

再審査報告書

令和5年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トレプロスト注射液 20 mg トレプロスト注射液 50 mg トレプロスト注射液 100 mg トレプロスト注射液 200 mg
有 効 成 分 名	トレプロスチニル
申 請 者 名	持田製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 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 の 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。
承 認 年 月 日	平成 26 年 3 月 24 日
再 審 査 期 間	8 年
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。

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、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、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

トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg 及び同注射液 200 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、重要な潜在的リスクの「甲状腺機能亢進症」が削除され、重要な特定されたリスクに「甲状腺機能亢進症」が追加されている。

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"> 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 甲状腺機能亢進症 	<ul style="list-style-type: none"> 血小板減少、好中球減少 	<ul style="list-style-type: none"> 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結合組織病¹⁾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)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 12 週間投与時の有効性 (WHO 機能分類の改善率) 長期投与時の有効性 (生存期間の測定) 		

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"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向資材、患者向資材の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	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。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <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 甲状腺機能亢進症 <重要な潜在的リスク>

¹⁾ 令和 3 年 9 月に「膠原病」を「結合組織病」に記載変更した。

²⁾ 国内第 II/III 相試験から継続して実施した製造販売後臨床試験と国内第 II/III 相追加試験から継続して実施した製造販売後臨床試験。

	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板減少、好中球減少 <p><重要な不足情報></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・エボプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエボ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 ・長期投与時の安全性（特に持続皮下投与時）
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・12週間投与時の有効性（WHO機能分類の改善率） ・長期投与時の有効性（生存期間の測定）
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤の効能・効果である「肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者
実施期間	平成26年9月～令和3年6月
目標症例数	安全性解析対象として240例（静脈内投与症例数144例、皮下投与症例数96例）
観察期間	本剤の投与開始から最長5年間 ^{*1}
実施施設数	89施設
収集症例数	275例 ^{*2}
安全性解析対象症例数	275例 ^{*2}
有効性解析対象症例数	251例 ^{*2}
備考	^{*1} 調査終了時に観察期間が5年に達していない症例は、調査終了時までの期間を観察期間とした。なお、安全性解析対象症例数が目標に達したことから、令和元年7月1日以降に本剤の投与を開始された症例は登録のみ実施した。 ^{*2} 臨床試験から本剤投与を継続し製造販売後臨床試験を経て引き続き本剤を投与された症例11例を含む。

表4 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験からの継続）	
目的	肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者を対象とし、本邦における本剤持続皮下投与及び持続静脈内投与の有効性及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加している被験者のうち、本剤の製造販売承認日以降も本剤の使用継続を希望し、本剤の承認日までに本試験参加について、文書による同意が取得できた被験者
実施期間	平成26年3月（本剤の承認日）～11月 [*]
用法・用量	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における継続投与期と同一とする。
観察期間	本剤の製造販売承認日から市販薬に切り替えるまで
予定症例数	最大11例
評価項目	安全性： 有害事象、バイタルサイン、一般臨床検査 等 有効性： WHO機能分類、PAH症状 等
投与症例数	10例
安全性解析対象症例数	10例
有効性解析対象症例数	10例
備考	[*] 製造販売後臨床試験に移行した症例の最終観察日。

表5 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験からの継続）	
目的	PAH患者を対象とし、本邦における本剤持続静脈内投与の有効性及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験に参加している被験者のうち、本剤の製造販売承認日以降も本剤の使用継続を希望し、本剤の製造販売承認日までに本試験参加について、文書による同意が取得できた被験者

実施期間	平成 26 年 3 月（本剤の承認日）～10 月※
用法・用量	国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験における継続投与期と同一とする。
観察期間	本剤の製造販売承認から市販薬に切り替えるまで
予定症例数	最大 2 例
評価項目	安全性： 有害事象、バイタルサイン、一般臨床検査 等 有効性： WHO 機能分類、PAH 症状 等
投与症例数	2 例
安全性解析対象症例数	2 例
有効性解析対象症例数	2 例
備考	※ 製造販売後臨床試験に移行した症例の最終観察日。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 6 医療従事者向資材、患者向資材の作成、配布の概要

