	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
てんかん	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
本態性振戦	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
顔面麻痺	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
頭部不快感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
頭痛	82	10.07	8.09～12.35	2	0.25	0.03～0.88
肝性脳症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
感覚鈍麻	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
意識消失	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
腓骨神経麻痺	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
失神寸前の状態	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
くも膜下出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
失神	4	0.49	0.13～1.25	1	0.12	0.00～0.68
味覚障害	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
幻肢症候群	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
眼障害	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
ドライアイ	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
眼充血	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
霧視	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
視力低下	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
眼球浮腫	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
涙器障害	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
耳および迷路障害	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
耳鳴	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
回転性めまい	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
片耳難聴	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
突発性難聴	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（4/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
心臓障害	79	9.71	7.76～11.95	60	7.37	5.67～9.39
不整脈	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
上室性不整脈	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
心房細動	5	0.61	0.20～1.43	3	0.37	0.08～1.07
心房粗動	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
心不全	21	2.58	1.60～3.92	19	2.33	1.41～3.62
慢性心不全	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
うっ血性心不全	3	0.37	0.08～1.07	3	0.37	0.08～1.07
心タンポナーデ	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
心肺停止	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
心拡大	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
心血管障害	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
左室不全	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
低心拍出量症候群	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
動悸	11	1.35	0.68～2.41	2	0.25	0.03～0.88
心嚢液貯留	5	0.61	0.20～1.43	3	0.37	0.08～1.07
右室不全	27	3.32	2.20～4.79	24	2.95	1.90～4.36
上室性頻脈	4	0.49	0.13～1.25	2	0.25	0.03～0.88
頻脈	5	0.61	0.20～1.43	0	0.00	0.00～0.45
発作性頻脈	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
心室性頻脈	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
頻脈性不整脈	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
血管障害	63	7.74	6.00～9.79	9	1.11	0.51～2.09
循環虚脱	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
潮紅	3	0.37	0.08～1.07	0	0.00	0.00～0.45
高血圧	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
低血圧	52	6.39	4.81～8.29	4	0.49	0.13～1.25
血管炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
出血性ショック	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
深部静脈血栓症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
ほてり	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
鎖骨下静脈閉塞	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
呼吸器、胸郭および縦隔障害	154	18.92	16.28～21.78	107	13.14	10.90～15.66
急性呼吸窮迫症候群	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
肺胞蛋白症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
無気肺	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
慢性閉塞性肺疾患	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
咳嗽	7	0.86	0.35～1.76	1	0.12	0.00～0.68
呼吸困難	11	1.35	0.68～2.41	4	0.49	0.13～1.25
労作性呼吸困難	6	0.74	0.27～1.60	4	0.49	0.13～1.25
好酸球性肺炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
鼻出血	6	0.74	0.27～1.60	3	0.37	0.08～1.07
喀血	10	1.23	0.59～2.25	7	0.86	0.35～1.76
血胸	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
高炭酸ガス血症	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
低酸素症	12	1.47	0.76～2.56	9	1.11	0.51～2.09
間質性肺疾患	11	1.35	0.68～2.41	10	1.23	0.59～2.25
鼻閉	6	0.74	0.27～1.60	0	0.00	0.00～0.45
咽頭浮腫	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
胸水	4	0.49	0.13～1.25	2	0.25	0.03～0.88
胸膜炎	3	0.37	0.08～1.07	2	0.25	0.03～0.88
湿性咳嗽	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（5/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
肺胞出血	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
肺うっ血	24	2.95	1.90～4.36	16	1.97	1.13～3.17
肺出血	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
肺高血圧症	20	2.46	1.51～3.77	19	2.33	1.41～3.62
肺水腫	10	1.23	0.59～2.25	5	0.61	0.20～1.43
呼吸停止	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
呼吸障害	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
呼吸不全	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
アレルギー性鼻炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
鼻漏	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
喘鳴	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
拘束性肺疾患	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
上気道の炎症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
鼻部不快感	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
びまん性汎細気管支炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肺動脈性肺高血圧症	25	3.07	2.00～4.50	23	2.83	1.80～4.21
急性間質性肺臓炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
口腔咽頭不快感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
口腔咽頭痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
上気道咳症候群	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
肺陰影	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃腸障害	170	20.88	18.14～23.84	39	4.79	3.43～6.49
腹部癒着	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
腹部不快感	24	2.95	1.90～4.36	1	0.12	0.00～0.68
腹部膨満	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
腹痛	4	0.49	0.13～1.25	2	0.25	0.03～0.88
上腹部痛	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
腹水	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
慢性胃炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
潰瘍性大腸炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
便秘	6	0.74	0.27～1.60	0	0.00	0.00～0.45
下痢	50	6.14	4.59～8.02	4	0.49	0.13～1.25
口内乾燥	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
出血性十二指腸潰瘍	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
消化不良	18	2.21	1.32～3.47	0	0.00	0.00～0.45
腸炎	5	0.61	0.20～1.43	3	0.37	0.08～1.07
おくび	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
変色便	4	0.49	0.13～1.25	3	0.37	0.08～1.07
胃ポリープ	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
出血性胃潰瘍	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃炎	5	0.61	0.20～1.43	1	0.12	0.00～0.68
胃食道逆流性疾患	9	1.11	0.51～2.09	0	0.00	0.00～0.45
胃腸出血	6	0.74	0.27～1.60	5	0.61	0.20～1.43
吐血	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
血便排泄	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
イレウス	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
麻痺性イレウス	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
鼠径ヘルニア	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
腸閉塞	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
偽性腸閉塞	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
メレナ	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
悪心	50	6.14	4.59～8.02	2	0.25	0.03～0.88

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（6/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
食道潰瘍出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
食道炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
口腔内不快感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
唾液腺痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
脾臓動脈瘤	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
顎下腺腫大	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
上部消化管出血	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
嘔吐	20	2.46	1.51～3.77	2	0.25	0.03～0.88
亜イレウス	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
大腸ポリープ	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
小腸出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃腫瘤	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃腸ポリープ出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃腸血管拡張症	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
肝胆道系障害	25	3.07	2.00～4.50	13	1.60	0.85～2.72
胆管結石	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胆管炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胆嚢炎	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
急性胆嚢炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肝硬変	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
肝機能異常	10	1.23	0.59～2.25	1	0.12	0.00～0.68
肝腎症候群	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肝脾腫大	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肝障害	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
門脈圧亢進症	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
薬物性肝障害	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
原発性胆汁性胆管炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
うっ血性肝障害	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
皮膚および皮下組織障害	26	3.19	2.10～4.65	5	0.61	0.20～1.43
ざ瘡	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
冷汗	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
褥瘡性潰瘍	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
皮膚炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
接触皮膚炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
薬疹	7	0.86	0.35～1.76	3	0.37	0.08～1.07
紅斑	5	0.61	0.20～1.43	0	0.00	0.00～0.45
皮膚疼痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
発疹	5	0.61	0.20～1.43	1	0.12	0.00～0.68
皮膚障害	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
皮膚びらん	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
皮膚潰瘍	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
蕁麻疹	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
中毒性皮疹	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
筋骨格系および結合組織障害	39	4.79	3.43～6.49	10	1.23	0.59～2.25
関節痛	6	0.74	0.27～1.60	0	0.00	0.00～0.45
関節炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
背部痛	3	0.37	0.08～1.07	2	0.25	0.03～0.88
膠原病	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
混合性結合組織病	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
筋肉内出血	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
筋肉痛	3	0.37	0.08～1.07	0	0.00	0.00～0.45
変形性関節症	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（7/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
骨壊死	3	0.37	0.08～1.07	2	0.25	0.03～0.88
四肢痛	9	1.11	0.51～2.09	1	0.12	0.00～0.68
顎痛	9	1.11	0.51～2.09	0	0.00	0.00～0.45
関節周囲炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
関節リウマチ	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
シェーグレン症候群	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
変形性脊椎症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
全身性エリテマトーデス	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
腱鞘炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
筋肉疲労	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
筋緊張	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
椎間板突出	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
筋骨格硬直	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
免疫グロブリンＧ４関連疾患	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
脊柱管狭窄症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
腎および尿路障害	20	2.46	1.51～3.77	16	1.97	1.13～3.17
緊張性膀胱	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
乏尿	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
腎不全	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
尿道カルンクル	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
腎機能障害	7	0.86	0.35～1.76	6	0.74	0.27～1.60
慢性腎臓病	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
急性腎障害	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
腎うっ血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
尿管結石症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
生殖系および乳房障害	6	0.74	0.27～1.60	2	0.25	0.03～0.88
無月経	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
前立腺炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
陰嚢痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
重度月経出血	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
遺伝性出血性毛細血管拡張症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
一般・全身障害および投与部位の状態	77	9.46	7.54～11.68	21	2.58	1.60～3.92
無力症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
胸部不快感	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
胸痛	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
死亡	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
顔面浮腫	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
異常感	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
冷感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
注射部位紅斑	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
注射部位溢出	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
注射部位疼痛	11	1.35	0.68～2.41	0	0.00	0.00～0.45
注射部位そう痒感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
倦怠感	15	1.84	1.03～3.02	1	0.12	0.00～0.68
浮腫	10	1.23	0.59～2.25	1	0.12	0.00～0.68
末梢性浮腫	14	1.72	0.94～2.87	2	0.25	0.03～0.88
疼痛	6	0.74	0.27～1.60	0	0.00	0.00～0.45
発熱	7	0.86	0.35～1.76	5	0.61	0.20～1.43
突然死	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
腫脹	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
全身健康状態悪化	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（8/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
カテーテル留置部位紅斑	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
カテーテル留置部位炎症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
カテーテル留置部位疼痛	3	0.37	0.08～1.07	0	0.00	0.00～0.45
注射部位腫脹	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
注入部位疼痛	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
注入部位溢出	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
粘膜充血	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
多臓器機能不全症候群	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血管デバイス閉塞	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
臨床検査	50	6.14	4.59～8.02	22	2.70	1.70～4.06
血中銅減少	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
血中カリウム減少	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
血圧低下	7	0.86	0.35～1.76	5	0.61	0.20～1.43
血圧上昇	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
血中亜鉛減少	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
Ｃ－反応性蛋白増加	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
拍出量増加	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
フィブリンＤダイマー増加	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
ヘモグロビン減少	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
酸素飽和度低下	5	0.61	0.20～1.43	0	0.00	0.00～0.45
血小板数減少	10	1.23	0.59～2.25	5	0.61	0.20～1.43
肺動脈圧上昇	5	0.61	0.20～1.43	5	0.61	0.20～1.43
血清フェリチン減少	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
体重減少	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
体重増加	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
白血球数減少	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3	0.37	0.08～1.07	2	0.25	0.03～0.88
心臓負荷試験異常	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0.37	0.08～1.07	0	0.00	0.00～0.45
抗核抗体陽性	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
便潜血陽性	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
肺血管抵抗増加	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
炎症マーカー上昇	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
弁圧較差	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
傷害、中毒および処置合併症	13	1.60	0.85～2.72	8	0.98	0.43～1.93
転倒	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
大腿骨頚部骨折	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
大腿骨骨折	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
骨折	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
頭部損傷	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
脊椎圧迫骨折	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
外傷性骨折	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
処置後出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
気管損傷	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
上肢骨折	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
各種物質毒性	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
企図的製品使用の問題	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
肋軟骨骨折	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45

表 4.2-9　有害事象の内訳（PAH）（9/9）

	有害事象			重篤な有害事象		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	468	57.49	54.01～60.92	257	31.57	28.39～34.89
外科および内科処置	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
肺移植	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
カテーテル留置	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
製品の問題	6	0.74	0.27～1.60	6	0.74	0.27～1.60
医療機器破損	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
医療機器位置異常	3	0.37	0.08～1.07	3	0.37	0.08～1.07
医療機器接続不具合	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一症例に同一の有害事象が複数回発現した場合は1例として集計した。

4.2.2.3　副作用発現状況

副作用の内訳について、重篤な副作用とともに表 4.2-10 に示す。

安全性解析対象症例 814 例のうち副作用が認められた 281 例の内訳（10 例以上）は、頭痛 76 例（9.34%）、低血圧 47 例（5.77%）、悪心 37 例（4.55%）、下痢 30 例（3.69%）、腹部不快感 21 例（2.58%）、貧血 16 例（1.97%）、消化不良 15 例（1.84%）、浮動性めまい及び嘔吐が各 12 例（1.47%）、肺うっ血 11 例（1.35%）であった。

表 4.2-10　副作用の内訳（PAH）（1/3）

	副作用			重篤な副作用		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	281	34.52	31.25～37.90	52	6.39	4.81～8.29
感染症および寄生虫症	4	0.49	0.13～1.25	2	0.25	0.03～0.88
胃腸炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
中耳炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
肺炎	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
敗血症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肺の悪性新生物	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血液およびリンパ系障害	21	2.58	1.60～3.92	8	0.98	0.43～1.93
貧血	16	1.97	1.13～3.17	5	0.61	0.20～1.43
鉄欠乏性貧血	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
汎血球減少症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血小板減少症	2	0.25	0.03～0.88	2	0.25	0.03～0.88
代謝および栄養障害	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
低カリウム血症	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
食欲減退	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
精神障害	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
不眠症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
ストレス	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
神経系障害	84	10.32	8.31～12.62	2	0.25	0.03～0.88
浮動性めまい	12	1.47	0.76～2.56	1	0.12	0.00～0.68
頭部不快感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
頭痛	76	9.34	7.43～11.55	1	0.12	0.00～0.68
失神	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
心臓障害	20	2.46	1.51～3.77	9	1.11	0.51～2.09
心房細動	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
心不全	4	0.49	0.13～1.25	3	0.37	0.08～1.07
うっ血性心不全	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
心肺停止	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
動悸	8	0.98	0.43～1.93	1	0.12	0.00～0.68
心嚢液貯留	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
右室不全	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
頻脈	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
発作性頻脈	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
血管障害	52	6.39	4.81～8.29	2	0.25	0.03～0.88
潮紅	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
低血圧	47	5.77	4.27～7.60	2	0.25	0.03～0.88
ほてり	3	0.37	0.08～1.07	0	0.00	0.00～0.45
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53	6.51	4.91～8.43	26	3.19	2.10～4.65
急性呼吸窮迫症候群	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
慢性閉塞性肺疾患	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
咳嗽	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
呼吸困難	5	0.61	0.20～1.43	0	0.00	0.00～0.45
労作性呼吸困難	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
鼻出血	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
喀血	6	0.74	0.27～1.60	3	0.37	0.08～1.07
低酸素症	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25
間質性肺疾患	3	0.37	0.08～1.07	3	0.37	0.08～1.07
鼻閉	6	0.74	0.27～1.60	0	0.00	0.00～0.45
胸水	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
肺うっ血	11	1.35	0.68～2.41	7	0.86	0.35～1.76
肺出血	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
肺高血圧症	4	0.49	0.13～1.25	4	0.49	0.13～1.25

表 4.2-10　副作用の内訳（PAH）（2/3）

	副作用			重篤な副作用		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	281	34.52	31.25～37.90	52	6.39	4.81～8.29
肺水腫	4	0.49	0.13～1.25	1	0.12	0.00～0.68
呼吸不全	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
喘鳴	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
鼻部不快感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
口腔咽頭不快感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
胃腸障害	107	13.14	10.90～15.66	2	0.25	0.03～0.88
腹部不快感	21	2.58	1.60～3.92	0	0.00	0.00～0.45
腹部膨満	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
腹痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
上腹部痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
慢性胃炎	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
便秘	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
下痢	30	3.69	2.50～5.22	1	0.12	0.00～0.68
出血性十二指腸潰瘍	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
消化不良	15	1.84	1.03～3.02	0	0.00	0.00～0.45
おくび	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
出血性胃潰瘍	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
胃炎	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
胃食道逆流性疾患	7	0.86	0.35～1.76	0	0.00	0.00～0.45
悪心	37	4.55	3.22～6.21	0	0.00	0.00～0.45
嘔吐	12	1.47	0.76～2.56	0	0.00	0.00～0.45
肝胆道系障害	3	0.37	0.08～1.07	1	0.12	0.00～0.68
肝機能異常	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
薬物性肝障害	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
皮膚および皮下組織障害	6	0.74	0.27～1.60	1	0.12	0.00～0.68
薬疹	3	0.37	0.08～1.07	0	0.00	0.00～0.45
紅斑	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
発疹	2	0.25	0.03～0.88	1	0.12	0.00～0.68
筋骨格系および結合組織障害	7	0.86	0.35～1.76	1	0.12	0.00～0.68
関節痛	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
背部痛	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
筋肉痛	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
四肢痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
顎痛	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
筋骨格硬直	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
腎および尿路障害	4	0.49	0.13～1.25	3	0.37	0.08～1.07
緊張性膀胱	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
腎機能障害	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
慢性腎臓病	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
急性腎障害	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
一般・全身障害および投与部位の状態	28	3.44	2.30～4.93	1	0.12	0.00～0.68
無力症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
胸部不快感	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
顔面浮腫	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
異常感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
冷感	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
倦怠感	9	1.11	0.51～2.09	0	0.00	0.00～0.45
浮腫	4	0.49	0.13～1.25	1	0.12	0.00～0.68
末梢性浮腫	8	0.98	0.43～1.93	0	0.00	0.00～0.45
発熱	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
粘膜充血	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45

