

電子添文改訂のお知らせ

2024年2月

東レ株式会社(製造販売業者)
東レ・メディカル株式会社(販売業者)

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、トレミキシンの「使用目的又は効果」に「既存治療が奏功しない特発性肺線維症の急性増悪の患者」を追加する承認事項一部変更承認を取得(2023年12月)いたしました。これに伴い、電子化された添付文書(以下、電子添文)を改訂いたしましたのでお知らせいたします。

なお、追加された適応については、保険適用に向け手続き中のため、現時点では保険未収載となっております。また、保険収載後も承認条件による使用制限が付されておりますので、ご承知おきの程お願い申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記改訂内容及び最新の電子添文(2024年1月改訂)をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

記

I. 改訂対象の製品:トレミキシン

II. 改訂内容:

【警告】

新たに追加された適応「既存治療が奏功しない特発性肺線維症の急性増悪の患者」(以下、本適応)に使用する際の注意喚起文を追記しました。

改訂前	改訂後 (____:改訂箇所)
1. 使用方法 本品の使用中は、患者について常に十分な観察を行うこと。 [本品の使用により、血小板減少、血圧低下、及びアレルギーがあらわれることがある]	1. 使用方法 1) 本品の使用中は、患者について常に十分な観察を行うこと。 [本品の使用により、血小板減少、血圧低下、及びアレルギーがあらわれることがある] 2) <u>本品を既存治療が奏功しない特発性肺線維症の急性増悪の治療へ用いる場合は、関連学会の定める基準を満たす施設・術者により使用すること。また、適正使用基準に基づく症例選択等を遵守して使用すること。</u>

【形状・構造及び原理等】

作用原理を追記しました。

改訂前	改訂後（___:改訂箇所）
<p>1. 組成及び構造 (以下省略)</p>	<p>1. 作用原理 本品は全血血液灌流法により血中エンドキシンを主とする病因物質を選択的に吸着除去することを目的とした血液浄化器である¹⁾。 <u>2)</u> 本品は、ポリミキシンBを固定化したポリスチレン誘導体(クロルアセトアミドメチル化ポリスチレン)繊維を充填しており、この繊維上の固定化ポリミキシンBにより血中エンドキシンを選択的に吸着除去する。</p> <p>2. 組成及び構造 (以下省略)</p>

【使用目的又は効果】

本適応を追記しました。

改訂前	改訂後（___:改訂箇所）
<p>1. 使用目的 本品は全血血液灌流法により血中エンドキシンを選択的に吸着除去することを目的とした血液浄化器である^{2),3)}。 本品は、ポリミキシンBを固定化したポリスチレン誘導体(クロルアセトアミドメチル化ポリスチレン)繊維を充填しており、この繊維上の固定化ポリミキシンBにより血中エンドキシンを選択的に吸着除去する。</p> <p>2. 適応 本品は、エンドキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者に対して治療を行い、病態の改善を図るものである。 重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。 ・体温 >38℃または<36℃ ・心拍数 >90回/分 ・呼吸数 >20回/分 または PaCO₂<4.3kPa(32torr) ・白血球数 >12000/mm³、<4000/mm³または10%以上の桿状核好中球を含む場合</p>	<p>(記載位置を【形状・構造及び原理等】に変更しました)</p> <p>1. 適応 本品は、以下の患者を対象として病態の改善を図るものである。 1)エンドキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者^{1),2),3)} 重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。 ・体温 >38℃または<36℃ ・心拍数 >90回/分 ・呼吸数 >20回/分 または PaCO₂<4.3kPa(32torr) ・白血球数 >12,000/mm³、<4,000/mm³または10%以上の桿状核好中球を含む場合 2)既存治療が奏効しない特発性肺線維症の急性増悪の患者^{注)} <u>注)条件付き承認対象</u></p>

なお、特発性肺線維症急性増悪に対する保険適用に関して、現在、手続きを進めておりますが、今回の適応追加に関し、承認条件として、関連学会の定める適正使用指針(施設基準・実施医基準)に則り使用すること、および一定数の症例が集積されるまでの間は、トレミキシンを使用する症例全例を対象として使用成績調査を実施することが求められており、保険収載後においても、特発性肺線維症急性増悪に対しては、使用成績調査実施施設でのみトレミキシンをご使用いただけることとなります。何卒ご理解の程お願い申し上げます。

