

薬機発第 131 号

平成 16 年 4 月 27 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

医薬品医療機器総合機構理事長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]: 静注用フローラン^{*} 0.5mg、静注用フローラン 1.5mg

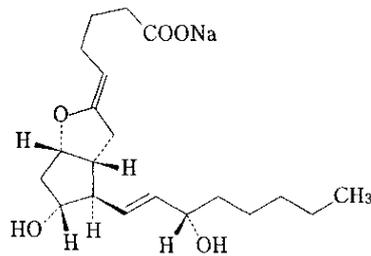
[一般名]: エポプロステノールナトリウム

[申請者]: グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日]: 平成 15 年 4 月 28 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分]: 1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式]:



分子式: $C_{20}H_{31}NaO_5$

分子量: 374.45

[化学名]: 英名: (+)-monosodium (Z)-(3aR,4R,5R,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-5-hydroxy-4-[(E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-2H-cyclopenta[b]furan-2-yl valerate

日本名: (+)-(Z)-(3aR,4R,5R,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-2H-シクロペンタ[b]フラン-2-yl-吉草酸モノナトリウム

[特記事項]: 希少疾病用医薬品 (平成 14 年 6 月 17 日指定)

[審査担当部]: 新薬審査第二部

*; 新薬承認情報提供時に誤記のため修正

審査結果

平成 16 年 4 月 27 日

- [販 売 名]: 静注用フローラン 0.5mg、静注用フローラン 1.5mg
[一 般 名]: エポプロステノールナトリウム
[申 請 者]: グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]: 平成 15 年 4 月 28 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[剤型・含量]: 1 バイアル中、エポプロステノールとして 0.5mg 又は 1.5mg を含む注射剤

[審 査 結 果]

今回提出された臨床試験結果から、膠原病に伴う肺高血圧症に対する国内臨床試験は少数例ではあるものの海外臨床試験の成績と同程度の有効性を示しており、膠原病に伴う肺高血圧症についての有効性、安全性は確認されたと判断した。また、原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症については、特定の疾患に伴う肺高血圧症それぞれに対する臨床試験を個別に実施することは困難である一方、小児関連の肺高血圧症も含めて治療に必要とされる薬剤であることから、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」において、申請用法・用量における安全性及び有効性が確認されている範囲を記載、注意喚起した上で、効能・効果を肺動脈性肺高血圧症とすることとした。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]: (下線部今回変更)

肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量]: (下線部今回追加・変更)

用量設定 (投与開始時)

本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして 1 分間当り 2ng/kg の投与速度でインフュージョンポンプにより、持続静脈内投与を開始する。患者の状態 (症状、血圧、心拍数、血行動態等) を十分観察しながら 15 分以上の間隔をおいて 1~2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅 (軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔をおいて 2ng/kg/分ずつ減量すること。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投

与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら 15 分以上の間隔において $1 \sim 2\text{ng/kg/分}$ ずつ増減する。

審査報告(1)

平成 16 年 3 月 25 日

・ 品目の概要

[販 売 名]: 静注用フローラン 0.5mg、静注用フローラン 1.5mg

[一 般 名]: エポプロステノールナトリウム

[申 請 者]: グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日]: 平成 15 年 4 月 28 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量]: 1 バイアル中、エポプロステノールとして 0.5mg 又は 1.5mg を含む注射剤

[申請時効能・効果]: (下線部今回変更)

肺動脈性肺高血圧症 (現在の効能・効果は、原発性肺高血圧症)

[申請時用法・用量]: (下線部今回追加・変更)

用量設定 (投与開始時)

本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして 1 分間当り 2ng/kg の投与速度でインフュージョンポンプにより、持続静脈内投与を開始する。患者の状態 (症状、血圧、心拍数、血行動態等) を十分観察しながら 15 分以上の間隔において 1~2ng/kg/分 ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。

最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅 (軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には 15 分以上の間隔において 2ng/kg/分 ずつ減量すること (「副作用」の項参照)。

継続投与

その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態 (症状、血圧、心拍数、血行動態等) を観察しながら 15 分以上の間隔において 1~2ng/kg/分 ずつ増減する。

[特記事項] : 希少疾病用医薬品 (平成 14 年 6 月 17 日指定)

・ 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

エポプロステノールは、英国ウェルカム研究所で発見されたプロスタグランジン I₂ で、血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有する生理活性物質である。エポプロステノールの原発性肺高血圧症 (Primary Pulmonary Hypertension, PPH) に対する臨床研究は 1980 年代から開始され、PPH に対しては 1995 年 9 月に米国において承認されたのをはじめとして、本邦においても 1999 年 1 月 25 日に承認されている。

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension, PAH) は、1998 年に新しく提唱された

WHO 分類 (Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998) で示されたカテゴリー (~ 群) 中の 群にあたり、「PPH」及び「特定の疾患に伴う肺高血圧症」に大別される。「特定の疾患に伴う肺高血圧症」の原疾患は、膠原病、先天性短絡性心疾患、門脈圧亢進症、HIV 感染症、薬物/毒物誘発性、新生児遷延性、その他に分類されている。

本薬は、本邦以外では計 22 カ国で承認されているが、英国をはじめとした 9 カ国では原発性肺高血圧症のみが効能・効果として認められている。また、米国等の 13 カ国においては、特定の疾患に伴う肺高血圧症についても認められているが、その範囲は国によって異なっている (2004 年 2 月現在、ト項参照)。

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

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

ハ . 安定性に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

ニ . 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

今回の申請に当たって、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

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

ヘ . 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

ト . 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された臨床試験結果の概略

国内第 相 1 試験、海外第 相 2 試験が評価資料として提出された。

(1) 国内第 相臨床試験 (Protocol No.476CP-01、資料ト - 1)

膠原病に伴う肺高血圧症 (PH) に対する有効性と安全性について検討するために、非盲検非対照試験として実施された。対象とする膠原病は、北米の臨床試験 (資料ト - 2) で対象とされた全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群などに加えて、国内の疫学的調査の結果を踏まえて症例の多い全身性エリテマトーデス (SLE) の単独例も含めた。選択基準のうち肺高血圧に関するものについては、他の血管拡張薬の投与にも関わらず、1) 肺動脈平均圧が 35mmHg 以上、2) 肺血管抵抗が $3\text{mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$ 以上、3) 右心房圧が 20mmHg 以下、4) 肺動脈楔入圧又は左室拡張末期圧 (左房圧) が 15mmHg 以下の項目を全て満たす中等度～重度の PH とされた。また、膠原病の治療のためにステロイド剤が投与されている場合、試験開始時のプレドニ

ゾロンの用量が 10mg/日（あるいは他ステロイド剤の同等量、SLE の場合は 20mg/日）以下でコントロールされているものとされた。過去 1 年以内に肺換気/血流スキャン又は肺血管造影を実施し血栓性の塞栓が認められていない症例のみが組み入れられ、過去 3 ヶ月以内の肺機能検査において、肺活量又は 全肺気量が予測値の 60%未満であるものは除外された。ただし、60～70%の場合でも胸部 X 線及び CT 検査において、中等度以上の間質性肺病変が認められた場合は除外とされた。

