

**トラクリア錠 62.5mg
トラクリア小児用分散錠 32mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

ヤンセンファーマ株式会社

トラクリア錠 62.5mg/トラクリア小児用分散錠 32mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トラクリア錠 62.5mg トラクリア小児用分散錠 32mg	有効成分	ボセンタン水和物
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和7年11月21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】
<u>肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）</u>	<u>精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）</u>	<u>低体重患者（40kg 未満）</u>
<u>催奇形性</u>		<u>肝機能障害患者</u>
<u>汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少</u>		<u>原発性胆汁性肝硬変患者</u>
<u>心不全、うっ血性心不全</u>		<u>腎機能障害患者</u>
<u>肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫</u>		<u>長期投与における安全性</u>
<u>薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4））</u>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>使用実態下での全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制に対する長期投与における有効性</u>		

↓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
特定使用成績調査（長期使用）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（長期使用）

↓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
医療従事者向け資材の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2005 年 4 月 11 日 ②2015 年 8 月 24 日 ③2015 年 9 月 28 日	薬効分類	87219
再審査期間	①肺動脈性肺高血圧症：10 年 ②全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制：10 年 ③肺動脈性肺高血圧症（小児用分散錠）：6 年 1 日	承認番号	①②21700AMY00170000 ③22700AMX01006000
国際誕生日	2001 年 11 月 20 日		
販売名	①②トラクリア錠 62.5mg ③トラクリア小児用分散錠 32mg		
有効成分	ボセンタン水和物		
含量及び剤形	①②ボセンタン 62.5mg を含有する錠剤 ③ボセンタン 32mg を含有する分散錠		
用法及び用量	①②通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250mg までとする。 ③通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg		

	を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。 ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。
効能又は効果	①肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV） ②全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る） ③肺動脈性肺高血圧症
承認条件	②<全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制> ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・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	承継日：令和 2 年 7 月 1 日 ①再審査期間終了 効能追加にかかわる承認事項一部変更承認年月日：2012 年 11 月 21 日（肺動脈性肺高血圧症（以後、「PAH」と略す。）WHO 機能分類クラス II） ②効能追加にかかわる承認事項一部変更承認年月日：2015 年 8 月 24 日（全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（以後、「DU」と略す。）） ③小児用分散錠にかかわる承認年月日：2015 年 9 月 28 日 再審査結果通知日：2022 年 12 月 7 日 本文書は、DU に対して設定されている。

変更の履歴
前回提出日 令和 6 年 3 月 21 日
変更内容の概要： 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」の「肝機能障害」を「肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）」に変更し、「重要な特定されたリスクとした理由」に自己免疫性肝炎の発現状況を追記 「4.リスク最小化計画の概要：追加のリスク最小化活動」の「医療従事者向け資材の作成と提供」及び「患者向け資材の作成と提供」の「安全性検討事項」の記載を「肝機能障害」から「肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）」に変更 「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」の「特定使用成績調査（長期使用）」の「実施状況」を「終了」に変更
変更理由： - 電子添文改訂に伴い「安全性検討事項」の記載の見直しを行ったため - 該当の調査の実施が終了したため

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	
肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 過去に行われた 20 件のプラセボ対照試験^{注)}を統合的に解析したところ、2,486 患者にボセンタンが投与され、1 日投与量は 100mg から 2,000mg であった。ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した割合は、ボセンタン投与群で 11.2%、プラセボ投与群で 2.4%であった。また、基準値上限の 8 倍以上に上昇した割合は、ボセンタン投与群で 3.6%、プラセボ投与群で 0.4%であった。胆管閉塞がなく ALT 又は AST が上昇し、かつビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に上昇した割合は、ボセンタン投与群で 0.2%、プラセボ投与群で 0.3%であった。 国内製造販売後に実施された調査において収集された副作用の半数以上が肝機能障害関連事象であった。 <u>20 件のプラセボ対照試験^{注)}の 2,486 患者のうち、1 例に自己免疫性肝炎が認められた。また、その他の臨床試験および市販後において、数ヵ月から数年の潜伏期間を経て自己免疫性肝炎を発現した症例が報告された。</u> これらのことより、重要な特定されたリスクに設定した。 注) PAH 試験：5 試験、その他の PH 試験：3 試験(慢性血栓性肺高血圧症、前毛細血管性 PAH 及び脈管障害)、特発性肺線維症試験：2 試験、SSc 試験：3 試験、慢性心不全試験：6 試験及び本態性高血圧症試験：1 試験（いずれも成人を対象とした試験）
	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. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での肝機能障害の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.3 肝機能障害患者」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 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 2. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