表 4.2-10　副作用の内訳（PAH）（3/3）

	副作用			重篤な副作用		
	発現症例数	発現割合（%）		発現症例数	発現割合（%）	
			95%信頼区間			95%信頼区間
安全性解析対象	814			814		
全体	281	34.52	31.25～37.90	52	6.39	4.81～8.29
臨床検査	13	1.60	0.85～2.72	4	0.49	0.13～1.25
血圧低下	4	0.49	0.13～1.25	3	0.37	0.08～1.07
拍出量増加	2	0.25	0.03～0.88	0	0.00	0.00～0.45
ヘモグロビン減少	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
酸素飽和度低下	4	0.49	0.13～1.25	0	0.00	0.00～0.45
体重増加	1	0.12	0.00～0.68	1	0.12	0.00～0.68
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
傷害、中毒および処置合併症	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45
企図的製品使用の問題	1	0.12	0.00～0.68	0	0.00	0.00～0.45

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一症例に同一の副作用が複数回発現した場合は 1 例として集計した。

4.2.2.4　重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例 814 例のうち重篤な副作用が認められた 52 例の内訳（2 例以上）は肺うっ血 7 例（0.86%）、貧血 5 例（0.61%）、低酸素症及び肺高血圧症が各 4 例（0.49%）、喀血、心不全、血圧低下及び間質性肺疾患が各 3 例（0.37%）、低血圧及び血小板減少症が各 2 例（0.25%）であった。

4.2.2.5　重点調査項目の副作用発現状況

医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、治験において重篤症例が認められた「低血圧」、「上部消化管運動障害」、「喀血・肺出血」とともに、PVOD を有する患者への投与を監視する目的で「肺うっ血・肺水腫」を重点調査項目とした。

治験における安全性解析対象症例 317 例の副作用の発現状況、発現割合、重篤性及び転帰は 、「低血圧」に関連する副作用（血圧低下、低血圧、失神寸前の状態及び失神）が 32 例（10.09%）34 件で、内訳は「血圧低下」2 例（0.63%）2 件、「低血圧」24 例（7.57%）26 件、「失神寸前の状態」3 例（0.95%）3 件、「失神」3 例（0.95%）3 件であった。重篤性は「非重篤」29 件、「重篤」5 件で、転帰は「回復」29 件、「未回復」5 件であった。「上部消化管運動障害」に関連する副作用（腹部不快感、消化不良、嚥下障害、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患及び心窩部不快感）は 65 例（20.50%）81 件で、内訳は「腹部不快感」2 例（0.63%）2 件、「消化不良」49 例（15.46%）56 件、「嚥下障害」4 例（1.26%）4 件、「おくび」1 例（0.32%）1 件、「胃炎」2 例（0.63%）3 件、「胃食道逆流性疾患」14 例（4.42%）14 件、「心窩部不快感」1 例（0.32%）1 件であった。重篤性は「非重篤」80 件、「重篤」1 件で、転帰は「回復」53 件、「軽快」6 件、「未回復」21 件、「不明」1 件であった。「喀血・肺出血」に関連する副作用及び「肺うっ血・肺水腫」に関連する副作用は認められなかった。

使用成績調査における安全性解析対象症例 814 例のうち「低血圧」に関連する副作用（血圧低下、低血圧及び失神）は 53 例（6.51%）59 件で、内訳は「血圧低下」4 例（0.49%）5 件、「低血圧」47 例（5.77%）52 件、「失神」2 例（0.25%）2 件であった。重篤性は「非重篤」53 件、「重篤」6 件で、転帰は「回復」32 件、「軽快」18 件、「未回復」8 件、「不明」1 件であった。「上部消化管運動障害」に関連する副作用（腹部不快感、消化不良、おくび、胃炎及び胃食道逆流性疾患）は 46 例（5.65%）52 件で、内訳は「腹部不快感」21 例（2.58%）24 件、「消化不良」15 例（1.84%）15 件、「おくび」2 例（0.25%）2 件、「胃炎」4 例（0.49%）4 件、「胃食道逆流性疾患」7 例（0.86%）7 件であった。重篤性は「非重篤」52 件で、転帰は「回復」24

件、「軽快」25 件、「未回復」1 件、「不明」2 件であった。「喀血・肺出血」に関連する副作用（喀血及び肺出血）は 7 例（0.86%）9 件で、内訳は「喀血」6 例（0.74%）8 件、「肺出血」1 例（0.12%）1 件であった。重篤性は「非重篤」4 件、「重篤」5 件で、転帰は「回復」2 件、「軽快」6 件、「本副作用による死亡」1 件であった。「肺うっ血・肺水腫」に関連する副作用（肺うっ血及び肺水腫）は 15 例（1.84%）15 件で、内訳は「肺うっ血」11 例（1.35%）11 件、「肺水腫」4 例（0.49 %）4 件であった。重篤性は「非重篤」7 件、「重篤」8 件で、転帰は「回復」8 件、「軽快」7 件であった。なお、「肺うっ血・肺水腫」を発現した患者は、PVOD を有していなかった。また、合併症として PVOD を有する患者を 1 例収集したが、副作用は認められなかった。

症例数、患者背景、本剤の投与期間等が異なるため、直接比較は困難であるが、本調査で収集した各重点調査項目に関連する副作用の発現割合は、治験で認められなかった「喀血・肺出血」及び「肺うっ血・肺水腫」以外は、治験を上回るものはなかった。「喀血・肺出血」発現例のうち、「肺出血」の 1 例が転帰「本副作用による死亡」であったが、本剤については、176 日間にわたり服用を継続していた。報告医は、原疾患を本剤以外の要因とし、本剤との因果関係を否定していた。また、WHO 機能分類も悪化していたことが報告されている。上記 1 例を除く「喀血・肺出血」における 重篤な副作用は 3 例 4 件で、転帰はいずれも「軽快」と報告されており、本剤以外の要因として原疾患、合併症などが報告された。また、「肺うっ血・肺水腫」における重篤な副作用は 8 例 8 件で、転帰はいずれも「回復」又は「軽快」と報告されており、1 件は本剤以外の要因なし、7 件では本剤以外の要因として原疾患、合併症、併用薬剤が報告された。以上より、使用成績調査により得られた情報は、日常診療の使用実態下における本剤投与時の安全性について懸念を示唆するものではなく、新たな安全対策は不要と判断した。本剤投与開始後 12 カ月までの各重点調査項目に関連する副作用発現回数の総発現回数に対する割合は「低血圧」に関連する副作用が 86.44%（51/59 件）、「上部消化管運動障害」に関連する副作用が 84.62%（44/52 件）、「喀血・肺出血」に関連する副作用が 55.56%（5/9 件）、「肺うっ血・肺水腫」に関連する副作用が 93.33%（14/15 件）を占めており、本剤の長期投与時（本剤投与開始後 12 カ月超）において、各重点調査項目に関連する副作用の発現回数及び総発現回数に対する割合の大幅な増加は認められなかった。

重点調査項目に関連する副作用の転帰及び副作用に対する処置を表 4.2-11 に示す。

重点調査項目に関連する副作用 135 件の転帰は、「低血圧」に関連する 9 件（未回復 8 件、不明 1 件）、「上部消化管運動障害」に関連する 3 件（未回復 1 件、不明 2 件）及び「喀血・肺出血」に関連する 1 件（本副作用による死亡 1 件）を除いて回復又は軽快で、副作用に対する処置は、なし、本剤の中止、休薬、減量、他薬剤治療及びその他であった。

表 4.2-11　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（PAH）（1/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
低血圧	(59)	非重篤	(53)	回復	30	5	9	0	15	3	1
				軽快	17	2	2	1	8	0	4
				未回復	5	3	0	1	1	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	1	0	0	0	1	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(6)	回復	2	0	2	0	0	0	0
				軽快	1	0	1	0	0	0	1
				未回復	3	0	2	0	1	1	1
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	血圧低下 (5)	非重篤	(1)	回復	1	0	1	0	0	1	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(4)	回復	1	0	1	0	0	0	0
				軽快	1	0	1	0	0	0	1
				未回復	2	0	1	0	1	1	1
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	低血圧 (52)	非重篤	(50)	回復	27	4	7	0	15	2	1
				軽快	17	2	2	1	8	0	4
				未回復	5	3	0	1	1	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	1	0	0	0	1	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(2)	回復	1	0	1	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	1	0	1	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	失神 (2)	非重篤	(2)	回復	2	1	1	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管運動障害	(52)	非重篤	(52)	回復	24	3	8	0	3	8	3
				軽快	25	5	6	0	5	11	1
				未回復	1	1	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	2	1	1	0	1	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2-11　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（PAH）（2/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
上部消化管運動障害	腹部不快感（24）	非重篤	(24)	回復	11	1	5	0	1	3	1
				軽快	11	2	4	0	3	4	0
				未回復	1	1	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	1	1	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	消化不良　(15)	非重篤	(15)	回復	8	1	3	0	1	3	0
				軽快	6	2	1	0	1	2	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	1	0	1	0	1	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	おくび　(2)	非重篤	(2)	回復	2	1	0	0	1	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	胃炎　(4)	非重篤	(4)	回復	1	0	0	0	0	0	1
				軽快	3	0	0	0	1	2	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流性疾患　(7)	非重篤	(7)	回復	2	0	0	0	0	2	1
				軽快	5	1	1	0	0	3	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2-11　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（PAH）（3/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
喀血・肺出血	(9)	非重篤	(4)	回復	2	1	0	0	0	0	1
				軽快	2	1	0	0	0	1	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(5)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	4	0	0	0	1	2	2
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	1	1	0	0	0	0	0
	喀血 (8)	非重篤	(4)	回復	2	1	0	0	0	0	1
				軽快	2	1	0	0	0	1	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(4)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	4	0	0	0	1	2	2
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	肺出血 (1)	非重篤	(0)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(1)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	1	1	0	0	0	0	0
肺うっ血・肺水腫	(15)	非重篤	(7)	回復	6	0	3	0	2	3	0
				軽快	1	0	1	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(8)	回復	2	0	0	0	0	2	1
				軽快	6	1	2	0	2	3	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
	肺うっ血 (11)	非重篤	(4)	回復	4	0	2	0	1	3	0
				軽快	0	0	0	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(7)	回復	2	0	0	0	0	2	1
				軽快	5	1	2	0	2	2	1
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2-11　重点調査項目の副作用の転帰及び副作用に対する処置（PAH）（4/4）

重点調査項目（件数）		重篤度（件数）		転帰		重点調査項目に対する処置（重複あり）					
				区分	件数	なし	中止	休薬	減量	他薬剤治療	その他
肺うっ血・肺水腫	肺水腫　(4)	非重篤	(3)	回復	2	0	1	0	1	0	0
				軽快	1	0	1	0	0	0	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0
		重篤	(1)	回復	0	0	0	0	0	0	0
				軽快	1	0	0	0	0	1	0
				未回復	0	0	0	0	0	0	0
				回復したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0
				不明	0	0	0	0	0	0	0
				本有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一 PT の同一発現日の転帰については転帰日が最終のものを使用した。

4.2.2.6　副作用発現時期

＜初回発現までの経時的推移＞

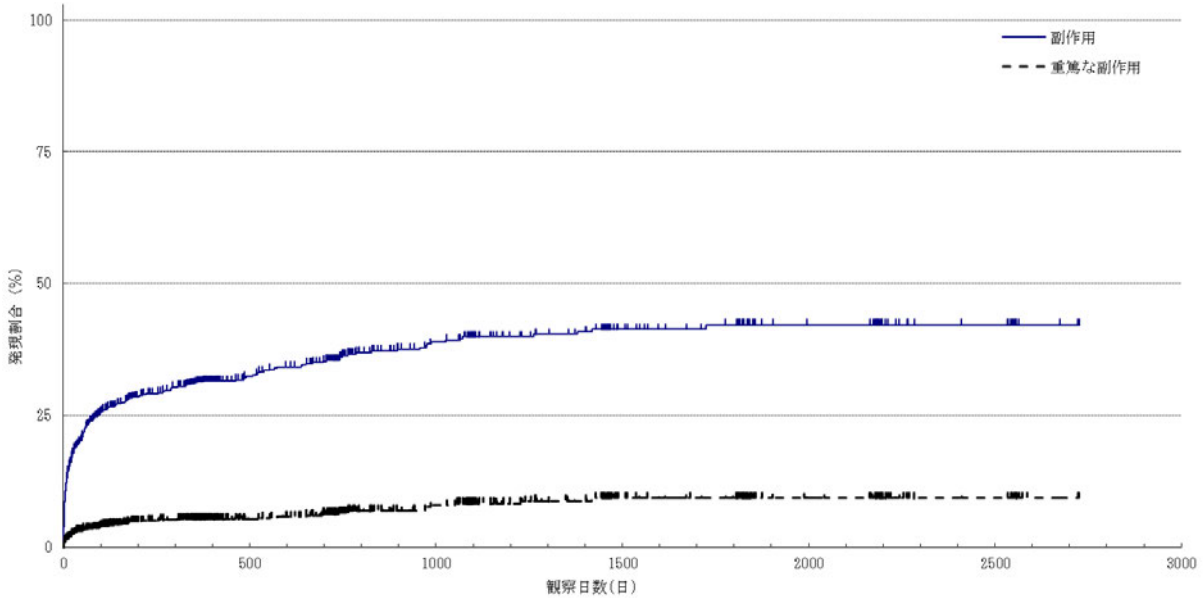
副作用の初回発現までの経時的推移（カプランマイヤー曲線）を図 4.2-2 に示す。

副作用の初回発現までの累積発現割合は本剤投与開始後 91 日で 24.85%、182 日で 28.25%、273 日で 29.77%、365 日で 31.35%、730 日で 35.52%、1,095 日で 39.94%、1,460 日で 41.36%、1,825 日、2,190 日及び 2,555 日で各 42.16%と推移し、副作用発現症例 281 例のうち 244 例（86.83%）は本剤投与開始後 365 日以内に初回発現の副作用が認められた。本剤投与開始後 365 日時点及び 2,555 日時点でのイベント発現累積症例数はそれぞれ 244 例及び 281 例であった。

重篤な副作用の初回発現までの累積発現割合は本剤投与開始後 91 日で 3.63%、182 日で 4.84%、273 日で 5.16%、365 日で 5.33%、730 日で 6.30%、1,095 日で 8.32%、1,460 日、1,825 日、2,190 日及び 2,555 日で各 9.32%となり、重篤な副作用発現症例 52 例のうち 40 例（76.92%）は本剤投与開始後 365 日以内に初回発現の重篤な副作用が認められた。本剤投与開始後 365 日時点及び 2,555 日時点でのイベント発現累積症例数はそれぞれ 40 例及び 52 例であった。

本剤の長期投与時（観察日数 365 日以上）において、副作用並びに重篤な副作用の初回発現までの累積発現割合に大幅な増加は認められなかった。

図 4.2-2　副作用の初回発現までの経時的推移（PAH）



副作用区分			観察日数				
			1	91	182	273	365
副作用		発現割合	3.93%	24.85%	28.25%	29.77%	31.35%
	95%信頼区間	下限値	2.80%	22.01%	25.24%	26.68%	28.18%
		上限値	5.51%	27.99%	31.54%	33.12%	34.77%
	時点別	イベント例	32	200	224	234	244
		打ち切り例	0	45	105	125	179
	リスク集団の症例数		814	572	485	455	395
重篤な副作用		発現割合	0.25%	3.63%	4.84%	5.16%	5.33%
	95%信頼区間	下限値	0.06%	2.54%	3.52%	3.79%	3.93%
		上限値	0.98%	5.19%	6.62%	7.01%	7.21%
	時点別	イベント例	2	29	37	39	40
		打ち切り例	0	80	177	204	268
	リスク集団の症例数		814	709	600	571	511

副作用区分			観察日数						
			730	1095	1460	1825	2190	2555	全期間
副作用		発現割合	35.52%	39.94%	41.36%	42.16%	42.16%	42.16%	42.16%
	95%信頼区間	下限値	32.06%	36.04%	37.26%	37.84%	37.84%	37.84%	37.84%
		上限値	39.23%	44.09%	45.74%	46.75%	46.75%	46.75%	46.75%
	時点別	イベント例	263	277	280	281	281	281	281
		打ち切り例	292	374	430	472	497	525	533
	リスク集団の症例数		259	163	104	62	36	8	-
重篤な副作用		発現割合	6.30%	8.32%	9.32%	9.32%	9.32%	9.32%	9.32%
	95%信頼区間	下限値	4.68%	6.21%	6.91%	6.91%	6.91%	6.91%	6.91%
		上限値	8.45%	11.12%	12.50%	12.50%	12.50%	12.50%	12.50%
	時点別	イベント例	44	50	52	52	52	52	52
		打ち切り例	423	531	605	667	712	750	762
	リスク集団の症例数		347	233	157	96	50	12	-

