アデムパス錠0.5 mg/1.0 mg/2.5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式２）

アデムパス錠0.5 mg/1.0 mg/2.5 mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	アデムパス錠0.5mg/1.0mg/2.5mg	有効成分	リオシグアト
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和7年5月20日	

1.1.　安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血圧	重度の喀血・肺出血	長期投与
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）	薬物相互作用（CYP1A1阻害薬）	投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者
肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者	喫煙	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（肺動脈性肺高血圧症）

1.2.　有効性に関する検討事項	
慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期投与時の有効性	肺動脈性肺高血圧症患者における長期投与時の有効性

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.　医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）
使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）
使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.　リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成と提供（慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症：実施中）

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 26 年 1 月 17 日	薬効分類	87219
再審査期間	10 年	承認番号	① 22600AMX00013000 ② 22600AMX00014000 ③ 22600AMX00015000
国際誕生日	平成 25 年 9 月 19 日		
販売名	① アデムパス錠 0.5mg ② アデムパス錠 1.0mg ③ アデムパス錠 2.5mg		
有効成分	リオシグアト		
含量及び剤型	① アデムパス錠 0.5mg ：1 錠中、リオシグアト 0.5mg を含有する。 ② アデムパス錠 1.0mg ：1 錠中、リオシグアト 1.0mg を含有する。 ③ アデムパス錠 2.5mg ：1 錠中、リオシグアト 2.5mg を含有する。		
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	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 肺動脈性肺高血圧症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ＜肺動脈性肺高血圧症＞ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：令和 5 年 12 月 15 日
変更内容の概要： 1.　患者向け資材（患者用指導箋：慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症）の改訂
変更理由： 1.　本剤とアゾール系抗真菌剤との併用禁忌が解除となったため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 国際共同第Ⅲ相比較試験（慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験）の併合解析において、低血圧を疑う有害事象（低血圧および血圧低下）はプラセボ群 8 例（3.7%）と比較して、リオシグアト群 49 例（10.0%）と多く認めている。低血圧を疑う有害事象を発症したことによる死亡例は認めておらず、治療の継続中止に至った症例は 1 例のみである。2 例の低血圧を疑う重篤な有害事象を発症した症例を認めているが、その他は非重篤と判定されている。しかし、本事象に伴う副次的事象（転倒、意識消失など）が続発する可能性も考えられるため特に注意が必要な事象であると考えられる。 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験において、低血圧の有害事象はプラセボ群 3 例（3.4%）と比較して、リオシグアト群 16 例（9.2%）と多く認めている。同様に、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験でも、低血圧の有害事象はプラセボ群 3 例(2.4%)と比較して、リオシグアト群〔用量調節群：25 例(9.8%)、1.5mg 群：2 例(3.2%)〕で多く認めており、いずれの適応症においても、特に注意が必要な事象であると考えられる。 3. 本剤の薬理学的作用により血管拡張が生じ、その結果低血圧が生じると考えられる。 4. 薬物相互作用（以下の薬剤との併用により、顕著な低血圧に至る可能性がある） ・硝酸剤または一酸化窒素供与体は、細胞内の cGMP を増加させる。第 I 相試験の結果から、本剤とニトログリセリンに著明な薬力学的相互作用があることが明らかになり、顕著な低血圧に至ることが認められたため。 ・PDE5 阻害剤は細胞内の cGMP 濃度を増加させる。後期第Ⅱ相試験の結果から、本剤とシルデナフィルを併用した被験者において併用投与を中止する例が多く認められた。投与中止した理由の多くは、低血圧であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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） 臨床試験で重篤症例を認めており、本事象に伴う副次的事象（転倒、意識消失など）にも注視するため重点調査項目とする。 2. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）

臨床試験で重篤症例を認めており、本事象に伴う副次的事象（転倒、意識消失など）にも注視するため重点調査項目とする。

【選択理由】

臨床試験では、低血圧は本剤投与開始早期に発現する傾向を認めたが、製造販売後における低血圧関連事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握することが必要と考える。