催奇形性	
	重要な特定されたリスクとした理由： ボセンタン投与により、ラットにおいて用量依存的な催奇形性が観察されたが、ウサギでは観られなかった。認められた奇形のパターン（大動脈を起点とする動脈の変異、軟口蓋の形成不全及び頭蓋顔面奇形）は、他の ET 受容体拮抗薬の投与時及び ET 受容体ノックアウトマウスにおいて認められたパターンと類似していることから、これらの催奇形性は類似の薬物に共通してみられる作用（class effect）であると考えられた。 19th PSUR までの 12 年間で、ボセンタン投与患者での妊娠例が 201 例報告されている。うち 103 例は流産しているが、51 例が出生し、その内の 3 例に先天性異常（①卵円孔開存、②動脈管開存症と心室中隔欠損症、③唇裂/口蓋）、5 例にその他の障害を認めた。また、3 例の先天性異常とボセンタンの催奇形性との関連性は明確ではないとされた。 これらのことより、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であることから、妊娠情報を入手した場合は、妊婦、胎児及び出生児の詳細な情報をフォローし、収集するため。
	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電子添文の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「10. 相互作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であることを医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 過去に行われた 20 件のプラセボ対照試験を統合的に解析したところ、2,486 患者にボセンタンが投与され、1 日投与量は 100mg から 2000mg であった。ヘモグロビンが 10g/dL 未満に低下した患者の割合は、ボセンタン投与群で 8.0%、プラセボ投与群で 3.9%であった。 市販後に汎血球減少、白血球減少・好中球減少の重篤な副作用が集積されたことを受けて、電子添文の重大な副作用の項に貧血（ヘモグロビン減少）、血小板減少と併せて記載し、定期的な検査及び十分な観察を行うよう注意喚起している。 これらのことより、重要な特定されたリスクに設定した。

	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での各血球の減少、ヘモグロビン減少等の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	心不全、うっ血性心不全
	重要な特定されたリスクとした理由： 市販後において心不全の増悪例が報告されていることから、添付文書を改訂し、重大な副作用の項に「投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと」を記載し注意喚起している。このことより、重要な特定されたリスクに設定した。 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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での心不全関連有害事象の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。

	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電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資材の作成、配布 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験では肺静脈閉塞性疾患を有する患者は除外されており肺静脈閉塞性疾患に関連した肺水腫の症例報告はない。しかしながら、他の血管拡張薬投与による肺水腫の報告があること、肺静脈閉塞性疾患の診断は困難であり、肺静脈閉塞性疾患患者に本剤が投与された場合、肺水腫の発現が懸念されることから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、肺水腫の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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電子添文の「8. 重要な基本的注意」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4））	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。主にこれらの酵素で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることが認められている。一方で本剤は、CYP2C9、CYP3A4 の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することが認められている。また、<i>in vitro</i> 試験において本剤は CYP2C19 に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。 なお、成人 PAH の国内臨床試験で、本薬の CYP3A4 誘導作用により、ワーファリンとの併用において、ワーファリンの作用が減弱し、ワーファリンの量を調整せざるを得なかった症例があることから、薬剤相互作用を重要な特定されたリスクとして設定した。
	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、薬剤相互作用を起こす新たな薬剤が出てきていないかを把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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電子添文の「2. 禁忌」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10. 相互作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 患者向け資料の作成、配布 【選択理由】 薬剤相互作用により併用禁忌若しくは併用注意となる薬剤の情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。
重要な潜在的リスク	
精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 成人男性 PAH 患者を対象としたボセンタンの精巣機能への影響を検討した海外臨床試験（AC-052-402）において、24 例のうち 8 例にボセンタン治療の 3 ヶ月後又は 6 ヶ月後に、ベースラインから少なくとも 42% の精子濃度の減少を認め、3 例では、$15 \times 10^6/\text{mL}$ 以下（1 例は投与開始 3 ヶ月後に $7.5 \times 10^6/\text{mL}$ 以下）を示した。 これらの所見及びボセンタンを含む ET 受容体拮抗薬の非臨床試験において精巣や輸精管の委縮等の異常所見が認められていることから、ボセンタンが精子形成に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられ、重要な潜在的リスクに設定した。