＜時期別の副作用発現回数＞

本剤投与開始後の時期別副作用発現回数を表 4.2-12 に示す。

本剤投与開始後 1～3 カ月の副作用発現回数は 298 回で、総発現回数に対する割合は 60.82%であった。それ以後 4～6 カ月では 51 回（総発現回数に対する割合 10.41%、以下同様）、7～9 カ月では 26 回（5.31%）、10～12 カ月では 21 回（4.29%）、13～24 カ月では 47 回（9.59%）、25～36 カ月では 27 回（5.51%）、37～48 カ月では 12 回（2.45%）、49～60 カ月では 7 回（1.43%）、61～72 カ月では 1 回（0.20%）の副作用が認められ、73 カ月以降は副作

用が認められなかった。本剤投与開始後 12 カ月までの副作用発現回数は 396 回で、総発現回数に対する割合は 80.82%を占めており、本剤の長期投与時（本剤投与開始後 12 カ月超）において、副作用発現回数及び総発現回数に対する割合の大幅な増加は認められなかった。

表 4.2-12　時期別副作用発現回数（PAH）

	本剤投与開始後時期別の副作用発現回数						
	1ヵ月 （1～30日）	1～3ヵ月 （1～91日）	4～6ヵ月 （92～182日）	7～9ヵ月 （183～273日）	10～12ヵ月 （274～365日）	13～24ヵ月 （366～730日）	25～36ヵ月 （731～1095日）
安全性解析対象	814	814	724	618	591	522	360
副作用発現症例数 （副作用発現割合）	152 （ 18.67%）	200 （ 24.57%）	40 （ 5.52%）	20 （ 3.24%）	18 （ 3.05%）	39 （ 7.47%）	21 （ 5.83%）
副作用発現回数 （総発現回数に対する割合）	227 （ 46.33%）	298 （ 60.82%）	51 （ 10.41%）	26 （ 5.31%）	21 （ 4.29%）	47 （ 9.59%）	27 （ 5.51%）

	本剤投与開始後時期別の副作用発現回数					合計
	37～48ヵ月 （1096～1461日）	49～60ヵ月 （1462～1826日）	61～72ヵ月 （1827～2191日）	73～84ヵ月 （2192～2556日）	85カ月～ （2557日～）	
安全性解析対象	243	157	95	52	11	814
副作用発現症例数 （副作用発現割合）	9 （ 3.70%）	5 （ 3.18%）	1 （ 1.05%）	0 （ 0.00%）	0 （ 0.00%）	281 （ 34.52%）
副作用発現回数 （総発現回数に対する割合）	12 （ 2.45%）	7 （ 1.43%）	1 （ 0.20%）	0 （ 0.00%）	0 （ 0.00%）	490 （100.00%）

注）同一 PT で異なる発現日の事象が観察された場合は別々に数えた（発現日が同一の事象は 1 件にまとめた）。

発現割合が 1%以上の副作用として認められた頭痛、低血圧、悪心、下痢、腹部不快感、貧血、消化不良、浮動性めまい、嘔吐、肺うっ血及び倦怠感の時期別副作用発現回数を表 4.2-13 に示す。嘔吐は副作用の発現時期に特徴的な傾向が認められなかったが、その他の副作用については、半数以上が本剤投与開始後 6 カ月以内に発現していた。

表 4.2-13　時期別副作用発現回数（発現割合が1%以上の副作用）（PAH）

副作用の種類	副作用発現例数	本剤投与開始後時期別の副作用発現回数												合計
		1ヵ月 (1～30日)	1～3ヵ月 (1～91日)	4～6ヵ月 (92～182日)	7～9ヵ月 (183～273日)	10～12ヵ月 (274～365日)	13～24ヵ月 (366～730日)	25～36ヵ月 (731～1095日)	37～48ヵ月 (1096～1461日)	49～60ヵ月 (1462～1826日)	61～72ヵ月 (1827～2191日)	73～84ヵ月 (2192～2556日)	85カ月～ (2557日～)	
安全性解析対象	814	814	814	724	618	591	522	360	243	157	95	52	11	814
副作用発現症例数 （副作用発現割合）	281　(34.52%)	152 (18.67%)	200 (24.57%)	40 (5.52%)	20 (3.24%)	18 (3.05%)	39 (7.47%)	21 (5.83%)	9 (3.70%)	5 (3.18%)	1 (1.05%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	281 (34.52%)
副作用発現回数 （総発現回数に対する割合）	－　－	227 (46.33%)	298 (60.82%)	51 (10.41%)	26 (5.31%)	21 (4.29%)	47 (9.59%)	27 (5.51%)	12 (2.45%)	7 (1.43%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	490 (100.00%)
頭痛	76　(9.34%)	52	63	5	2	2	11	1	2	1	0	0	0	87
低血圧	47　(5.77%)	21	30	9	3	4	4	2	0	0	0	0	0	52
悪心	37　(4.55%)	26	29	0	1	1	4	2	1	1	0	0	0	39
下痢	30　(3.69%)	8	16	6	2	3	4	1	1	1	0	0	0	34
腹部不快感	21　(2.58%)	11	14	5	2	0	2	0	1	0	0	0	0	24
貧血	16　(1.97%)	4	7	5	2	0	1	0	1	1	0	0	0	17
消化不良	15　(1.84%)	6	7	2	0	2	3	0	1	0	0	0	0	15
浮動性めまい	12　(1.47%)	7	10	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	13
嘔吐	12　(1.47%)	5	5	0	2	2	1	1	1	1	0	0	0	13
肺うっ血	11　(1.35%)	7	7	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	11
倦怠感	9　(1.11%)	6	6	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	9

MedDRA/J Ver 26.0

注）同一 PT で異なる発現日の事象が観察された場合は別々に数えた（発現日が同一の事象は 1 件にまとめた）。

4.2.2.7　副作用発現に影響を及ぼす因子

患者背景要因別の副作用発現割合を表 4.2-14 に示す。

患者背景要因間で副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められなかった項目は体重、診断名（本剤の投与目的）、本剤投与開始前の収縮期全身血圧及び休薬期間を含む本剤の投与期間であった。

体重別では「30kg 以上 40kg 未満」及び「40kg 以上 50kg 未満」の副作用発現割合が「30kg 未満」と比較して高かった。診断名（本剤の投与目的）別では「特発性 PAH」及び「遺伝性 PAH」の副作用発現割合が「薬物・毒物誘発性 PAH」と比較して高く、また、「遺伝性 PAH」の副作用発現割合が「各種疾患に伴う PAH」と比較して高かった。本剤投与開始前の収縮期全身血圧別では、「95mmHg 未満」の副作用発現割合が「未測定」の患者と比較して高かったが、「95mmHg 以上」と比較して副作用発現割合が高まる傾向は認められなかった。休薬期間を含む本剤の投与期間別では、「365 日未満」の副作用発現割合が「365 日以上」と比較して高かった。それ以外の患者背景要因間では副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。

表 4.2-14　患者背景要因別の副作用発現割合（PAH）（1/3）

項目			安全性解析対象症例（%）		副作用		
					発現症例（%）		発現割合の95%信頼区間
全体			814		281	(34.52)	31.25～37.90
年齢(歳)	65歳未満		550	(67.57)	195	(35.45)	31.45～39.61
	65歳以上		264	(32.43)	86	(32.58)	26.96～38.59
	18歳未満		50	(6.14)	12	(24.00)	13.06～38.17
	18歳以上		764	(93.86)	269	(35.21)	31.82～38.71
	15歳未満		34	(4.18)	8	(23.53)	10.75～41.17
	15歳以上		780	(95.82)	273	(35.00)	31.65～38.46
性別	男性		211	(25.92)	62	(29.38)	23.33～36.03
	女性		603	(74.08)	219	(36.32)	32.47～40.30
体重(kg)	30kg未満		19	(2.33)	1	(5.26)	0.13～26.03*
	30kg以上40kg未満		60	(7.37)	23	(38.33)	26.07～51.79*
	40kg以上50kg未満		185	(22.73)	77	(41.62)	34.43～49.08*
	50kg以上60kg未満		172	(21.13)	56	(32.56)	25.62～40.11
	60kg以上70kg未満		109	(13.39)	36	(33.03)	24.32～42.69
	70kg以上80kg未満		40	(4.91)	11	(27.50)	14.60～43.89
	80kg以上90kg未満		15	(1.84)	7	(46.67)	21.27～73.41
	90kg以上		12	(1.47)	2	(16.67)	2.09～48.41
	不明		202	(24.82)	68	(33.66)	27.18～40.63*
BMI(kg/m^2)	18.5未満		132	(16.22)	49	(37.12)	28.88～45.96
	18.5以上25未満		329	(40.42)	123	(37.39)	32.14～42.86
	25以上30未満		102	(12.53)	29	(28.43)	19.94～38.22
	30以上		31	(3.81)	10	(32.26)	16.68～51.37
	不明		220	(27.03)	70	(31.82)	25.72～38.42
合併症　腎機能障害	なし		687	(84.40)	241	(35.08)	31.51～38.78
	あり		127	(15.60)	40	(31.50)	23.55～40.33
	クレアチニンクリアランス（mL/min）（投与前）	15mL/min未満	1	(0.79)	0	(0.00)	0.00～97.50
		15mL/min以上30mL/min未満	17	(13.39)	5	(29.41)	10.31～55.96
		30mL/min以上50mL/min未満	57	(44.88)	19	(33.33)	21.40～47.06
		50mL/min以上80mL/min未満	28	(22.05)	10	(35.71)	18.64～55.93
		80mL/min以上	2	(1.57)	1	(50.00)	1.26～98.74
		未測定	22	(17.32)	5	(22.73)	7.82～45.37
合併症　肝機能障害	なし		723	(88.82)	245	(33.89)	30.44～37.47
	あり		91	(11.18)	36	(39.56)	29.46～50.36
	Child-Pugh分類	A	45	(49.45)	15	(33.33)	20.00～48.95
		B	9	(9.89)	3	(33.33)	7.49～70.07
		C	1	(1.10)	0	(0.00)	0.00～97.50
		不明	36	(39.56)	18	(50.00)	32.92～67.08
その他の合併症	なし		110	(13.51)	30	(27.27)	19.22～36.59
	あり		704	(86.49)	251	(35.65)	32.11～39.32
	疾患名	高血圧	139	(19.74)	57	(41.01)	32.74～49.66
		胃食道逆流性疾患	96	(13.64)	43	(44.79)	34.63～55.29
		慢性心不全	87	(12.36)	40	(45.98)	35.23～57.00
		高尿酸血症	77	(10.94)	27	(35.06)	24.53～46.78
		右室不全	76	(10.80)	36	(47.37)	35.79～59.16
	肺静脈閉塞症（PVOD）	なし	703	(99.86)	251	(35.70)	32.16～39.37
		あり	1	(0.14)	0	(0.00)	0.00～97.50
過敏性素因	なし		665	(81.70)	219	(32.93)	29.37～36.65
	あり		130	(15.97)	56	(43.08)	34.43～52.05
	不明		19	(2.33)	6	(31.58)	12.58～56.55
喫煙歴	喫煙の習慣なし		575	(70.64)	201	(34.96)	31.06～39.01
	過去に喫煙の習慣あり		149	(18.30)	49	(32.89)	25.42～41.05
	喫煙の習慣あり		31	(3.81)	10	(32.26)	16.68～51.37
	不明		59	(7.25)	21	(35.59)	23.55～49.13
診断名（本剤の投与目的）	肺動脈性肺高血圧症（PAH）		798	(98.03)	276	(34.59)	31.29～38.00
	特発性肺動脈性肺高血圧症		326	(40.85)	121	(37.12)	31.86～42.61*
	遺伝性肺動脈性肺高血圧症		37	(4.64)	21	(56.76)	39.49～72.90*
		BMPR2	13	(35.14)	8	(61.54)	31.58～86.14
		ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1	1	(2.70)	1	(100.00)	2.50～100.00
		不明	23	(62.16)	12	(52.17)	30.59～73.18
	薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症		16	(2.01)	1	(6.25)	0.16～30.23*
	各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症		419	(52.51)	133	(31.74)	27.31～36.44*
		結合組織病[※1]	291	(69.45)	98	(33.68)	28.27～39.42
		混合性結合組織病（MCTD）	39	(13.40)	15	(38.46)	23.36～55.38
		全身性エリテマトーデス（SLE）	37	(12.71)	13	(35.14)	20.21～52.54
		強皮症（SSc）	172	(59.11)	58	(33.72)	26.70～41.31
		多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）	13	(4.47)	3	(23.08)	5.04～53.81
		その他の結合組織病	50	(17.18)	18	(36.00)	22.92～50.81
		エイズウイルス感染症	2	(0.48)	0	(0.00)	0.00～84.19
		門脈肺高血圧	32	(7.64)	9	(28.13)	13.75～46.75
		先天性心疾患	94	(22.43)	26	(27.66)	18.93～37.85
		住血吸虫症	0	(0.00)	0		
	PAH以外		16	(1.97)	5	(31.25)	11.02～58.66

表 4.2-14　患者背景要因別の副作用発現割合（PAH）（2/3）

項目			安全性解析対象症例（%）		副作用		
					発現症例（%）		発現割合の95%信頼区間
全体			814		281	(34.52)	31.25～37.90
診断日から初回投与日までの期間（日）	3ヵ月未満		301	(36.98)	96	(31.89)	26.66～37.48
	3ヵ月以上6ヵ月未満		53	(6.51)	23	(43.40)	29.84～57.72
	6ヵ月以上1年未満		43	(5.28)	14	(32.56)	19.08～48.54
	1年以上3年未満		75	(9.21)	25	(33.33)	22.86～45.17
	3年以上		276	(33.91)	104	(37.68)	31.94～43.69
	不明		66	(8.11)	19	(28.79)	18.30～41.25
肺血管拡張剤[*2]薬物療法歴	なし		198	(24.32)	62	(31.31)	24.93～38.27
	あり		614	(75.43)	217	(35.34)	31.56～39.27
	不明		2	(0.25)	2	(100.00)	15.81～100.00
酸素療法非薬物療法歴	なし		369	(45.33)	121	(32.79)	28.02～37.84
	あり		444	(54.55)	159	(35.81)	31.35～40.47
	不明		1	(0.12)	1	(100.00)	2.50～100.00
収縮期全身血圧（mmHg）	95mmHg未満		97	(11.92)	45	(46.39)	36.20～56.81*
	95mmHg以上		639	(78.50)	219	(34.27)	30.59～38.10
	未測定		78	(9.58)	17	(21.79)	13.24～32.59*
WHO機能分類（投与前）	未実施		90	(11.06)	28	(31.11)	21.77～41.74
	実施		724	(88.94)	253	(34.94)	31.47～38.54
	I度		23	(3.18)	8	(34.78)	16.38～57.27
	II度		325	(44.89)	125	(38.46)	33.15～43.99
	III度		309	(42.68)	100	(32.36)	27.18～37.89
	IV度		67	(9.25)	20	(29.85)	19.28～42.27
初回開始時1日投与量	0.2 mg/日		4	(0.49)	2	(50.00)	6.76～93.24
	0.3 mg/日		10	(1.23)	0	(0.00)	0.00～30.85
	0.5 mg/日		10	(1.23)	1	(10.00)	0.25～44.50
	0.6 mg/日		1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	0.7 mg/日		2	(0.25)	1	(50.00)	1.26～98.74
	0.8 mg/日		2	(0.25)	0	(0.00)	0.00～84.19
	1 mg/日		25	(3.07)	12	(48.00)	27.80～68.69
	1.3 mg/日		1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	1.5 mg/日		243	(29.85)	84	(34.57)	28.60～40.91
	2 mg/日		12	(1.47)	4	(33.33)	9.92～65.11
	2.5 mg/日		1	(0.12)	1	(100.00)	2.50～100.00
	3 mg/日		394	(48.40)	139	(35.28)	30.56～40.22
	3.5 mg/日		1	(0.12)	1	(100.00)	2.50～100.00
	4 mg/日		2	(0.25)	0	(0.00)	0.00～84.19
	4.5 mg/日		51	(6.27)	18	(35.29)	22.43～49.93
	6 mg/日		17	(2.09)	8	(47.06)	22.98～72.19
	7.5 mg/日		37	(4.55)	9	(24.32)	11.77～41.20
	不明		1	(0.12)	1	(100.00)	2.50～100.00
投与期間（日）（休薬期間を含む）	365日未満		313	(38.45)	128	(40.89)	35.40～46.57*
	365日以上		501	(61.55)	153	(30.54)	26.53～34.78*
併用薬剤投与目的が有害事象の治療を除く	なし		15	(1.84)	5	(33.33)	11.82～61.62
	あり		798	(98.03)	276	(34.59)	31.29～38.00
	不明		1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	抗凝固剤	なし	624	(76.66)	223	(35.74)	31.97～39.64
		あり	189	(23.22)	58	(30.69)	24.20～37.79
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	肺血管拡張剤	なし	121	(14.86)	44	(36.36)	27.81～45.60
		あり	692	(85.01)	237	(34.25)	30.71～37.92
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	エンドセリン受容体拮抗剤	なし	175	(21.50)	61	(34.86)	27.82～42.41
		あり	638	(78.38)	220	(34.48)	30.80～38.31
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	プロスタグランジンI2誘導体	なし	359	(44.10)	122	(33.98)	29.09～39.14
		あり	454	(55.77)	159	(35.02)	30.63～39.61
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	ホスホジエステラーゼ5阻害剤	なし	779	(95.70)	263	(33.76)	30.44～37.20
		あり	34	(4.18)	18	(52.94)	35.13～70.22
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	利尿剤・強心剤	なし	288	(35.38)	110	(38.19)	32.56～44.08
		あり	525	(64.50)	171	(32.57)	28.58～36.77
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50
	その他の併用薬剤	なし	243	(29.85)	70	(28.81)	23.20～34.94
		あり	570	(70.02)	211	(37.02)	33.04～41.13
		不明	1	(0.12)	0	(0.00)	0.00～97.50