【使用方法等】

本適応に使用する際の体外循環時間を記載しました。

改訂前	改訂後 (____:改訂箇所)
<p>1. 用法</p> <p>1)全血血液灌流法により抗凝固薬の投与下で使用する。</p> <p>2)体外循環時間は、本品1本につき原則として2時間とする。</p> <p>2. 使用方法 (途中省略)</p> <p>4)開始方法</p> <p style="text-align: center;">** 図2 トレミキシンの臨床施行例^{1),2)}</p> <p>(途中省略)</p> <p>(6)体外循環時間は、本品1本につき原則2時間とする。 (以下省略)</p>	<p>1. 用法</p> <p>1)全血血液灌流法により抗凝固薬の投与下で使用する。</p> <p>2)体外循環時間は、本品1本につき原則として2時間とする。</p> <p><u>ただし、本品を既存治療が奏効しない特発性肺線維症の急性増悪の治療へ用いる場合の体外循環時間は、本品1本につき原則として6時間以上、最大24時間までとする。</u></p> <p>2. 使用方法 (途中省略)</p> <p>4)開始方法</p> <p style="text-align: center;">** * 図2 トレミキシンの臨床施行例^{1),3)}</p> <p>(途中省略)</p> <p>⑥体外循環時間は、本品1本につき原則2時間とする。</p> <p><u>ただし、本品を既存治療が奏効しない特発性肺線維症の急性増悪の治療へ用いる場合の体外循環時間は、本品1本につき原則として6時間以上、最大24時間までとする。</u></p> <p>(以下省略)</p>

【使用上の注意】

本適応追加の臨床成績となっている、既存治療が奏効しない特発性肺線維症急性増悪患者を対象とし実施した先進医療B試験にて発生した、トレミキシンの因果関係が否定できなかった有害事象を追記しました。

改訂前	改訂後 (____:改訂箇所)																				
<p>4. 不具合・有害事象</p> <p>1)重大な不具合・有害事象</p> <p>①重大な有害事象</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">重大な有害事象</th> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"> 血小板減少、血圧低下、アレルギー(紅斑等の症状)、 ショック(血圧低下、呼吸困難、頻脈、体温低下、胸痛、 嘔吐、チアノーゼ等の症状)、アナフィラキシー ショック、心室性頻脈、 心室細動 </td> </tr> </table> <p>②その他の不具合・有害事象</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">その他の不具合・有害事象</th> </tr> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">不具合</td> <td> 血液浄化器入り口での圧上昇: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 血液浄化器内での凝血: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">有害事象</td> <td>低酸素血症、心悸亢進</td> </tr> </table>	重大な有害事象			血小板減少、血圧低下、アレルギー(紅斑等の症状)、 ショック(血圧低下、呼吸困難、頻脈、体温低下、胸痛、 嘔吐、チアノーゼ等の症状)、アナフィラキシー ショック、心室性頻脈、 心室細動	その他の不具合・有害事象		不具合	血液浄化器入り口での圧上昇: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 血液浄化器内での凝血: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。	有害事象	低酸素血症、心悸亢進	<p>4. 不具合・有害事象</p> <p>1)重大な不具合・有害事象</p> <p>①重大な有害事象</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">重大な有害事象</th> </tr> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%;"> 血小板減少、血圧低下、アレルギー(紅斑等の症状)、 ショック(血圧低下、呼吸困難、頻脈、体温低下、胸痛、 嘔吐、チアノーゼ等の症状)、アナフィラキシー ショック、心室性頻脈、 心室細動、<u>脳梗塞</u> </td> </tr> </table> <p>②その他の不具合・有害事象</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">その他の不具合・有害事象</th> </tr> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">不具合</td> <td> 血液浄化器入り口での圧上昇: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 血液浄化器内での凝血: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">有害事象</td> <td>低酸素血症、心悸亢進、<u>出血</u></td> </tr> </table>	重大な有害事象			血小板減少、血圧低下、アレルギー(紅斑等の症状)、 ショック(血圧低下、呼吸困難、頻脈、体温低下、胸痛、 嘔吐、チアノーゼ等の症状)、アナフィラキシー ショック、心室性頻脈、 心室細動、 <u>脳梗塞</u>	その他の不具合・有害事象		不具合	血液浄化器入り口での圧上昇: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 血液浄化器内での凝血: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。	有害事象	低酸素血症、心悸亢進、 <u>出血</u>
重大な有害事象																					
	血小板減少、血圧低下、アレルギー(紅斑等の症状)、 ショック(血圧低下、呼吸困難、頻脈、体温低下、胸痛、 嘔吐、チアノーゼ等の症状)、アナフィラキシー ショック、心室性頻脈、 心室細動																				
その他の不具合・有害事象																					
不具合	血液浄化器入り口での圧上昇: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 血液浄化器内での凝血: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。																				
有害事象	低酸素血症、心悸亢進																				
重大な有害事象																					
	血小板減少、血圧低下、アレルギー(紅斑等の症状)、 ショック(血圧低下、呼吸困難、頻脈、体温低下、胸痛、 嘔吐、チアノーゼ等の症状)、アナフィラキシー ショック、心室性頻脈、 心室細動、 <u>脳梗塞</u>																				
その他の不具合・有害事象																					
不具合	血液浄化器入り口での圧上昇: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。 血液浄化器内での凝血: 抗凝固薬の投与条件、患者の病態等に起因する。																				
有害事象	低酸素血症、心悸亢進、 <u>出血</u>																				