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トレプロスト®持続皮下投与療法マニュアル追補版、トレプロスト®持続皮下投与療法マニュアル追補版Ⅱ、トレプロスト®持続皮下投与療法マニュアル（TOP-8200R 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	
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。
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
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。
実施期間	平成 26 年 3 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

使用成績調査の安全性解析対象 275 例のうち 237 例に副作用が認められ、発現した副作用は、注射部位疼痛 156 例、注射部位紅斑 79 例、注射部位腫脹 56 例、下痢 51 例及び注射部位硬結 50 例等であった。副作用発現割合は 86.2%（237/275 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ／Ⅲ相追加試験の併合）における副作用発現割合 100%（38/38 例）より高くなかった。

安全性検討事項のうち、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7のとおりであった。持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染について、承認時までの臨床試験の観察期間及び比較対象となる事象を揃えて³⁾、投与開始後1年以内（国内臨床試験は投与開始後48週以内）のカテーテル感染（医療機器関連感染、血管デバイス感染、医療機器関連敗血症）の発現割合を求めたところ、使用成績調査での発現割合は20.9%（32/153例）であり、承認時までの臨床試験の発現割合21.7%（5/23例）より高くなかった。甲状腺機能亢進症については、製造販売後に重篤例2例が集積された時点で重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更すると共に、添付文書の「重大な副作用」として記載し、必要に応じて甲状腺機能検査を実施する旨も含めて注意喚起を行っている。その他の安全性検討事項についても、承認時までの臨床試験等での副作用発現状況との比較で、臨床上の懸念となる事項はなかった。

表7 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	275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		
持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ^{※1}	55（33.3% ^{※2} ）	6（3.6% ^{※2} ）
持続皮下投与に関連した注入部位局所反応 ^{※3}	15（8.8% ^{※4} ）	145（85.3% ^{※4} ）
出血 ^{※5}	19（6.9%）	11（4.0%）
血圧低下、失神 ^{※6}	7（2.5%）	2（0.7%）
肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ^{※7}	2（66.7% ^{※8} ）	1（33.3% ^{※8} ）
甲状腺機能亢進症 ^{※9}	3（1.1%）	3（1.1%）
重要な潜在的リスク		
血小板減少、好中球減少 ^{※10}	11（4.0%）	3（1.1%）

下記において、MedDRA標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA PTに「カテーテル留置部位」、「血管デバイス感染」、「医療機器関連感染」及び「医療機器関連敗血症」のいずれかの用語が含まれるPT。

※2：一度でも持続静脈内投与を行った患者（165例）を母数として有害事象発現割合を算出した。

※3：MedDRA PTに「注射部位」、「注入部位」及び「投与部位」のいずれかの用語が含まれるPT。

※4：一度でも持続皮下投与を行った患者（170例）を母数として副作用発現割合を算出した。

※5：MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」、「出血関連臨床検査用語」及び「消化管の出血」のいずれかに該当するPT。

※6：血圧低下は、MedDRA PTに「血圧低下」及び「低血圧」のいずれかの用語が含まれるPTで、失神は、MedDRA PT「失神」又は「失神寸前の状態」に該当するPT。

※7：使用成績調査票の使用目的欄又は肺動脈性肺高血圧症 臨床分類（その他）欄に、「肺静脈閉塞症」、「肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に伴う肺高血圧症」、「肺静脈閉塞症疑い」の記載がある患者。

※8：肺静脈閉塞性疾患を有する（疑い例を含む）患者（3例）を母数として副作用発現割合を算出した。

※9：MedDRA SMQ「甲状腺機能亢進症（狭域）」に該当するPT。

※10：血小板減少は、MedDRA PTに「血小板」又は「汎血球」のいずれかの用語と、「減少」又は「低下」のいずれかの用語の両方が含まれるPT。好中球減少は、MedDRA PTに「好中球」又は「汎血球」のいずれかの用語と、「減少」又は「低下」のいずれかの用語の両方が含まれるPT。

