

セララ®錠 25 mg

セララ®錠 50 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

セララ®錠 25 mg / セララ®錠 50 mg
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	セララ®錠 25 mg セララ®錠 50 mg	有効成分	エプレレノン
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87214
	提出年月		平成 29 年 10 月

1. 1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
高カリウム血症	4	腎機能障害	8	微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性	10
低血圧関連事象	6	CYP3A4 阻害薬との併用	9	腎機能障害を有する患者における安全性	11
1. 2. 有効性に関する検討事項					
慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性					11

↓ 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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		12
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査 (慢性心不全)		12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査 (慢性心不全)		16

↓ 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		頁
通常のリスク最小化活動		17
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材 (セララを適正にご使用いただくために: SEL51B017) の作成・配布		17
患者向け資材 (セララを服用される患者さんへ: SEL57G002) の作成・配布		17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 10 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2007年7月31日（高血圧症）	薬効分類	87214
再審査期間	高血圧症：8年 慢性心不全：4年	承認番号	①21900AMY00033000 ②21900AMY00031000
国際誕生日	2002年9月27日		
販売名	①セララ®錠 25 mg ②セララ®錠 50 mg		
有効成分	エプレレノン		
含量及び剤型	①1錠中エプレレノン 25.00 mg ②1錠中エプレレノン 50.00 mg		
用法及び用量	<p>高血圧症 通常，成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し，効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。</p> <p>慢性心不全 通常，成人にはエプレレノンとして1日1回25 mgから投与を開始し，血清カリウム値，患者の状態に応じて，投与開始から4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。 ただし，中等度の腎機能障害のある患者では，1日1回隔日25mgから投与を開始し，最大用量は1日1回25mgとする。 なお，血清カリウム値，患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。</p>		
効能又は効果	<p>高血圧症</p> <p>下記の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬，β遮断薬，利尿薬等の基礎治療を受けている患者</p> <p>慢性心不全</p>		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること		
備考	再審査申請中（高血圧症） 承認年月日（慢性心不全）：2016年12月19日		

変更の履歴

前回提出日：

2017年4月3日

変更内容の概要：

1. 「1.1. 安全性検討事項」，「2. 医薬品安全性監視計画の概要」および「4. リスク最小化計画の概要」の市販直後調査に関する記載を削除した。また，「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.3. リスク最小化計画の一覧」の表中の「市販直後調査」の「実施状況」：「実施中」から「終了」に変更した。
2. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」，「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の表中の「使用成績調査」の「実施状況」：「実施予定」から「実施中」に変更した。

変更理由：

1. 市販直後調査が終了したため
2. 使用成績調査を開始したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク																																										
高カリウム血症																																										
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の作用機序（ミネラルコルチコイド受容体の選択的遮断作用）から高カリウム血症のリスクが予測される。高血圧症患者の国内外の製造販売後の使用経験において高カリウム血症の副作用が認められている。また、慢性心不全患者を対象とした国内外の臨床試験において高カリウム血症の有害事象が認められており、外国第3相試験（A6141079）では本剤投与群がプラセボ投与群に比べて発現率が高かった（Table 1）。類薬でも重要な副作用として知られていること、発現時には重症化することがあり生命を脅かす事象となる可能性もあることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>Table 1. 慢性心不全患者における高カリウム血症の発現割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">全体</th> <th colspan="3">本剤投与群</th> <th colspan="3">プラセボ投与群</th> <th rowspan="2">n (%)</th> </tr> <tr> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> <th>全体</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国内第3相試験 (A6141114)</td> <td>8/111 (7.2)</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>6/110 (5.5)</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>外国第3相試験 (A6141079)</td> <td>109/1360 (8.0)</td> <td>74</td> <td>27</td> <td>8</td> <td>50/1369 (3.7)</td> <td>32</td> <td>14</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性解析対象集団</p>										全体	本剤投与群			プラセボ投与群			n (%)	軽度	中等度	重度	全体	軽度	中等度	重度	国内第3相試験 (A6141114)	8/111 (7.2)	6	2	0	6/110 (5.5)	3	3	0	外国第3相試験 (A6141079)	109/1360 (8.0)	74	27	8	50/1369 (3.7)	32	14	4
	全体	本剤投与群			プラセボ投与群			n (%)																																		
		軽度	中等度	重度	全体	軽度	中等度		重度																																	
国内第3相試験 (A6141114)	8/111 (7.2)	6	2	0	6/110 (5.5)	3	3	0																																		
外国第3相試験 (A6141079)	109/1360 (8.0)	74	27	8	50/1369 (3.7)	32	14	4																																		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（慢性心不全） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。 																																										

