

トレプロスト注射液 20mg
トレプロスト注射液 50mg
トレプロスト注射液 100mg
トレプロスト注射液 200mg

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持田製薬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。

持田製薬株式会社

**トレプロスト注射液 20mg、トレプロスト注射液 50mg
トレプロスト注射液 100mg、トレプロスト注射液 200mg
に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	トレプロスト [®] 注射液 20mg トレプロスト [®] 注射液 50mg トレプロスト [®] 注射液 100mg トレプロスト [®] 注射液 200mg	有効成分	トレプロスチニル
製造販売業者	持田製薬株式会社	薬効分類	87219
提出年月		平成29年3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
持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染	1	血小板減少、好中球減少	6
持続皮下投与に関連した注入部位局所反応	2	甲状腺機能亢進症	6
出血	3		9
血圧低下、失神	4		10
肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者	5		10
			11
			12

1.2. 有効性に関する検討事項			
12週間投与時の有効性(WHO 機能分類の改善率)	13頁	長期投与時の有効性 (生存期間の測定)	13頁

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		
自発報告による副作用、文献・学会情報及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		14
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		14
3. 有効性に関する調査・試験		頁
使用成績調査		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		頁
通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		17
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向資材(トレプロスト[®]持続静脈内投与・持続皮下投与医療従事者向け手引き)、患者向資材(トレプロスト[®]持続皮下投与療法マニュアル及び追補版、トレプロスト[®]持続静脈内投与療法マニュアル)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 3 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区四谷1丁目7番地

氏名：持田製薬株式会社

代表取締役社長 持田 直幸 印

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	2014年3月24日	薬効分類	87219
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX00544000 22600AMX00545000 22600AMX00546000 22600AMX00547000
国際誕生日	2002年5月21日		
販売名	トレプロスト®注射液 20mg、同 50mg、同 100mg、同 200mg		
有効成分	トレプロスチニル		
含量及び剤型	1バイアル 20mL 中、トレプロスチニル 20mg、50mg、100mg、または 200mg を含有する注射液		
用法及び用量	別紙1のとおり		
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）		
承認条件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考	<u>再審査期間中</u>		

変更の履歴

前回提出日：

平成 27 年 8 月 24 日

変更内容の概要：

- ① 品目の概要 備考欄に再審査期間中であることを追記
- ② 2.医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動の「使用成績調査」の【実施計画】における「実施方法」の記載変更
- ③ 4.リスク最小化計画の概要及び5.3 リスク最小化計画の一覧 「追加のリスク最小化活動」の医療従事者向資材及び患者向資材について、資材の名称を追記

変更理由：

- ① 記載整備のため追記した。
- ② 使用成績調査の調査票の全面改訂に併せて【実施計画】の記載の見直しを行い、患者登録方式および観察期間の記載に不明確な部分があったため、修正を行った。
- ③ 該当する資材の名称を具体的に記載した。