【臨床成績】

本適応追加の臨床成績の概要を追記しました。

改訂前	改訂後 (____:改訂箇所)
(追加)	<p>2. 2施設における特発性肺線維症急性増悪 20 症例(動脈血酸素分圧(PaO₂)/吸入気酸素濃度(FiO₂)比 300 未満)に対して、<u>トレミキシンを最大 3 本まで、流量は 60~100 mL/min、使用時間は 6 時間以上 24 時間以内で施行した際の有効性を検討した。トレミキシンの 1 本目、2 本目および 3 本目の流量(平均値±SD(mL/min))は、それぞれ 81.9±11.7、84.0±10.8、80.9±8.0 であり、使用時間(平均値±SD(h))は、それぞれ 14.3±10.0、15.1±13.4、16.1±8.6 であった(20 症例中 9 症例(45%)が 3 本目を使用)。トレミキシ施行開始後 4 週間時点および 12 週間時点の生存率(95%信頼区間)は、それぞれ 65.0%(40.3%, 81.5%)、50.0%(27.1%, 69.2%)であった。また、肺酸素化能、胸部画像所見等の改善が認められた¹⁰⁾。</u></p>

【承認条件】

本適応追加に伴い付された承認条件を記載しました。

改訂前	改訂後 (____:改訂箇所)
(新設)	<p><u>特発性肺線維症の急性増悪</u></p> <p><u>1.医療機器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>2.特発性肺線維症の急性増悪に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用基準の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。</u></p> <p><u>3.一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、その成績を定期的に医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。</u></p>

【主要文献及び文献請求先】

作用原理の記載位置修正に伴う論文引用番号の修正および、本適応追加の臨床成績の社内資料を追記しました。

改訂前	改訂後 (____:改訂箇所)
<p>1)小路久敬、三永昌弘、酒井良忠ほか:エンドキシン除去カラム (PMX)の設計と開発、およびその臨床への適用。 人工臓器 1993;22:204-211.</p> <p>2)小路久敬:医療用繊維の最近の進歩。 ポリファイル 1993;30:35-38.</p> <p>3)小玉正智、谷 徹、前川和彦ほか:重症敗血症に対する流血中エンドキシン除去療法ーポリミキシン固定化カラムによる血液灌流療法ー。 日本外科学会雑誌 1995;96:277-285.</p> <p>(以下省略)</p>	<p>1) 小路久敬:医療用繊維の最近の進歩。 ポリファイル 1993;30:35-38.</p> <p>2) 小玉正智、谷 徹、前川和彦ほか:重症敗血症に対する流血中エンドキシン除去療法ーポリミキシン固定化カラムによる血液灌流療法ー。 日本外科学会雑誌 1995;96:277-285.</p> <p>3) 小路久敬、三永昌弘、酒井良忠ほか:エンドキシン除去カラム (PMX)の設計と開発、およびその臨床への適用。 人工臓器 1993;22:204-211.</p> <p>(途中省略)</p> <p>10) 社内資料:特発性肺線維症の急性増悪に対する有効性及び安全性の検討(先進医療B試験)</p>

最新の注意事項等情報は、PMDA ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiSearch/>)に掲載され、専用アプリ(添文ナビ)を用いて、製品の包装やGS1 バーコードを読み取ることでご覧いただけます。

ご不明な点等ございましたら、ご施設の営業担当者または電子添文に記載の連絡先までお問い合わせください。

以上