

平成 11 年 7 月 8 日

審査報告書

[審査品目]: 販売名 ドルナー錠 20 μ g、プロサイリン錠 20
一般名 ベラプロストナトリウム
[申請年月日]: 平成 10 年 11 月 4 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
[申請者]: 東レ株式会社、科研製薬株式会社
[審査担当部]: 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第二部
[調査会]: 新医薬品第二調査会
[特記事項]: 希少疾病用医薬品

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部今回追加)

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善

○原発性肺高血圧症

[用法・用量] (下線部今回追加)

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善

通常、成人にはベラプロストナトリウムとして 1 日 120 μ g を 3 回に分けて食後に経口投与する。

○原発性肺高血圧症

通常、成人にはベラプロストナトリウムとして 1 日 60 μ g を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状 (副作用) を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には、投与回数を 1 日 3~4 回とし、最高用量を 1 日 180 μ g とする。

[承認条件]

可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。

平成 11 年 4 月 6 日

審査概要書（その 1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- [販 売 名]: ドルナー錠 20 μ g、プロサイリン錠 20
- [一 般 名]: ベラプロストナトリウム
- [申請年月日]: 平成 10 年 11 月 4 日（製造承認事項一部変更承認申請）
- [申 請 者]: 東レ株式会社、科研製薬株式会社
- [剤型・含量]: 1 錠中、ベラプロストナトリウム 20 μ g を含有するフィルムコーティング錠
- [効能・効果]: （下線部今回追加）
○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
○原発性肺高血圧症
- [用法・用量]: （下線部今回追加）
○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
通常、成人にはベラプロストナトリウムとして 1 日 120 μ g を 3 回に分けて食後に経口投与する。
○原発性肺高血圧症
成人にはベラプロストナトリウムとして 1 日 60 μ g を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始し、症状（副作用）を十分観察しながら漸次増量する。最高用量を 1 日 180 μ g とする。
- [特 記 事 項]: 希少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は経口投与可能なプロスタサイクリン（PGI₂）誘導体であり、既に「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」を効能・効果として 1992 年 1 月に承認されているものである。

PGI₂ は抗血小板作用と血管拡張作用を有しており、諸外国において、PGI₂ 注射剤が原発性肺高血圧症（PPH）に対して有効であるとの報告がなされていた。本邦においても発売以来、医師による臨床研究が種々の疾患を対象に行われてきた中で、PPH 及び膠原病に合併する肺高血圧症（CPH）について、本剤の急性効果あるいは慢性効果に関する検討が行われてきた。そこで、本剤の肺高血圧症に対する適応を検討するために、東レ株式会社において 1993 年 9 月より薬理試験が、1994 年 6 月より臨床試験が開始された。

なお、本剤は「PPH 及び CPH」を予定される効能・効果とする希少疾病用医薬品として東レ株式会社が 1994 年 7 月 1 日に、また科研製薬株式会社が 1996 年 4 月 1 日に指定され、1998 年 11 月 4 日に両社より製造承認事項一部変更承認申請が行われたものである。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、病態モデルに対する効果が検討された。ラットモノクロタリン (MCT) 誘発肺高血圧モデルでは、本薬の飲水経口投与により投与開始時期依存的な生存率の改善がみられた。ラット肺塞栓誘発肺高血圧モデルでは、本薬の経口投与により右室収縮期圧の上昇が抑制された。さらに、イヌトロンボキサンAゴニスト誘発肺高血圧モデルにおいて、本薬の静脈内投与により肺血管抵抗/体血管抵抗比の減少がみられた。

本薬の薬理作用としては、肺血管拡張作用（イヌ摘出血管のセロトニン収縮に対する肺動脈選択的な弛緩作用）及び抗血小板作用（凝集及び粘着抑制）がみられた。作用機序としては、血管平滑筋細胞のプロスタグランジン I_2 受容体を介して細胞内の cAMP を上昇させることで、弛緩ならびに増殖抑制作用を示す。また、血小板の受容体を介して cAMP を上昇させることで、カルシウムイオンの流入及びトロンボキサン A_2 の生成を抑制し、抗血小板作用を示すものと考えられた。