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成・配布2. 患者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。2. 患者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
--

低血圧関連事象

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は作用機序により降圧作用を有する。高血圧症患者の国内外の製造販売後の使用経験において低血圧の副作用が認められている。慢性心不全患者を対象とした国内第3相試験（A6141114）において低血圧の発現割合は本剤投与群と比較してプラセボ投与群で高い結果であったが（Table 2），慢性心不全患者を対象とした外国第3相試験（A6141079）および急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第3相試験（A6141029）では低血圧および体位性低血圧の発現割合はプラセボ投与群と比較して本剤投与群でやや高い傾向が認められている（Table 3, 4）。本剤の作用機序を踏まえると慢性心不全患者への投与に際して血圧低下に関連した有害事象が発現する可能性は否定できないこと，およびそれに伴う副次的事象（転倒，意識消失等）が発現し，重大な事象につながる可能性もあることから，重要な特定されたリスクに設定した。

Table 2. 血圧低下に関連した有害事象（A6141114）

	本剤投与群（N=111）	プラセボ投与群（N=110）
血圧低下	6 (5.4)	5 (4.5)
低血圧	4 (3.6)	7 (6.4)
起立性低血圧	0	1 (0.9)
		n(%)

安全性解析対象集団

Table 3. 血圧低下に関連した有害事象（A6141079）

	本剤投与群（N=1360）	プラセボ投与群（N=1369）
血圧低下	1 (0.1)	0
低血圧	46 (3.4)	37 (2.7)
起立性低血圧	7 (0.5)	10 (0.7)
		n(%)

安全性解析対象集団

Table 4. 血圧低下に関連した有害事象（A6141029）

	本剤投与群（N=3307）	プラセボ投与群（N=3301）
低血圧	119 (3.6)	109 (3.3)
体位性低血圧	24 (0.7)	11 (0.3)
		n(%)

安全性解析対象集団

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

	<ul style="list-style-type: none"> • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（慢性心不全） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。 <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材の作成・配付 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
--	---

重要な潜在的リスク

腎機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の作用機序（レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の遮断作用）による血行動態に与える影響が推算糸球体濾過量（eGFR）の変化に関与することが知られている。高血圧症患者の国内外の製造販売後の使用経験において腎機能障害の副作用が認められている。また、慢性心不全を対象とした国内外の臨床試験では、腎機能障害の有害事象が認められており、国内第3相試験（A6141114）では本剤投与群でプラセボ投与群に比べて発現率は低かったものの、外国第3相試験（A6141079）では本剤投与群でプラセボ投与群に比べて発現率は高かった（Table 5）。一方で、慢性心不全を対象とした国内外の臨床試験の結果から長期的な eGFR の変化量については本剤投与群とプラセボ投与群の間に明らかな差は認められなかった。以上のことを総合的に勘案し、本剤投与と腎機能障害の発現との関連性を否定できないこと、発現時には重症化することがあり生命を脅かす事象となる可能性もあることから、重要な潜在的リスクに設定した。

Table 5. 慢性心不全患者における腎機能障害の発現割合

	本剤投与群				プラセボ投与群			
	全体	軽度	中等度	重度	全体	軽度	中等度	重度
国内第3相試験 (A6141114)	5/111 (4.5)	3	2	0	10/110 (9.1)	7	3	0
外国第3相試験 (A6141079)	57/1360 (4.2)	17	22	18	36/1369 (2.6)	11	14	11
								n (%)