	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 承認後において広く情報を収集し、患者の使用実態下での精巣障害や男性不妊症等の精子数減少に関連する有害事象の発現状況をより詳細に把握し、必要な場合、追加の安全対策を実施するため。
	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電子添文の「15.2 非臨床試験に基づく情報」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。
重要な不足情報	
低体重患者（40kg 未満）	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験における40kg未満の低体重の症例は、成人PAH40例中2例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中3例、小児PAH 6例中5例（小児用分散錠）と限られている。使用実態下において、低体重の患者に対して使用される可能性が考えられることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な不足情報として設定した。
	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から低体重の患者における副作用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電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。

肝機能障害患者	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験における肝機能障害を合併する症例は、成人PAH40例中4例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中0例、小児PAH6例中0例（小児用分散錠）と限られている。本剤投与により肝機能障害が増悪するおそれがあることから、「中等度あるいは重度の肝障害のある患者」は「禁忌」としているが、使用実態下において、肝機能障害患者に対して使用される可能性が考えられることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な不足情報として設定した。 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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から肝機能障害を合併する患者における副作用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電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.3 肝機能障害患者」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。
原発性胆汁性肝硬変患者	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の国内臨床試験における原発性胆汁性肝硬変を合併する症例は、成人PAH40例中0例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中3例と限られている。本剤投与により肝機能障害が増悪が懸念され、また、全身性強皮症の合併症として原発性胆汁性肝硬変が認められることがあり、使用実態下において、本剤が使用されることが想定されることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な不足情報として設定した。 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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から原発性胆汁性肝硬変を合併する患者における副作用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】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた段階で、検討する。
腎機能障害患者	
	重要な不足情報とした理由： 本剤の薬物動態を重度腎機能障害患者と健康成人で比較した結果、ボセンタンのAUC_{0-∞}は類似した数値を示したが、C_{max}は健康成人に比し重度腎機能障害患者で37%低かった。本剤の国内臨床試験における腎機能障害を合併する症例は、成人PAH40例中3例、全身性強皮症に伴う手指潰瘍28例中3例、小児PAH 6例中0例（小児用分散錠）と限られているが、使用実態下において、腎機能障害患者に対して使用されることが想定されることから、更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な不足情報として設定した。
	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後に収集された情報から腎機能障害を合併する患者における副作用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電子添文の「16.6. 特定の背景を有する患者」による情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験、承認後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図る。
長期投与における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は、長期使用されることが想定されるが、国内で実施した臨床試験の安全性評価期間は成人PAH、全身性強皮症に伴う手指潰瘍、小児PAHいずれも52週間であり、国内の使用実態下における長期使用時の安全性に関する情報は得られていないため、更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な不足情報として設定した。

	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。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 長期使用時の有害事象及び副作用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】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた段階で、検討する。

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制に対する長期投与における有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

本剤は、長期投与されることが想定されるが、全身性強皮症における手指潰瘍は希少疾病であり、国内で実施した臨床試験の被験者数が限られること（16 週評価時点で 22 例）により、使用実態下における本剤を投与したときの長期の有効性を確認するため。

有効性に関する調査・試験の名称：

トラクリア錠 62.5mg 特定使用成績調査（全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制・長期使用）