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象（国内臨床試験及び製造販売後臨床試験から本剤投与を継続している11例を除く）264例のうち、14例が小児（15歳以下）、32例が腎機能障害患者、35例が肝機能障害患者であった。小児（15歳以下）、腎機能障害患者及び肝機能障害患者において発現した副作用の種類や重篤性に特定の傾向は認められず、また、腎機能障害及び肝機能障害の重症度と副作用の発現割合に相関はみられなかった。

³⁾ 使用しているMedDRAのバージョンが、承認時までの臨床試験（15.0）と使用成績調査（24.1）で異なり、後者のバージョンではPTがより細分化されており、「持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染」として選択されるPTが異なると考えられるため。

本剤の投与経路を変更した患者に関して、264 例のうち、136 例が皮下投与（以下、「SC」）で本剤の投与を開始してその後に 30 例（30/136 例、22.1%）が静脈内投与（以下、「IV」）へ変更し、127 例が IV で本剤の投与を開始してその後に 30 例（30/127 例、23.6%）SC へ変更した。変更理由は有害事象が多かったが、いずれも投与経路変更により軽快又は回復となった。

エポプロステノールから本剤へ切り替えた症例は 130 例で、切替え理由はエポプロステノール使用時の副作用が多かった（61/130 例、46.9%）。エポプロステノールからの切替え例及び未使用例における本剤投与開始 12 週時までに発現した副作用の発現割合はそれぞれ 65.4%（85/130 例）及び 89.4%（118/132 例）であった。一方、本剤投与を中止後、エポプロステノールに切り替えた症例は 264 例のうち 26 例（9.8%）であり、主な中止理由は効果不十分（13 例）及び有害事象（11 例）であった。

特発性 PAH、遺伝性 PAH 及び結合組織病に伴う PAH 以外の PAH 患者については、264 例のうち、35 例が先天性心疾患に伴う PAH、12 例が門脈肺高血圧症に伴う PAH、9 例がその他の PAH 患者であった。これらの患者に認められた副作用の種類や重篤性に特定の傾向は認められなかった。

長期投与時⁴⁾の安全性について、長期 SC を継続できた症例は 94 例（一度でも本剤を SC にて投与された 166 例の 56.6%）であり、長期 IV を継続できた症例は 67 例（一度でも本剤を IV にて投与された 157 例の 42.7%）であった。長期 SC を継続できた症例で SC 継続投与開始から 1 年以降に副作用が発現した症例の割合は 53.2%（50/94 例）、長期 IV を継続できた症例で IV 継続投与開始から 1 年以降に副作用が発現した症例の割合は 35.8%（24/67 例）であり、それぞれ 1 年以内と以降で認められた副作用の種類や重篤性に特定の傾向は認められなかった。

以上より、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なかったことから、現時点で新たな注意喚起は不要と考えた。

4.2. 製造販売後臨床試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験から製造販売後臨床試験Ⅰに移行した 10 例において、本剤承認日（平成 26 年 3 月 24 日）以降に認められた副作用はカテーテル留置部位感染 2 例及び喀血 1 例であったが、いずれも非重篤で、本剤は継続された。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験から製造販売後臨床試験Ⅱに移行した 2 例には、本剤承認日以降に副作用は認められなかった。

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 78 例 132 件、予測できない重篤な副作用は 90 例 161 件、予測できない非重篤な副作用は 100 例 151 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 4 件以上収集された副作用は表 8 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連を強く示唆する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。

⁴⁾ 使用成績調査では、長期投与を 1 年超と定義した。

表8 「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	159	312	90	161	100	151
感染症および寄生虫症	16	21	14	18	3	3
敗血症	4	4	4	4	0	0
敗血症性ショック	5	5	5	5*	0	0
血液およびリンパ系障害	24	25	6	6	19	19
貧血	4	4	2	2	2	2
リンパ節症	16	16	0	0	16	16
代謝および栄養障害	13	13	3	3	10	10
食欲減退	10	10	2	2	8	8
神経系障害	10	12	3	3	7	9
感覚鈍麻	4	4	0	0	4	4
心臓障害	32	35	28	30	5	5
徐脈	4	4	1	1	3	3
心不全	17	17	16	16	1	1
右室不全	4	4	4	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	26	13	14	11	12
呼吸困難	8	8	3	3	5	5
胃腸障害	26	39	19	29	10	10
下痢	7	7	7	7	0	0
嘔吐	6	6	6	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	34	36	13	14	22	22
発熱	14	14	2	2	12	12
臨床検査	30	31	9	9	21	22
体重減少	6	6	0	0	6	6