投与量は、用量設定期には 2ng/kg/分から開始し 15 分以上の間隔を置いて 1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定するとされた(担当医師の判断によるそれ以上の増量も可とされた)。継続投与期には用量設定期に決定した最適投与速度で投与を継続し、2 週以降の各調査時に投与速度を調節するとされ、投与期間は 12 週間とされた。主要評価項目は 6 分間歩行距離の投与前後の変化量とされた。

同意が得られた 18 例の患者に対してスクリーニング検査を行い、15 例がエントリー基準に適合していると判断され、いずれも本薬が投与された。除外された 3 例は、それぞれ、慢性血栓性肺高血圧症、肺動脈平均圧が 35mmHg 未満、心不全が無く肺動脈平均圧も 36.3mmHg であったため、本薬による治療がまだ必要な病状ではないと医師が判断した症例であった。12 週間の投与期間を完了したのは 12 例で、症状が改善したため 6 週後に投与を終了した症例が 1 例あった。残る 2 例は重篤な有害事象（右心不全 1 例、心不全 1 例）の発現により、それぞれ投与 2 日目及び 70 日目で中止となった。本薬が投与された全 15 例を Safety population（以下 SP）とし、安全性の評価対象とした。なお、投与 2 日目で中止となった症例は投与後の有効性データが全く得られなかったため、この症例を除いた 14 例を Full Analysis set（以下 FAS）とし、有効性の評価対象とした。

有効性の評価対象となった 14 例はすべて女性で、平均年齢は 41.6 歳（24～54 歳）であった。合併する膠原病の内訳は、SLE7 例（50%）、混合性結合組織病 5 例（36%）及び全身性強皮症 2 例（14%）の 3 疾患であった。膠原病の既往歴の平均は 116.3 ヶ月（16～288 ヶ月）であったのに対し、PH の既往歴の平均は 28.1 ヶ月（2～86 ヶ月）と短かった。NYHA の機能分類では度の症例が 8 例（57%）を占めており、6 分間歩行距離は平均 211.0m であった。

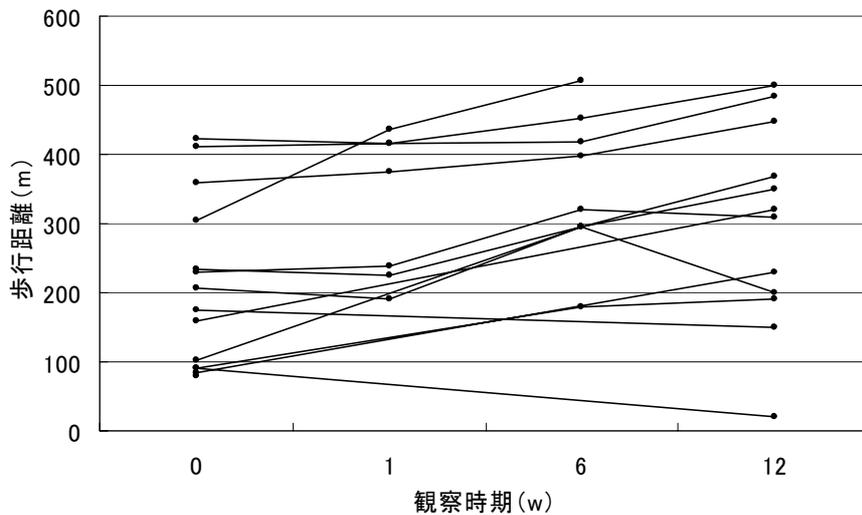
有効性評価対象 14 例の本薬投与前 1 ヶ月間に使用された膠原病及び PH に対する治療薬の種類（薬効分類）は、血管拡張薬、血小板凝集抑制薬、利尿薬、抗凝固薬、強心薬、ステロイド薬などであった。個々の薬剤としては、ベラプロスト(13 例)、プレドニゾン(12 例)、ワルファリン(11 例)などの使用が多かった。血管拡張薬は多くの種類が使用されていたが、その中には硝酸薬（4 例：2 例は 2 剤併用）、カルシウム拮抗薬（4 例）が比較的多かった。その他の治療としては、酸素吸入（11 例）が行われていた。これらの治療薬はベラプロストを除いて、試験開始後もそのまま使用された。

実際の本薬の投与速度は下表のように推移した。

本薬投与速度の推移 (ng/kg/分)

調査時期	n	平均値	SD	中央値	投与前からの変化			
					n	平均値	SD	中央値
用量設定期	15	3.0	2.3	2.5	0	-	-	-
2 週後	14	4.0	2.1	4	14	0.9	0.9	0.6
4 週後	14	4.9	2.1	4.5	14	1.7	1.4	1.8
6 週後	14	5.2	2.8	4.5	14	2.0	2.7	2.3
8 週後	14	6.0	3.6	5.3	14	2.8	3.2	3
10 週後	12	7.2	3.7	6.5	12	4.0	3.3	3.4
12 週後	12	7.7	4.3	7.05	12	4.5	4.3	4.4

主要評価項目である 6 分間歩行距離について、投与前の平均値は 211.0m (中央値 : 191.5m) であったが、投与終了時には 313.9m (中央値 : 320m) に増加し、投与前後での変化量は +92.8m (95%信頼区間 : 48.0 ~ 137.6m) であった。なお、投与 6 週後に、症状の改善により本薬投与を中止した 1 例 (症例 P) は、6 週後のデータを治療期終了時 (投与後) のデータとして集計に含めた。各症例の 6 分間歩行距離の欠損値に対し、LOCF (Last Observation Carry Forward) を用いて集計したところ、投与前の 6 分間歩行距離の平均値 211.0m (中央値 191.5m) に対し、投与終了時には 297.2m (中央値 314.5m) に増加し、投与前後での変化量は +86.2m (95%信頼区間 : 42.7 ~ 129.7m) であった。症例ごとの推移は次図 (申請者作成) に示す通りであった。



6 分間歩行距離の推移

副次的評価項目については、以下の内容が検討された。

心臓カテーテル検査は、被験者の負担を考慮して投与後 (12 週後または治療期終了時) は実施可能な症例にのみ実施された。投与前後で心臓カテーテル検査が実施された症例は 8 例あり、下表のようにいずれの指標も改善 ~ 改善傾向を示した。膠原病科で診療されていた症例 6 例では 1 例を除いて、投与後の心臓カテーテル検査は実施されなかった。

心臓カテーテル検査(投与前後のデータがある8例の集計)