製造販売後には収縮期血圧が95 mmHg未満の患者での使用が想定されることから、製造販売後におけるこれらの患者での副作用の発現状況を把握することが必要と考える。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「副作用」の項に、当該事象を記載して注意喚起する。
- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項と相互作用の「併用禁忌」の項に記載して注意喚起する。
- 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。
- 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の低血圧関連事象の発現状況等に関する情報を医療関係者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。医療関係者に対して、「PDE5 阻害剤」、「硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤」が併用禁忌であることの情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。また収集した情報を迅速に解析し、提供する。

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）

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 国際共同第Ⅲ相比較試験（慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験）において、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）の有害事象はプラセボ群 22 例（10.3%）と比較して、リオシグアト群 129 例（26.3%）と多く認めている。そのうち 4 例（0.8%）の胃炎症例が重篤と判定されており、プラセボと比較した発現頻度も考慮に入れると特に注意が必要な事象であると考えられる。
2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験において、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）の有害事象はプラセボ群 7 例（8.0%）と比較して、リオシグアト群 48 例（20.3%）と多く認めている。同様に、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験でも、プラセボ群 15 例(11.9%)と比較して、リオシグアト群〔用量調節群：66 例(26.0%)、1.5mg 群：15 例(23.8%)〕で多く認めており、いずれの適応症においても、特に注意が必要な事象であると考えられる。

	3. 本剤は細胞内の cGMP 濃度を増加させ、その結果平滑筋を弛緩させる。胃腸障害は消化管の平滑筋の弛緩により生じると考えられる。
	医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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） 臨床試験でも重篤症例を認めていることから、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）を重点調査項目とする。 2. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 臨床試験でも重篤症例を認めていることから、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）を重点調査項目とする。 【選択理由】 本剤の作用機序から胃腸障害の発現が予測されるので、製造販売後における頻度及び重篤度をより詳細に把握することが必要と考える。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「副作用」の項に、当該事象を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の胃腸障害の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。
肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 米国の REVEAL レジストリーによると肺高血圧症と診断された患者のうち 0.4%が PVOD とされているが、PVOD を正確に診断するためには肺生検の必要があり、診断自体が非常に困難である。実際は肺高血圧症と診断された患者のうち 5～10%程度は PVOD ではないかと推測されている。肺高血圧症と以前に診断されたことのある PVOD 患者に本剤を含む血管拡張薬を投与することで、生命に危険を及ぼす可能性のある肺水腫と肺うっ血を招く危険性がある。実際に慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした長期継続試験での長期継続投与の経過観察において、2 例の肺うっ血症例を認め、1 例は中等度、1 例は重篤と判断されている。また、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期継続試験での長期継続投与の経

過観察において、PVOD が 1 例認められていることから、特に注意が必要な事象であると考えられる。

2. 本剤の薬理学的作用は、肺毛細血管及び静脈と比較して、前毛細血管に対して顕著に作用し、結果として静脈に還流する血流と圧の増加を招き、肺間質、肺胞への液体が流入し、肺うっ血となると考えられる。

医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1. 使用成績調査（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）

   PVODを有する患者への投与を監視するため、投与初期に発現した肺うっ血・肺水腫を重点調査項目とする。

2. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）

   PVODを有する患者への投与を監視するため、投与初期に発現した肺うっ血・肺水腫を重点調査項目とする。

【選択理由】

本剤の薬理学的作用からPVODの患者に本剤が投与された場合に、生命に危険を及ぼす可能性のある肺水腫と肺うっ血を招く可能性があるので、製造販売後における発現頻度及び重篤度をより詳細に把握することが必要と考える。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」と「合併症・既往歴等のある患者」の項に、当該事象を記載して注意喚起する。
- 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。
- 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

