

再審査報告書

令和4年10月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トラクリア小児用分散錠 32 mg
有 効 成 分 名	ボセンタン水和物
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 承 用 法 ・ 用 量	通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2 mg/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120 mg、1日240 mgとする。
承 認 年 月 日	平成27年9月28日
再 審 査 期 間	6年1日
承 認 条 件	<ul style="list-style-type: none">• 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。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

また、「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。」の承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トラクリア小児用分散錠 32 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 催奇形性 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)) 	<ul style="list-style-type: none"> 精巣障害及び男性不妊症 (精子数減少) 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重患者 (40 kg 未満) 肝機能障害患者 腎機能障害患者 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での小児肺動脈性肺高血圧症に対する長期投与における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後臨床試験 特定使用成績調査 (小児肺動脈性肺高血圧症 (以下、「PAH」) 長期使用) 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後臨床試験 特定使用成績調査 (小児 PAH 長期使用) 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査、表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (小児 PAH 長期使用)	
目的	使用実態下において、本剤を使用した 15 歳未満の PAH 患者に対し、安全かつ有効に使用するための情報の検出又は確認を行う。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> 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)) <重要な潜在的リスク> <ul style="list-style-type: none"> 精巣障害及び男性不妊症 (精子数減少) <重要な不足情報> <ul style="list-style-type: none"> 低体重患者 (40 kg 未満) 肝機能障害患者 腎機能障害患者 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での小児肺動脈性肺高血圧症に対する長期投与における有効性

調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤を使用した15歳未満のPAH患者
実施期間	平成28年1月～令和3年3月
目標症例数	125例（安全性解析対象として120例）
観察期間	本剤の投与開始から52週間
実施施設数	66施設
収集症例数	209例
安全性解析対象症例数	201例
有効性解析対象症例数	152例

表4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	小児PAH患者における本剤の長期投与時の安全性及び忍容性を確認すること。
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験
対象患者	国内第Ⅲ相試験を完了し、その継続試験である長期投与試験に参加した患者のうち、本剤の製造販売承認日時時点で当該試験に参加している患者
実施期間	平成25年9月～平成28年3月 ^{*1}
用法・用量	ボセンタン1回2mg/kgを1日2回経口投与する。なお、1回120mgを超える用量は投与しないこととする。
観察期間	製造販売後臨床試験としては、製造販売承認から市販薬への切り替えまで
予定症例数	製造販売後臨床試験：3例
評価項目	安全性： ・治験薬/製造販売後臨床試験薬投与終了（中止）後30日までに発現した有害事象及び重篤な有害事象等 有効性： ・ベースライン ^{*2} から投与12週ごとのWHO機能分類の変化
投与症例数	3例 ^{*3}
安全性解析対象症例数	3例 ^{*3}
有効性解析対象症例数	3例 ^{*3}
備考	^{*1} 承認前の長期投与試験の期間を含む。平成27年9月28日より製造販売後臨床試験に移行した。 ^{*2} ベースラインは、国内第Ⅲ相試験における治験薬の初回投与前直近に行った評価と定義した。 ^{*3} 平成27年9月28日以降の製造販売後臨床試験に移行した症例数。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
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。
安全性検討事項	「肝機能障害」、「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）」
具体的な方法	本剤の納入に際し、医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成28年1月～実施中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象201例のうち15例に副作用が認められ、発現した副作用

は、貧血、赤血球増加症、肝機能異常及び頭痛 各 2 例等であった。副作用発現割合は 7.5% (15/201 例) であり、小児 PAH 患者を対象とした承認時までの国内臨床試験（国内第Ⅲ相長期投与試験）及び海外臨床試験（海外第Ⅲ相試験 2 試験）における副作用発現割合 16.7% (1/6 例) 及び 23.0% (23/100 例) より高くなかった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	201 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
肝機能障害 ^{※1}	1 (0.5%)	2 (1.0%)
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 ^{※2}	2 (1.0%)	2 (1.0%)
心不全、うっ血性心不全 ^{※3}	1 (0.5%)	0
肺静脈閉塞性疾患（PVO）に関連した肺水腫 ^{※4}	0	0
薬剤相互作用（薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9、CYP3A4）） ^{※5}	0	0
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） ^{※6}	0	0