ラットにおける右室収縮期圧抑制は、MCT 誘発肺高血圧モデル（経口投与）では $100\mu\text{g/kg/日}$ 、肺塞栓誘発肺高血圧モデル（十二指腸内投与）では $30\mu\text{g/kg}$ からみられた。一方、ヒトにおける用量は $1\mu\text{g/kg/日}$ から開始し、最高で $3\mu\text{g/kg/日}$ が設定されており、臨床と薬理試験における有効用量に 10 倍以上の乖離がみられた。これに対し申請者は、*in vitro* で全血に本薬を添加した際の血小板の凝集抑制作用にはヒトとラットで約 50 倍の感度差があること、ラット投与量をヒトの 60～250 倍としても、 C_{max} が約 30～100 倍までしか上昇しないことがその一因であると述べている。

面接審査会では、MCT 誘発肺高血圧モデルの症状惹起に要する期間と本薬投与時期の妥当性について説明を求めたところ、肺動脈圧が上昇する傾向は MCT 投与 1 週後からみられ、2 週後からは明確な肺動脈圧上昇となり、3～4 週後には右心不全により死亡するという回答であった。MCT 投与 1 週後から本薬が経口投与されたものは右室収縮期圧に対する効果の試験のみであるが、 $100\mu\text{g/kg/日}$ では抑制効果がみられた。また、臨床と薬理試験における有効用量の乖離について、ラットでは C_{max} が投与量に比して上昇しないことが薬効差の一因としているが、 C_{max} を変える要因について説明を求め、本薬の胃からの排出が遅延したことが推定されるという回答を得た。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回新たに、MCT 誘発肺高血圧ラットに本薬を飲水経口投与後の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータについて検討された。その結果、本薬の血漿中未変化体濃度は飲水量に依存していると思われる日内変動がみられた。

その他参考として、初回承認時添付資料より正常ラット、イヌ及びヒトに関する薬物動態試験結果が概要に記載された。

健康人に本薬を 50, 100, 200 μ g 単回経口投与したとき、50 μ g 投与群における血漿中未変化体濃度は定量限界以下となり薬物動態パラメータの解析が困難であったが、尿中排泄量から類推すると、臨床用量（60～180 μ g/日）における本薬の血中動態は線形性を示していると考えられた。100 又は 200 μ g を単回経口投与したときの生物学的半減期は約 1 時間であった。本薬 40 μ g の放射能ラベル体水溶液を単回経口投与した場合、120 時間までに投与量に対して尿中に 36%、糞中に 49%が排泄された。これらは未変化体、 β -酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体であり、尿及び糞中の主たる代謝物は D1, D2（ β -酸化体）であった。血清を用いた *in vitro* 蛋白結合率は約 90%であり、主にアルブミンに結合する。

ラットに 0.2 mg/kg 経口投与後のバイオアベイラビリティは約 80%であった。ラットでは本薬の血漿中濃度推移に雌雄差が認められ、雌の方が AUC で 3～6 倍高かった。これは本薬の主代謝反応である β 酸化能に性差があることによると考えられた。一方イヌでは本薬の血漿中濃度推移に雌雄差は認められていない。ラットでは、本薬の放射能ラベル体経口投与後の分布は肝臓で最も高かった。投与後 24 時間で大半の放射能が体内から消失した。胎盤通過性は弱かった。ラット及びイヌの血漿中では β -酸化体等が認められ、尿糞中では β -酸化体の量が最も多かった。ラットに本薬経口投与後、雄では主に糞中へ排泄され（投与量の 84%）、雌では尿中へも排泄された（投与量の 47%）。しかしイヌでは雌雄差がなく、主として糞中へ速やかに排泄された。ラットにおける胆汁中排泄率は投与量の約 80～90%であった。