PVOD患者においては本剤投与開始初期に急速な肺うっ血の出現する可能性が高いと考えられるため、PVODについて医療関係者及び患者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。

重要な潜在的リスク

重度の喀血・肺出血

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 国際共同第Ⅲ相比較試験（慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験及び

	肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験）及び長期継続試験において、喀血または肺出血の有害事象の発現がリオシグアト群にて 10 例（2.0%）、長期継続試験にて 24 例確認されている。そのうち喀血の 1 例が死亡例であり、5 例が重篤と判断された。 2. 臨床試験において、本剤の血小板凝集作用への影響及びワルファリンとの相互作用は認めなかった。現在のところ本剤における喀血または肺出血の明確な発現機序は不明である。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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） 臨床試験でも重篤症例を認めていることから重点調査項目とする。 2. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 臨床試験でも重篤症例を認めていることから重点調査項目とする。 【選択理由】 現時点では、明確な発現機序は不明であるが、製造販売後の発現状況をより詳細に把握することが必要と考える。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「副作用」の項に、当該事象を記載して注意喚起する。 ・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に情報提供することにより、適正使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図る。
薬物相互作用（CYP1A1阻害薬）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1. In vitro試験により、CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下することが示されている。 2. CYP1A1阻害薬のチロシン・キナーゼ阻害剤との併用が、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがあることより、重要な潜在的リスクであると考えられる。

	医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 【選択理由】 電子添文において「CYP1A1阻害剤」を併用注意としている。本剤との併用の可能性について製造販売後における投与状況及び転帰を把握することが必要と考えるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の相互作用の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。 【選択理由】 医療関係者に対して当該薬剤が併用注意であることの情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。
喫煙	
	重要な潜在的リスクとした理由： 喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60％低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる。
	医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 【選択理由】 電子添文において喫煙については「合併症・既往歴等のある患者」の項と「薬物動態」の項に記載している。喫煙者の本剤服用について製造販売後における投与状況及び転帰を把握することが必要と考えるため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」の項と「薬物動態」の項に記載して注意喚起する。 ・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療関係者に対して喫煙により本剤の血漿中濃度が低下する旨の情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。
重要な不足情報	
長期投与	
	重要な不足情報とした理由： 1. 5年までの本剤投与における安全性情報は臨床試験で得られているが、5年を超える長期投与データは得られていない。 2. 本剤は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者に対して長期に使用されることが想定されるが、日本人の治験症例数が限られるため。
	医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 【選択理由】 長期投与時の副作用の発現状況を把握する必要がある。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。
投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者	

	重要な不足情報とした理由： 本剤の投与により低血圧が生じる可能性がある。本剤投与前より低血圧をすでに合併している患者に対しての本剤の安全性情報は臨床試験で得られていないため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 【選択理由】 製造販売後には収縮期血圧が95 mmHg未満の患者での使用が想定されることから、製造販売後におけるこれらの患者での副作用の発現状況を把握することが必要と考える。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」の項に、収縮期血圧が95 mmHg未満の患者を記載し、注意喚起する。 ・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。また収集した情報を迅速に解析し、提供する。
肝機能障害のある患者	
	重要な不足情報とした理由： 1. 肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 2. 臨床薬理試験にて軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類 A）及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類 B）を有する非喫煙者では、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。 3. 国際共同第Ⅲ相比較試験の肺高血圧症患者集団における本剤の血中濃度を用いて併合解析を行い、肝障害について検討したが、組み入れられた肝障害を有する患者が少なく、十分な安全性情報は得られなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 【選択理由】 電子添文において「重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）のある患者」は禁忌としている。 国際共同第Ⅲ相比較試験の肺高血圧症患者集団における本剤の血中濃度を用いて併合解析を行い、肝障害について検討したが、国際共同第Ⅲ相比較試験に組み入れられた肝障害を有する患者が少なく、十分な安全性情報は得られなかった。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者での副作用の発現状況及び転帰を製造販売後に把握することが重要と考えるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」の項に、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 C）のある患者を記載し、注意喚起する。 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「肝機能障害患者」の項に、軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類 A又はB）のある患者を記載し、注意喚起する。 ・ 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。また収集した情報を迅速に解析し、提供する。
腎機能障害のある患者	
	重要な不足情報とした理由： 1. 腎機能障害のある患者は、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 2. 臨床薬理試験にて、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30～50 mL/min未満）を有する非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%増加した。 3. 国際共同第Ⅲ相比較試験の肺高血圧症患者集団における本剤の血中濃度を用いて併合解析を行い、腎障害について検討した結果、腎障害を有する肺高血圧症患者の本剤の平均血中濃度は、腎障害のない患者に比べて最大50%増加した。 4. 国際共同第Ⅲ相比較試験における併合解析において、プラセボ群と比較してリオシグアト群で腎機能の低下とともに、低血圧の発現頻度が高くなる傾向はみられ