MedDRA/J version 24.1

* 同一症例に同一基本語、同一重篤度の副作用が発現し、1件と計上している。

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. 使用成績調査

有効性解析対象症例のうち、使用成績調査から登録された症例は 240 例、国内臨床試験及び製造販売後臨床試験から本剤投与を継続している症例は 11 例であった。

12 週間投与時の有効性に関して、使用成績調査から登録された 240 例のうち、207 例で投与 12 週最終評価時⁵⁾の WHO 機能分類があり、投与開始時と比較した評価⁶⁾が改善の割合及び改善又は不変の割合は表 9 のとおりであった。承認時までの臨床試験（国内第 II/III 相試験）の主要評価期（投与 12 週）の「改善」の割合及び「改善又は不変」の割合はそれぞれ 11.5%（3/26 例）及び 97.5%（157/161 例）であり、本調査の投与 12 週最終評価時の結果と大きく異ならなかった。

⁵⁾ 本剤投与開始日翌日以降投与 12 週までの最後の評価（12 週前回の中止を含む）。

⁶⁾ 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低下した症例を「改善」、変化がなかった症例を「不変」、高くなった症例を「悪化」として、「改善」の症例の割合を「改善率」とした。

表 9 WHO 機能分類の評価（投与 12 週最終評価時）

開始時	投与 12 週最終評価時の WHO 機能分類				死亡	合計	改善（割合）	改善又は不変（割合）
	I 度	II 度	III 度	IV 度				
II 度	2	94	2	0	0	98	2 (2.0%)	96 (98.0%)
III 度	0	17	59	3	3	79	17 (21.5%)	76 (96.2%)
IV 度	2	3	7	18	8	30	12 (40.0%)	30 (100%)
合計	4	114	68	21	11	207	31 (15.0%)	202 (97.6%)

なお、国内臨床試験及び製造販売後臨床試験から本剤投与を継続している 11 例については、臨床試験開始時では WHO 機能分類 II 度が 6 例、III 度が 5 例で、使用成績調査開始時では I 度が 2 例、II 度が 7 例、III 度が 2 例であった。使用成績調査期間内での最終評価時の WHO 機能分類は II 度が 9 例、III 度が 2 例であり、改善 1 例、不変 7 例、悪化 3 例との評価であった。

長期投与時の有効性に関して、使用成績調査から登録された 240 例の 1 年生存率は 89.8%、2 年生存率は 84.1%、3 年生存率は 79.3%、4 年生存率は 73.3%、5 年生存率は 69.3%であった。承認時までの海外長期投与試験では、1 年生存率は 87%、2 年生存率は 78%、3 年生存率は 71%、4 年生存率は 68%であり、患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、本調査において明らかに低い結果ではないことから、承認時の結果を下回ることはないかと判断した。

以上のことから、12 週間投与時の有効性及び長期投与時の有効性について新たな対応が必要な問題点は認められなかった。

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は 2 件であり、研究報告はなかった（表 10）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告の概要

措置報告	<p>① フランス国立医薬品・医療用品安全管理機構（ANSM）の勧告により、欧州製品概要に、死亡のおそれ及び致命的な血流感染の事象が報告されていること、並びに、潮紅や嘔吐の有害事象について追記する予定との報告（平成 28 年 2 月）</p> <p>② 米国添付文書の Warnings and Precautions 項に、症候性低血圧及び出血のリスクが記載される等の改訂がされたとの報告（平成 30 年 6 月）</p>
------	--

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、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、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を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上