表 4.2-14　患者背景要因別の副作用発現割合（PAH）（3/3）

項目			安全性解析対象症例（%）	副作用	
				発現症例（%）	発現割合の95%信頼区間
全体			814	281 (34.52)	31.25～37.90
併用注意剤	CYP1A1阻害剤	なし	813 (99.88)	281 (34.56)	31.29～37.95
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP1A1で代謝される薬剤	なし	810 (99.51)	279 (34.44)	31.17～37.83
		あり	3 (0.37)	2 (66.67)	9.43～99.16
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	シクロスポリン	なし	808 (99.26)	278 (34.41)	31.13～37.80
		あり	5 (0.61)	3 (60.00)	14.66～94.73
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、ホスアンプレナビル	なし	813 (99.88)	281 (34.56)	31.29～37.95
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	制酸剤	なし	811 (99.63)	280 (34.53)	31.25～37.91
		あり	2 (0.25)	1 (50.00)	1.26～98.74
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP3A阻害剤	なし	803 (98.65)	277 (34.50)	31.21～37.90
		あり	10 (1.23)	4 (40.00)	12.16～73.76
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	ボセンタン	なし	702 (86.24)	249 (35.47)	31.93～39.14
		あり	111 (13.64)	32 (28.83)	20.63～38.20
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	CYP3A誘導剤	なし	810 (99.51)	281 (34.69)	31.41～38.08
		あり	3 (0.37)	0 (0.00)	0.00～70.76
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
併用禁忌	硝酸剤及びNO供与剤	なし	813 (99.88)	281 (34.56)	31.29～37.95
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	PDE5阻害剤	なし	779 (95.70)	263 (33.76)	30.44～37.20
		あり	34 (4.18)	18 (52.94)	35.13～70.22
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	アゾール系抗真菌剤	なし	813 (99.88)	281 (34.56)	31.29～37.95
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
	可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬	なし	813 (99.88)	281 (34.56)	31.29～37.95
		あり	0 (0.00)	0	
		不明	1 (0.12)	0 (0.00)	0.00～97.50
原疾患に対する非薬物療法	なし		296 (36.36)	96 (32.43)	27.13～38.09
	あり		515 (63.27)	185 (35.92)	31.77～40.23
	不明		3 (0.37)	0 (0.00)	0.00～70.76
	酸素療法	なし	4 (0.78)	1 (25.00)	0.63～80.59
		あり	511 (99.22)	184 (36.01)	31.84～40.34
	その他	なし	495 (96.12)	179 (36.16)	31.92～40.57
		あり	20 (3.88)	6 (30.00)	11.89～54.28

*1：「結合組織病」の下位項目は複数回答が可能なため、重複集計を実施している。

*2：マシテンタン（329 例）、タダラフィル（174 例）、ベラプロストナトリウム（153 例）、ボセンタン水和物（128 例）、シルデナフィルクエン酸塩（123 例）、アンブリセンタン（81 例）、エポプロステノールナトリウム（76 例）、セレキシパグ（59 例）、トレプロスチニル（27 例）、リオシグアト（16 例）、イロプロスト（6 例）（重複あり）

*：互いの 95%信頼区間に重なりが認められない項目

4.2.2.8　臨床的悪化

安全性解析対象症例 814 例のうち臨床的悪化に関連する事象あり又は転帰が死亡と判定された症例は 172 例（21.13%）であった。臨床的悪化の内訳は「死亡（死因を問わず）」が 91 例（11.18%）、「肺高血圧症の持続的悪化による入院」が 51 例（6.27%）、「肺高血圧症の悪化による新たな特異的肺高血圧症治療の開始又は現行のプロスタサイクリン誘導体療法の投与量増加」が 39 例（4.79%）、「肺高血圧症の悪化による WHO 機能分類の持続的悪化」が 38 例（4.67%）、「上記以外で担当医師が肺高血圧症の持続的悪化と判断した場合」が 23 例（2.83%）等であった。

4.2.2.9　薬物相互作用

医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとして薬物相互作用を設定している。本調査では電子添文で併用注意剤として定めている CYP1A1 阻害剤、リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、ホスアンプレナビル、CYP1A1 で代謝される薬剤、シクロスポリン、制酸剤、CYP3A 阻害剤、ボセンタン、CYP3A 誘導剤、また併用禁忌として定めている硝酸剤及び NO 供与剤、PDE5 阻害剤、アゾール系抗真菌剤、sGC 刺激薬の併用有無別に副作用発現状況を検討した（表 4.2-14）。

併用注意剤として定めている薬剤のうち、CYP1A1 阻害剤、リトナビル含有製剤、アタザナビル、リルピビリン含有製剤、コビシスタット含有製剤、アバカビル含有製剤、ダルナビル含有製剤及びホスアンプレナビルの併用は認められなかった。また、併用禁忌として定めている薬剤のうち硝酸剤及び NO 供与剤、アゾール系抗真菌剤及び sGC 刺激薬の併用は認められなかった。それ以外の薬剤との併用の有無別では副作用の発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。

併用注意として定めている薬剤の併用有無別の転帰は併用ありの患者 131 例で生存が 109 例（83.21%）、死亡が 22 例（16.79%）、併用なしの患者 683 例で生存が 614 例（89.90%）、死亡が 69 例（10.10%）であった。また、併用禁忌として定められている薬剤の併用有無別の転帰は併用ありの患者 34 例で生存が 31 例（91.18%）、死亡が 3 例（8.82%）、併用なしの患者 780 例で生存が 692 例（88.72%）、死亡が 88 例（11.28%）であった。

安全性解析対象症例 814 例のうち、 CYP1A1 阻害剤、CYP3A 阻害剤、又は P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例については、CYP1A1 阻害剤を併用した症例は認められなかった。

CYP3A 阻害剤の併用症例は 10 例（10/814、1.23%）、併用なし症例が 803 例（803/814、98.65%）で、併用症例のうち 4 例（4/10、40.00%）4 件で副作用が認められた。発現した副作用の内訳と発現割合は「肺水腫」、「低血圧」、「呼吸困難」及び「失神」が各 1 例（10.00%）1 件で、重篤性はいずれも「非重篤」、転帰は「回復」が 3 件、「軽快」が 1 件であった。また、併用なし症例においても「肺水腫」が 3 例（0.37%）3 件、「低血圧」が 46 例（5.73%）51 件、「呼吸困難」が 4 例（0.50%）4 件、「失神」が 1 例（0.12%）1 件発現していた。副作用の発現割合は CYP3A 阻害剤の併用症例で高かったが、症例数も少なく、認められた副作用はいずれも非重篤で、転帰も「回復」或いは「軽快」であった。併用症例のみに発現した副作用は認められず、現時点で CYP3A 阻害剤との併用による影響とは判断できないと考える。

P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例は 5 例（5/814、0.61%）、併用なし症例が 808 例（808/814、99.26%）で、併用症例のうち 3 例（3/5、60.00%）5 件の副作用が認められた。発現した副作用の内訳と発現割合は、「下痢」、「消化不良」、「浮動性めまい」、「発作性頻脈」、「倦怠感」が各 1 例（20.00%）1 件であった。重篤な副作用は 1 件（発作性頻脈）で、その他は「非重篤」、転帰は「回復」が 4 件、「軽快」が 1 件であった。また、併用なし症例においても「下痢」が 29 例（3.59%）33 件、「消化不良」が 14 例（1.73%）14 件、「浮動性めまい」が 11 例（1.36%）12 件、「倦怠感」が 8 例（0.99%）8 件発現していた。「発作性頻脈」は併用なし症例では認められなかった。副作用の発現割合は P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例で高かったが、症例数も少なく、認められた副作用は、「発作性頻脈」以外は併用なし症例においても発現していた。「発作性頻脈」は重篤例ではあったが、本剤中止後回復していた。

本調査で収集した CYP1A1 阻害剤、CYP3A 阻害剤、又は P 糖タンパク質／乳癌耐性タンパク阻害剤の併用症例については、いずれも症例数が少なく得られている情報は限られるものの、現時点で上記薬剤との併用による新たな安全性の懸念はないと判断する。通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用：併用注意」の項で注意喚起を行っており、新たな安全対策は不要と考える。

4.2.2.10　喫煙

医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとして喫煙を設定している。

安全性解析対象症例 814 例のうち喫煙歴別の副作用発現割合は「喫煙の習慣なし」が 34.96%（201/575 例）、「過去に喫煙の習慣あり」が 32.89%（49/149 例）、「喫煙の習慣あり」が 32.26%（10/31 例）であり、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた（表 4.2-14）。

また、喫煙歴別の転帰は「喫煙の習慣なし」の患者 575 例で生存が 515 例（89.57%）、死亡が 60 例（10.43%）、「過去に喫煙の習慣あり」の患者 149 例で生存が 125 例（83.89%）、死亡が 24 例（16.11%）、「喫煙の習慣あり」の患者 31 例で生存が 27 例（87.10%）、死亡 4 例（12.90%）であった。

4.2.2.11　長期投与

安全性解析対象症例 814 例のうち本剤の投与期間（休薬期間を含む）が 365 日以上の長期投与患者は 501 例（61.55%）であった。本剤の投与期間が 365 日未満／365 日以上別の副作用発現割合は「365 日未満」が 40.89%（128/313 例）、「365 日以上」が 30.54%（153/501 例）と「365 日以上」で低く、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められなかった（表 4.2-14）。また、本剤の長期投与時（本剤の投与期間 365 日以上）において、副作用並びに重篤な副作用の初回発現までの副作用発現回数及び総発現回数に対する割合の大幅な増加は認められなかった。（4.2.2.6 副作用発現時期）。

使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、長期投与患者でのみ発現した副作用は、「胃腸炎」、「肺の悪性新生物」、「汎血球減少症」、「右室不全」、「敗血症」、「鼻部不快感」、「口腔咽頭不快感」、「慢性胃炎」、「四肢痛」、「筋骨格硬直」及び「企図的製品使用の問題」が各 1 例（0.20%）であった。また、発現時期が投与開始 365 日未満／365 日以上（長期）の両方で発現した副作用のうち、長期投与時に重篤性が高くなっていた副作用は「貧血」が 1 例であり、転帰は「回復」であった。認められた副作用は収集例数も少なく、情報が限られているが、長期投与が理由と考えられる新たな安全性の懸念はないと判断し、現時点で追加の安全対策は不要と考える。

4.2.2.12　投与前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者に対する投与

医薬品リスク管理計画において、重要な不足情報として本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者に対する投与を設定している。

安全性解析対象症例 814 例のうち本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者は 97 例（11.92%）であった。本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満／95mmHg 以上別の副作用発現割合は「95mmHg 未満」が 46.39%（45/97 例）、「95mmHg 以上」が 34.27%（219/639 例）であり、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた（表 4.2-14）。

本剤投与開始前の収縮期血圧別の低血圧の発現割合は「95mmHg 未満」が 9.28%（9/97 例）、「95mmHg 以上」が 7.36%（47/639 例）であり、発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。重篤な低血圧の発現割合は「95mmHg 未満」が 2.06%（2/97 例）、「95mmHg 以上」が 1.25%（8/639 例）であり、発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められた。

収縮期血圧 95mmHg 未満の患者の割合は本剤投与開始 1 年後に 31.38%（155/494 例）まで増加したが、その後は大幅に増加することなく推移した。

なお、医薬品リスク管理計画における重要な不足情報の「肝機能障害のある患者」、「腎機能障害のある患者」については、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」項を参照のこと。

4.3 安全性に関する措置

4.3.1 国内

該当なし。

4.3.2 外国

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）へ報告した外国措置報告は 1 報であった。

本報（PMDA 識別番号：G-16000163）は、BAY63-2521 の国際共同第 II 相臨床試験（治験実施計画書番号：13605）で、プラセボ群よりも本剤群で死亡例及び重篤な有害事象が多く認められたことに関する報告である。これを受け、バイエル社による治験の中止、欧州医薬品庁により、特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（PH-IIP）患者に対して本剤を使用すべきではないと勧告された。また、本剤の企業中核データシート（CCDS）が改訂され、PH-IIP 患者への本剤の投与が禁忌とされた。ドイツ及びフランス規制当局から PH-IIP 患者に対し本剤を使用すべきではないこと、本剤は本適応に対して承認されていないことなどについて、医療関係者向けレターにて情報提供が行われた。本邦においても、2016 年 7 月 11 日より、医療関係者に対し文書にて、当該試験結果について情報提供を行うとともに、PH-IIP 患者に本剤を使用しないように注意喚起を行った。また、CCDS 改訂に伴う国内電子添文への反映については、2016 年 6 月 21 日の総合機構との面談結果に従い、以降入手予定の当該試験の解析結果を待って、改訂案の協議を行うこととした。その結果、2017 年 8 月に本剤の電子添文を改訂し、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に、当該試験結果並びに間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は、専門医に相談するなど、投与可否を慎重に検討することを記載し注意喚起を行った。

（別紙様式 13 参照）

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
1. BAY63-2521 の国際共同第 II 相臨床試験（治験実施計画書番号：13605）のデータについて、非盲検下で独立データモニタリング委員会が確認したところ、リオシグアト群において、プラセボ群よりも死亡例及び重篤な有害事象が多く認められたことから、バイエル社（ドイツ）は患者の安全を最優先し、本治験の中止を決定した。	1.ドイツ	1. 未公表（Bayer HealthCare, Global Clinical Project Managment）	G-16000163	安全性
2. 2016 年 6 月 24 日に EMA（European Medicines Agency）は、特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（PH-IIP）の患者に対してアデムパス（一般名：リオシグアト）を使用すべきではないとの勧告を行った。	2.欧州連合	2. EMA web site (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/06/news_detail_002558.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)		
3. アデムパスの CCDS（企業中核データシート）が Ver.4.0 に改訂され、「禁忌」の項に「アデムパスは特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症（PH-IIP）の患者に対して禁忌である」との記載が追記された。また、ドイツ及びフランス規制当局ホームページにおいて、医療関係者向けレターが掲載され、RISE-IIP 試験の結果、PH-IIP 患者に対してアデムパスを使用すべきではないこと、アデムパスはこの適応に対して承認されていないことなどについて情報提供が行われた。	3.ドイツ、フランス	3. Adempas (Riociguat) CCDS ver04, BfArM Rote-Hand-Brief zu Adempas(Riocigat), ANSM Riocigat(Adempas) Lettre aux professionnels de sante		

4.4 安全性に関する研究報告

該当なし（別紙様式 14 は作成していない）。

4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

4.5.1　小児（18 歳未満）

使用成績調査（CTEPH）の安全性解析対象症例 1,165 例において 18 歳未満の患者は 2 例（0.17%）、18 歳以上の患者は 1,163 例（99.83%）で、副作用の発現割合はそれぞれ 0%（0/2 例）、26.40%（307/1,163 例）であった。対象症例数が少なく比較は困難であるが、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められ、18 歳以上の患者に対し 18 歳未満の患者で副作用の発現割合が大幅に増えることはなかった（表 4.2-7）。なお、15 歳未満の患者は認められなかった。

使用成績調査（PAH）の安全性解析対象症例 814 例において 18 歳未満の患者は 50 例（6.14%）、15 歳未満の患者は 34 例（4.18%）、18 歳以上の患者は 764 例（93.86%）で、副作用の発現割合はそれぞれ 24.00%（12/50 例）、23.53%（8/34 例）、35.21%（269/764 例）であった。対象症例数が少なく比較は困難であるが、副作用発現割合の 95%信頼区間に重なりが認められ、18 歳以上の患者に対し 18 歳未満の患者で副作用の発現割合が大幅に増えることはなかった（表 4.2-14）。

4.5.2　高齢者（65 歳以上）

使用成績調査（CTEPH）の安全性解析対象症例 1,165 例において 65 歳以上の患者は 726 例（62.32%）、65 歳未満の患者は 439 例（37.68%）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 46.56%（338/726 例）、41.69%（183/439 例）、重篤な有害事象の発現割合は 24.52%（178/726 例）、17.31%（76/439 例）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 27.13%（197/726 例）、25.06%（110/439 例）、重篤な副作用の発現割合は 3.72%（27/726 例）、2.05%（9/439 例）であった。65 歳未満の患者に対し 65 歳以上の患者で重篤な有害事象の発現割合が高く、95%信頼区間に重なりは認められなかったが、副作用発現割合では 95%信頼区間に重なりが認められ、65 歳以上の患者で副作用発現割合が大幅に増えることはなかった。