たが、十分な安全性情報は得られなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性高血圧症）

【選択理由】

電子添文において「重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15mL/min未満又は透析）のある患者」は禁忌としている。

軽度から中等度の腎機能障害のある患者での使用は想定されることから、製造販売後におけるこれらの患者での副作用の発現状況を把握することが重要と考えるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」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未満又は透析）のある患者を記載し、注意喚起する。
- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「腎機能障害患者」の項に、腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15～80mL/min）のある患者を記載し、注意喚起する。
- 通常のリスク最小化活動として、患者向医薬品ガイドを作成する。
- 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

医療関係者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。また収集した情報を迅速に解析し、提供する。

併用薬（CYP3A阻害薬、CYP1A1阻害薬、P-gp/BCRP阻害薬）

重要な不足情報とした理由：

1. CYP3A阻害薬であるクラリスロマイシンとの併用により、本剤のAUCが約1.4倍に上昇することが示されている。
2. In vitro試験において、CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下することが示されている。
3. CYP1A1阻害薬との併用が、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。
4. 本剤は、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるため、これらの阻害薬であるシクロスポリンにより、本剤のクリアランスが低下することが

	示されている。 5. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における本剤とCYP3A阻害薬、CYP1A1阻害薬、P-gp/BCRP阻害薬との相互作用に関するデータは得られていない。 6. CYP1A1及び/又はCYP3A阻害作用を有するリトナビル含有製剤等の抗HIV薬との併用により、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。
	医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 使用成績調査（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. 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症） 【選択理由】 電子添文において「CYP3A阻害剤」「CYP1A1阻害剤」、「シクロスポリン」を併用注意としている。本剤との併用の可能性について製造販売後における投与状況及び転帰を把握することが必要と考えるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の相互作用の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対して当該薬剤が併用注意であることの情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。
小児等への投与（肺動脈性肺高血圧症）	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は18歳未満の患者に対して使用される可能性が考えられるが、18歳未満の患者に投与した場合の安全性に関する国内外でのデータが限られるため。
	医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 18歳未満の患者に投与した場合の副作用の発現状況を把握する。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「小児等」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 現状、特記すべき18歳未満の患者への投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。

1.2　有効性に関する検討事項

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者に対して長期に使用されることが想定されるが、日本人の治験症例数が限られることから、使用実態下において長期投与時の有効性を検討することが重要であると考えられたため検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 全例調査方式により使用実態下における安全性を検討するとともに有効性に関する情報も収集・検討する。有効性評価項目は治験時の設定を参考に、本疾患領域において一般に使用される「6 分間歩行距離」、「臨床的悪化までの期間」等とする。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。

肺動脈性肺高血圧症患者における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は肺動脈性肺高血圧症患者に対して長期に使用されることが想定されるが、日本人の治験症例数が限られることから、使用実態下において長期投与時の有効性を検討することが重要であると考えられたため検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 全例調査方式により使用実態下における安全性を検討するとともに有効性に関する情報も収集・検討する。有効性評価項目は治験時の設定を参考に、本疾患領域において一般に使用される「6 分間歩行距離」、「臨床的悪化までの期間」等とする。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、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。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動