安全性解析対象集団

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（慢性心不全）

【選択理由】

1. 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者へ適正な使用に関する理解を促すため。

CYP3A4 阻害薬との併用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP3A4 阻害薬を併用することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が上昇する。これまでに実施した臨床試験において明らかなリスクは認められていないが、本剤の血漿中濃度の上昇は血清カリウムの上昇を誘発するおそれがあり、CYP3A4 阻害薬と併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど慎重に投与する必要があることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（慢性心不全） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、 「用法・用量に関連する使用上の注意」、 「重要な基本的注意」、 「相互作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

重要な不足情報

微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」は、高カリウム血症のリスクから高血圧症の患者では禁忌に設定し注意喚起を行っているが、慢性心不全の患者では使用可能としている。慢性心不全患者を対象とした国内第3相試験（A6141114）では、本剤投与群において、有害事象、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現割合はプラセボ投与群と同程度であったものの、有害事象による治験薬の投与中止例数、減量または一時中止例数、高カリウム血症の発現割合がプラセボ投与群と比較して本剤投与群で多い傾向がみられたこと（Table 6）、日本人当該患者における使用経験が限られていることから、重要な不足情報に設定した。

Table 6. 蛋白尿を伴う糖尿病を有する慢性心不全患者における有害事象発現状況

	本剤投与群 (N=19)	プラセボ投与群 (N=32)
有害事象発現例数	19 (100)	30 (93.8)
重篤な有害事象発現例数	13 (68.4)	22 (68.8)
重度の有害事象発現例数	7 (36.8)	11 (34.4)
有害事象による中止例数	6 (31.6)	9 (28.1)
有害事象による減量または一時中止例数	7 (36.8)	6 (18.8)
高カリウム血症の発現例数	5 (26.3)	2 (6.3)
		n(%)

安全性解析対象集団

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（慢性心不全）

【選択理由】

1. 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成・配布

【選択理由】

1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

腎機能障害を有する患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 中等度腎機能障害を有する場合、高血圧症の患者では禁忌に設定し注意喚起しているが、慢性心不全の患者では使用可能としている。慢性心不全患者を対象とした国内第3相試験（A6141114）では中等度腎機能障害を有する日本人慢性心不全患者における使用経験が限られていることから、重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（慢性心不全） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布：本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

1.2. 有効性に関する検討事項

慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性を評価するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査の副次的評価項目として、本邦の使用実態下での慢性心不全患者における本剤の有効性を評価するため。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（慢性心不全）	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク： ・ 高カリウム血症 ・ 低血圧関連事象 重要な潜在的リスク： ・ 腎機能障害 ・ CYP3A4 阻害薬との併用 重要な不足情報： ・ 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性 ・ 腎機能障害を有する患者における安全性</p> <p>【目的】 主要な調査課題および目的: 腎機能障害を有する慢性心不全患者が使用実態下で本剤を使用した際の安全性および有効性について把握する。</p> <p>〔設定理由〕 中等度腎機能障害を有する患者は、高血圧症の患者では禁忌に設定し注意喚起しているが、慢性心不全の患者では使用を可能としている。その一方で、慢性心不全患者を対象とした国内第3相試験では中等度腎機能障害を有する日本人慢性心不全患者における使用経験が限られている。高血圧症への投与を対象とした使用成績調査において、中等度以上の腎機能障害を有する患者への投与は禁忌とされているものの3166例中470例に投与が認められており、それ以外の患者と比較して副作用発現割合が高い傾向がみられた。中等度以上の腎機能障害があるとされた470例中、最も多く認められた副作用は高カリウム血症であり、3例以上に認められた副作用は高カリウム血症8例（1.70%）、腎機能障害4例（0.85%）、血中カリウム増加3例（0.64%）であった。慢性心不全の適応において、中等度腎機能障害を有する患者における用法用量を「1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。」と定めてリスク最小化を図る。このような背景から中等度腎機能障害を有する慢性心不全患者における使用実態下の安全性を把握することは、本薬のリスク管理上の必要性が高いと考えられることから、当該患者集団に重点をおいた使用成績調査を実施する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2017年7月～2020年6月（3年） 登録期間：2017年7月～2018年6月（1年） 調査対象：慢性心不全患者 予定症例数：慢性心不全患者1000例（うち中等度腎機能障害を有する症例を少なくとも300例含</p>