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	
持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>長期に持続静脈内投与を行うために中心静脈カテーテル (CVC) を留置された患者は、カテーテル関連血流感染 (CR-BSI) を発現するリスクがある。Maki らによるシステマティックレビューに基づいたカフ付・トンネル型 CVC の血流感染 (BSI) 発現率 (1,000 カテーテル使用日数あたり) は、1.6 (95% CI 1.5-1.7) であった¹⁾。</p> <p>一方、米国疾病対策予防センター (CDC) が実施した、トレプロスチニルとエポプロステノールのレトロスペクティブな調査では、持続静脈内投与に関連した BSI の発現率 (1,000 治療日数あたり) がそれぞれ 1.11、0.43 (罹患率比 (incidence rate ratio) [IRR]=2.57; 95%[CI]=1.81-3.64)、グラム陰性菌 BSI の発現率がそれぞれ 0.76、0.06 ([IRR]=12.77; 95%[CI]=6.55-26.80) であった²⁾。</p> <p>さらに、Kitterman らによるトレプロスチニルとエポプロステノールのプロスペクティブな調査では、持続静脈内投与に関連した BSI の発現率 (1,000 カテーテル治療日数あたり) がそれぞれ 0.36、0.12 ($p < 0.001$)、グラム陰性菌 BSI の発現率がそれぞれ 0.20、0.03 ($p < 0.001$) であった。多変量解析により年齢、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の原因等を調整後の BSI の発現率は、トレプロスチニルがエポプロステノールに対し 3.08 倍 (95%[CI]=2.05-4.62; $p < 0.001$) であり、グラム陰性菌 BSI では 6.86 倍 (95% [CI]=3.60-13.07; $p < 0.001$) であった³⁾。</p> <p>このように、トレプロスチニルの持続静脈内投与に関連した CR-BSI の発現率は、いずれも Maki らが報告したカフ付・トンネル型 CVC の BSI 発現率を下回っており、PAH 患者では感染リスクが一般に良くコントロールされていると考えられたが、エポプロステノールに比較して高く、特に、グラム陰性菌 BSI では高率であった。</p> <p>国内患者対象試験では、静脈内投与を行った 21.7% (5/23 例) に CR-BSI が認められ、全て重篤な有害事象であった。</p> <p>以上、トレプロスチニルの持続静脈内投与に関連した CR-BSI はエポプロステノールに比較して高率に認められ、また、国内患者対象試験で発現した CR-BSI は重篤であったことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>¹⁾ Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2006; 81: 1159-71.</p> <p>²⁾ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States 2003-2006. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2007; 56: 170-2.</p> <p>³⁾ Kitterman N, Poms A, Miller DP, Lombardi S, Farber HW, Barst RJ. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: insights from the REVEAL REGISTRY®. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2012; 87: 825-34.</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。 使用成績調査（重点調査項目とする。） <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により中心静脈カテーテルに関連した血流感染の発現状況を調査する。</p>
	<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」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中の注意事項及び当該事象発現時の処置について記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向資材、患者向資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>国内外臨床試験及び海外市販後の使用において、中心静脈カテーテル感染に関連する重篤な血流感染が認められていることから、持続静脈内投与においては感染に対する注意が必要であるため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</p> <p>また、トレプロスチニルの在宅自己投与療法を行う患者に適切な教育、訓練の機会を提供し、患者自身が CR-BSI のリスクを正確に理解し、適切な感染予防措置を講ずることができるようになること、ならびに医療従事者に血流感染を予防することの重要性及び予防方法について予め十分な理解を促し、本剤を安全かつ適正に使用するための情報を提供することを目的として、医療従事者向資材及び患者向資材を医療機関へ提供する。</p>
<p>持続皮下投与に関連した注入部位局所反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>持続皮下投与では、注入部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、癢痒感等）が高頻度に発現し、程度によっては、投与中止、あるいは持続静脈内投与への投与経路変更が必要となる症例が発生することが予測される。</p> <p>国内患者対象試験では、持続皮下投与が行われたエポプロステノール未使用例 13 例において、注入部位の局所反応が認められた被験者のうち、注入部位疼痛の 46.2%（6/13 例）が治験を中止し、いずれも重度であった。注入部位腫脹の 15.4%（2/13 例）が治験を中止し、中等度または重度であった。注入部位熱感の 12.5%（1/8 例）が治験を中止し、重度であった。なお、13 例中 1 例が、重度の注入部位疼痛、中等度の注入部位紅斑、注入部位腫脹、注入部位熱感、1 例が重度の注入部位疼痛により、投与経路を持続静脈内投与に変更した。</p> <p>エポプロステノールからの切替え例 18 例において、注入部位の局所反応が認められた被験者のうち、注入部位疼痛、注入部位紅斑、注入部位腫脹の各 5.6%（1/18 例）、注</p>