また、65 歳以上の患者で発現した副作用（197 例 294 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 74 件、頭痛 23 件、浮動性めまい 19 件、貧血 16 件、消化不良 14 件、下痢 13 件、悪心 11 件、喀血及び末梢性浮腫が各 9 件、腹部不快感及び胃食道逆流性疾患が各 8 件、便秘及び嘔吐が各 6 件、浮腫、動悸、失神及び食欲減退が各 3 件、体位性めまい、呼吸困難、鼻出血、胃癌、低酸素症、意識消失、鼻閉、四肢痛、肺炎、肺うっ血、肺出血、耳鳴、挫傷及び換気血流不均等が各 2 件であった。65 歳以上の患者で発現した重篤な副作用（27 例 35 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 6 件、喀血 3 件、貧血、失神、胃癌、低酸素症、肺炎及び肺出血が各 2 件であった。副作用の転帰は、回復 166 件、軽快 96 件、未回復 26 件、回復したが後遺症あり 1 件、本副作用による死亡 2 件、不明 3 件であった。転帰が本副作用による死亡であった 2 件の内訳は、低血圧及び肺の悪性新生物が各 1 件であった。

使用成績調査（PAH）の安全性解析対象症例 814 例において 65 歳以上の患者は 264 例（32.43%）、65 歳未満の患者は 550 例（67.57%）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 60.98%（161/264 例）、55.82%（307/550 例）、重篤な有害事象の発現割合は 38.64%（102/264 例）、28.18%（155/550 例）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 32.58%（86/264 例）、35.45%（195/550 例）、重篤な副作用の発現割合は 7.95%（21/264 例）、5.64%（31/550 例）であった。65 歳未満の患者に対し 65 歳以上の患者で重篤な有害事象の発現割合が高く、95%信

頼区間に重なりは認められなかったが、副作用発現割合では95%信頼区間に重なりが認められ、65 歳以上の患者で副作用発現割合が大幅に増えることはなかった。

また、65 歳以上の患者で発現した副作用（86 例 122 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 23 件、腹部不快感 9 件、肺うっ血 8 件、貧血 6 件、頭痛及び悪心が各 5 件、下痢、消化不良及び倦怠感が各 4 件、胃食道逆流性疾患、間質性肺疾患、浮腫、末梢性浮腫及び酸素飽和度低下が各 3 件、心不全、薬疹、鼻出血、肺高血圧症、肺水腫及び嘔吐が各 2 件であった。65 歳以上の患者で発現した重篤な副作用（21 例 24 件）の内訳（2 件以上）は肺うっ血 5 件、間質性肺疾患 3 件、貧血、心不全及び肺高血圧症が各 2 件であった。副作用の転帰は、回復 61 件、軽快 46 件、未回復 9 件、本副作用による死亡 4 件、不明 2 件であった。転帰が本副作用による死亡であった 4 件の内訳は、間質性肺疾患、心肺停止、慢性閉塞性肺疾患及び肺の悪性新生物が各 1 件であった。

4.5.3　妊婦

使用成績調査（CTEPH）の安全性解析対象症例 1,165 例並びに使用成績調査（PAH）の安全性解析対象症例 814 例中に妊娠又は妊娠している可能性のある女性は認められなかった。

4.5.4　腎機能障害を有する患者

使用成績調査（CTEPH）の安全性解析対象症例 1,165 例において腎機能障害を有する患者は 288 例（24.72%）、腎機能障害を有さない患者は 877 例（75.28%）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 53.13%（153/288 例）、41.96%（368/877 例）、重篤な有害事象の発現割合は 34.38%（99/288 例）、17.67%（155/877 例）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 29.17%（84/288 例）、25.43%（223/877 例）、重篤な副作用の発現割合は 6.25%（18/288 例）、2.05%（18/877 例）であった。腎機能障害を有さない患者に対し腎機能障害を有する患者で有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合が高く、95%信頼区間に重なりは認められなかったが、副作用発現割合では95%信頼区間に重なりが認められ、腎機能障害を有する患者で副作用発現割合が大幅に増えることはなかった。

また、腎機能障害を有する患者で発現した副作用（84 例 142 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 29 件、頭痛 10 件、腹部不快感、貧血及び下痢が各 7 件、浮動性めまい及び消化不良が各 6 件、悪心及び嘔吐が各 5 件、喀血 4 件、呼吸困難、末梢性浮腫及び失神が各 3 件、胸部不快感、便秘、鼻出血、胃癌、鼻閉、肺うっ血、耳鳴、挫傷及び換気血流不均等が各 2 件であった。腎機能障害を有する患者で発現した重篤な副作用（18 例 26 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 3 件、貧血、胃癌、喀血及び失神が各 2 件であった。副作用の転帰は、回復 86 件、軽快 42 件、未回復 13 件、本副作用による死亡 1 件であった。転帰が本副作用による死亡であった 1 件は急性心不全であった。

使用成績調査（PAH）の安全性解析対象症例 814 例において腎機能障害を有する患者は 127 例（15.60%）、腎機能障害を有さない患者は 687 例（84.40%）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 61.42%（78/127 例）、56.77%（390/687 例）、重篤な有害事象の発現割合は 43.31%（55/127 例）、29.40%（202/687 例）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 31.50%（40/127 例）、35.08%（241/687 例）、重篤な副作用の発現割合は 11.02%（14/127 例）、5.53%（38/687 例）であった。腎機能障害を有さない患者に対し腎機能障害を有する患者で重篤な有害事象の発現割合が高く、95%信頼区間に重なりは認められなかったが、副作用発現割合では95%信頼区間に重なりが認められ、腎機能障害を有する患者で副作用発現割合が大幅に増えることはなかった。

また、腎機能障害を有する患者で発現した副作用（40 例 64 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 8 件、頭痛 7 件、貧血 5 件、肺うっ血及び下痢が各 4 件、血圧低下、心不全及び腹部不快感が各 3 件、鼻出血、顔面浮腫及び悪心が各 2 件であった。腎機能障害を有する患者で発現した重篤な副

作用（14 例 21 件）の内訳（2 件以上）は肺うっ血 4 件、貧血 3 件、血圧低下及び心不全が各 2 件であった。副作用の転帰は、回復 35 件、軽快 23 件、未回復 5 件、本副作用による死亡 1 件であった。転帰が本副作用による死亡であった 1 件は心肺停止であった。

4.5.5　肝機能障害を有する患者

使用成績調査（CTEPH）の安全性解析対象症例 1,165 例において肝機能障害を有する患者は 51 例（4.38%）、肝機能障害を有さない患者は 1,114 例（95.62%）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 66.67%（34/51 例）、43.72%（487/1,114 例）、重篤な有害事象の発現割合は 33.33%（17/51 例）、21.27%（237/1,114 例）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 41.18%（21/51 例）、25.67%（286/1,114 例）、重篤な副作用の発現割合は 5.88%（3/51 例）、2.96%（33/1,114 例）であった。肝機能障害を有さない患者に対し肝機能障害を有する患者で有害事象の発現割合が高かったが、副作用発現割合の 95%信頼区間には重なりが認められ、肝機能障害を有する患者で副作用発現割合が大幅に増えることはなかった。

また、肝機能障害を有する患者で発現した副作用（21 例 51 件）の内訳（2 件以上）は低血圧 9 件、頭痛 8 件、消化不良及び末梢性浮腫が各 3 件、下痢、体位性めまい、喀血、失神及び耳鳴が各 2 件であった。肝機能障害を有する患者で発現した重篤な副作用（3 例 5 件）は低血圧、血腫、溶血性貧血、肺出血及び挫傷が各 1 件であった。副作用の転帰は、回復 35 件、軽快 10 件、未回復 6 件であった。

使用成績調査（PAH）の安全性解析対象症例 814 例において肝機能障害を有する患者は 91 例（11.18%）、肝機能障害を有さない患者は 723 例（88.82%）で、有害事象の発現割合はそれぞれ 65.93%（60/91 例）、56.43%（408/723 例）、重篤な有害事象の発現割合は 40.66%（37/91 例）、30.43%（220/723 例）であった。また、副作用の発現割合はそれぞれ 39.56%（36/91 例）、33.89%（245/723 例）、重篤な副作用の発現割合は 4.40%（4/91 例）、6.64%（48/723 例）であった。副作用発現割合の 95%信頼区間には重なりが認められ、肝機能障害を有する患者で副作用発現割合が大幅に増えることはなかった。

また、肝機能障害を有する患者で発現した副作用（36 例 62 件）の内訳（2 件以上）は腹部不快感及び頭痛が各 8 件、下痢 6 件、低血圧及び悪心が各 5 件、貧血、便秘及び動悸が各 3 件、末梢性浮腫及び肺うっ血が各 2 件であった。肝機能障害を有する患者で発現した重篤な副作用（4 例 7 件）は肺うっ血、心房細動、心不全、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、肺高血圧症、腎機能障害が各 1 件であった。副作用の転帰は、回復 19 件、軽快 37 件、未回復 3 件、不明 3 件であった。

4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化計画として行った活動について、表 4.6-1 に示す。

表 4.6-1　追加のリスク最小化計画の実施結果（1/2）

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	節目となった時期	実施結果
市販直後調査 （慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	実施期間：販売開始後 6 か月間	販売開始時より実施し、期間中に収集された安全性情報についてまとめた医療従事者向け資材を作成し、全納入機関に提供した。

表 4.6-1　追加のリスク最小化計画の実施結果（2/2）

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	節目となった時期	実施結果
患者向け資材作成と提供（慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症）	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	本剤納入時に、全納入医療機関に対して提供し、資材の活用依頼を行った。なお、各適応症ともに承認以降再審査申請時まで、それぞれ安全性検討事項の追加はなかったため同内容に関する改訂は行っていない。

4.7 その他の安全性に関する事項

4.7.1　過量投与

本剤の承認用量（投与開始時 3mg/日、最高用量 7.5mg/日）を超えて投与された症例を過量投与と定義した。再審査期間中に本剤が過量投与された症例を 35 例収集し、うち 17 例で本剤の過量投与後に副作用が報告された。症例概要を表 4.7-1 に示す。

表 4.7-1　副作用が発現した過量投与の症例一覧（1/3）

No.	年齢 性別	過量投与に該当する事象（PT）	過量投与後に報告された副作用（PT）（重篤性）	症例経過等
1	—	誤用量投与	頭痛（非重篤）	企業管理番号：[redacted] 本剤を 7.5mg/日で投与開始後（時期不明）、頭痛が発現した。報告時、頭痛の転帰は不明であった。
2	3[redacted]歳 女性	誤用量投与	下痢（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 本剤を 4.5mg/日で投与開始し、4 日後に 7.5mg に変更した。本剤の投与開始から約 1 年 2 ヵ月後、[redacted]の投与を開始した。本剤の投与開始から約 1 年 5 ヵ月後、下痢が発現した。本剤の投与は継続され、発現から約 5 ヵ月半後に下痢は軽快した。
3	1[redacted]歳 女性	誤用量投与	肺高血圧症（重篤） 低血圧（非重篤）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20016708 [redacted]を合併する患者。 [redacted]を併用していた。本剤投与開始前の血圧は 92/52mmHg であった。 本剤を 7.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始から約 2 ヵ月後、低血圧が発現した（血圧：85/59mmHg）。本剤は減量の上、継続された。発現から 17 日後、低血圧は回復した（血圧：98/67mmHg）。本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、肺高血圧症の増悪が発現した。その約 3 ヵ月半後に本剤の投与は中止された。本剤の投与中止から約 2 ヵ月半後、肺高血圧症の増悪は回復した。

表 4.7-1　副作用が発現した過量投与の症例一覧（2/3）

No.	年齢 性別	過量投与に該当する事象 (PT)	過量投与後に報告された副作用（PT） （重篤性）	症例経過等
4	7[redacted]歳 女性	誤用量投与	鼻閉（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 本剤を 7.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始 29 日目に鼻閉が発現した。本剤の投与継続下で、発現から約 2 ヵ月後に鼻閉は回復した。
5	6[redacted]歳 男性	誤用量投与	低血圧（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 [redacted]を併用していた。投与開始時の血圧は 94/52mmHg であった。本剤を 7.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始 29 日目に低血圧が発現した（血圧：80/48mmHg）。本剤の投与継続下で、発現から約 4 ヵ月後に低血圧は回復した（血圧：91/55mmHg）。
6	5[redacted]歳 女性	誤用量投与	倦怠感（非重篤） 筋肉痛（非重篤） 腹部不快感（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 本剤を 4.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始 3 日目に倦怠感が発現し、本剤の投与を中断した。翌日に倦怠感は回復し、本剤の投与は再開された。本剤の投与開始から約 1 ヵ月後、下肢の筋肉痛が発現した。ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与を受けた。本剤の投与開始から約 2 ヵ月後、腹部不快感が発現し複合胃腸剤の投与を受けた。本剤の投与は継続された。下肢の筋肉痛は発現から約 2 ヵ月後、腹部不快感は発現から約 1 ヵ月後に回復した。
7	7[redacted]歳 女性	誤用量投与	下痢（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 本剤を 7.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始から約 4 年 1 ヵ月後、下痢が発現した。本剤の投与は継続された。発現から約 3 ヵ月後に下痢は回復した。
8	7[redacted]歳 男性	誤用量投与	貧血（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 本剤を 4.5mg/日で投与開始した。事象発現前の Hb は 14.7g/dL であった。本剤の投与開始から約 4 ヵ月後に貧血が発現した（Hb：11.6g/dL）。本剤の投与は継続された。発現から約 3 年 6 ヵ月後に貧血は軽快した（Hb：14.8g/dL）。
9	7[redacted]歳 男性	誤用量投与	肺高血圧症（重篤）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20017699 [redacted]を合併する患者。 本剤を 6mg/日で投与開始後（時期不明）、慢性血栓塞栓性肺高血圧が悪化し、本剤の投与開始から約 2 ヵ月後、本剤の投与中止となった。本剤の投与中止から 4 日後、慢性血栓性肺高血圧症により死亡した。

表 4.7-1　副作用が発現した過量投与の症例一覧（3/3）

No.	年齢 性別	過量投与に該当する事象 (PT)	過量投与後に報告された副作用（PT） （重篤性）	症例経過等
10	6[redacted]歳 女性	誤用量投与	低血圧（非重篤） 低血圧（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 [redacted]及び[redacted]を併用していた。本剤を 4.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始時の血圧は 96/44mmHg であった。本剤の投与開始から約 3 ヵ月後、低血圧の1回目エピソードが発現した。発現から13日後の血圧は 101/41mmHg であった。本剤は減量の上、継続された。発現から約1ヵ月後、低血圧の1回目エピソードは回復した（収縮期血圧：143mmHg）。本剤の投与開始から約 11 ヵ月後、低血圧の 2 回目のエピソードが発現し、発現から 14 日後に本剤は減量された。発現から約1ヵ月後、低血圧の2回目エピソードは回復した（収縮期血圧：108mmHg）。
11	8[redacted]歳 女性	誤用量投与	低血圧（非重篤）	企業管理番号：[redacted] 本剤を 4.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始から約 3 年後、低血圧が発現した（血圧：94/48mmHg）。本剤は減量の上、継続された。発現から約3ヵ月後に低血圧は回復した（血圧：112/50mmHg）。
12	2[redacted]歳 男性	誤用量投与	肺動脈圧上昇（重篤） 脈圧上昇（重篤） 臨床検査異常（重篤）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21006315 本剤を 4.5mg/日で投与開始し、2 日後に 6mg/日に変更された。本剤の投与開始後（時期不明）、平均肺動脈圧（mPAP）上昇、脈圧の上昇及び臨床検査値悪化が発現し、外科的処置にて治療された。本剤の投与は継続された。報告時、全事象の転帰は未回復であった。
13	6[redacted]歳 女性	誤用量投与	肺高血圧症（重篤）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21007929 本剤を 7.5mg/日で投与開始した。本剤の投与開始から約5年後、慢性血栓塞栓性肺高血圧の悪化が発現し、入院となった。本剤の投与は継続された。報告時、慢性血栓塞栓性肺高血圧の悪化は軽快していた。
14	4[redacted]歳 女性	誤用量投与	喀血（重篤）	（「4.1.1.2.1 重度の喀血・肺出血」の No.10 と同一症例） 企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21043923 [redacted]の既往を有する患者。 本剤を 7.5mg/日で投与開始後（時期不明）、喀血が発現した。本剤の投与は中止され、外科手術(肺動脈絞扼術)が施行された。喀血の転帰は報告されていない。
15	8[redacted]歳 女性	誤用量投与	死亡（重篤）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21075128 [redacted]の既往を有する患者。 本剤を 7.5mg/日で投与開始した（投与期間不明）。本剤の投与終了から約 2 ヵ月後、死亡した。
16	—	誤用量投与	胃腸障害（非重篤）	企業管理番号：[redacted] 本剤を13.5mg/日で投与開始し、その後9mg/日に変更された。本剤の投与開始後（時期不明）、消化器症状が発現した。本剤は減量の上、継続された。報告時、消化器症状は回復していた。
17	5[redacted]歳 男性	不適切な製品適用計画	末梢性浮腫（非重篤）	企業管理番号：[redacted] [redacted]を合併する患者。 本剤を 7.5mg/日で投与開始から約 4 年後、両足を押したらへこむ下腿浮腫があり、食事療法（塩分制限）で治療された。報告時、下腿浮腫は軽快していた。