面接審査会では、ラットに経口投与時の AUC は雌雄で大きく異なり、本薬の適応である原発性肺高血圧症及び膠原病は女性に好発することから安全性について説明を求め、イヌでは薬物動態に雌雄差がなく、ヒトの臨床効果及び副作用発現率では男女差が認められないので問題は無いと思われるとの回答を了承した。

ト。臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験として第Ⅱ相試験Ⅰ試験（1994 年 6 月～1996 年 4 月）のみが、1 日用量 60 μ g 分 3 食後投与で開始、投与開始後 2～4 週間間隔で 180 μ g まで増量する漸増法を用いて実施された。評価期間は 12 週間、主要評価項目は心行動態検査改善度であった。総症例数として 40 例が集積され、その内訳は PPH22 例、CPH12 例、対象外疾患等の解析除外 6 例であった。PPH で心行動態検査改善度が評価されたのは 20 例であった。心行動態検査改善度が評価されなかった 2 症例は、副作用の発現によって臨床試験が中断された症例である。なお、投与期間が 4 週間未満（18 日）のため解析完全除外された PPH の 1 例は被験者の希望により PGI₂ 注射剤から切り替えられた症例で臨床試験期間中に死亡している。なお、主治医は PGI₂ 注射剤投与の再開を勧めたが、被験者の希望で本剤を継続中に死亡したものである。

心行動態検査改善度解析対象 20 例のうち右心カテーテル検査で評価されたものは 13 例、

心エコー検査で評価されたものは7例であった。心行動態検査改善度は可能な限り右心カテーテル検査の全肺血管抵抗変化率により判定するように規定されていたが、心エコー検査による判定基準は事前に決められていなかった。

PPHでの右心カテーテル検査評価例(13例)では、全肺血管抵抗は本剤投与により平均14.9 mmHg・L⁻¹・minから12.2 mmHg・L⁻¹・min(p=0.060、対応のあるt検定)、心拍出量は平均4.3 L/minから4.6 L/minへ(p=0.116)、肺動脈平均圧は平均51.8 mmHgから49.7 mmHgへ(p=0.440)と推移したが、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。全肺血管抵抗を変化率で解析すると1例以外は本剤投与前後で改善あるいは維持されており、平均変化率は-13.0%(p=0.034)であった。また、PPHでの心エコー検査評価例(7例)では、各パラメータは投与前後で、三尖弁収縮期圧較差が平均74.6 mmHgから62.5 mmHgへ、AcT/ET (acceleration time/ejection time)が平均33.0%から35.2%へ、左室変形度が平均0.60から0.59へ推移した。これらパラメータの推移をもとに担当医師により、個別症例ごとに患者状態を勘案した心行動態検査改善度が判定されていた。心行動態検査改善度における改善率(「中等度改善」以上)は最終観察時で45.0%(9/20)であったが、右心カテーテル検査評価例では53.8%(7/13)、心エコー検査評価例では28.6%(2/7)であった。なお、三尖弁収縮期圧較差変化率をもとに、右心カテーテル検査と同様の指標で事後的に解析すると改善率は57.1%(4/7)であった。副次的評価項目の改善率は以下の通りであった：胸部X線36.8%(7/19)、心電図4.8%(1/21)、換気機能7.7%(1/13)、動脈血ガス23.1%(3/13)、最終観察時の自覚症状及び他覚所見改善度33.3%(7/21)。

PPHの最終全般改善度における改善率は38.1%(8/21)で、悪化率は4.8%(1/21)であった。副作用は解析対象22例中11例(50.0%)で認められ、その内訳は頭痛、下痢、嘔気、食欲不振、顔のほてり、顔面潮紅等であった。「安全である」と判定された安全率は36.4%(8/22)であり、「安全でない」と判定された3症例はいずれも副作用による中止例であった。用量別副作用発現率は、60μg投与時では19.0%(4/21)、120μg投与時では25.0%(5/20)、180μg投与時では33.3%(4/12)であった。肺血管拡張療法を行う際に最も危惧されるショック、血圧低下等の副作用の発現は認められず、脈拍数、全身血圧についても変動は認められなかった。