	<p>入部位熱感の 6.3% (1/16 例) が治験を中止した。いずれも軽度または中等度であった。なお、注入部位疼痛の 72.2% (13/18 例)、注入部位紅斑、注入部位腫脹の各 27.8% (5/18 例)、注入部位熱感の 31.3% (5/16 例) が投与経路を持続静脈内投与に変更した。</p> <p>国内患者対象試験では主に NSAIDs 内服、ステロイド (局所)、NSAIDs 外用、局所麻酔剤、クーリング/ヒーティングが行われたが、一定の処置の効果は認められなかった。</p> <p>以上、本剤の持続皮下投与では注入部位の局所反応が高頻度に発現し、投与中止あるいは持続静脈内投与への投与経路変更を必要とする場合があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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。 使用成績調査 (重点調査項目とする。) <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により注入部位局所反応の発現状況を調査する。</p>
	<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」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに持続皮下投与にあたっての注意事項及び事象発現時の処置について記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向資材、患者向資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>国内外臨床試験及び海外市販後の使用において、注入部位の局所反応 (疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、癢痒感等) が高頻度に認められているため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</p> <p>また、トレプロスチニルの在宅自己投与療法を行う患者に適切な教育、訓練の機会を提供し、患者自身が持続皮下投与に関連した注入部位の局所反応について正確に理解し、適切な対処ができるようになること、ならびに医療従事者に持続皮下投与に関連した注入部位局所反応を軽減するための適切な方策 (予防方法及び発現時の対処方法) について予め十分な理解を促し、本剤を安全かつ適正に使用するための情報を提供することを目的として、医療従事者向資材及び患者向資材を医療機関へ提供する。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トレプロスチニルは、薬理作用として血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すことから、トレプロスチニルによる出血は、組織における出血傾向の亢進によることが考えられる。また、PGI₂は、皮内、静脈内などへの投与により、局所での血流増加を引き起こすことが知られていることから、トレプロスチニルの皮下投与部位またはカテーテル留置部位では、血流増加も出血の一因と考えられる。</p> <p>出血関連の副作用は、発現部位によっては生命予後を悪化させる恐れがあり、本剤の</p>

	<p>血小板凝集抑制作用から予測される事象である。国内患者対象試験（MD070123P21 試験）において、エポプロステノールへの切替え中に 1 例の重篤な肺泡出血を伴う無気肺が発現しており、また、海外臨床試験（P01:04/05 試験）及び海外市販後においても重篤な出血関連の副作用が報告されていることから、「重要な特定されたリスク」に設定する。</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により出血関連の副作用の発現状況を調査する。</p>
	<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「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、出血関連の副作用が発現することが予測されるため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>血圧低下、失神</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トレプロスチニルは、PGI₂受容体を介して血管を拡張させるとともに血小板凝集を抑制し、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制して肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧患者で有効性を示すと考えられる。このため、血圧低下はトレプロスチニルの薬理作用が何らかの原因で全身性に発現した可能性が考えられる。失神は、発現機序は不明であるが、トレプロスチニルによる血圧低下と関連すると考えられる。</p> <p>本剤の薬理作用から、血圧低下及びそれに続く失神の発現は予測される事象で、また、国内患者対象試験（MD070123P21 試験）でエポプロステノールへの切替え中に重篤な血圧低下が 2 例認められている。また、海外市販後では、重篤な血圧低下及び失神に関連する副作用が報告されていることを踏まえ、「重要な特定されたリスク」に設定する。</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により血圧低下及び失神の発現状況を調査する。</p>

	<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「慎重投与」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の血管拡張作用により、過量投与等による過度の血圧低下、失神が発現することが予測されるため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>エポプロステノールにおいて、外国で用量設定期（投与開始時）に肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に由来する肺水腫が増悪した患者が1例報告されていることから、国内の添付文書において「用量設定期（投与開始時）に肺水腫が増悪した患者」が禁忌に設定されている。また、国内の使用成績調査の結果から0.7%（5/680例）に肺水腫が認められ、重大な副作用に「肺水腫」が記載されている。</p> <p>また、本剤の国内患者対象試験では報告はないが、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）の患者において肺水腫が増悪した症例が海外市販後で3例報告されている。本剤を含む肺血管拡張薬を肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者に投与することにより肺循環血流量が増加し、生命に危険を及ぼす可能性のある肺水腫及び肺うっ血を招く危険性が考えられることから、「重要な特定されたリスク」に設定する。</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"> ● 通常の実薬品安全性監視活動 ● 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者における副作用（肺水腫等）の発現状況を調査する。</p>
	<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」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者では、本剤の肺血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあり、肺水腫や肺うっ血が発現する危険性が予測されるため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク

