

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
トレプロスト吸入液 1.74mg

に係る医薬品リスク管理計画書

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
 トレプロスト吸入液 1.74mg
 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 トレプロスト [®] 吸入液 1.74mg	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
提出年月日		令和6年9月24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】
出血	血小板減少、好中球減少	小児等への投与
血圧低下、失神	気管支痙攣	肝機能障害患者
肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者	薬剤性肺炎	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結合組織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
甲状腺機能亢進症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当せず		

↓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
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
市販直後調査(適応症:間質性肺疾患に伴う肺高血圧症)
製造販売後データベース調査(「出血」、「血圧低下、失神」)(適応症:肺動脈性肺高血圧症)
製造販売後データベース調査(「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」)(適応症:間質性肺疾患に伴う肺高血圧症)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当せず

↓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
電子添文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
市販直後調査による情報提供(適応症:間質性肺疾患に伴う肺高血圧症)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：持田製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2014年3月24日 ②2022年12月23日	薬効分類	87219
再審査期間	①8年 ② <u>肺動脈性肺高血圧症</u> <u>(6年)</u> <u>間質性肺疾患に伴う</u> <u>肺高血圧症 (10年)</u>	承認番号	①22600AMX00544000 ①22600AMX00545000 ①22600AMX00546000 ①22600AMX00547000 ②30400AMX00453000
国際誕生日	2002年5月21日		
販売名	①トレプロスト®注射液 20mg、同 50mg、同 100mg、同 200mg ②トレプロスト®吸入液 1.74mg		
有効成分	トレプロスチニル		
含量及び剤形	①1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 ②1アンプル 2.9mL 中、トレプロスチニル 1.74mg を含有する吸入液		
用法及び用量	<p>①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。</p> <p>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。</p> <p>②</p> <p><u><肺動脈性肺高血圧症></u></p> <p>通常、成人には、1 日 4 回ネブライザを用いて吸入投与する。1 回 3 吸入（トレプロスチニルとして 18µg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、1 回 3 吸入ずつ、最大 9 吸入（トレプロスチニルとして 54µg）まで漸増する。3 吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を 1 又は 2 吸入としてもよい。忍</p>		

	<p>容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。</p> <p><u><間質性肺疾患に伴う肺高血圧症></u></p> <p><u>通常、成人には、1日4回ネブライザを用いて吸入投与する。1回3吸入（トレプロスチニルとして18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入（トレプロスチニルとして72μg）まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。</u></p>
効能又は効果	<p>①</p> <p>肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）</p> <p>②</p> <p>肺動脈性肺高血圧症</p> <p><u>間質性肺疾患に伴う肺高血圧症</u></p>
承認条件	<p>②</p> <p><u>肺動脈性肺高血圧症：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u></p> <p><u>間質性肺疾患に伴う肺高血圧症：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u></p>
備考	<p>①再審査結果通知日：2023年9月6日</p> <p>②再審査期間中</p> <p><u>肺動脈性肺高血圧症：2022年12月23日に製造販売承認を取得した。（再審査期間：2022年12月23日～2028年12月22日）</u></p> <p><u>間質性肺疾患に伴う肺高血圧症：2024年9月24日に承認事項一部変更承認を取得した。（再審査期間：2024年9月24日～2034年9月23日）</u></p> <p>・本剤（トレプロスチニル）は注射液と吸入液の2剤形を有している。本医薬品リスク管理計画書において、両剤形を指す場合は「本剤」、注射液を指す場合は「注射液」、吸入液を指す場合は「吸入液」と記載した。</p> <p>・本文書は、「吸入液」に対して設定されている。</p>

変更の履歴

前回提出日：

令和6年2月14日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」に吸入液の承認事項一部変更承認に関する記載を追記
2. 「1.1 安全性検討事項」において、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした臨床試験の情報を追記
3. 「1.1 安全性検討事項 重要な潜在的リスク」において「薬剤性肺炎」を追加
4. 「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」において、適応症を明確にするための記載整備
5. 「1.1 安全性検討事項」において、「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」に追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）を追記
6. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」において、製造販売後データベース調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）を追記
7. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「4. リスク最小化計画の概要」、「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」において、「間質性肺疾患に伴う肺高血圧症」に対する市販直後調査に関する記載を追記

変更理由：

- 1-2 および 4-7. 吸入液の承認事項一部変更承認取得のため。
3. 「薬剤性肺炎」を重要な潜在的リスクに設定したため。

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	
出血	
	<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。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、本剤の血小板凝集抑制作用から予測される事象である。注射液の国内患者対象試験（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。</p> <p>吸入液の国内患者対象試験（MD711102 試験及び MD711201 試験）において、重篤な出血が発現した患者は認められていないが、<u>肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（LRX-TRIUMPH 001 試験の非盲検長期継続投与試験）において重篤な出血関連の副作用が0.5%（1/206例）認められており、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（RIN-PH-201 試験）において重篤な出血関連の副作用が1.2%（2/163例）認められ、また、RIN-PH-201 試験の非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202 試験）において、重篤な出血関連の副作用が1.2%（3/242例）認められている。</u>また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。</p> <p>以上のことから、「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。 <u>製造販売後データベース調査（適応症：肺動脈性肺高血圧症）</u> <u>製造販売後データベース調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）</u> <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での出血関連の副作用の発現状況を製造販売後データベース調査により探索的に調査する。</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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」、「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、電子添文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>
血圧低下、失神	