通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、及び製造販売後調査より報告される有害事象及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。	
追加の医薬品安全性監視活動	
（各重要な特定されたリスク、各重要な潜在的リスクについて、以下同様の医薬品安全性監視活動を実施する）	
使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	
	【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） 【目的】 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または確認を行う。 【実施計画案】 調査期間：販売開始日～2023 年 登録期間：販売開始日～全例調査に関する承認条件が解除となるまで 調査対象：外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者 調査予定症例数：420 例（安全性解析対象症例数として 400 例） 調査方法：全例調査方式 観察期間：対象症例の観察期間は本剤投与開始後最長 8 年間とする。このうち、標準観察期間は 1 年間とし、本剤投与開始後 4 ヵ月及び 1 年時点で安全性、有効性の評価を行う。本剤を継続投与する場合は、可能な限り最長 7 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。 重点調査項目：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、以下の副作用を重点調査項目とする。 ・ 臨床試験で重篤症例を認めているもの

	低血圧、上部消化管運動障害、喀血・肺出血 ・ 肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者への投与を監視する目的 肺うっ血・肺水腫 【設定根拠】 本剤は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者に対して長期に使用されることが想定されるが、日本人の治験症例数が限られることから、使用実態下において長期投与時の安全性、有効性を検討することが重要であると考えられたため本調査を計画した。 調査予定症例数については、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は日本においては希少疾病に分類され、患者数が限られることから、実施可能性を考慮して以下のとおり設定した。 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の日本における患者数は、難病情報センターの特定疾患医療受給者証交付件数によると 2011 年現在では 1,590 人であり、年間 150 人程度の割合で増加し 2018 年には 2,600 人程度となることが見込まれる。このうち本剤による治療の対象となる外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した患者の割合等を考慮し、本剤の販売開始から約 5 年間において全例調査方式により 400 症例を収集することとした。安全性解析対象として 400 例を収集した場合、発現率が 0.75%の有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1 例検出することが可能である。また、本剤の重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクとして挙げられている低血圧（治験時の発現率：9.2%）、上部消化管運動障害（32.4%）、喀血（2.3%）についても当該症例数の集積により検出が可能である。なお、安全性解析除外例を約 5%と想定し、調査予定症例数を 420 例とした。 観察期間については、治験において低血圧等の副作用は主に本剤投与開始から 8 週以内の比較的早期に認められたこと、有効性を考慮した本剤投与継続の可否判断が一般に 3 - 4 ヵ月後に行われることから、本剤投与開始後 4 ヵ月時点で安全性、有効性の評価を行った上で、投与継続の場合には 1 年時点において評価を行うこととする。慢性血栓塞栓性肺高血圧症は予後不良であり、海外の報告では手術不適応の場合の 3 年生存率は約 70%と推定されている。そこで、本剤を継続投与する場合は、可能な限り最長 7 年間の追跡調査を実施し、安全性及び有効性に関する情報を収集することとする。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び調査終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。
使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）	
	【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

【目的】

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。

【実施計画案】

調査期間：販売開始日～2023 年 3 月 31 日

登録期間：販売開始日～登録症例が目標の安全性解析対象例数に到達するまで

調査対象：肺動脈性肺高血圧症の患者

調査予定症例数：630 例（安全性解析対象症例数として 600 例）

調査方法：全例調査方式

観察期間：対象症例の観察期間は本剤投与開始後最長 7 年間とする。このうち、標準観察期間は 1 年間とし、本剤投与開始後 3 ヵ月及び 1 年時点で安全性、有効性の評価を行う。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。