観察項目	調査時期	n	平均値	SD	中央値	投与前からの変化				
						n	平均値	SD	中央値	95%信頼区間
肺動脈圧： 収縮(mmHg)	投与前	8	87.3	13.9	85.3	-	-	-	-	-
	投与後	8	76.3	20.2	68.3	8	-11	12.2	-12.0	-21.2~-0.8
肺動脈圧： 拡張(mmHg)	投与前	8	38.3	8.3	35.8	-	-	-	-	-
	投与後	8	31.8	10.9	28.2	8	-6.5	8.0	-5.2	-13.2~0.2
肺動脈圧： 平均 (mmHg)	投与前	8	54.2	9.7	51.3	-	-	-	-	-
	投与後	8	47.2	13.6	41	8	-7	8.7	-7.3	-14.3~0.3
心拍出量 (L/min)	投与前	8	3.2	1.3	2.9	-	-	-	-	-
	投与後	8	4.6	1.7	4.4	8	1.4	0.9	1.3	0.7~2.1
右心房圧： 平均 (mmHg)	投与前	8	8.4	3.8	10.5	-	-	-	-	-
	投与後	8	6.4	4.7	4.2	8	-2.04	4.2	-1.8	-5.6~1.5
肺動脈楔入圧*： 平均 (mmHg)	投与前	7	6.2	2.3	6	-	-	-	-	-
	投与後	7	6	1.8	6.7	7	-0.24	2.3	0.7	-2.3~1.9
肺血管抵抗* (mmHg・L ⁻¹ ・min)	投与前	7	18.1	10.2	14.4	-	-	-	-	-
	投与後	7	11.6	8.7	7.6	7	-6.5	3.3	-6.9	-9.5~-3.5
全肺血管抵抗 (mmHg・L ⁻¹ ・min)	投与前	8	20.2	10.4	17.9	-	-	-	-	-
	投与後	8	12.4	9.1	9.4	8	-7.8	3.7	-7.9	-10.9~-4.7

n:例数 *:肺動脈楔入圧が1例未測定であったため、肺血管抵抗も算出されなかった。

心エコー検査により推定した肺動脈収縮期圧は、投与前後で 89.5 ± 11.8 mmHg (n=13) から 77.2 ± 18.4 mmHg (n=12) に低下した。NYHA の機能分類は、投与前後で1度以上の改善が認められた症例が13例中9例(69.2%)あり、そのうち3例(23%)は2段階の改善を示した。投与前後で不変であった症例は4例(31%)あったが、投与後に悪化した症例はなかった。

ボルグ呼吸困難スコア(投与前 3.8 ± 2.2 (n=14) から投与後 3.5 ± 2.7 (n=13))に症状の悪化を示す大きな変化はみられなかった。

BNP 値は投与前後で 377.4 pg/mL から 128.5 pg/mL に減少した (-246.8 pg/mL, 95%信頼区間: $-425.1 \sim -68.6$ pg/mL)。

安全性に関しては、有害事象は15例全例に発現し計438件であった。発現した有害事象のうち、発現率30%以上の事象は、頭痛、ほてり NOS 各9例(60%)、カテーテル留置部位疼痛、関節痛 各8例(53%)、感覚減退、嘔吐 NOS 各7例(47%)、悪心、カテーテル留置部位出血、潮紅、発熱、鼻出血 各6例(40%)、動悸、倦怠感、背部痛、顎痛各5例(33%)であった。血圧低下は4件3例(20%)で報告された。

治験担当医師によって薬剤投与システム(インフュージョンポンプ、中心静脈留置カテーテルの刺入部位の異常など)に関連すると判断された事象は12例に74件報告された。発現率10%以上の事象は、カテーテル刺入部位の疼痛8例(53%)、出血6例(40%)、紅斑4例(27%)、そう痒感4例(27%)などであった。また、感染に関連する事象として、発熱(3件3例(20%))が感染によるものと判断された。カテーテル留置部位炎症は2件2例(13%)で報告された。なお、感覚減退が2例に2件報告されたが、読み替え前の事象名は、左手首あたりまでのしびれと右手のしびれであった。いずれの事象も中心静脈カテーテルとの関連があると判断された。

死亡例は2例で、死亡に至った原因は右心不全(の急性増悪)(症例D)と血栓性血小板減少性紫斑病・心不全(症例K)であった。この2例はともにNYHA機能分類がⅢ度の重症のPHであった。症例Dは、排尿便時の迷走神経反射から失神し、ショックに陥り、Pulseless electrical activity(興奮収縮解離)を誘発して死亡したものと判断され、肺塞栓症は剖検で否定された。死亡当日の収縮期血圧は100mmHgであり、血圧低下がみられていなかったことから本薬との因果関係は否定された。また、症例Kについては、本薬との因果関係は否定されなかったが、病理解剖所見の結果から膠原病に伴う肺血管の高度狭窄によるものと判断された。

重篤な有害事象は5例(7件)に発生した。死亡2例での死亡に至った事象以外では、死亡例(症例K)で発現した貧血の増悪は、PH及び膠原病との関連があると判断されたが、本薬との因果関係については否定されなかった。上部消化管出血(症例F)とスティーブンス・ジョンソン症候群(症例I)は本薬との因果関係が否定できないと判断されたが、いずれも本薬を中止することなくその後回復した。なお、意識消失(症例J)については、本薬との因果関係は否定された。

臨床検査値の平均値変化では赤血球数が投与開始時(n=15)427±60.2×10⁴/μLから投与終了時(n=13)391±56.3へと減少傾向にあり、ヘマトクリット、ヘモグロビンも同様であった。白血球数、血小板については減少が認められなかった。生化学的検査ではLDHに投与開始時(n=15)482±140.5u/Lから投与終了時(n=13)399±91.0へと減少傾向が認められた。GOT,GPTには明らかな変化は認められなかった。投与終了時にgradeⅡ以上の逸脱を示した主な検査項目は、赤血球数2例(15%)、ヘマトクリット2例(15%)、ヘモグロビン3例(23%)、GTP4例(31%)、BUN2例(15%)などであった。

(2)海外第 相試験 (Protocol No. VA1A 4001 資料ト-2)

本薬持続投与と既存療法を併用した時の運動耐容能に及ぼす効果・安全性を既存療法単独と比較評価するために、無作為割付非盲検並行群間比較試験として行われた。選択基準はト-1とほぼ同じであったが、強皮症関連(類縁)病態(全身性強皮症、限局性強皮症、重複症候群等)に伴うPHを対象としており、国内試験と異なりSLE単独症例は含まれなかった。選択基準のうちPHに関するものについてはト-1と同じであった。ステロイド療法を受けている患者は、試験参加の少なくとも1ヵ月前から一律10mg/日以下の定用量プレドニゾロン(又はこれに相当する他のステロイド剤)で治療を受けているものとされ、国内試験と異なりSLE例が存在しない為20mg/日以下という設定はされなかった。

投与量は、用量設定期には2ng/kg/分から開始し15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増量とされた点は国内試験と同じであったが、上限は数値では規定されなかった。継続投与期には投与速度を調節するとされ、投与期間は12週間であった。主要評価項目も国内試験と同様に6分間歩行距離とされた。

本試験には111例の症例が登録され、56例が既存療法に本薬を併用する群(以下、本薬群)、55例が既存療法群に無作為に割り付けられた。本薬群に割り付けられた症例は全例が最低1回本薬の投与を受けた。試験を完了した症例は本薬群で55例、既存療法群で53例であり、本薬群の1例(同意の撤回)、既存療法群の2例(同意の撤回、追跡不可能)が早期に試験を中