最終全般改善度と概括安全度を総合して担当医師が判定する有用度判定では、PPHの有用率は31.8%(7/22)であった。

今回の申請効能とされなかったCPHに投与した症例の副作用は12例中7例(58.3%)に認められ、中止に至った例は2例であった。

臨床試験期間中の死亡例はPPHの1例(前述)と臨床試験対象外疾患とされた2例(ヒューストロービン症候群、肺線維症に伴う二次性肺高血圧症)であり、いずれも原疾患の進行によるものと考えられている。

臨床試験終了後に2回にわたる予後調査が実施されている。試験終了後に引き続いて本剤が継続投与された症例は16例であった。第1回予後調査時点(投与開始337日～766日)までに解析対象22例のうち6例が死亡していた。第2回予後調査時点(投与開始1042日～1458日)までに解析対象22例のうち9例が死亡していた。この時点での生存例13例のうち本剤を継続投与されていたのは7例であった。投与されていなかった6例の内訳は、PGI₂注射剤への切り替えが3例、副作用のため中止が2例、臨床試験期間中に転院のため中断しそれ

以後も投与されていない1例であった。

参考資料として、国立循環器病センターで本剤市販後の1993年以降に右心カテーテル検査でPPHと確定診断され退院した患者連続58症例を対象として、本剤投与群と既存治療群の2群に分けて観察した結果が提出されている。その結果、既存治療群では34例中26例(76.5%)が追跡観察期間中(平均43±44ヶ月)に死亡したのに対し、本剤投与群では追跡観察期間中(平均23±19ヶ月)に24例中3例(12.5%)が死亡したのみで、log-rank検定では $p<0.05$ で生存率に差が見られている。

審査センターでの審査状況

当初は効能・効果として「PPH及びCPH」が申請されたが、CPHに対する症例数が12例と少なく、かつCPHの基礎疾患が多種にわたること(MCTD5例、PSS3例、SLE2例、多発性筋炎1例、RA・CREST症候群1例)、評価されたCPH症例はPPH症例に比べると軽症例が多いと考えられたこと、CPHのうち右心カテーテルによる評価が行われたのは4例と非常に少ないこと、本剤が間質性肺炎を惹起する危険性があり、膠原病もまた間質性肺炎の基礎疾患となりうること、CPH症例に本剤を投与した長期成績に関する資料が少ないこと等の理由で、CPHに対する効能・効果は取下げられた。

PPHの重篤度と症例数の少なさを考慮すると本申請が第Ⅱ相オープン試験1試験で行われていることは理解できると判断した。しかしながら臨床試験の症例数が少ないため、個々の症例について予後調査結果も含む詳細な調査票を提出させた上で評価した。また、本臨床試験以外に得られている知見について参考資料として提出させた。臨床的有用性に関しては①短期的には血行動態・臨床症状の改善がみられること、②臨床試験後も継続投与が行われている症例が多いこと、③国内で既存療法に比して本剤投与群の方が生存率が改善しているとの報告もあることより本剤の有用性は認められると考えた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等)があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料よりみて承認して差し支えないものと判断した。

平成 11 年 5 月 31 日

調査会における審議概要

新医薬品第二調査会

1. 審議経過

調査会開催日：平成 11 年 4 月 19 日（1 回目）

平成 11 年 5 月 31 日（2 回目）

調査会の結論：

提出された資料よりみて、用法・用量を整備し、以下の条件を付した上で承認して差し支えない。

〔承認条件〕

可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。

2. 調査会報告書

今回は効能追加の申請のため、規格・安定性、毒性に関しては、新たな資料は提出されていない。

本薬の薬理効果に関しては、肺高血圧症に対する効果の根拠としている肺動脈平滑筋への効果が肺動脈に特異的なものかどうかについて説明を求めたところ、動脈平滑筋弛緩作用及び平滑筋細胞増殖抑制作用はいずれも肺動脈に対して特異的ではないが、全身に比べて肺に対して選択的な作用であることが説明され、これを了承した。