—：なし又は不明

副作用は 17 例 23 件に発現し、その内訳は「低血圧」5 件、「肺高血圧症」3 件、「下痢」2 件、「倦怠感」、「喀血」、「脈圧上昇」、「死亡」、「鼻閉」、「貧血」、「腹部不快感」、「末梢性浮腫」、「頭痛」、「臨床検査異常」、「胃腸障害」、「筋肉痛」及び「肺動脈圧上昇」各 1 件であった。重篤な副作用は「肺高血圧症」3 件、「喀血」、「脈圧上昇」、「死亡」、「臨床検査異常」及び「肺動脈圧上昇」各 1 件、非重篤な副作用は「低血圧」5 件、「下痢」2 件、「倦怠感」、「鼻閉」、「貧血」、「腹部不快感」、「末梢性浮腫」、「頭痛」、「胃腸障害」及び「筋肉痛」各 1 件であった。本剤の過量投与により、過度の血圧低下が起こる可能性について電子添文で注意喚起を行っているが、重篤な血圧低下や失神、意識消失等の副作用は認められなかった。

症例 No.1 の「頭痛」、症例 No.15 の「死亡」及び症例 No.16 の「胃腸障害」はいずれも詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を判断することは困難であった。症例 No.2 の「下痢」は併用薬（[redacted]）及び合併症（[redacted]）による可能性が考えられた。症例 No.3 の「肺高血圧症」は原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）の自然進行と考えられ、「低血圧」（非重篤）は本剤減量後に回復しているが、併用薬（[redacted]）による可能性も考えられた。症例 No.4 の「鼻閉」は合併症（[redacted]）による可能性が考えられた。症例 No.5 の「低血圧」（非重篤）は本剤の投与継続下で回復しており、併用薬（[redacted]）による可能性も考えられた。症例 No.6 の「倦怠感」、「筋肉痛」及び「腹部不快感」は合併症（[redacted]）による可能性が考えられた。「倦怠感」については、原疾患（肺動脈性肺高血圧症）による可能性も考えられた。症例 No.7 の「下痢」及び症例 No.8 の「貧血」は本剤の投与継続下で回復又は軽快しており、本剤以外の要因による可能性が考えられた。症例 No.9 及び症例 No.13 の「肺高血圧症」は、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）の自然進行と考えられた。症例 No.10 の「低血圧」2 件（いずれも非重篤）は、本剤減量後に回復しているが、いずれも併用薬（[redacted]）による可能性も考えられた。症例 No.11 の「低血圧」は本剤の因果関係は否定できないが、非重篤であり本剤減量後に回復した。症例 No.12 の「肺動脈圧上昇」及び「脈圧上昇」は、いずれも原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）による可能性が考えられた。「臨床検査異常」は検査項目を含め詳細情報が不足しており、本剤との因果関係を判断することは困難であった。症例 No.14 の「喀血」は原疾患（肺動脈性肺高血圧症）及び患者素因（喀血の既往）による可能性も考えられた。症例 No.17 の「末梢性浮腫」は合併症（[redacted]）及び併用薬（[redacted]）による可能性が考えられた。

4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

4.8.1　副作用・感染症発現状況

4.8.1.1　医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項

4.8.1.1.1　重要な特定されたリスク

本剤の重要な特定されたリスクである「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）」及び「肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者」、について、4.1.1.1 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「低血圧」については、電子添文の「重要な基本的注意」、「併用禁忌」、「その他の副作用」及び「過量投与」の項に「低血圧」に関する注意喚起を記載している。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した「低血圧」に関連する重篤な副作用の多くが本剤以外の要因〔原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高

血圧症）、合併症（[redacted]等）、併用薬（[redacted]等）、併発事象（右室不全、胃腫瘤）、併用療法（BPA）、排尿〕も考えられた。転帰については、多くの症例において回復又は軽快したと報告されている。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「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）」については、電子添文の「副作用」の「その他の副作用」の項に「消化不良、胃・腹部痛、胃食道逆流、嚥下障害、胃炎、腹部膨満」等を記載している。また、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した上部消化管運動障害に関連する重篤な副作用は、本剤投与継続中に軽快しており、同時期に発現した併発事象（甲状腺炎、薬物性肝障害、血中カリウム減少）やその治療薬（[redacted]）等による可能性が考えられた。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者」については、電子添文の「重要な基本的注意」に本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い投与を中止すること、「合併症・既往歴等のある患者」の項に PVOD を有する患者では心血管系の状態を悪化させるおそれがあることを記載している。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に、報告者により PVOD を合併する患者であったかもしれないと報告された症例で「肺静脈閉塞性疾患」1 件が報告されたが、実際に PVOD を合併していたかどうかは不明であった。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

4.8.1.1.2　重要な潜在的リスク

本剤の重要な潜在的リスクである「重度の喀血・肺出血」、「薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）」及び「喫煙」について、4.1.1.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「重度の喀血・肺出血」については、電子添文の「重大な副作用」の項に「喀血、肺出血」を記載している。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した重度の喀血・肺出血に関連する重篤な副作用は、いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬、併発事象、治療手技、患者素因）による可能性も考えられた。転帰については、多くの症例において回復又は軽快したと報告されている。集積状況から、現時点では「重度の喀血・肺出血」は重要な特定されたリスクには該当しないと考え、新たな対応は不要と考える。今後も集積状況に注視する。

「薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）」については、電子添文の「併用注意」の項に CYP1A1 阻害薬との併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることを記載している。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した CYP1A1 阻害薬との相互作用による重篤な副作用はなかった。集積状況から、現時点では「薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬）」は重要な特定されたリスクには該当しないと考え、新たな対応は不要と考える。今後も集積状況に注視する。

「喫煙」については、電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」及び「薬物動態」の項に喫煙者では本剤の血漿中濃度が低下することを記載している。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した喫煙に関連する重篤な副作用は、いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症、患者素因）による可能性も考えられた。集積状

況から、現時点では「喫煙」は重要な特定されたリスクには該当しないと考え、新たな対応は不要と考える。今後も集積状況に注視する。

4.8.1.1.3　重要な不足情報

本剤の重要な不足情報である「長期投与」、「投与前の収縮期血圧が 95mmHg 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）」及び「小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症）」について、4.1.1.3 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「長期投与」については、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、リスク最小化活動は実施していない。再審査期間中に収集した長期投与例（2 年以上投与例）に発現した重篤な副作用の多くが本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬、併発事象、患者素因、服薬コンプライアンス不良、偶発事象）による可能性も考えられた。なお、臨床試験ではデータが得られなかった 5 年を超える投与例での重篤な副作用の報告はなかった。集積状況から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「投与前の収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者」については、電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」の項に投与前に収縮期血圧が 95mmHg 未満の患者では過度の血圧低下が起こるおそれがあることを記載している。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、合併症として低血圧又は血圧低下の記載はないものの、本剤投与開始前の収縮期血圧が 95mmHg 未満であったことが確認できたのは 3 例 3 件であった。そのうち 1 例で低血圧、もう 1 例で血圧低下が報告されたが、いずれの症例も本剤以外の要因（併用薬、合併症）による可能性も考えられ、それぞれ本剤中止後に回復、又は本剤減量後に軽快したと報告された。残る 1 例では重篤な肺高血圧症が報告されたが、原疾患の自然進行と考えられた。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「肝機能障害のある患者」については、電子添文の「禁忌」及び「合併症・既往歴等のある患者」の項に、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者には本剤を投与しないこと、並びに、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあることを記載し注意喚起を行っている。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した肝機能障害患者に発現した重篤な副作用の多くが本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬、患者素因）による可能性も考えられた。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「腎機能障害のある患者」については、電子添文の「禁忌」及び「合併症・既往歴等のある患者」の項に、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 15mL/min 未満）のある又は透析中の患者には本剤を投与しないこと、並びに本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあることを記載し注意喚起を行っている。また、関連情報を記載した「患者向医薬品ガイド」を作成し注意喚起を行っている。さらに、関連情報を記載した「患者向け資材」を作成、配布して注意喚起を行っている。再審査期間中に収集した腎機能障害患者に発現した重篤な副作用の多くが本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬、併発事象、治療手技、患者素因、偶発事象）による可能性も考えられた。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「併用薬（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）」については、電子添文の「併用注意」の項に CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬との併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることを記載している。再審査期間中に収集した CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻

害薬、P-gp/BCRP 阻害薬との相互作用による重篤な副作用はなかった。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

「小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症）」については、電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」の項に小児等を対象とした臨床試験は実施していないことを記載している。再審査期間中に収集した小児に発現した重篤な副作用はいずれも本剤以外の要因〔原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症）、併用薬（エポプロステノールナトリウム）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

4.8.1.2　転帰死亡の副作用

転帰死亡の副作用については、4.1.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

再審査期間中に収集した転帰死亡の副作用は、いずれも本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬、併発事象、既往症の再発、服薬コンプライアンス不良、偶発事象、患者素因）が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

転帰死亡の副作用と本剤との因果関係は明確ではないことから、現時点では電子添文の「重大な副作用」の項への追記等の新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努め、慎重に評価し、必要に応じて対応する。

4.8.1.3　未知・重篤な副作用

未知・重篤な副作用については、特記すべきと考えた事象（「心不全」に関連する副作用、「出血」に関連する副作用、「貧血」に関連する副作用、「肺うっ血」、「腎障害」に関連する副作用、「低酸素症」及び「呼吸困難」に関連する副作用）について、4.1.3 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「心不全」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症等）、合併症（[redacted]等）、併用薬（[redacted]）、患者素因〕が考えられた。

「出血」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔合併症（[redacted]）、併用薬（[redacted]）、併発事象（胃癌第 4 期、黒色便排泄後の失神、挫傷）、偶発事象〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「貧血」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]等）、既往歴（[redacted]）、併用薬（[redacted]）〕が考えられた。

「肺うっ血」については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（気腫合併肺線維症に伴う肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症）、合併症（[redacted]等）、患者素因（喫煙）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「腎障害」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔合併症（[redacted]等）、併用薬（[redacted]）、併発事象（脱水）、患者素因（高齢）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「低酸素症」については、いずれも本剤以外の要因〔（原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症）、合併症（[redacted]等）、併用薬（[redacted]）〕が考えられた。

「呼吸困難」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔服薬コンプライアンス不良、原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症）、合併症（[redacted]等）、併用薬（[redacted]）〕が考えられた。

いずれの副作用についても本剤による直接的な影響を強く疑う症例は集積されていないことから、現時点では電子添文の「重大な副作用」の項への追記等の新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努め、慎重に評価し、必要に応じて対応する。

4.8.1.4　既知・重篤な副作用

既知・重篤な副作用については 4.1.4 項に記述したとおり、いずれも重要な潜在的リスクに該当する事象であり、4.8.1.1.2 項に検討結果を記載した。

4.8.1.5　未知・非重篤な副作用

未知・非重篤な副作用については、関連する事象も併せて 10 件以上収集した副作用について、4.1.5 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「発疹」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔併用薬（酸化マグネシウム、レボフロキサシン、ドブタミン、オプスミット、タダラフィル等）、患者素因（薬物アレルギー）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「倦怠感」については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（高血圧、慢性心不全、強皮症、肝癌、全身性エリテマトーデス等）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「肝機能異常」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（慢性 C 型肝炎）、併用薬（シクロスポリン、マシテンタン、アムロジピン等）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「食欲減退」については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（胃食道逆流性疾患、腎細胞癌、心不全、パニック障害等）、併用薬（エポプロステノールナトリウム、イロプロスト、セレキシパグ、マシテンタン）、併発事象（悪心）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

「浮腫」に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（特発性肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症）、合併症（右室不全、両大血管右室起始症、糖尿病、慢性腎不全等）、併用薬（マシテンタン、ボノプラザンフマル酸塩、タクロリムス）、併発事象（腎機能障害）〕が考えられた。

「胸部不快感」については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、特発性肺動脈性肺高血圧症）、合併症（非定型マイコバクテリア感染、器

質化肺炎、間質性肺疾患、肺塞栓症）、併用薬（タダラフィル、シルデナフィル、セレキシパグ）、患者素因（喫煙等）〕が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することは困難であった。

いずれの副作用についても本剤による影響を強く疑う症例は集積されていないことから、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

4.8.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

「4.2.1 使用成績調査（CTEPH）」並びに「4.2.14.2.2 使用成績調査（PAH）」より得られた安全性に関する結果の概要のとおり、承認時までの安全性情報と比べて、本調査の結果からは新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。

4.8.3　安全性に関する措置

安全性に関する国内の措置はなかった。

安全性に関する外国の措置については、4.3.2 項に記述したように、1 報を総合機構へ報告した。CCDS が改訂されたことから、2017 年 8 月に国内電子添文の改訂を行った。

4.8.4　安全性に関する研究報告

安全性に関する研究報告はなかった。

4.8.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報

4.8.5.1　小児（18 歳未満）

小児について、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」に記載したとおり、副作用発現割合に明確な差は認められず、新たな懸念は認められなかったことから、特段の対応は不要と考えた。

4.8.5.2　高齢者（65 歳以上）

高齢者について、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」に記載したとおり、65 歳未満の患者に対し 65 歳以上の患者で重篤な有害事象の発現割合が高かったが、副作用発現割合に明確な差は認められなかった。また、副作用はおおむね回復又は軽快しており、新たな懸念は認められなかったことから、特段の対応は不要と考えた。

4.8.5.3　妊婦

妊婦について、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」に記載したとおり、使用成績調査（CTEPH）並びに使用成績調査（PAH）で妊娠又は妊娠している可能性のある女性は認められなかった。妊婦への投与については、既に電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」で注意喚起を行っており、現時点では更なる電子添文改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断し、通常の安全性監視活動を継続することとした。

4.8.5.4　腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者について、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」に記載したとおり、使用成績調査（CTEPH）で腎機能障害を有さない患者に対し腎機能障害を有する患者の有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用発現割合が、使用成績調査（PAH）で重篤な有害事象発現割合がそれぞれ高かったが、副作用発現割合に明確な差は認められなかった。また、副作用はおおむね回復又は軽快しており、新たな懸念は認められなかったことから、特段の対応は不要と考えた。

4.8.5.5　肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者について、「4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」に記載したとおり、使用成績調査（CTEPH）で肝機能障害を有さない患者に対し肝機能障害を有する患者の有害事象発現割合が高かったが、副作用発現割合に明確な差は認められなかった。また、副作用はおおむね回復又は軽快しており、新たな懸念は認められなかったことから、特段の対応は不要と考えた。

4.8.6　その他の安全性に関する事項

4.8.6.1　過量投与

過量投与については、4.7.1 項に記述したように、本剤が過量投与された症例を 35 例収集した。このうち副作用は 17 例 23 件報告された。

本剤の過量投与において懸念される血圧低下については、副作用報告例 17 例のうち 4 例 5 件で「低血圧」が報告されたが、いずれも非重篤であり本剤継続下で回復又は本剤減量後に回復したと報告されている。その他の副作用についてはいずれも本剤以外の要因（原疾患、併用薬、合併症）が考えられる、又は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を判断することが困難であった。

「低血圧」については 4.8.1.1.1 項で記載したとおり電子添文、患者向医薬品ガイド及び患者向け資材で注意喚起を行っている。その他の副作用については、本剤の過量投与による発現を示唆する情報は得られなかった。以上より、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

4.8.7　安全性に関する考察のまとめ

再審査期間中に得られた情報を検討した結果、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。現時点では、電子添文改訂を含む追加の安全確保措置は不要と考える。また、安全性検討事項、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加・変更は不要と考える。

5　有効性に関する検討

5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

5.1.1　使用成績調査（CTEPH）

本調査は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ことを目的として、2014年4月18日（販売開始日）より開始し、2023年3月31日に調査を終了した。調査契約施設数は421施設、登録症例数は1,298例（291施設）、調査票収集・データ固定症例数は1,232例であった。調査票収集・データ固定症例1,232例から、転院症例64例（転院前後のデータを統合して1例として評価するため安全性解析対象症例数は重複を除いて算出）、初回処方以降来院せず1例及び未投与症例2例を除外した1,165例を安全性解析対象症例とし、更に診断名がCTEPH以外の4例を有効性解析除外症例とした結果、有効性解析対象症例は1,161例であった。なお、調査票に「CTEPH以外」の記載があるが、調査票の記載内容から「CTEPH」と判断した1例は、有効性解析対象症例とした。

5.1.1.1　有効性に関する評価項目の投与前後の変化量の推移

有効性解析対象症例1,161例における本剤投与開始前から4カ月後までの6分間歩行距離の変化量（n＝346）は平均値が40.3m、中央値が35.0mであった。

患者背景要因間で6分間歩行距離（m）の本剤投与開始前からの変化量（最終評価）の95%信頼区間に重なりが認められなかった項目は、診断日から初回投与日までの期間（日）、WHO機能分類（投与前）、初回開始時1日投与量、PDE5阻害剤併用の有無、BPAの有無であった。診断日から初回投与日までの期間（日）別では「3カ月未満」、「1年以上3年未満」及び「3年以上」の変化量の95%信頼区間に重なりが認められなかった。WHO機能分類（投与前）別では「I度」及び「II度」と比べて「III度」の変化量の平均値が大きかった。また、初回開始時1日投与量別では「2mg/日」と比べて「4.5mg/日」が、PDE5阻害剤の有無別では「あり」に比べて「なし」が、BPA有無別では「なし」に比べて「あり」の変化量の平均値がそれぞれ大きかった。それ以外の患者背景要因間では6分間歩行距離（m）の変化量に大きな違いは認められなかった。