血小板減少、好中球減少

重要な潜在的リスクとした理由：

血小板減少の発現機序として、血小板の産生抑制、破壊及び消費の亢進、脾臓内での血小板プール量の増加などが知られている。トレプロスチニルでは、非臨床の反復投与毒性試験において血小板減少が観察されたが、上述の血小板減少の発現機序を示唆する変化はみられなかった。また、PGI₂製剤であるエポプロステノール及び PGI₂誘導体であるベラプロストにおいても、非臨床の反復投与毒性試験において血小板減少が観察されているが、その発現機序を示唆する変化はみられていない。これらのことから、トレプロスチニルによる血小板減少は、PGI₂誘導体に共通した変化と考えられるものの、その発現機序は不明である。

好中球減少の発現機序として、骨髄における産生低下、辺縁プール（血管壁への接着）または組織への移行、炎症巣への遊走、脾臓などの末梢組織における好中球破壊が知られている。トレプロスチニルの非臨床試験では、好中球または白血球数の減少及びその発現機序に関連すると考えられる変化（骨髄における顆粒球系細胞の減少、末梢組織及び炎症反応部位における著明な好中球浸潤、脾臓における貪食細胞増加など）は認められておらず、好中球減少の発現機序は不明である。

国内患者対象試験（MD070123P22 試験）において、重篤な血小板減少及び好中球減少が1例で発現したが、海外臨床試験（P01:04/05 試験、RIV-PH-402 試験）では重篤例は認められなかった。海外市販後においては、重篤な血小板減少の報告はあるが、好中球減少については非重篤なものを含めて報告がない。

以上を踏まえ、これらの副作用については重要な潜在的リスクに設定する。

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。
使用成績調査

【選択理由】

本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により血小板減少及び好中球減少の発現状況を調査する。

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、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

国内患者対象試験において重篤な血小板減少及び好中球減少が発現しているため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。

甲状腺機能亢進症

重要な潜在的リスクとした理由：

エポプロステノールについては、甲状腺機能亢進症は臨床試験では認められていない

	<p>が、使用成績調査（安全性解析対象 680 例）において 13 件が認められ、PMDA の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」のデータベースには重篤な甲状腺機能亢進症が 13 件登録されており、甲状腺機能亢進症が重大な副作用に記載されている。</p> <p>本剤のラットまたはイヌの持続皮下あるいは持続静脈内投与による反復投与毒性試験では、血中甲状腺ホルモン濃度を測定していないが、いずれの試験においても甲状腺の変化（器官重量、剖検、病理組織学的検査）は観察されず、ヒトに本薬を投与したときに甲状腺機能亢進症が発現するリスクを示唆する所見は認められなかった。</p> <p>一方、本剤の国内患者対象試験で安全性の評価対象期間外に重篤な副作用 1 例が認められ、海外市販後で重篤な副作用が 1 例報告されている。</p> <p>以上、本剤の非臨床成績からは、甲状腺機能亢進症が発現するリスクを示唆する所見はないが、国内患者対象試験及び海外市販後で各 1 例重篤例の報告があることから、重要な潜在的リスクに設定する。</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により甲状腺機能亢進症の発現状況を調査する。</p>
	<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はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の副作用の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。</p>

重要な不足情報

小児等への投与

重要な不足情報とした理由：

海外において実施された、2歳～18歳（平均12.7歳）の小児患者を対象とした試験（RIV-PH-407）と成人患者を対象とした試験（RIV-PH-406）の安全性を比較した結果、有害事象の発現率はそれぞれ89%（8/9例）及び92%（11/12例）とほぼ同程度で、小児患者試験で認められた有害事象の多くが、成人患者対象試験でも発現していた。

小児における有害事象の発現状況は、成人と大きく異ならなかったが、国内では小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、海外においても安全性及び有効性は確立していないことから、重要な不足情報に設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後には小児等に使用される可能性があることから、全例調査方式による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、小児等での副作用の発現状況を調査する。