重点調査項目：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、以下の副作用を重点調査項目とする。

・ 臨床試験で重篤症例を認めているもの

低血圧、上部消化管運動障害、喀血・肺出血

・ 肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者への投与を監視する目的

肺うっ血・肺水腫

【設定根拠】

本剤は肺動脈性肺高血圧症患者に対して長期に使用されることが想定されるが、日本人の治験症例数が限られることから、使用実態下において長期投与時の安全性、有効性を検討することが重要であると考えられたため本調査を計画した。

調査予定症例数については、肺動脈性肺高血圧症は日本においては希少疾病に分類され患者数が限られることから、実施可能性を考慮して以下のとおり設定した。

肺動脈性肺高血圧症の日本人患者数は、難病情報センターの特定疾患医療受給者証交付件数によると 2012 年現在では 2,299 人であり、年間 300 人程度の割合で増加し 2018 年には 4,100 人程度となることが見込まれている。本調査の症例数としては、本剤の治療の位置づけ等から使用患者数を予測した場合、販売開始から約 4 年間において全例調査方式により安全性解析対象例として 600 症例を収集することが可能と判断した。この場合、発現率が 0.5%の有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1 例検出することが可能であり、本剤の重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクとして挙げられている低血圧（治験時の発現率：低血圧及び血圧低下として 10.0%）、上部消化管運動障害（26.3%）、喀血又は肺出血（2.0%）についても検出が可能となる（治験時の発現率は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験の併合解析による）。なお、安全性解析除外例を約 5%と想定し、調査予定症例数を 630 例とした。観察期間につ

	いては、治験において低血圧等の副作用は主に本剤投与開始から 8 週以内の比較的早期に認められたこと、有効性を考慮した本剤投与継続の可否判断が一般に 3～4 ヵ月後に行われることから、治験時の設定を参考に、本剤投与開始後 3 ヵ月時点で安全性、有効性の評価を行った上で、投与継続の場合には 1 年時点において評価を行う（標準観察期間）。本剤の長期使用時の安全性、有効性を確認するために、標準観察期間終了後に本剤を継続投与する場合は、本調査期間の範囲内で可能な限り最長 6 年間の追跡調査を実施する（観察期間の合計は最長 7 年間）。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び調査終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。また、データの集積状況を考慮して、有効性に関する一定の評価が可能と判断された段階で、安全性定期報告の際の中間集計・評価に関する中間報告書の冊子を作成し、定期的に臨床現場に情報提供を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照
使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起及び情報提供
追加のリスク最小化活動
（各重要な特定されたリスク、各重要な潜在的リスクについて、以下同様のリスク最小化活動を実施する）
患者向け資材の作成と提供（慢性血栓塞栓性肺高血圧症及び肺動脈性肺高血圧症：実施中）
【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 【資材の内容】 ・患者用指導箋（アデムパス®錠を服用される患者さんへ） 【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。 【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。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後は 1 ヵ月毎に、安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また、安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	該当せず	2014 年 10 月	終了	作成済み 報告書提出日：2014 年 12 月 17 日
使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	400 例／400 例（安全性解析対象症例数として）	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）	実施中	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）
使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）	600 例／600 例（安全性解析対象症例数として）	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）	実施中	安全性定期報告時（一定の評価が可能と判断された段階で中間報告書を臨床現場に提供） 調査終了時（全症例データ固定後）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	400 例／400 例（安全性解析対象症例数として）	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）	実施中	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）
使用成績調査（肺動脈性肺高血圧症）	600 例／600 例（安全性解析対象症例数として）	安全性定期報告時 調査終了時（全症例データ固定後）	実施中	安全性定期報告時（一定の評価が可能と判断された段階で中間報告書を臨床現場に提供） 調査終了時（全症例データ固定後）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドの作成及びその改訂による注意喚起を継続して施行		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	実施期間：販売開始後 6 ヵ月間	終了
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	実施中（慢性血栓塞栓性肺高血圧症） 実施中（肺動脈性肺高血圧症）