止した。なお、本薬群 56 例中 4 例、既存療法群 55 例中 5 例が死亡した。

組み入れられた症例のうち本薬群 5 例、既存療法群 4 例の計 9 例が基準に適合しなかった。しかし、これらの症例における逸脱内容は右心房圧>20mmHg など、重大ではないと判断され、解析から除外されなかった。

有効性の解析は、全ての症例による Intent to treat 解析対象集団を用いて実施された。安全性の解析は、全ての無作為化した症例を対象とされ、いずれも除外された症例はなかった。

対象集団は両群とも平均年齢は 50 歳代 (23-78 歳) であり、40 歳以上の症例が全体の 80% 以上(本薬群 47/56 例及び既存療法群 52/55 例、以下同様)を占めた。性別では女性の割合が本薬群で 91% (51 例)、既存療法群で 82% (45 例)と大半を占め、人種別では白人が両群とも 80% 以上 (49/56 例及び 44/55 例)であった。身長及び体重は両群とも同様であった。基礎疾患としては限局性強皮症が本薬群 38 例 (68%)、既存療法群 39 例 (71%) で最も多かった。

ベースライン時における患者背景は、NYHA の機能分類が Ⅱ度の症例が両群とも 80%前後 (42/56 例及び 45/55 例)を占め、Ⅲ度の症例は本薬群 13 例 (23%)、既存療法群 6 例 (11%) であった。約 70%の患者で血管拡張薬が使用されていた (38/56 例及び 38/55 例)。両群とも 6 分間歩行距離は 200m 以上の症例が多かった(40/56 例及び 44/55 例)。また、両群における肺高血圧症 (平均値本薬群 14.5 ヶ月、既存療法群 15.2 ヶ月)ならびに強皮症関連病態の既往歴 (平均値本薬群 85.9 ヶ月、既存療法群 94.8 ヶ月)はいずれもほぼ同じであった。

併用療法は、両群ともに 98%の症例 (55/56 例及び 54/55 例)が何らかの心血管系薬剤を使用していた。ワーファリンを投与された症例は本薬群で 48 例 (86%)、既存療法群で 37 例 (67%) あり、いずれの群においても最も多く併用された薬剤であった。次に多かった心血管系薬剤はフロセミドとジゴキシンで、本薬群で 32 例 (57%)、18 例 (32%)、既存療法群で 30 例 (55%)、19 例 (35%) にそれぞれ使用された。また、酸素吸入は本薬群で 38 例 (68%)、既存療法群で 42 例 (76%) の症例が受けており、試験期間中を通してこの割合は変わらなかった。

本薬群における本薬投与速度の推移を下表に示した。試験期間中の投与速度は 1~25ng/kg/分の範囲であった。投与開始直後の投与速度は 1~6ng/kg/分 (平均 2.2ng/kg/分)であったが、全例が試験期間中に投与速度が調節され、試験終了時には 2~25 ng/kg/分 (平均 11.2 ng/kg/分)に増加していた。

本薬投与速度 (ng/kg/分) の推移

調査時期	n	平均値	標準偏差	中央値	初期投与速度からの変化			
					n	平均値	標準偏差	中央値
初期投与速度	56	2.2	0.8	2.0	-	-	-	-
7日後	52	4.1	2.0	4.0	52	1.9	1.9	2.0
3週後	51	5.4	2.9	5.0	51	3.3	2.9	2.5
6週後	51	7.4	3.6	7.0	51	5.4	3.7	5.0
9週後	51	9.5	4.8	8.0	51	7.4	4.8	6.0
12週後	51	11.2	5.7	10.0	51	9.2	5.7	8.0

n:例数

主要評価項目である運動耐容能（6分間歩行距離）について、平均値の変化に対して血管拡張薬の使用の有無で調整した共分散分析で評価された。投与1週後、6週後及び12週後において本薬群と既存療法群との間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ $p=0.0252$ 、 $p=0.0025$ 、 $p=0.0001$ ）。

運動耐容能（6分間歩行距離：平均値の変化）

調査時期	本薬群			既存療法群			検定
	例数	ベースライン (m)	投与後 (m)	例数	ベースライン (m)	投与後 (m)	
1 週後	50	271.0	294.7	54	271.2	265.8	0.0252*
6 週後	51	265.6	299.3	52	271.9	257.9	0.0025*
12 週後	53	268.8	308.0	53	270.1	220.9	0.0001*

共分散パラメトリック解析 * : $p<0.05$

ベースラインから12週後までの肺動脈圧（収縮期/拡張期/平均）、心係数、体血圧（拡張期/平均）、肺血管抵抗、右心房圧については本薬群が既存療法群に比べて有意に改善していた（ $p<0.05$ ）。一方、体血圧（収縮期）、心拍数、動脈血酸素飽和度、肺動脈楔入圧は両群間に有意な差は認められなかった。

項目	投与群	N	調査時期	例数	平均値	標準偏差
体血圧：平均 (mmHg)	本薬群	56	ベースライン	56	92.80	12.37
			12 週後	49	84.98	12.33
	既存療法群	55	ベースライン	55	89.07	10.78
			12 週後	48	88.60	9.94
右心房圧 (mmHg)	本薬群	56	ベースライン	56	13.14	5.02
			12 週後	50	11.71	6.60
	既存療法群	55	ベースライン	55	11.13	5.49
			12 週後	47	12.24	6.25
肺動脈圧：収縮期 (mmHg)	本薬群	56	ベースライン	56	83.07	16.75
			12 週後	50	74.49	17.35
	既存療法群	55	ベースライン	55	82.87	17.07
			12 週後	48	82.52	19.76
肺動脈圧：拡張期 (mmHg)	本薬群	56	ベースライン	56	34.78	8.71
			12 週後	50	30.21	8.22
	既存療法群	55	ベースライン	55	32.25	7.75
			12 週後	48	32.40	9.01
肺動脈平均圧 (mmHg)	本薬群	56	ベースライン	56	50.88	10.58
			12 週後	50	44.97	10.54
	既存療法群	55	ベースライン	55	49.12	10.19
			12 週後	48	49.10	11.78
心係数 (L/min/m ²)	本薬群	56	ベースライン	56	1.93	0.59
			12 週後	50	2.44	0.66
	既存療法群	55	ベースライン	55	2.23	0.65
			12 週後	48	2.15	0.70
肺血管抵抗 (mmHg・L ⁻¹ ・min)	本薬群	56	ベースライン	55	14.20	7.06
			12 週後	48	9.17	4.42
	既存療法群	55	ベースライン	53	11.17	5.31
			12 週後	46	11.66	6.61
動脈血酸素飽和度 (%)	本薬群	56	ベースライン	56	92.65	6.76
			12 週後	49	92.82	8.52
	既存療法群	55	ベースライン	55	92.52	6.59
			12 週後	48	93.06	4.89