	<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ある。注射液の国内患者対象試験（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 例認められており、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。</p> <p>吸入液の国内患者対象試験（MD711102 試験及び MD711201 試験）において、重篤な血圧低下、失神が発現した患者は認められていないが、<u>肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（LRX-TRIUMPH 001 試験及びその非盲検長期継続投与試験）</u>において重篤な失神の副作用が 0.9%（1/115 例）及び 1.0%（2/206 例）認められており、<u>間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（RIN-PH-201 試験の非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202 試験）</u>）において、重篤な血圧低下及び失神の副作用がそれぞれ 0.8%（2/242 例）及び 0.4%（1/242 例）認められている。また海外市販後において関連する副作用が報告されている。</p> <p>以上のことを踏まえ、「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。 <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後データベース調査（適応症：肺動脈性肺高血圧症） 製造販売後データベース調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症） <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での血圧低下、失神関連の副作用の発現状況を製造販売後データベース調査により探索的に調査する。</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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」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、電子添文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</p>

	<p>(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、国内の電子添文において「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、注射液及び吸入液の国内患者対象試験（<u>MD070123P21 試験、MD070123P22 試験、MD711102 試験及び MD711201 試験</u>）及び吸入液の海外臨床試験（<u>LRX-TRIUMPH 001 試験及びその非盲検長期継続投与試験、RIN-PH-201 試験及びその非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202 試験）</u>）のいずれにおいても肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者は組み入れられていないが、<u>海外市販後</u>で肺静脈閉塞性疾患（PVOD）の患者において肺水腫が増悪した症例が 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"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」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、電子添文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>甲状腺機能亢進症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</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、注射液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、国内市販後及び海外市販後で重篤な副作用が報告されている。吸入液の国内患者対象試験（<u>MD711102 試験及び MD711201 試験</u>）及び吸入液の海外臨床試験（<u>LRX-TRIUMPH 001 試験及びその非盲検長期継続投与試験、RIN-PH-201 試験及びその非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202 試験）</u>）で重篤な副作用は認められておら</p>

	<p>ず、海外市販後でも重篤な副作用は報告されていない。</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、注射液の国内患者対象試験及び国内市販後で重篤例の報告があることから、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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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、電子添文の「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。 <p>【選択理由】</p> <p>注射液の製造販売後において重篤な副作用症例が報告されたため、電子添文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	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>注射液の国内患者対象試験（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。吸入液の国内患者対象試験（MD711102 試験及びMD711201 試験）及び海外臨床試験（LRX-TRIUMPH 001 試験及びその非盲検長期継続投与試験、RIN-PH-201 試験及びその非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202 試験））において重篤な副作用は認められなかった。本剤の海外市販後においては、重篤な血小板減少及び好中球減少が報告されている。</p> <p>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。</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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、電子添文の「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。 <p>【選択理由】</p> <p>注射液の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、電子添文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>	
気管支痙攣	

重要な潜在的リスクとした理由：

吸入液の肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内患者対象試験（MD711102試験）及び間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内患者対象試験（MD711201試験）においてそれぞれ82.4%及び55.0%、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（LRX-TRIUMPH 001試験）の吸入液群及びプラセボ群においてそれぞれ62.6%及び35.0%、LRX-TRIUMPH 001試験の非盲検長期継続投与試験において43.7%、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（RIN-PH-201試験）の吸入液群及びプラセボ群においてそれぞれ63.2%及び41.7%、RIN-PH-201試験の非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202試験）において41.7%で局所性副作用が認められている。

一方、吸入液の国内患者対象試験（MD711102試験及びMD711201試験）及び海外臨床試験（LRX-TRIUMPH 001試験及びその非盲検長期継続投与試験）において気管支痙攣の副作用は認められなかったが、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（RIN-PH-201試験）の吸入液群及びプラセボ群においてそれぞれ0.6%（1/163例）及び0.6%（1/163例）、RIN-PH-201試験の非盲検長期継続投与試験（RIN-PH-202試験）において0.4%（1/242例）認められた。また、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外臨床試験（RIN-PH-403試験）の吸入液群及び吸入液非投与群において、気管支痙攣の副作用の発現率はそれぞれ0.6%（4/666例）及び0.0%（0/667例）であった。なお、海外臨床試験（RIN-PH-201試験、RIN-PH-202試験及びRIN-PH-403試験）で気管支痙攣の副作用が認められた7例はいずれも非重篤で、重度の事象は認められなかった。また、海外市販後においては、重篤な気管支痙攣が報告されている。