本剤投与開始前からの肺血管抵抗の変化量（dyne・sec・cm^{-5}、中央値、以下同様）は本剤投与開始4カ月後が-179.0（n＝376）、1年後が-222.0（n＝270）、2年後が-178.8（n＝162）、3年後が-275.0（n＝92）、4年後が-242.8（n＝44）、5年後が-252.5（n＝20）、6年後が-200.2（n＝13）、7年後が-28.7（n＝9）、8年後が-282.6（n＝3）と推移した。

本剤投与開始前から最終評価時点までの各評価項目の変化量（中央値）は6分間歩行距離が32.0m（n＝482）、同検査後のBrog CR 10スコアが-0.5ポイント（n＝290）、右心カテーテル検査による平均肺動脈圧が-9.0mmHg（n＝639）、肺血管抵抗が-232.1dyne・sec・cm^{-5}（n＝468）、心エコー検査による三尖弁収縮期圧較差が-12.4mmHg（n＝863）、BNPが-15.9pg/mL（n＝902）、NT-proBNPが-104.0pg/mL（n＝91）であった。

5.1.1.2　WHO機能分類の投与前後の推移

有効性解析対象症例1,161例のうち、投与開始日に中止となった1例を除く1,160例において、本剤投与開始前から4カ月後（n＝1,160）及び1年後（n＝897）のWHO機能分類に変化がなかった症例はそれぞれ597例（51.5%）、361例（40.2%）、1段階以上の改善が認められた症例はそれぞれ318例（27.4%）、300例（33.4%）、1段階以上の悪化が認められた症例はそれぞれ

16 例（1.4%）、31 例（3.5%）であった。本剤投与開始 2～8 年後及び最終評価における 1 段階以上の改善が認められた症例の割合は 17.6%～36.6%、1 段階以上の悪化が認められた症例の割合は 4.4%～12.2%であった。

5.1.1.3　6 分間歩行距離テストの投与前後の変化量の推移（酸素吸入の有無別）

有効性解析対象症例 1,161 例において、投与前酸素吸入なしの項目で投与前から投与後（最終測定時）の変化量（中央値）をみた場合、6 分間歩行距離は、投与後酸素吸入なしが 30.5m（n＝284）、投与後酸素吸入ありが 20.0m（n＝33）、Borg CR 10 スコアでは、投与後酸素吸入なしが-1.0 ポイント（n＝171）、投与後酸素吸入ありが 0.0 ポイント（n＝21）、最低 SpO_2 では、投与後酸素吸入なし及び投与後酸素吸入ありがいずれも 2.0%（それぞれ n＝257、n＝31）であった。

投与前酸素吸入ありの項目で投与前から投与後（最終測定時）の変化量（中央値）をみた場合、6 分間歩行距離は、投与後酸素吸入なしが 61.5m（n＝62）、投与後酸素吸入ありが 20.0m（n＝103）、Borg CR 10 スコアでは、投与後酸素吸入なしが-1.0 ポイント（n＝36）、投与後酸素吸入ありが 0.0 ポイント（n＝62）、最低 SpO_2 では、投与後酸素吸入なしが 1.0%（n＝56）、投与後酸素吸入ありが 0.0%（n＝90）であった。

5.1.1.4　BPA 非併用又は併用時の有効性評価項目の推移（PEA 実施例を除く）

BPA 非併用又は併用時の有効性評価項目の推移を表 5.1-1 に示す。

有効性解析対象症例 1,161 例のうち PEA が未実施の症例を対象として、BPA を非併用又は併用症例について、有効性評価項目の投与前後の推移を確認した。

BPA 非併用の症例についても、6 分間歩行距離、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、三尖弁収縮期圧較差、BNP の各指標において BPA 併用症例と同様に肺高血圧症の改善方向への変化が認められた。

表 5.1-1　BPA 非併用又は併用時の有効性評価項目の推移（PEA 実施例を除く）（CTEPH）

評価項目		BPA非併用				BPA併用			
		投与前*1		投与後（最終評価）*2		投与前*1		投与後（最終評価）*2	
		測定値		投与前からの変化量	paired t-test	測定値		投与前からの変化量	paired t-test
6分間歩行距離 (m)	症例数	206		206	P< 0.001 ***	207		207	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	363.8	(122.1)	23.3	(83.6)	336.1	(108.5)	56.6	(102.4)
	中央値（最小値～最大値）	379.5	(40.0～650.0)	20.0	(-237.0～330.0)	340.0	(40.0～635.0)	50.0	(-422.0～330.0)
	(25%点～75%点)	-	(285.0～440.0)	-	(-22.0～71.0)	-	(274.0～405.7)	-	(0.0～112.0)
Borg CR 10 スコア (6分間歩行検査後)	症例数	140		140	P= 0.028 *	107		107	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	4.5	(2.6)	-0.5	(2.5)	4.6	(3.1)	-1.1	(2.8)
	中央値（最小値～最大値）	4.0	(0.0～11.0)	0.0	(-8.0～6.0)	4.0	(0.0～18.0)	-1.0	(-9.5～8.0)
	(25%点～75%点)	-	(3.0～7.0)	-	(-2.0～0.5)	-	(3.0～6.0)	-	(-3.0～0.5)
平均肺動脈圧 (mmHg)	症例数	225		225	P< 0.001 ***	333		333	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	34.1	(11.1)	-5.2	(8.9)	40.0	(10.3)	-14.8	(11.1)
	中央値（最小値～最大値）	33.0	(12～70)	-4.0	(-34～20)	39.0	(16～73)	-14.0	(-49～15)
	(25%点～75%点)	-	(26.0～42.0)	-	(-9.0～0.0)	-	(32.0～47.0)	-	(-21.0～-8.0)
肺血管抵抗 (dyne・sec・cm^{-5})	症例数	162		162	P< 0.001 ***	240		240	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	539.0	(326.6)	-136.5	(343.1)	731.4	(420.5)	-415.9	(411.8)
	中央値（最小値～最大値）	454.2	(95.0～1941.0)	-110.5	(-1497.0～2928.0)	677.0	(142.4～3936.0)	-352.5	(-3341.6～1148.0)
	(25%点～75%点)	-	(291.0～730.1)	-	(-259.0～-11.0)	-	(441.5～918.5)	-	(-609.5～-125.5)
三尖弁収縮期圧較差 (mmHg)	症例数	449		449	P< 0.001 ***	321		321	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	59.5	(24.4)	-9.8	(21.5)	65.8	(21.9)	-26.2	(24.0)
	中央値（最小値～最大値）	57.0	(2.5～140.0)	-8.0	(-84.0～62.0)	67.0	(2.8～136.0)	-25.0	(-88.0～45.0)
	(25%点～75%点)	-	(41.0～75.0)	-	(-19.0～2.0)	-	(51.1～79.9)	-	(-42.0～-9.6)
BNP (pg/mL)	症例数	443		443	P< 0.001 ***	337		337	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	212.92	(380.84)	-73.99	(355.78)	254.76	(368.01)	-200.11	(373.63)
	中央値（最小値～最大値）	58.60	(0.00～4007.00)	-5.90	(-3766.90～1524.30)	94.50	(3.70～2553.60)	-53.00	(-2536.90～959.00)
	(25%点～75%点)	-	(23.40～226.80)	-	(-58.20～11.80)	-	(36.90～341.50)	-	(-289.50～-4.80)
NT-proBNP (pg/mL)	症例数	46		46	P= 0.227 n.s.	38		38	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	1877.5	(3216.7)	-719.9	(3985.0)	1205.6	(1752.2)	-1015.0	(1710.4)
	中央値（最小値～最大値）	598.1	(22.0～18041.0)	-52.4	(-17760.0～16056.0)	322.7	(34.4～6262.0)	-143.2	(-5931.0～163.0)
	(25%点～75%点)	-	(122.0～2318.0)	-	(-1230.0～34.0)	-	(174.0～1207.0)	-	(-1046.0～-19.0)
最低SpO2 (%)	症例数	188		188	P= 0.342 n.s.	189		189	P< 0.001 ***
	欠測数	0		0		0		0	
	平均（標準偏差）	87.8	(5.1)	0.3	(5.0)	86.5	(6.4)	3.1	(5.5)
	中央値（最小値～最大値）	88.0	(60.0～97.0)	1.0	(-15.0～28.0)	88.0	(49.0～98.0)	2.0	(-9.0～30.0)
	(25%点～75%点)	-	(85.5～91.0)	-	(-2.0～3.0)	-	(84.0～90.0)	-	(0.0～6.0)

*1：投与前後に検査が実施された症例を対象に集計
*2：各症例において最も遅い時期に実施された検査の結果

5.1.1.5　臨床的悪化

臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間及び臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間を表 5.1-2 に示す。

有効性解析対象症例 1,161 例において臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間の平均値は 542.2 日、中央値は 357.0 日（n＝84）であった。また、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間の平均値は 616.3 日、中央値は 374.0 日（n＝141）であった。

表 5.1-2　臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間及び臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間（CTEPH）

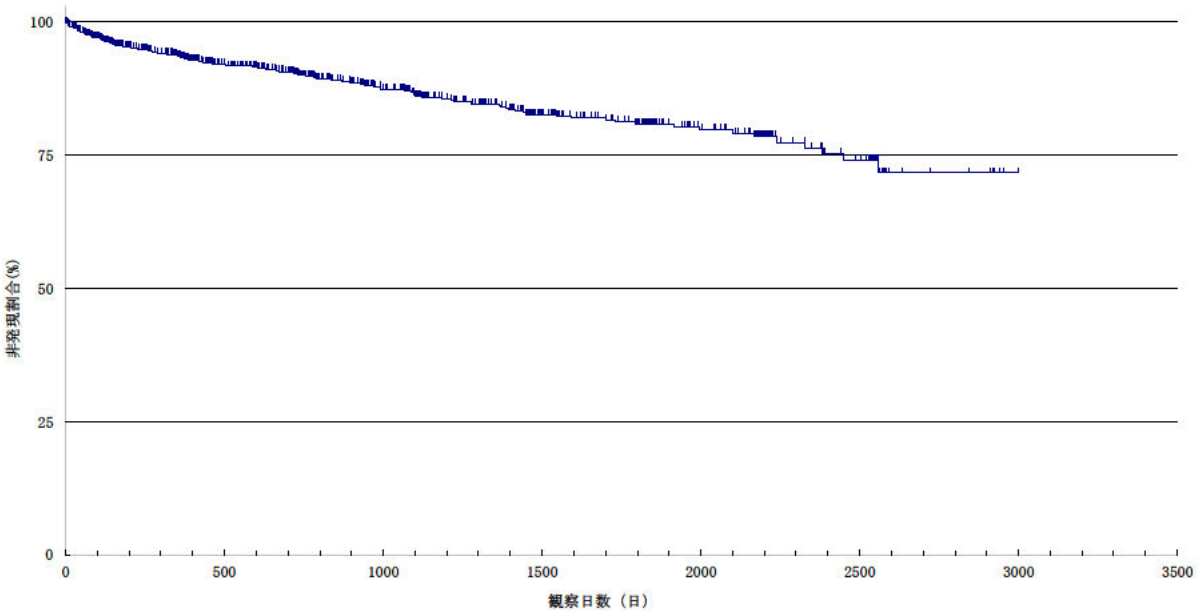
項目		有効性解析対象症例
臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間（日）[*1] 要約統計量	症例数	84
	欠測数	0
	平均（標準偏差）	542.2　(563.7)
	中央値（範囲）	357.0　(1～2451)
	(25%点～75%点)	-　(82.0～865.5)
	95%信頼区間	419.9～664.5
臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間（日）[*2] 要約統計量	症例数	141
	欠測数	0
	平均（標準偏差）	616.3　(635.7)
	中央値（範囲）	374.0　(1～2560)
	(25%点～75%点)	-　(112.0～988.0)
	95%信頼区間	510.5～722.2

*1：臨床的悪化に関連する事象ありの症例を対象とし、該当事象の初回発現までの期間を集計した。
*2：臨床的悪化に関連する事象あり又は転帰死亡の症例を対象とし、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡のいずれか早い日付までの期間を集計した。

臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの経時的推移（カプランマイヤー曲線）を図 5.1-1 に示す。

有効性解析対象症例 1,161 例において臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの累積非発現割合は本剤投与開始後 91 日で 97.11%、182 日で 95.35%、273 日で 94.38%、365 日で 93.37%、730 日で 90.08%、1,095 日で 86.68%、1,460 日で 82.66%、1,825 日で 80.82%、2,190 日で 78.44%、2,555 日で 74.04%、2,920 日で 71.65%と推移し、イベント累積発現症例数は 365 日で 69 例、1,095 日で 111 例、2,920 日で 141 例であった。

図 5.1-1　臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの経時的推移（CTEPH）



		観察日数				
		1	91	182	273	365
	非発現割合	99.83%	97.11%	95.35%	94.38%	93.37%
95%信頼区間	下限値	99.31%	95.95%	93.92%	92.81%	91.67%
	上限値	99.96%	97.93%	96.45%	95.61%	94.73%
時点別	イベント例	2	33	51	60	69
	打ち切り例	0	51	202	241	295
リスク集団の症例数		1161	1078	910	860	798

		観察日数							
		730	1095	1460	1825	2190	2555	2920	全期間
	非発現割合	90.08%	86.68%	82.66%	80.82%	78.44%	74.04%	71.65%	71.65%
95%信頼区間	下限値	87.93%	84.03%	79.39%	77.19%	74.13%	67.89%	63.79%	63.79%
	上限値	91.87%	88.92%	85.46%	83.93%	82.13%	79.19%	78.10%	78.10%
時点別	イベント例	93	111	127	132	136	140	141	141
	打ち切り例	491	644	757	839	914	976	1010	1020
リスク集団の症例数		579	408	279	191	111	46	11	-

5.1.2　使用成績調査（PAH）

本調査は 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ことを目的として、2015 年 2 月 20 日（PAH に対する承認日）より開始し、2023 年 3 月 31 日に調査を終了した。調査契約施設数は 263 施設、登録症例数は 882 例（204 施設）、調査票収集・データ固定症例数は 831 例であった。調査票収集・データ固定症例 831 例から、転院症例 14 例（転院前後のデータを統合して 1 例として評価するため安全性解析対象症例数は重複を除いて算出）、初回処方以降来院せず、未投与症例及び CTEPH との重複登録各 1 例を除外した 814 例を安全性解析対象症例とし、更に診断名が PAH 以外の 16 例を有効性解析除外症例とした結果、有効性解析対象症例は 798 例であった。

5.1.2.1　有効性に関する評価項目の投与前後の変化量の推移

有効性解析対象症例 798 例における本剤投与開始前から 3 カ月後までの 6 分間歩行距離の変化量（n＝143）は平均値が 35.9m、中央値が 28.0m であった。

患者背景要因間で 6 分間歩行距離（m）の投与開始前からの変化量（最終評価）の 95%信頼区間に重なりが認められなかった項目は、診断日から初回投与日までの期間（日）、投与前の WHO 機能分類及び初回開始時 1 日投与量であった。診断日から初回投与日までの期間（日）別では「3 カ月未満」、「1 年以上 3 年未満」及び「3 年以上」の変化量の 95%信頼区間に重なりが認められなかった。投与前の WHO 機能分類別では「I 度」と比べて「III 度」の変化量の平均値が大きかった。また、初回開始時 1 日投与量別では「7.5mg/日」と比べて「3mg/日」及び「1.5mg/日」の変化量の平均値が大きかった。それ以外の患者背景要因間では 6 分間歩行距離（m）の変化量に大きな違いは認められなかった。

本剤投与開始前からの肺血管抵抗の変化量（dyne・sec・cm^{-5}、中央値、以下同様）は本剤投与開始 3 カ月後が-282.0（n＝242）、1 年後が-223.4（n＝245）、2 年後が-226.4（n＝124）、3 年後が-211.2（n＝90）、4 年後が-302.0（n＝49）、5 年後が-192.8（n＝31）、6 年後が-175.1（n＝18）、7 年後が-48.0（n＝3）と推移した。

本剤投与開始前から最終評価時点までの各評価項目の変化量（中央値）は 6 分間歩行距離が 26.0m（n＝229）、同検査後の Brog CR 10 スコアが 0.0 ポイント（n＝165）、右心カテーテル検査による平均肺動脈圧が-9.0mmHg（n＝418）、肺血管抵抗が-229.0dyne・sec・cm^{-5}（n＝378）、心エコー検査による三尖弁収縮期圧較差が-6.5mmHg（n＝575）、BNP が-5.3pg/mL（n＝606）、NT-proBNP が-67.6pg/mL（n＝69）であった。

5.1.2.2　WHO 機能分類の投与前後の推移

有効性解析対象症例 798 例のうち、本剤投与開始前から本剤投与開始 3 カ月後（n＝798）及び 1 年後（n＝608）の WHO 機能分類に変化がなかった症例はそれぞれ 478 例（59.9%）及び 288 例（47.4%）、1 段階以上の改善が認められた症例はそれぞれ 154 例（19.3%）及び 165 例（27.1%）、1 段階以上の悪化が認められた症例はそれぞれ 12 例（1.5%）及び 24 例（3.9%）であった。本剤投与開始 2～7 年後及び最終評価においても 24.4%～28.2%の 1 段階以上の改善が認められた。1 段階以上の悪化が認められた症例の割合は、本剤投与開始 2～7 年後及び最終評価において 1.7%～7.8%であった。