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 DU に対する長期投与時（2 年間、最長 3 年間）の有効性・安全性に関する情報を収集し、その評価を行う。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査より収集される有害事象症例及び外国措置情報の評価・報告及び安全対策の検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	【安全性検討事項】 「肝機能障害」、「汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少」、「心不全、うっ血性心不全」、「肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫」、「薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4）」、「精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）」、「低体重患者（40kg 未満）」、「肝機能障害患者」、「原発性胆汁性肝硬変患者」、「腎機能障害患者」、「長期投与における安全性」 【目的】 本剤の使用実態下において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。 各リスクについて、収集された情報を評価し、リスクの検討を行う。 安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因を評価する。 重点調査項目：「肝機能障害」、「血液学検査値」 【実施計画案】 調査期間：本効能承認日から再審査期間終了の1年前までの期間。 登録期間：本効能承認日から2024年5月31日まで。なお、2022年8月31日までに本剤の投与が開始された症例を本調査の登録対象とし、当該症例は速やかに登録、調査票記入を依頼する。 調査対象：本効能承認日以降に全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制を目的として本剤を投与している患者または投与を開始した患者。 ただし、PAHの治療を目的として本剤を投与された患者、または本効能承認日より前に本剤の投与を終了した患者は本調査の対象から除外する。 目標症例数：734例（安全性解析対象例数として700例） 調査方式：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2年間とし、最長で3年間とする。本剤投与開始後16週、1年（52週）、2年及び3年時点で安全性、有効性の評価を行う。

重点調査項目：重要な特定されたリスクから次の副作用を重点調査項目とする：「肝機能障害」、「血液学検査値」

【実施計画の根拠】

本剤は全身性強皮症に伴う手指潰瘍に対する国内臨床試験時に得られた日本人の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、本剤の治療対象とする手指潰瘍の原因疾患である全身性強皮症が希少疾病に分類され、患者数が限られていることから、実施可能性を考慮して以下の通り設定した。

難病情報センター特定疾患医療受給者証所持者数の平成 25 年度の強皮症（以下、SSc）、皮膚筋炎及び多発性筋炎の総件数は 49,631 人であり、毎年 2,000 人程度増加している。全身性強皮症と多発性筋炎／皮膚筋炎の患者数の比率は、概ね 6:4 であること（全身性強皮症の割合は 60%）、また、肢端に潰瘍のある患者は SSc 患者の約 20%であることから皮膚潰瘍を併発する SSc 患者は、約 5,900 人 ($49,631 \times 0.6 \times 0.2$) と推定される。

このうち本剤による治療の対象となる難治性の手指潰瘍を発症する患者の割合等を考慮し、目標症例数は全例調査方式で 6 年間で 734 例とし、安全性解析対象としては 5%の脱落を考慮して 700 例とした。

安全性解析対象 700 例については、ポアソン分布において発現率が約 0.43%の有害事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出できる例数である。本調査において、重要な特定されたリスクの中から本効能に対して国内臨床試験で発現した因果関係が否定できない重篤な肝機能異常（発現率 3.6%）に注目しており、700 例を収集すると、この発現を同じくポアソン分布において 95%の信頼度で 17 例以上検出することが可能となり、発現症例の背景情報等のある程度考察することができると考えられる。

観察期間については、国内臨床試験での 16 週及び 52 週後の結果と比較するため 16 週と 1 年（52 週）時点での安全性、有効性の評価が可能であり、PAH に対する特定使用成績調査の結果より全副作用の 93%が 1 年以内に発現していることから安全性情報の収集が可能と考えた。加えて、有効性について複数シーズンの観察が可能となる。なお、目標症例数とした 734 例の 1 年間までの安全性と有効性のデータに基づき中間解析を行い、追加の安全対策等について検討したいと考える。国内臨床試験での 52 週の継続率から、1 年（52 週）以降の調査が可能な例数は 490 例になると見込まれる。

本調査においては DU に対して本剤が使用された全ての症例(PAH の治療を目的とした症例を除く)を調査対象とするため、本剤の納入（又は処方）状況を把握し、DU に対して本剤が使用された全ての施設に対して、リスク管理計画を説明し、理解が