下記において、MedDRA 標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」、高位語を「HLT」とする。

※1：薬剤に関連する肝障害—包括的検索（SMQ）と下位の SMQ に該当する PT。ただし、肝臓に関連する凝固及び出血障害（SMQ）は除く。また、PT 腹水、細菌感染腹水、胆汁性腹水、血性腹水は除く。

※2：造血障害による血球減少症（SMQ）に該当する PT。PT 用語に「貧血」を含む PT。PT 用語に「血小板減少症」又は「血小板減少性」を含む PT。

※3：MedDRA SMQ「心不全」に該当する PT。ただし、PT に「肺水腫」を含むものは除く。

※4：有害事象又は治療歴（原疾患、合併症又は既往歴）に「肺静脈閉塞性疾患」、「肺静脈狭窄」、「静脈閉塞性疾患」、「肺静脈閉塞」の PT があり、有害事象の PT 用語に「肺水腫」を含む PT。

※5：MedDRA HLT「相互作用」に該当する PT。

※6：MedDRA SMQ「生殖能障害」に該当する PT。ただし、男性又は性別不明。

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、低体重患者（40 kg 未満）、肝機能障害患者、及び腎機能障害患者はそれぞれ 194 例、10 例及び 10 例であった。体重が 40 kg 以上の患者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者はいずれも少数であり、各背景因子なしの患者との比較検討は困難であったが、低体重患者（40 kg 未満）、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における新たなリスクは認められなかった。長期投与における安全性については、本剤投与開始からの期間別の副作用発現状況に特段の傾向はなかった。

以上のことから、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 製造販売後臨床試験

国内第Ⅲ相長期投与試験から製造販売後臨床試験に移行した 3 例において、本剤承認日（平成 27 年 9 月 28 日）以降に認められた副作用は血中リン増加 1 件であった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から

予測できる重篤な副作用は5例5件、予測できない重篤な副作用は4例9件、予測できない非重篤な副作用は6例7件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上又は重篤1件以上収集された副作用は表7のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	9	16	4	9	6	7
血液およびリンパ系障害	2	2	0	0	2	2
赤血球増加症	2	2	0	0	2	2
代謝および栄養障害	2	2	1	1	1	1
代謝性アシドーシス	1	1	1	1	0	0
神経系障害	2	2	1	1	1	1
失神	1	1	1	1	0	0
心臓障害	1	1	1	1	0	0
心肺停止	1	1	1	1	0	0
血管障害	1	1	1	1	0	0
循環虚脱	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3	2	3	0	0
急性呼吸不全	1	1	1	1	0	0
低酸素症	1	1	1	1	0	0
肺うっ血	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
胃炎	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例のうち、本剤投与52週後におけるWHO機能分類の評価がある症例でのWHO機能分類の評価及びその改善率¹⁾、改善率+維持率¹⁾、及び悪化率¹⁾は表8のとおりであった。52週投与時点においても改善・維持が認められたことから、使用実態下での小児肺動脈性肺高血圧症に対する長期投与における有効性に特段の問題はないと考えた。

¹⁾ 肺高血圧症に対する本剤投与前後のWHO機能分類評価について、投与開始前と比較し1段階以上改善した症例を「改善」、変化がなかった症例を「不変」、1段階以上悪化した症例及び死亡した症例を「悪化」として、「改善」の症例の割合を「改善率」、「不変」の症例の割合を「維持率」、及び「悪化」の症例の割合を「悪化率」とした。

表 8 WHO 機能分類の評価（投与 52 週後）及び改善率

開始時	投与 52 週後の WHO 機能分類				死亡	合計	改善率	改善率 +維持率	悪化率
	Class I	Class II	Class III	Class IV					
Class I	29	-	-	-	-	29	-	100%	0%
Class II	7	41	-	-	1	49	14.3%	98.0%	2.0%
Class III	3	3	10	-	2	18	33.3%	88.9%	11.1%
Class IV	1	3	-	3	4	11	36.4%	63.6%	36.4%
合計	40	47	10	3	7	107	15.9%	93.5%	6.5%

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

また、「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。」の承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上