項目	投与群	N	ベースラインからの変化			変化量の差	差の標準誤差	95%信頼区間
			例数	平均値	標準誤差			
体血圧：平均 (mmHg)	本薬群	56	49	-8.26	1.689	7.634	2.261	3.201 ~ 12.07*
	既存療法群	55	48	-0.63	1.520			
右心房圧 (mmHg)	本薬群	56	50	-1.26	0.818	2.462	1.059	0.387 ~ 4.537*
	既存療法群	55	47	1.20	0.694			
肺動脈圧：収縮期 (mmHg)	本薬群	56	50	-7.42	1.516	8.101	2.219	3.751 ~ 12.45*
	既存療法群	55	48	0.68	1.654			
肺動脈圧：拡張期 (mmHg)	本薬群	56	50	-3.83	1.060	4.903	1.421	2.118 ~ 7.687*
	既存療法群	55	48	1.07	0.966			
肺動脈平均圧 (mmHg)	本薬群	56	50	-5.03	1.089	5.969	1.534	2.962 ~ 8.975*
	既存療法群	55	48	0.94	1.102			
心係数 (L/min/m ²)	本薬群	56	50	0.50	0.076	-0.603	0.108	-0.814 ~ -0.391*
	既存療法群	55	48	-0.10	0.078			
肺血管抵抗 (mmHg・L ⁻¹ ・min)	本薬群	56	47	-4.58	0.764	5.499	0.935	3.665 ~ 7.332*
	既存療法群	55	44	0.92	0.557			
動脈血酸素飽和度 (%)	本薬群	56	49	-0.33	1.087	0.017	1.243	-2.42 ~ 2.453
	既存療法群	55	48	-0.31	0.608			

N:解析対象例数 *:0 を含まない場合は有意(P<0.05)とみなした。

NYHA の機能分類については、投与 12 週後に本薬群は 51 例中 21 例 (41%) で NYHA の機能分類が 度以上改善したのに対し、既存療法群で改善した症例はなかった。なお、ベースラインからの変化 (中央値) では両群間で有意な差はみられなかった。また、投与 12 週後における両群の中央値の差 (Hodges-Lehman 推定値) は 1.0 であった (95%信頼区間; 0.0 ~ 1.0)。

ボルグ呼吸困難スコアの各調査時期におけるベースラインからの変化では、本薬群は既存療法群に比べて有意に改善し、12 週後に両群間の中央値の差 (Hodges-Lehman 推定値) が 2.5 となった (95%信頼区間; 1.5 ~ 3.5)。

ボルグ呼吸困難スコアの推移 (各調査時期)

投与群	N	調査時期	例数	平均値	標準偏差	中央値
本薬群	56	ベースライン	56	5.8	2.6	5.0
		1 週後	50	4.8	2.3	4.0
		6 週後	48	4.4	2.4	4.0
		12 週後	49	3.8	2.7	3.0
既存療法群	55	ベースライン	55	5.1	2.4	5.0
		1 週後	54	5.3	2.6	5.0
		6 週後	51	5.3	2.6	5.0
		12 週後	42	5.7	3.1	5.8

N:解析対象例数

有害事象は本薬群、既存療法群のいずれにおいても、全ての症例において最低 1 回発現した。既存療法群より本薬群に多く発現した (差が 10% 以上) 有害事象の本薬群での発現率は、顎痛 42/56 例 (75%)、頭痛 26/56 例 (46%)、疼痛 18/56 例 (32%)、下痢 28/56 例 (50%)、注射部位

反応 8/56 例 (14%)、潮紅 13/56 例 (23%)、低血圧 7/56 例 (13%)、嘔吐 7/56 例 (13%)、発疹 14/56 例 (25%) であり、既存治療群においてはいずれの事象も 3 例以下の発現であった。また、食欲不振 (本薬群 37/56 例(66%)、及び既存療法群 26/55 例(47%))、関節痛 (43/56 例(77%)、及び 36/55 例(65%))、皮膚潰瘍 (22/56 例(39%)、及び 13/55 例(24%)) は両群ともに頻度が高かった。

失神は既存療法群に多く発現 (本薬群 4 例 (7%)、既存療法群 11 例 (20%)) し、腹水、チアノーゼなども同様であった。

感染は両群ともに発現し (本薬群 10 例 (18%) [上気道感染 7 例、感冒 1 例、ウイルス性疾患 1 例、手指感染・上気道感染 1 例]、既存療法群 5 例 (9%) [上気道感染 3 例、右中指感染 1 例、感冒 1 例])、差が 10% 以下であった。

死亡例は本薬群で 4 例、既存療法群で 5 例であった。本薬群における死亡に至った有害事象は右心不全、心筋梗塞、突然死 (心室細動)、敗血症であった。既存療法群における死亡に至った有害事象は呼吸不全、呼吸停止、右心不全、肺水腫及び不整脈であった。本薬群で死亡した全例が試験担当医師によって本薬との因果関係はないと判定された。

重篤な有害事象は本薬群で 35 例 (63%)、既存療法群で 36 例 (65%) 発現した。既存療法群より本薬群に多く (差が 10% 以上) 発現した重篤な有害事象は、膠原病 (sclerodactyly 手指強皮症) (14%、8/56 例及び 4%、2/55 例) と頻脈 (13%、7/56 例及び 2%、1/55 例) であった。また、本薬群より既存療法群に多く発現した (差が 10% 以上) 重篤な有害事象は呼吸困難と無力症であった。

感染症関連では、敗血症が本薬群 2 例 (4%)、既存治療群 1 例 (2%)、発熱がそれぞれ 0 例 (0%)、2 例 (4%)、肺炎がそれぞれ 3 例 (5%)、0 例 (0%) であった。

本薬群において、本薬投与に制限 (減量又は一時的な投与中止) が必要となる有害事象が 16 例 (29%) で発現した。これらの有害事象のほとんどは重篤ではなかった。発現率が高かった事象は、悪心 (5 例、9%)、嘔吐 (4 例、7%)、低血圧 (3 例、5%)、敗血症 (3 例、5%)、頭痛 (2 例、4%)、腹痛 (2 例、4%)、呼吸障害 (2 例、4%) であった。

本薬群における薬剤投与システムに関連する可能性のある事象は 19 例 (34%) に発現した。発現率が高かった事象は注入部位の反応 (8 例、14%)、注入部の痛み (5 例、9%)、蜂巣炎 (2 例、4%)、注入部の出血 (2 例、4%)、敗血症 (2 例、4%) であった。重篤な事象は 3 例 (5%) で発現した (蜂巣炎、注入部の出血、敗血症：各 1 例)。また、これとは別にインフュージョンポンプのトラブルなどの薬剤投与システムの機能不全が 11 例 (20%) で報告された。