消失半減期が約 1 時間と短いにもかかわらず、用法を 1 日 3 回と設定した理由の説明を求めたところ、本効能の開発にあたっては既承認効能の主たる薬理作用の持続時間から 1 日 3 回投与としたことが説明され、また、肺血管拡張作用は濃度依存的であると考えられることから、頻回投与することによってより有効性が得られる可能性が考えられるとの見解が示された。臨床試験終了後の継続投与時には、高用量投与による副作用の発現を回避することを目的として 1 日 4 回投与されていた症例もあったが、これらの症例では安全性上の問題は報告されていない。これらの点をふまえ、増量に際しては投与回数を 1 日 3～4 回とすることが用法・用量に明記された。

臨床試験に関する成績については、対象疾患が重篤であり、また、症例数が少ないことから本薬の臨床試験が第Ⅱ相オープン試験 1 試験のみであったことはやむを得ないものと判断した。右心カテテル検査評価症例の全肺血管抵抗値は、本薬投与前後で統計学的な有意差

は認められなかったものの上昇した1例を除き他の症例は改善あるいは維持されていたこと、また、最終全般改善度での改善率からみて、本薬の PPH に対する有効性は認められると判断した。ただし、本薬による予後改善効果が明確でないことが問題とされた。本薬による長期予後改善効果に関しては参考資料が提出されているが、これは historical control であり、予後改善効果を立証するためには prospective な比較試験の実施が望まれる。しかしながら、対象疾患が重篤であること、また、年間新規発症例数が推定 20 例程度と少ないことから、実施は相当困難であることが窺われた。このようなことから、使用成績調査において長期予後に関する成績も収集するよう承認条件を付すこととした。

本剤は経口剤であり、本邦で PPH に対してすでに承認されている PGI₂ 注射剤とはその存在意義が異なるものであることをふまえ、PPH に対する本剤の位置付け、注射剤との使い分け、さらに、経口剤で効果がみられない場合の対応などについて申請者の見解を求め、使用上の注意を整備させた。

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

平成 11 年 6 月 30 日

審査概要書（その 2）

医薬品医療機器審査センター

1. 初回調査会以降の審査の概要

薬理試験に関して、以下の点について検討を行った。

肺血管拡張作用における動物種による感受性の差について説明を求めた。その結果、ヒトとラットの肺血管拡張作用における感受性の差は 7.5～75 倍と推察され、これは血小板凝集抑制作用での約 50 倍と大きく異なるものではないこと、また、ヒトはイヌに対し 5～7 倍程度感受性が高いと考えられることが説明された。

本薬のヒト肺動脈血管平滑筋細胞増殖抑制作用において用量依存性が認められないことについて説明を求めたところ、本薬の作用がほぼ飽和した用量範囲での試験であったことに起因すると考えられ、 PGI_2 及び PGI_2 誘導体は用量依存的に血管平滑筋細胞増殖抑制作用を示すこと、また、本薬はウサギ胸部大動脈平滑筋細胞及びラット大動脈平滑筋細胞において用量依存的に増殖抑制作用を示すことが説明され、これを了承した。

ラット MCT 誘発肺高血圧モデルにおいて肺動脈圧上昇抑制作用は用量依存性が明確でないこと及び右室収縮期圧上昇抑制作用は高用量のみでみられていることに関して、添付文書への記載の妥当性について検討を求めた。その結果、右室収縮期圧上昇抑制作用には用量依存性がみられていることなどから記載は妥当であること、また、肺動脈圧に関しては得られた所見が十分ではないことから削除すると説明され、これを了承した。

2. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で本薬を承認して差し支えないと判断する。

〔承認条件〕

可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。