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、添付文書の「小児等への投与」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

海外で実施された臨床試験において、小児等における有害事象の発現状況は、成人と大きく異ならなかったが、小児等への投与に関する情報が不足しており、安全性及び有効性が確立していないため、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の小児等への適正な使用に関する理解を促す。

腎機能障害患者

重要な不足情報とした理由：

腎障害のある患者では排泄が遅延する恐れがあるが、国内患者対象試験に評価に十分な腎機能障害患者が組み込まれていなかったため情報が不足していることから、重要な不足情報に設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

使用成績調査

【選択理由】

製造販売後には腎機能障害患者に使用される可能性があることから、全例調査方式

	<p>による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、腎機能障害患者での副作用の発現状況を調査する。</p>
	<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「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の体内からの消失における腎クリアランスの寄与は小さく、本剤の薬物動態は腎機能障害による影響を受け難いと考えられるが、腎機能障害患者への投与に関する情報が不足しており、添付文書に記載する必要があると判断し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の腎機能障害患者への適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>肝機能障害患者</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>海外臨床試験において、肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者に比べて、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 127% 及び 161%、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 340% 及び 412% 増加した。また、CL/F (Apparent clearance、みかけのクリアランス) 及び V_z/F (Apparent volume of distribution during the terminal phase、消失相におけるみかけの分布容積) は、健康被験者に比べて、軽度肝機能障害患者ではいずれも約 0.4 倍、中等度肝機能障害患者ではいずれも約 0.2 倍に減少した。肝機能障害によって本剤の薬物曝露レベルが高くなると考えられた。以上、重度の肝機能障害患者における試験は行っていないが、軽度または中等度の肝機能障害を有する肺高血圧症患者では、本剤の薬物曝露レベルが高くなると考えられた。</p> <p>しかし、国内患者対象試験に評価に十分な肝機能障害患者が組み込まれていなかったため情報が不足していることから、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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後には肝機能障害患者に使用される可能性があることから、全例調査方式による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、肝機能障害患者での副作用の発現状況を調査する。</p>
	<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「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>投与開始時及び投与速度調節の際に注意する必要があるため、添付文書に記載し、通常のリスク最小化活動により医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の肝機能障害患者への適正な使用に関する理解を促す。</p>

本剤の投与経路を変更した患者	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内患者対象試験において、エポプロステノールから本剤への切替え例の皮下投与例 18 例のうち、皮下投与で中止に至った有害事象は 2 例（11.1%）であったが、注入部位の局所反応により皮下投与から静脈内投与へ投与経路を変更した症例は 18 例中 13 例（72.2%）で高頻度であった。</p> <p>製造販売後においても皮下投与から静脈内投与に投与経路を変更する症例が高頻度に発現すると予測されるが、国内患者対象試験における使用経験は限られており、本剤の投与経路を変更した患者に関する安全性情報が不足しているため、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：</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、本剤の投与経路を変更した症例の副作用の発現状況を調査する。</p>
	<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「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与経路を変更した患者に関する安全性情報が不足しているため、添付文書に記載し、製造販売後の投与経路変更に関連した副作用の発現状況に応じて、更なる注意喚起の可否を検討する。</p>
エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>1. エポプロステノール（Epo）から本剤への切替え</p> <p>国内患者対象試験（MD070123P21 試験）では、経口 PAH 治療薬がベースにある場合、上乘せ効果を確認するには投与量が少なかったとの反省から、国内患者対象試験（MD070123P22 試験）では、最新の海外添付文書を参考に増量規定の上限を撤廃し、積極的な増量が可能な試験デザインとした。その結果、短期投与及び長期投与の有効性を示すことができ、本剤の用法・用量が設定された。しかし、MD070123P22 試験では Epo から本剤への切替えを行った症例がなく、この用法・用量における Epo から本剤への切替え方法が確立していない。製造販売後において、Epo から本剤へ切替えたいとの要望が想定されるため、切替え方法について情報を収集するために、重要な不足情報に設定した。</p> <p>2. 本剤から Epo への切替え</p> <p>製造販売後において、有効性あるいは安全性の理由で、本剤から Epo への切替えが想</p>