臨床検査値の変動については、ヘモグロビンは、本薬群 (ベースライン 13.7 ± 1.66 g/dL、12 週後 12.4 ± 1.63 、それぞれ平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は既存療法群 (13.5 ± 2.04 、 13.5 ± 2.17 g/dL) に比べて減少する傾向が認められた。同様に本薬群では白血球数低下 (7.9 ± 2.24 、 7.0 ± 2.29 / μ L) も観察されたが、既存療法群では認められなかった。血小板数の変動は両群で特に差は見られず (本薬群 219.9 ± 76.99 、 228.9 ± 94.72 $\times 10^3$ / μ L、既存療法群 207.0 ± 66.72 、 199.3 ± 63.62 $\times 10^3$ / μ L)、正常から高値又は低値にシフトした症例は 9% 未満であった。

生化学的検査データの平均値の比較で ALT (GPT) については本薬群でのみベースライン 28.9 ± 15.19 U/L、12 週後 46.0 ± 94.91 と上昇傾向を認めたが、これは症例番号 R (6 歳白人

女性)が、虚血性肝炎により 12 週後に 599U/L に増加したことが影響していると考えられた。

検査値が基準範囲外及び閾値 (臨床上有意な範囲) 外であった症例はいずれの項目でも、少数であった (既存療法群で 15% 以下、本薬群で 9% 以下)。

(3) 海外第 相継続投与試験 (Protocol No. VA1A4002 資料ト - 3)

VA1A4001 試験を終了した強皮症関連病態 PH 患者における本薬持続投与療法の長期安全性と生存に対する追加情報を入手するために実施された。

前試験 (VA1A4001 試験) に参加した症例のうち 99 例が本継続投与試験のエントリー基準に適合し、うち 97 例が登録された。前試験で本薬群の 51 例が本試験の適格者となり、全例が本試験に登録されて投与を継続した。前試験で既存療法群の 48 例が本試験の適格者となり、うち 46 例が登録した。安全性の解析は、本試験に登録された全 97 例を対象とした。

本試験は全 97 例の投与中止をもって終了した。試験期間中に 44 例 (45%) が死亡したが、うち 42 例が死亡時に本薬の投与を受けていた。他の中止症例の内訳は試験依頼者による中止 (米国で強皮症関連病態 PH を適応として承認されたため本試験を中止) が 29 例 (30%) と多く、ついで市販薬 (フローラン®) の投与が 18 例 (19%) であった。

患者の平均年齢は 54.8 歳で、90% (87 例) が女性であった。白人が 86% (83 例)、ベースラインの NYHA の機能分類が I の患者が 79% (77 例)、限局性強皮症の患者が 71% (69 例) であり、肺高血圧症及び強皮症関連病態の既往歴の中央値は、それぞれ 8.0 ヶ月と 57.0 ヶ月であった。

本試験では有効性についての評価は行わなかった。

本試験開始時の投与速度 (中央値) は、前試験において既存療法群の症例が 2.0ng/kg/分、本薬群の症例が 10.0ng/kg/分であったが、全ての症例が試験中に投与速度の調節を必要とした。投与速度は経時的に増加し、試験中に投与された本薬の用量は 1 ~ 210ng/kg/分の範囲であった。症例の中には増量が繰り返された結果、非常に高用量が投与された例もあったが、多くの症例は 20 ~ 30ng/kg/分で用量が頭打ちになる傾向がみられた。

本薬の投与速度 (ng/kg/分) の推移

調査時期	前試験で既存療法群				前試験で本薬群			
	例数	平均	標準偏差	中央値	例数	平均	標準偏差	中央値
初期速度 (0 週後)	46	2.1	1.0	2.0	51	11.4	5.7	10.0
12 週後	39	12.1	7.0	11.0	44	17.6	10.7	15.0
52 週後	32	29.8	23.5	24.0	32	27.7	18.6	23.0
104 週後	16	30.9	19.2	24.0	27	35.2	17.2	32.0
156 週後	3	27.0	12.1	29.0	4	54.8	38.7	45.5
164 週後	3	27.3	12.2	30.0	2	82.0	41.0	82.0

本試験にエントリーした全ての症例 (97 例) において最低 1 件の有害事象が報告された。顎痛、頭痛等、前試験でも報告されたものが多かった。感染症関連では感染が 24 例 (25%)、発熱が 23 例 (24%)、肺炎 12 例 (12%)、気管支炎 10 例 (10%) であった。又貧血が 21 例 (22%) で報告された。

前試験において本薬群と既存療法群に割り付けられた症例の生存率は、それぞれ1年後に68.6%と74.8%、3年後に57.1%と42.2%であった。本試験中に死亡した症例は97例中44例(45%)であった。そのうち42例が死亡時に本薬の投与を受けていたが、本薬に起因したと判断された死亡例はなかった。最も多かった死因は右心不全の21例(22%)で、その他の原因としては、低血圧、肺障害、呼吸障害(以上各3例)、突然死、腎不全、評価不能の反応、敗血症(以上各2例)、徐脈、心停止、ショック、血管炎、呼吸困難、胃腸出血、高カリウム血症(以上各1例)が報告された。

重篤な有害事象は66例(68%)の症例で発現し、22例(23%)の症例で右心不全が発現した。他に多かった事象として、低血圧(7例、7%)、敗血症(6例、6%)、肺炎(6例、6%)、胃腸出血(6例、6%)、心嚢液貯留(4例、4%)、気管支炎(4例、4%)及び脱水(4例、4%)が報告された。

本薬投与の制限が必要となった有害事象は30例(31%)に発現した。発現率が高かった事象は下痢6例(6%)、低血圧5例(5%)、悪心4例(4%)、嘔吐4例(4%)、疼痛3例(3%)、脱水3例(3%)であり、前試験と類似していた。

薬剤投与システムに関連する事象は、致死性的又は死亡事象のみを収集することとされていたが、収集された事象はなかった。

本試験で新たに発現した事象は14例(14%)で報告され、発現率が高かったものは敗血症(4例、4%)、注入部の出血(3例、3%)、注入部位の反応(3例、3%)、処置合併症(3例、3%)であった。また、本試験で新たに発現した重篤な事象は7例(7%)あり、発現率が高かったものは敗血症(3例、3%)であった。なお、4例(4%)の症例では前試験で発現した薬剤投与システムに関連する事象が本試験においても継続して発現していた(注入部の反応[3例、3%]、蜂巣炎[1例、1%])。

85例(88%)の症例において、新たな非致死性的有害事象が報告された。また、70例(72%)の症例においては、前試験で発現した非致死性的有害事象が本試験でも継続していた。本試験で新たに発現した非致死性的有害事象のほとんどは本薬の持続投与に起因しており、前試験から継続する有害事象に類似していた。

2. 審査センターでの審査の概要

審査センターでは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(1)本薬の臨床的位置づけについて

肺高血圧症治療ガイドライン(Japanese Circulation Journal Vol. 65 Supplement V, 2001:412-462頁、循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000年度合同研究班報告))には、膠原病に伴うPHについて下記のような記載がなされている。