む)

実施方法：中央登録方式

観察期間：1年間（52週間）

重点調査事項：高カリウム血症，低血圧関連事象

[予定症例数の設定根拠]

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験において，慢性心不全患者全体および中等度腎機能障害を有する患者で投与開始 52 週（364 日）以内に発現した高カリウム血症および腎機能障害に関連する因果関係を否定できない有害事象の発現例数および割合は Table 7 のとおりであった。

Table 7. エプレレノン群における投与開始 52 週（364 日）以内に発現した高カリウム血症および腎機能障害に関連する因果関係を否定できない有害事象 - 安全性解析対象集団

基本語	中等度腎機能障害を 有する患者 慢性心不全患者全体	
	eGFR < 50 mL/min/1.73m ²	
A6141114 試験	N=37	N=111
高カリウム血症	2 (5.4)	3 (2.7)
慢性腎臓病	0	1 (0.9)
腎機能障害	1 (2.7)	1 (0.9)
EMPHASIS-HF 試験	N=224 ^a	N=1360
高カリウム血症	20 (8.9)	56 (4.1)
腎不全	1 (0.4)	4 (0.3)
腎機能障害	6 (2.7)	12 (0.9)

n (%)

^a: eGFR < 30 mL/min/1.73m² の 2 例を含む。

A6141114 試験において，日本人における慢性心不全患者全体に対する中等度腎機能障害を有する患者の割合は 34.4%（76/221）であった。この結果および日本の疫学調査¹⁾の結果を踏まえると，日本における慢性心不全患者のうち，中等度腎機能障害を有する患者の割合は約 30%であると推定される。したがって，慢性心不全患者全体の目標症例数を 1000 例とした場合，中等度腎機能障害を有する患者は 300~350 例程度の症例数が見込まれる。

Table 7 に示すとおり，収縮不全型の慢性心不全患者を対象とし，同じ主要評価項目（心血管死または心不全による入院）についてプラセボ投与群と比較した A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験から得られた結果を併合した時の中等度腎機能障害を有する患者における腎機能障害に関連する因果関係を否定できない有害事象の発現率は 3.1%（8/261）であった。そこで，3.1%を中等度腎機能障害を有する患者における腎機能障害に関連する因果関係を否定できない有害事象の真の発現率と仮定した場合，中等度腎機能障害を有する患者 300~350 例を収集することで，腎機能障害に関連する因果関係を否定できない有害事象の発現例数の期待値は 9.3~10.9 例となる。

また、中等度腎機能障害を有する患者における高カリウム血症に関連する因果関係を否定できない有害事象の真の発現率を上述の方法と同様に 8.4% (22/261) と仮定した場合、高カリウム血症の因果関係を否定できない有害事象の発現例数の期待値は 25.2~29.4 例となる。

真の発現率が 3.1%、8.4%の事象を 300 例で観察した場合、発現率の推定値は、約 95%の確率でそれぞれ 1.1~5.1%、5.3~11.5%となる。

慢性心不全患者全体における腎機能障害と高カリウム血症に関連する因果関係を否定できない有害事象の真の発現率をそれぞれ 1.2% (18/1471) と 4.0% (59/1471) と仮定した場合、慢性心不全患者 1000 例を収集することで、因果関係を否定できない有害事象の発現例数の期待値はそれぞれ 12.0 例と 40.0 例となる。なお、約 95%の確率で、それぞれ 6~19 例、28~53 例程度観察可能である。

真の発現率が 1.2%、4.0%の事象を 1000 例で観察した場合、発現率の推定値は、約 95%の確率でそれぞれ 0.5~1.9%、2.8~5.2%となる。

以上のとおり、新たに提示した目標症例数 1000 例により、高カリウム血症と腎機能障害に関連する因果関係を否定できない有害事象について、中等度腎機能障害の合併の有無を含めた患者背景および有害事象の重篤度や転帰等、臨床試験と使用成績調査間で安全性プロファイルを評価できると考えられる。

[観察期間の設定根拠]

有効性の検討においては、以下の理由により本調査の有効性の評価項目として定める全死亡および心血管死等について、他の研究・試験での結果と比較することから 1 年間の観察期間が必要であると考えられた。