以上の状況や類薬のイロプロストで気管支痙攣が注意喚起されていることも踏まえ、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

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

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「重要な基本的注意」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】

吸入液の国内患者対象試験において気管支痙攣の副作用は認められなかったが、海外臨床試験および海外市販後で気管支痙攣の副作用が報告されている。また、類薬のイロプロストで気管支痙攣が注意喚起されていることから電子添文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。

薬剤性肺炎

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： <u>海外の臨床試験および市販後（肺動脈性肺高血圧症、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者）において、因果関係は不明であるものの、薬剤性肺炎疑い^注が吸入液で23例、注射液で4例認められている（2024年5月21日現在）。</u> <u>一方、吸入液の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内患者対象試験（MD711201試験）において吸入液による薬剤性肺炎が強く疑われた症例が1例認められたため、重要な潜在的リスクに設定する。</u></p> <p><u>注）薬剤性肺炎疑いの定義：MedDRA のPT（基本語）「過敏性肺臓炎」、「肺毒性」または「肺炎」に該当する事象と定義し、「肺炎」については、重篤かつ投与中止後に回復した事象のうち、吸入液または注射液との因果関係を「関連なし」と判断された事象を除いた事象</u></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】 <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。 製造販売後データベース調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症） 【選択理由】 <u>国内における間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者の使用実態下での薬剤性肺炎の発現状況を製造販売後データベース調査により探索的に調査する。</u></p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 <u>国内外の安全性情報において、薬剤性肺炎を強く疑う症例は吸入液の間質性肺疾患に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内患者対象試験で認められた 1 例のみであることから、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の医薬品安全性監視活動により薬剤性肺炎を監視し、注意喚起の必要性を検討する。</u></p>
重要な不足情報	
小児等への投与	
	<p>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。</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】 <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たな</p>

<p>リスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意 小児等」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>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、電子添文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。</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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 of リスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意 肝機能障害患者」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、吸入液の投与回数調節の際に注意する必要があるため、電子添文に記載し、通常 of 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>

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結合組織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>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も、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結合組織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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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、電子添文の「効能又は効果に関連する注意」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結合組織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、電子添文に記載し、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>

1.2 有効性に関する検討事項

該当せず

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	
<u>市販直後調査（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）</u>	
	実施期間：承認後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
<u>製造販売後データベース調査（「出血」、「血圧低下、失神」）（適応症：肺動脈性肺高血圧症）</u>	
	【安全性検討事項】 「出血」、「血圧低下、失神」 【目的】 国内使用実態下での、本吸入液の副作用発現状況（事象、頻度等）について、探索的に確認する。 【実施計画】 データベース：検討中 調査デザイン：コホート研究 調査対象集団：肺動脈性肺高血圧症患者 曝露群：本吸入液が処方された患者 対照群：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目：検討中 【実施計画の根拠】 データベースについては、データの集積状況を確認の上、適切なデータベースを選定する。「出血」、「血圧低下、失神」に関連する事象の発現頻度を探索的に確認するため、コホート研究とする。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 検討中 【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 RMP の見直しを行う。
<u>製造販売後データベース調査（「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」）（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）</u>	
	【安全性検討事項】 <u>「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」</u> 【目的】 <u>国内使用実態下での、本吸入液処方患者における「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」の発現状況（事象、頻度等）について、探索的に確認する。</u> 【実施計画】 データベース：検討中 調査デザイン：コホート研究 調査対象集団：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

<p><u>曝露群：本吸入液が処方された患者</u></p> <p><u>対照群：検討中</u></p> <p><u>アウトカム定義に用いるデータ項目：検討中</u></p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><u>データベースについては、データの集積状況を確認の上、適切なデータベースを選定する。「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」に関連する事象の発現頻度を探索的に確認するため、コホート研究とする。</u></p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p><u>検討中</u></p> <p>【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】</p> <p><u>節目となる時期に RMP の見直しを行う。</u></p>
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当せず

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情報提供。
追加のリスク最小化活動
<u>市販直後調査による情報提供（適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症）</u>
実施期間：承認後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

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（ <u>適応症：肺動脈性肺高血圧症</u> ）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2024年1月提出）
市販直後調査（ <u>適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症</u> ）	該当せず	承認から6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
製造販売後データベース調査（「出血」、「血圧低下、失神」）（ <u>適応症：肺動脈性肺高血圧症</u> ）	検討中	検討中	検討中	検討中
製造販売後データベース調査（「出血」、「血圧低下、失神」、「薬剤性肺炎」）（ <u>適応症：間質性肺疾患に伴う肺高血圧症</u> ）	検討中	検討中	検討中	検討中

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
該当せず				

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（ <u>肺動脈性肺高血圧症</u> ）	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
市販直後調査による情報提供（ <u>間質性肺疾患に伴う肺高血圧症</u> ）	実施期間：承認後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	実施中