「膠原病に合併するPHを発症機序の上から大別すると、

何らかの免疫異常に起因する血管炎が誘因として推測されるが、その他には明らかな誘因はなく、PPHと類似の病態と考えられるもの、

抗リン脂質抗体症候群や高安動脈炎などによって肺動脈に慢性血栓塞栓症が生じ、その結果肺高血圧症が続発してくるもの

強皮症などに間質性肺炎(肺線維症)がしばしば合併する。その間質性肺炎(肺線維症)が肺血管床を減少させるような重度な場合にそれに続発して PH がおこる。

このように膠原病に合併する PH は分けられる。」

膠原病に伴う PH の治療に関しては、免疫療法が行われる以外は上記 - のそれぞれの機序に応じて PPH、慢性血栓塞栓症に伴う PH、肺線維症に伴う PH に準じて行われるとされており、薬物療法として血管拡張療法が推奨されている。具体的な薬剤として の膠原病合併 PPH 様の PH に対しては以下のように本薬も「今後の展望、課題」として記載されている。

「1)エポプロステノールナトリウムの膠原病合併 PH への保険適応

PPH の内科的治療でベラプロストナトリウム(商品名:ドルナー[®])の内服やエポプロステノールナトリウム(商品名:フローラン[®])の持続静注療法は有効である。膠原病合併 PPH 様の PH の病態は PPH とほぼ同じと考えられる。米国においては強皮症スペクトラムの疾患群にエポプロステノールナトリウムの適応が承認されている。本邦においても本薬の持続静注療法および在宅ポンプ注入療法が膠原病合併の PH において保険適応となることが強く望まれる。これは膠原病合併 PH 症例の生命予後の改善に寄与するところが大きい。」

上記の様に、ガイドラインにおいては、膠原病に伴う PH に対する本薬の有効性と効能追加に対する臨床現場からの要望が記載されている。

(2)海外の承認状況

本薬は、米国をはじめ世界 22 ヶ国で原発性 PH の治療薬として承認されており、そのうち 13 ヶ国では原発性 PH に加えて「特定の疾患に伴う PH」の治療薬としても承認されている(2004 年 2 月現在)。

二次性肺高血圧症に関しては、米国、カナダ、オランダ、スイス、アイルランド、ノルウェーでは強皮症関連病態に伴うもの、オーストリア、ベルギーでは内因性前毛細血管性疾患による二次性肺高血圧症とされている。

米国では本申請のト-2,3 にあたる臨床試験をもって当初内因性前毛細血管性疾患による二次性肺高血圧症への適応拡大が申請されたが、強皮症関連の肺高血圧症以外は認められていない経緯がある。

今回の申請効能・効果である「肺動脈性肺高血圧症」(Pulmonary Arterial Hypertension :PAH) は、1998 年にフランス、エビアンにて開催された world symposium on primary pulmonary hypertension 1998 において提起された肺高血圧症の分類の 1 項目であり、PAH の項目には、原発性を始めとして、膠原病に伴うもの、左右シャント性先天性心疾患に伴うものなどが含まれた。分類は原文で以下の通りである(一部省略)。

Diagnostic Classification

1. Pulmonary Arterial Hypertension
 - 1.1 Primary Pulmonary Hypertension
 - (a) Sporadic
 - (b) Familial
 - 1.2 related to
 - (a) Collagen Vascular Disease
 - (b) Congenital Systemic to Pulmonary Shunts
 - (c) Portal Hypertension
 - (d) HIV Infection
 - (e) Drugs/Toxins
 - (1) Anorexigens
 - (2) Other
 - (f) Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn
 - (g) Other
2. Pulmonary Venous Hypertension
3. Pulmonary Hypertension Associated with Disorders of the Respiratory System and/or Hypoxemia
4. Pulmonary Hypertension due to Chronic Thrombotic and/or Embolic Disease
5. Pulmonary Hypertension due to Disorders Directly Affecting the Pulmonary Vasculature

この分類は共通の臨床的特徴 (common clinical features) をもとになされたとされており、ある種の解明された病因による PH が PPH と類似していることなどを反映している。従って PAH に分類された PH が肺静脈圧の上昇による PH 等と対比して、肺動脈に病変の主座があることが類似しており、本薬の効果が期待はされるものの、申請者が主張するように PAH が全て PPH と同様の機序により発症し、一部の PAH (PPH 及び膠原病に伴う PH) に対して示された本薬の効果が、その他の PAH に対して外挿できるとまで判断できる根拠とはなっていない。効能・効果の妥当性については後に再度考察する。

(3)有効性について

海外臨床試験成績の利用について

本申請は海外臨床試験成績を評価資料として用いていることから、国内外の試験において組み入れられた症例の類似性について申請者は以下のように考察した。

基礎膠原病については、SLE は国内臨床試験でのみ追加したこと、また混合性結合組織病は北米臨床試験では重複症候群に含めていたという違いがある。血管拡張薬については、国内臨床試験は投与直前までベラプロストが投与された症例が多かったため、併用率が最も高かった。国内臨床試験は重症度の高い症例が多かったため、6 分間歩行距離が 200m 以下であった症例の割合も多かった。

審査センターは SLE が海外の試験で含まれなかった理由について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

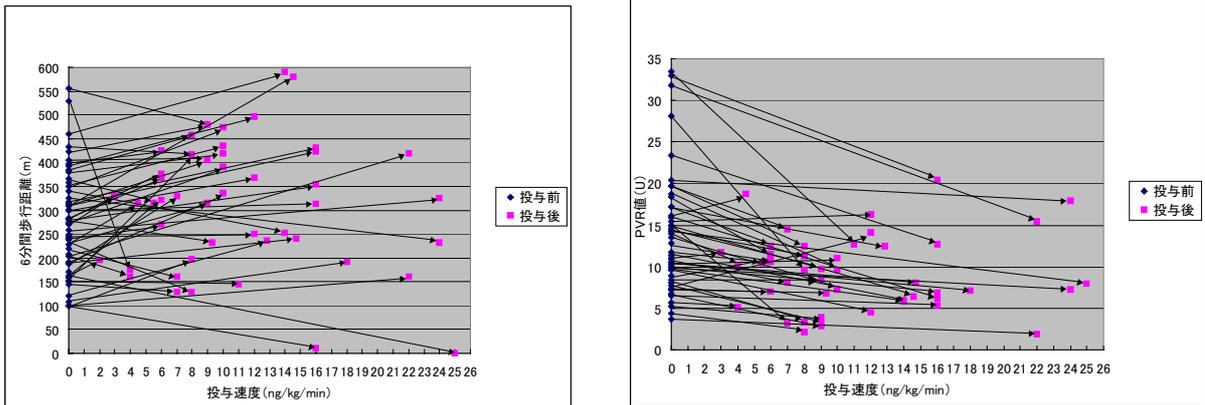
SLE は他の膠原病に比べて病状が不安定であり、薬効評価が必ずしも容易ではないことから、北米における臨床試験では対象疾患としなかった。しかし、SLE に伴う PH は膠原病に伴う PH 全体の約 3 分の 1 を占めているだけでなく、本 PH に対する本薬の有効性が国内外で報告されていたため、安定した病状の症例を対象にすることにより本薬の臨床的評価は可能であると考えた。北米の臨床試験 (ト-2) では、米国の医学専門家が SLE を対象に含めない方が好ましいと判断したが、それは試験が計画された 1990 年代半ば以前の SLE に対する認識に基づいたものであったと推察している。国内臨床試験の計画に際し、維持用量のステロイドで病状がコントロールされている症例であれば臨床試験の対象としても問題はないと考えた。