本邦疫学調査である CHART-1²⁾ (N=1154) および JCARE-CARD³⁾ (N=847^a) では、1 年死亡率がそれぞれ 7.3%、8.9%であり、本調査の対象となる慢性心不全患者は生命予後が不良であることが示されている。

本調査における全死亡、心血管死について、死亡例数と死亡率(%), 投与 1 年後の死亡率(%), 人年法に基づく死亡率 (100 人年あたりの死亡例数) を算出し、国内第 III 相試験あるいは本邦疫学調査との結果の比較を行う予定である。

安全性の検討においては、1 年間の観察期間で十分に本剤の使用実態下における安全性情報の収集および評価が可能と考えられた。

以上より、本調査の観察期間を 1 年間 (52 週間) に設定した。

- 1) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Circ J 2009; 73:1442.
- 2) Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Circ J. 2004(5); 68:427-34.
- 3) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. Circ J. 2009; 73(10): 1893-900.

a : フォローアップ可能であった収縮不全型心不全症例

【節目となる予定の時期及びその根拠】

登録完了となる時期（第3回もしくは第4回安全性定期報告書作成時）および調査終了時期（第6回安全性定期報告書作成時）に安全性の検討および報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- 節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- 既存の安全性検討事項に対する，リスク最小化策の見直しについて検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（慢性心不全）	
	<p>【有効性検討事項】 慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性</p> <p>【目的】，【実施計画】，【節目となる予定の時期及びその根拠】については「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の使用成績調査（慢性心不全）を参照。</p>

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： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（セララを適正にご使用いただくために：SEL51B017）の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 高カリウム血症，CYP3A4阻害薬との併用，微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性，腎機能障害を有する患者における安全性</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入先に提供し，本剤の適正使用を依頼する。</p> <p>【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】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において，資材提供状況および副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動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，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（セララを服用される患者さんへ：SEL57G002）の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 高カリウム血症，低血圧関連事象</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し，患者の理解を補助することで適正使用を促し，安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入先に提供し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【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】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において，資材提供状況および副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動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，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

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

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
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 (慢性心不全)	該当せず	承認（効能追加）から 2, 4, 6 ヶ月後	終了	作成済（2017 年 8 月提出）
使用成績調査 (慢性心不全)	定期報告で収集された 症例数／最終目標症例 数： 1000 例	安全性定期報告提出 時、登録完了となる時 期（第 3 回もしくは第 4 回安全性定期報告書 作成時）および調査終 了時期（第 6 回安全性 定期報告書作成時）に 安全性の検討および 報告を行う。なお、登 録完了となる時期（第 3 回もしくは第 4 回安 全性定期報告書作成 時）には、全登録症例 に対する中等度の腎 機能障害患者の症例 数とその割合につい ても報告する。また、 調査終了時期（第 6 回 安全性定期報告書作 成時）には、全体の調 査結果とその考察に ついて報告を行う。	実施中	1. 第 3 回もし くは第 4 回安 全性定期報告 として報告書 を作成する。 2. 最終報告書 として調査終 了時に作成す る。

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	慢性心不全患者 1000例（うち中等度 腎機能障害を有する 症例を少なくとも 300例含む）	安全性定期報告提出 時 なお、調査終了時期 （第6回安全性定期報 告書作成時）に調査結 果を踏まえた考察に ついては報告を行う。	実施中	安全性定期報告書と して報告書を作成す る。 なお、調査終了時期 （第6回安全性定期 報告書作成時）に全 体の調査結果とその 考察についても報告 を行う。

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 （慢性心不全）	実施期間：承認（効能追加）から 6ヵ月間 評価の予定時期：承認（効能追加） から2, 4, 6ヵ月後 報告の予定時期：承認（効能追加） から8ヵ月以内	終了
医療従事者向け資材（セララを適 正にご使用いただくために： SEL51B017）の作成・配布	安全性定期報告時および製造販 売後調査結果が得られた時点	実施中
患者向け資材（セララを服用され る患者さんへ：SEL57G002）の作 成・配布	安全性定期報告時および製造販 売後調査結果が得られた時点	実施中