	<p>定される。しかし、国内患者対象試験における使用経験は限られており、本剤から Epo への切替えに関する安全性情報が不足しているため、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：</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤は、限られた症例数の患者に投与される薬剤であることから、全例調査方式による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、Epo から本剤への切替え、及び本剤から Epo への切替えに関する副作用の発現状況を調査する。</p> <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はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>情報が不足しているため、現時点では添付文書に注意喚起を行わない。製造販売後の Epo から本剤への切替え、及び本剤から Epo への切替えに関する副作用の発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討する。</p>
<p>特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内患者対象試験において、特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者に投与を行った経験がないことから、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：</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後には種々の肺動脈性肺高血圧症患者に使用される可能性があることから、全例調査方式による使用成績調査により該当症例のデータが得られれば、副作用の発現状況を調査する。</p> <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「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者に関する情報が不足しているため、添付文書に記載し、製造販売後における副作用の発現状況に応じて、更なる注意喚起の可否を検討する。</p>

長期投与時の安全性（特に持続皮下投与時）	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は長期間投与することが想定されるが、肺動脈性肺高血圧症は希少疾患であり国内患者対象試験において症例数及び投与期間が限られていた。また、国内患者対象試験（MD070123P22 試験）の用法・用量での皮下投与の経験がなく、国内患者対象試験（MD070123P21 試験）で皮下投与例の中止、静脈内投与への切替えが多かったことから、長期投与時、高用量投与時の皮下投与の安全性に関する情報が不足しているため、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：</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。 使用成績調査（持続皮下投与時を重点調査項目とする。） <p>【選択理由】</p> <p>治験及び製造販売後臨床試験から継続して本剤を投与された患者を含め、全例調査方式による使用成績調査により長期投与時の副作用の発現状況を調査する。</p>
	<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はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>情報が不足しているため、現時点では添付文書に注意喚起を行わない。長期投与時における副作用の発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

12 週間投与時の有効性 (WHO 機能分類の改善率)	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 肺動脈性肺高血圧症は希少疾患であり国内臨床試験において症例数が限られていたことから、製造販売後も継続して 12 週間投与時の有効性の情報を収集するため。</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： 本剤の投与 12 週時の有効性の検討を目的とし、使用成績調査において、肺動脈性肺高血圧症の重症度の評価に一般的に用いられている WHO 機能分類を指標に有効性を評価する。</p>
長期投与時の有効性 (生存期間の測定)	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期間使用することが想定されるが、肺動脈性肺高血圧症は希少疾患であり国内臨床試験において症例数及び投与期間が限られていたことから、製造販売後も継続して長期投与時の有効性の情報を収集するため。</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： 本剤の投与が12週を超えて長期間継続されたときの有効性の検討を目的とし、使用成績調査において、本剤の長期使用時の安全性に関する評価を行うとともに、生存率を評価する。</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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告による副作用、文献・学会情報及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。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ● 持続皮下投与に関連した注入部位局所反応 ● 出血 ● 血圧低下、失神 ● 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ● 血小板減少、好中球減少 ● 甲状腺機能亢進症 ● 小児等への投与 ● 腎機能障害患者 ● 肝機能障害患者 ● 本剤の投与経路を変更した患者 ● エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え ● 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者 ● 長期投与時の安全性（特に持続皮下投与時） <p>【目的】</p> <p>使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間： 販売開始から6年9カ月間（登録期間は販売開始から6年間）</p> <p>目標症例数： 全例調査（240例）〔安全性解析対象〕</p> <p>実施方法： 本調査に協力の得られた医療機関において、<u>本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式</u>として実施する。観察期間は主要評価期として投与開始後12週間とし、その後は継続投与期として投与開始後1年ごとに最長5年まで観察する。<u>ただし、5年間の観察期間の途中で実施期間が終了した症例については、その時点で観察を打ち切ることとする。</u></p> <p>重点調査項目： 「持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染」、「持続皮下投与における安全性及び有効性」</p>