5.1.2.3　臨床的悪化

臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間及び臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間を表 5.1-3 に示す。

有効性解析対象症例 798 例において臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間の平均値は 432.7 日、中央値は 262.0 日（n＝115）であった。また、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間の平均値は 450.0 日、中央値は 304.0 日（n＝167）であった。

表 5.1-3　臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間及び臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間（PAH）

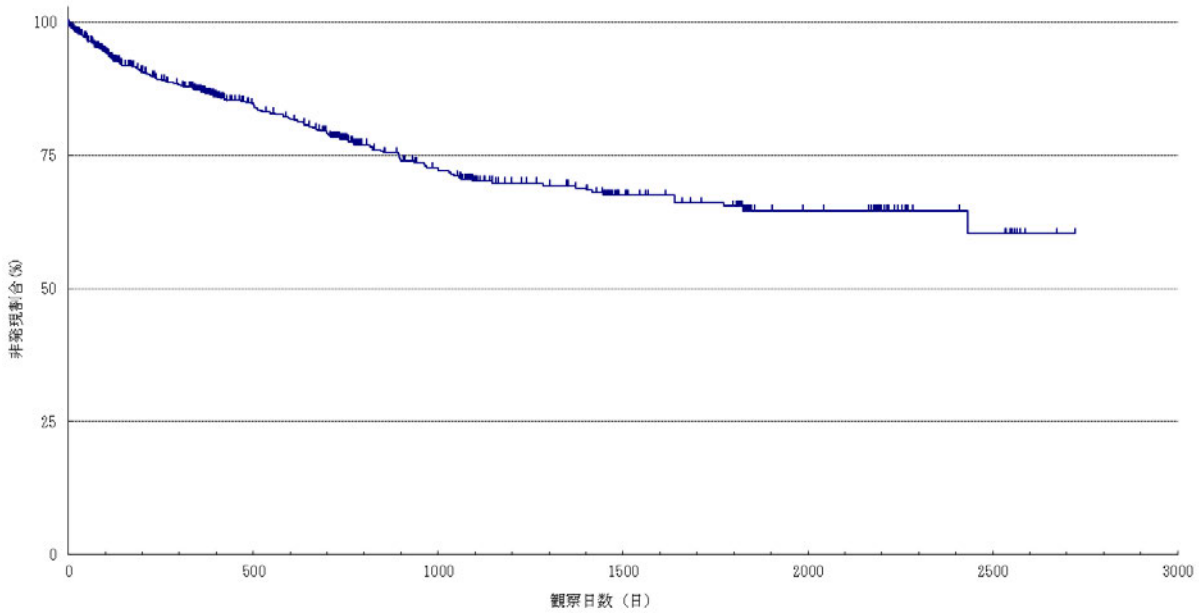
項目		有効性解析対象症例
臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間（日）*1 要約統計量	症例数	115
	欠測数	0
	平均（標準偏差）	432.7　(460.4)
	中央値（範囲）	262.0　(1～2433)
	(25%点～75%点)	-　(94.0～669.0)
	95%信頼区間	347.6～517.7
臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間（日）*2 要約統計量	症例数	167
	欠測数	0
	平均（標準偏差）	450.0　(441.7)
	中央値（範囲）	304.0　(1～2433)
	(25%点～75%点)	-　(94.0～699.0)
	95%信頼区間	382.5～517.5

*1：臨床的悪化に関連する事象ありの症例を対象とし、該当事象の初回発現までの期間を集計した。
*2：臨床的悪化に関連する事象あり又は転帰死亡の症例を対象とし、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡のいずれか早い日付までの期間を集計した。

臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの経時的推移（カプランマイヤー曲線）を図 5.1-2 に示す。

有効性解析対象症例 798 例において臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの累積非発現割合は 91 日で 94.97%、182 日で 91.70%、273 日で 88.67%、365 日で 87.02%、730 日で 78.37%、1,095 日で 70.18%、1,460 日で 67.50%、1,825 日及び 2,190 日で 64.64%、2,555 日で 60.33%と推移し、イベント累積発現症例数は 365 日で 90 例、1,095 日で 156 例、2,555 日で 167 例であった。

図 5.1-2　臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの経時的推移（PAH）



		観察日数				
		1	91	182	273	365
	非発現割合	99.62%	94.97%	91.70%	88.67%	87.02%
95%信頼区間	下限値	98.84%	93.18%	89.44%	86.07%	84.26%
	上限値	99.88%	96.30%	93.49%	90.81%	89.33%
時点別	イベント例	3	39	61	80	90
	打ち切り例	0	64	154	171	226
リスク集団の症例数		798	699	583	547	487

		観察日数						
		730	1095	1460	1825	2190	2555	全期間
	非発現割合	78.37%	70.18%	67.50%	64.64%	64.64%	60.33%	60.33%
95%信頼区間	下限値	74.69%	65.69%	62.66%	59.17%	59.17%	50.16%	50.16%
	上限値	81.58%	74.20%	71.86%	69.56%	69.56%	69.06%	69.06%
時点別	イベント例	129	156	162	166	166	167	167
	打ち切り例	349	440	505	556	588	622	631
リスク集団の症例数		320	202	131	77	44	9	-

5.2 有効性に関する措置

5.2.1　国内

該当なし。

5.2.2　外国

該当なし。

5.3 有効性に関する研究報告

該当なし（別紙様式 14 は作成していない）。

5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

5.5.1 CTEPH

使用成績調査（CTEPH）の有効性解析対象症例 1,161 例における本剤投与開始前から 4 カ月後までの 6 分間歩行距離の変化量（n＝346）は平均値が 40.3m、中央値が 35.0m であり、国際共同第 III 相比較試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：試験 11348/CHEST-1 試験）での 6 分間歩行距離の変化量（観察期間：16 週間、対象例数：173 例、平均値±標準偏差：38.9±79.3m）と同程度の改善が認められた。

患者背景要因間で 6 分間歩行距離（m）の本剤投与開始前からの変化量（最終評価）の 95%信頼区間に重なりが認められなかった項目は、診断日から初回投与日までの期間（日）、WHO 機能分類（投与前）、初回開始時 1 日投与量、PDE5 阻害剤併用の有無、BPA の有無であった。診断日から初回投与日までの期間（日）別では「3 カ月未満」、「1 年以上 3 年未満」及び「3 年以上」の変化量の 95%信頼区間に重なりが認められた。WHO 機能分類（投与前）別では「I 度」及び「II 度」と比べて「III 度」の変化量の平均値が大きかった。また、初回開始時 1 日投与量別では「2mg/日」と比べて「4.5mg/日」が、PDE5 阻害剤の有無別では「あり」に比べて「なし」が、BPA 有無別では「なし」に比べて「あり」の変化量の平均値がそれぞれ大きかった。それ以外の患者背景要因間では 6 分間歩行距離（m）の変化量に大きな違いは認められなかった。

本剤投与開始前からの肺血管抵抗の変化量（dyne・sec・cm^{-5}、中央値）は本剤投与開始 4 カ月後が-179.0（n＝376）、1 年後が-222.0（n＝270）、2 年後が-178.8（n＝162）、3 年後が-275.0（n＝92）、4 年後が-242.8（n＝44）、5 年後が-252.5（n＝20）、6 年後が-200.2（n＝13）、7 年後が-28.7（n＝9）、8 年後が-282.6（n＝3）と推移した。7 年後以降は症例数が少なく評価が困難であるが、本剤投与開始 2～6 年後の長期投与時においても、肺高血圧症のおおむね改善方向への変化が認められた。

本剤投与開始前から最終評価時点までの各評価項目の変化量（中央値、以下同様）は、6 分間歩行距離が 32.0m（n＝482）、同検査後の Borg CR 10 スコアが-0.5 ポイント（n＝290）であった。右心カテーテル検査による平均肺動脈圧の変化量は-9.0mmHg（n＝639）、肺血管抵抗の変化量は-232.1dyne・sec・cm^{-5}（n＝468）、心エコー検査による三尖弁収縮期圧較差の変化量は-12.4mmHg（n＝863）であった。BNP の変化量は-15.9pg/mL（n＝902）、NT-proBNP は-104.0pg/mL（n＝91）であった。6 分間歩行距離検査後の Borg CR 10 スコアを除き各評価項目において肺高血圧症の改善方向の変化が認められた。また、本剤投与開始後 4 カ月～8 年の時期別評価においても、ほぼ同様の傾向が認められた。BPA 非併用の症例についても、6 分間歩行距離、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、三尖弁収縮期圧較差、BNP の各指標において BPA 併用症例と同様に肺高血圧症の改善方向への変化が認められた。

有効性解析対象症例 1,161 例のうち、投与開始日に中止となった 1 例を除く 1,160 例において、本剤投与開始前から 4 カ月後（n＝1,160）及び 1 年後（n＝897）の WHO 機能分類に変化がなかった症例はそれぞれ 597 例（51.5%）、361 例（40.2%）、1 段階以上の改善が認められた症例はそれぞれ 318 例（27.4%）、300 例（33.4%）、1 段階以上の悪化が認められた症例はそれぞれ

16 例（1.4%）、31 例（3.5%）であった。本剤投与開始 2～8 年後及び最終評価における 1 段階以上の改善が認められた症例の割合は 17.6%～36.6%、1 段階以上の悪化が認められた症例の割合は 4.4%～12.2%であった。本剤投与開始 4 カ月後及び 1 年後と同様に、本剤の長期投与時（本剤投与開始後 1 年超）においても WHO 機能分類に改善が認められた。

臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間の平均値は 542.2 日、中央値は 357.0 日（n＝84）、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間の平均値は 616.3 日、中央値は 374.0 日（n＝141）であった。また、本剤の長期投与時（観察日数 365 日以上）において、臨床的悪化に関連する事象又は転帰死亡の初回発現までの累積非発現割合に大幅な低下は認められなかった。

5.5.2 PAH

使用成績調査（PAH）の有効性解析対象症例 798 例における本剤投与開始前から 3 カ月後までの 6 分間歩行距離の変化量（n＝143）は平均値が 35.9m、中央値が 28.0m であり、国際共同第 III 相比較試験（プラセボ対照二重盲検比較試験：試験 12934/PATENT-1 試験）での 6 分間歩行距離の変化量（観察期間：12 週間、対象例数：254 例、平均値±標準偏差：29.6±65.8m）と同程度の改善が認められた。

患者背景要因間で 6 分間歩行距離（m）の投与開始前からの変化量（最終評価）の 95%信頼区間に重なりが認められなかった項目は、診断日から初回投与日までの期間（日）、投与前の WHO 機能分類及び初回開始時 1 日投与量、診断日から初回投与日までの期間（日）別の「3 カ月未満」、「1 年以上 3 年未満」及び「3 年以上」であった。診断から早期に治療を開始した患者で本剤の有効性が高いことが示唆された。投与前の WHO 機能分類別では「I 度」と比べて「III 度」の変化量の平均値が大きかった。また、初回投与開始時 1 日投与量別では「7.5mg/日」と比べて「3mg/日」及び「1.5mg/日」の変化量の平均値が大きかった。それ以外の患者背景要因間では 6 分間歩行距離（m）の変化量に大きな違いは認められなかった。

本剤投与開始前からの肺血管抵抗の変化量（dyne・sec・cm^{-5}、中央値）は本剤投与開始 3 カ月後が-282.0（n＝242）、1 年後が-223.4（n＝245）、2 年後が-226.4（n＝124）、3 年後が-211.2（n＝90）、4 年後が-302.0（n＝49）、5 年後が-192.8（n＝31）、6 年後が-175.1（n＝18）、7 年後が-48.0（n＝3）と推移した。7 年後は症例数が少なく評価が困難であるが、本剤投与開始 2～6 年後の長期投与時においても、肺高血圧症のおおむね改善方向への変化が認められた。

本剤投与開始前から最終評価時点までの各評価項目の変化量（中央値、以下同様）は、6 分間歩行距離が 26.0m（n＝229）同検査後の Borg CR 10 スコアが 0.0 ポイント（n＝165）であった。右心カテーテル検査による平均肺動脈圧の変化量は-9.0mmHg（n＝418）、肺血管抵抗の変化量は-229.0dyne･sec･cm^{-5}（n＝378）、心エコー検査による三尖弁収縮期圧較差の変化量は-6.5mmHg（n＝575）であった。BNP の変化量は-5.3pg/mL（n＝606）、NT-proBNP の変化量は-67.6pg/mL（n＝69）であった。6 分間歩行距離検査後の Borg CR 10 スコアを除いて各評価項目において肺高血圧症のおおむね改善方向の変化が認められた。また、本剤投与開始後 3 カ月～7 年の時期別評価においても、ほぼ同様の傾向が認められた。

有効性解析対象症例 798 例のうち、本剤投与開始前から 3 カ月後（n＝798）及び 1 年後（n＝608）の WHO 機能分類に変化がなかった症例はそれぞれ 478 例（59.9%）及び 288 例（47.4%）、1 段階以上の改善が認められた症例はそれぞれ 154 例（19.3%）及び 165 例（27.1%）、1 段階以上の悪化が認められた症例はそれぞれ 12 例（1.5%）及び 24 例（3.9%）であった。本剤投与開始 2～7 年後及び最終評価においても 24.4%～28.2%の 1 段階以上の改善が認められた。1 段階以上の悪化が認められた症例の割合は、本剤投与開始 2～7 年後及び最終評価において 1.7%～7.8%であった。本剤投与開始 3 カ月後及び 1 年後と同様に、本剤の長期投与時（本剤投与開始後 1 年超）においても WHO 機能分類に改善が認められた。

承認時には症例数が限られていた投与前の WHO 機能分類がクラスⅠ（n=23）のうち、本剤投与開始後に評価された症例の 3 カ月後（n=20）及び 1 年後（n=14）の変化は、変化がなかった症例がそれぞれ 19 例（95.00%）及び 10 例（71.43%）、1 段階以上の悪化が認められた症例がそれぞれ 1 例（5.00%）及び 4 例（28.57%）であった。また、投与前の WHO 機能分類がクラスⅣ（n=64）の症例における 3 カ月後（n=55）及び 1 年後（n=29）の変化は、変化がなかった症例がそれぞれ 21 例（38.18%）及び 5 例（17.24%）、1 段階以上の改善が認められた症例がそれぞれ 34 例（61.82%）及び 24 例（82.76%）であった。なお、投与前の WHO 機能分類がクラスⅠの症例は、2 年後（n=6）でも変化なしが 5 例（83.33%）、投与前の WHO 機能分類がクラスⅣの症例は、2 年後（n=17）でも 15 例（88.24%）で 1 段階以上の改善が認められた。

承認時に症例数が限られていた投与前 WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣの患者に対する有効性については、症例数は少ないものの、長期投与時においても有効性を示唆する結果が得られており、有効性に対する措置対策は不要と考える。

臨床的悪化に関連する事象の初回発現までの期間の平均値は 432.7 日、中央値は 262.0 日（n＝115）、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの期間の平均値は 450.0 日、中央値は 304.0 日（n＝167）であった。また、臨床的悪化に関連する事象の初回発現又は死亡までの累積非発現割合は、本剤投与 1,095 日後までは経時的に低下する傾向が認められたが、その後は緩やかに推移し大幅な低下は認められなかった。

以上により、本剤の長期投与時を含め有効性は確保されていると考えられ、有効性について特段の対策を講じる必要となるような問題点は認められなかった。

6　総合評価

6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

現行の用法及び用量、効能又は効果において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では、変更は不要と考える。

6.2 承認条件の見直しの要否

「2.4 承認条件」に記載のとおり、医薬品リスク管理計画の策定及び実施が承認条件に付されている。再審査期間終了時までに新たな安全性に関する懸念は認められておらず、医薬品リスク管理計画に関する活動は終了することとした。

6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

現行の電子添文等記載事項において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では変更は不要と考える。

6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえて検討した結果、本剤の安全性及び有効性について、新たな懸念は認められなかった。そのため、追加の医薬品安全性監視活動と追加のリスク最小化活動の継続及び新たな活動は不要であり、医薬品リスク管理計画での対応を終了し、通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を継続することで差し支えないと考える。

7　引用文献の一覧

1) Schermuly RT et al. Eur Respir J. 2008；32：881-891

2) Becker C et al. Pulm Circ. 2016；6：S43-S48

3) Saleh S et al. Pulm Circ. 2016；6：S86-S96

4) Frey R et al. Pulm Circ. 2016；6：S35-S42

5) Frey R et al. J Clin Pharmacol. 2011；51：1051-1060

6) DeJesus E et al. Pulm Circ. 2019；9：2045894019848644

7) 令和4年度第10回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策調査会資料

8) Jungmann NA et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019；15：975-984

9) Becker C et al. Pulm Circ. 2016；6：S27-S34

10) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 2013；369： 319-329

11) Ghofrani HA et al. N Engl J Med. 2013；369：330-340

12) Simonneau G et al. Eur Respir J. 2015；45： 1293-1302

13) Rubin LJ et al. Eur Respir J. 2015；45：1303-1313