	得られるよう努力し、調査を実施する。 本剤の長期投与における安全性と有効性を確実に把握するため、観察期間中に転院した症例についても追跡を行い、転院先で調査を継続して実施する。また、本剤投与歴ありの症例が再度本剤を投与された場合も調査対象とする。 重点調査項目については各々次の理由により設定した。 ① 肝機能検査値 肝機能異常に関連する有害事象の発現率は、全身性強皮症に伴う手指潰瘍に対する国内臨床試験では46.4%であり、PAHに対する国内臨床試験では37.5%であった。その内、重篤な副作用は各々3.6%、2.5%であった。本剤の肝機能障害の発現機序として、胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）阻害が考えられており、国内臨床試験における発現率が高く、重篤なものもあるため。 ② 血液学検査値 市販後に汎血球減少、白血球減少・好中球減少の重篤な副作用が集積されたことを受けて、電子添文の重大な副作用の項に貧血（ヘモグロビン減少）、血小板減少と併せて記載し、定期的な検査及び十分な観察を行うよう注意喚起しているため。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ● 目標症例数のデータ固定が終わった段階で報告書を作成・提出し、さらなる安全対策と本調査の継続の可否について検討する。 ● 安全性定期報告時に安全性情報について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の基準】 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。 ● 安全性定期報告時、安全性情報について包括的な検討を行う。 ● 安全性定期報告書提出後、必要に応じて医療機関へ情報提供を行う。 ● 再審査申請時、安全性及び有効性情報について包括的な検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績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。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否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

特定使用成績調査（長期使用）	
	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、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び必要に応じての改訂対応	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 「肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）」 【資材の内容】 本剤投与で認められる有害事象や肝機能検査の頻度、国内外臨床試験の組入れ基準（手指潰瘍の定義、既往歴に関する情報を含む）等について記述する。 【目的】 手指潰瘍に対する本剤処方上の注意点について、適正使用のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・適応追加承認後に医療情報担当者（MR）が資材の提供及び説明を行う。 【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、市販直後調査結果報告時、安全性定期報告時、又は医薬品安全性監視活動からの新たな知見の発現時等に安全性検討事項の確認を行う。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合等には、資材の改訂、配布方法等の見直し、更に追加の資料作成等のリスク最小化策の検討を行う。 報告の予定時期：安全性定期報告時、若しくは速やかな対策が必要と判断された場合は直ちに行う。
患者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 「肝機能障害（自己免疫性肝炎を含む）」、「催奇形性」、「汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、ヘモグロビン減少」、「心不全、うっ血性心不全」、「薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）」 【資材の内容】 トラクリア錠 62.5mg を服用される方へ（患者用指導箋） 【目的】 本剤服薬上の留意点及び服用時の副作用、自覚症状等について、患者の理解のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・本剤の納入に際し、医療情報担当者（MR）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、市販直後調査結果報告時、安全性定期報告時、又は医薬品安全性監視活動からの新たな知見の発現時等に安全性検討事項の確認を行う。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合等には、資材の改訂、配布方法等の見直し、更に追加の資料作成等のリスク最小化策の検討を行う。 報告の予定時期：安全性定期報告時、若しくは速やかな対策が必要と判断された場合は直ちに行う。
--	--

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				
副作用自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査より収集される有害事象症例及び外国措置情報の評価・報告及び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	該当せず	DU 販売開始 から 6 ヶ月後	終了	作成済み (平成 28 年 4 月 27 日提出)
特定使用成績調査 (長期使用)	734 例/734 例	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時	終了	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時

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
特定使用成績調査 (長期使用)	734 例/734 例	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時	終了	① 安全性定期報告時 ② 目標症例数のデータ固定時 ③ 再審査申請時

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、患者向け医薬品ガイドによる情報提供及び必要に応じた改訂による注意喚起を継続実施		
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
市販直後調査結果の情報提供・ 徹底	終了報告後速やかに行う	終了
医療従事者向け資材の作成と 提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中