なお、安全性検討事項のうち、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者、小児等、腎機能障害患者、肝機能障害患者、本剤の投与経路を変更した患者、エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え、特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者、長期投与患者については、本調査で該当患者の情報が収集された場合これらの患者群における副作用発現状況を、また、出血、血圧低下、失神、血小板減少、好中球減少、甲状腺機能亢進症の発現状況を確認する。

【実施計画の根拠】

国内患者対象試験において、持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染の発現が認められており、また、投与中止あるいは持続静脈内投与への投与経路変更が必要とされた持続皮下投与に関連した注入部位局所反応の発現が認められている。また、国内患者対象試験においては症例数が限られており長期投与時の安全性及び有効性（特に持続皮下投与時）の情報が不足している。これらの安全性検討事項を中心に本剤の使用実態下における安全性に関する情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

本剤の対象患者数は少ないため、本調査の終了後に全症例における副作用発現状況を検討し再審査申請時に調査結果を提出する。

また、安全性定期報告時に安全性情報の包括的な検討を行う。

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染の発現頻度が国内患者対象試験と比較して大幅に増加した場合に添付文書や資材の改訂の可否を検討する。
- ・ 持続皮下投与に関連した注入部位局所反応の発現状況が国内患者対象試験と比較して大幅に変化した場合に添付文書や資材の改訂の可否を検討する。
- ・ 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可否について検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「使用成績調査」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： 添付文書及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	
医療従事者向資材 <u>(トレプロスト[®]持続静脈内投与・持続皮下投与医療従事者向け手引き)</u> 、 患者向資材 <u>(トレプロスト[®]持続皮下投与療法マニュアル及び追補版、トレプロスト[®]持続静脈内投与療法マニュアル)</u> の作成、配布	
【安全性検討事項】 <ul style="list-style-type: none"> ● 持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ● 持続皮下投与に関連した注入部位局所反応 【目的】 <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の投与を行う医療従事者に、持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染あるいは持続皮下投与に関連した注入部位局所反応のリスクを最小化するための患者教育を適切に行うために必要な資材及び情報を確実に提供する。 ● 本剤の投与を行う医療従事者に、本剤の安全性の包括的な情報、持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染及び持続皮下投与に関連した注入部位局所反応の発現状況、早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供する。 ● 持続静脈内投与で本剤を投与する患者に対して、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）、持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染の早期発見につながる自覚症状について、予め十分な理解を促す。 ● 持続皮下投与で本剤を投与する患者に対して、自己投与方法（薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等）、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応を軽減するための適切な方策（予防方法及び発現時の対処方法）について、予め十分な理解を促す。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none"> ● 新たに本剤の投与を計画している患者の存在を知った時には、医薬情報担当者が当該医療施設あるいは担当医師の本剤による治療実績を確認する。 ● 医療機関納入時に医薬情報担当者が担当医師に資材を提供の上、治療実績に応じて説明し、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さらなる措置】 <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p> <p>承認後2年間は6ヵ月ごと、その後は1年ごとに、資材の配布状況、持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染及び持続皮下投与に関連した注入部位局所反応の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策のさら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、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</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				
自発報告による副作用、文献・学会情報及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。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済(平成27年5月提出)
使用成績調査	全例調査(目標240例)	・再審査申請時 ・安全性定期報告時	実施中	承認日から8年3ヵ月以内
製造販売後臨床試験	12例	・試験終了時 ・安全性定期報告時	終了	安全性定期報告時 作成済(平成27年8月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	全例調査(目標240例)	・再審査申請時	実施中	承認日から8年3ヵ月以内
製造販売後臨床試験	12例	・試験終了時	終了	安全性定期報告時 作成済(平成27年8月提出)

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		
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	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	終了
医療従事者向資材（ <u>トレプロスト®持続静脈内投与・持続皮下投与医療従事者向け手引き</u> ）、患者向資材（ <u>トレプロスト®持続皮下投与療法マニュアル及び追補版</u> ）、 <u>トレプロスト®持続静脈内投与療法マニュアル</u> ）の作成、配布	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中

別紙 1

【用法・用量】

通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する。

患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25 ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5 ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5 ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。