審査センターはこの回答を了承した。肺高血圧症治療ガイドラインにも記載されているように、膠原病の種類によって PH の合併する頻度に差があることは知られているが、PH の機序が異なったり、経過が異なるなど本薬の有効性・安全性に影響を及ぼすような差異があるとは考えられておらず、本薬の評価に与える影響は少ないと考える。また、国内外で組み入れられた症例の年齢の違い (国内 41.6 歳 (24 ~ 54 歳)、海外本薬群 53.0 歳、既存療法群 57.3 歳 (23 ~ 78 歳)) の一因も、合併する膠原病の内訳が国内は SLE 症例 (7 例 (50%)) が最も多かったのに対して、海外では限局性強皮症 (本薬群 38 例 (68%)、既存療法群 39 例 (71%)) が最も多かったことにより説明できると考える。

投与量設定の違いについて、国内試験では最高用量が 10 ng/kg/分とされ、海外試験では設定されなかったため、試験後半において実際の投与速度に差異が生じていることが、結果の解釈に影響を及ぼしていないか考察を求めた。申請者は海外試験で最終観察日 (12 週後) の投与速度が 10ng/kg/分を超えた症例のうち、6 週後評価時の投与速度が 10ng/kg/分以下であった症例の有効性の比較をおこない、10ng/kg/分を超える増量と、それによる有効性への影響について、以下のように回答した。

海外試験で最終観察日に投与速度が 10ng/kg/分を超えた症例は 22 例あり、6 週後の時点における投与速度が 10ng/kg/分以下であった 8 例について、6 分間歩行距離を比較した。その結果、6 週後 (10ng/kg/分以下の投与速度) と最終観察日 12 週後 (10ng/kg/分を超える投与速度) の 6 分間距離 (平均) はそれぞれ 278.2 m と 293.8 m であった。両者に若干の差がみられたが、投与期間の違いによる効果への影響を考えるとこの差は特に大きくないと考える。以上から投与速度の上限の設定は、結果の解釈に大きな影響を及ぼしていないと考える。

本薬群全体の 6 週後と 12 週後の 6 分間歩行距離平均はそれぞれ 299.3 m と 308.0 m であり、これらの 8 例ではやや低い傾向にあるもののその差は大きくないと審査センターは判断する。又、投与速度と有効性の関係をト-2 試験の本薬群症例全体で検討するため、散布図の提出を求めた。



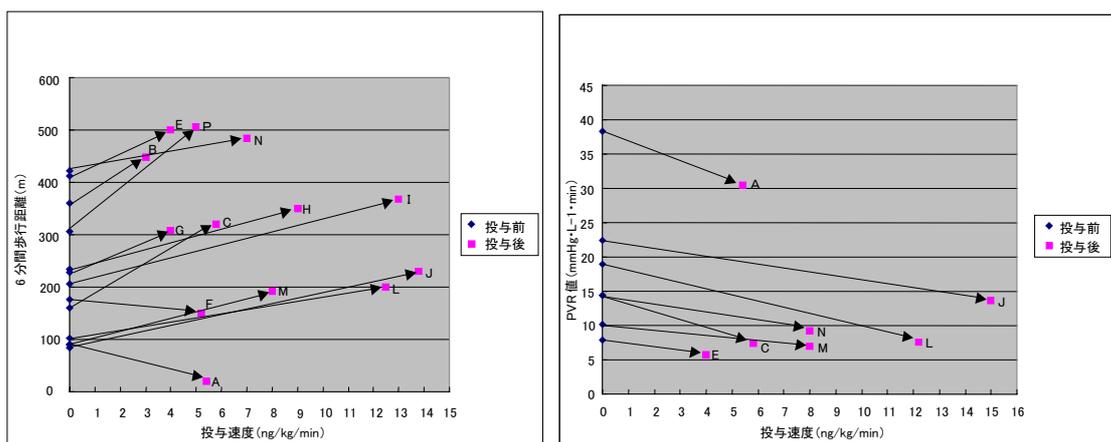
ト-2 における 12 週後の投与速度と運動耐容能、PVR の個別推移（申請者作成）

上図のように最終投与速度が 10ng/kg/分を超えた症例に有効性がやや低い傾向が見受けられるものの、個体差が大きく、投与速度の上限の有無という違い自体が有効性に大きな影響を与えてはいないと審査センターは判断した。

有効性評価の違いについて、国内試験では海外試験と異なり投与後の心臓カテーテル検査が必須とされなかったことによる評価に対する影響について尋ねた。申請者は、国内試験で心臓カテーテル検査が実施された症例と実施されなかった症例の違いについて、以下のように回答した。

国内試験において投与前の心臓カテーテル検査は必須であったが、症例 F については、以前実施した心臓カテーテル検査でショック症状を起こした経験があるため心エコー検査で収縮期圧が 100mmHg 以上の高度の肺高血圧が認められる事をもって例外的に組み入れが認められた。これにより FAS 14 例中 13 例にのみ投与前の心臓カテーテル検査が行われている。必須項目ではなかった投与 12 週又は治療期終了時の心臓カテーテル検査は、1 例を除き循環器科の施設での実施であり、膠原病科の施設ではほとんど実施されていなかった。投与後に心臓カテーテル検査を実施した例としなかった例で投与前値を比較した。実施した症例（8 例）では収縮期肺動脈圧が平均 87.3mmHg、全肺血管抵抗が $20.2\text{mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$ であったのに対して、実施しなかった症例（4 例）ではそれぞれ 78.8mmHg、 $16.7\text{mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$ であった。実施したグループの方が若干肺高血圧の程度が高い数値となっているが、その理由としては、循環器科に肺高血圧症患者が紹介される段階では、心不全がある程度悪化していることが考えられる。

審査センターは副次評価項目とはいえ重要な検査である投与後の心臓カテーテル検査が、国内試験においてはやや重症な症例にのみ実施されたという偏りを好ましくないものと考えるが、これらの心臓カテーテル検査が実施された国内症例においても海外試験と同様に肺血管抵抗の減少とほぼ平行した運動耐容能の改善が見られていること（下図参照）又投与後の心臓カテーテルが実施されなかった症例においても運動耐容能が同様の改善を示していることから、国内外試験における有効性が類似しているとの解釈に大きな影響はないと判断する。



ト-1 における投与終了時の投与速度と運動耐容能、PVR の個別推移（申請者作成）

(4)安全性について

赤血球系検査値の低下について

審査センターはト-1, 2 において貧血の報告はまれであるものの、Hb を始めとして赤血球系の検査値の平均が本薬の投与後に低下する傾向があることについて説明を求めたところ申請者は以下のように回答した。

貧血を有害事象として報告されたものは少なく、報告されたものも治験担当医師により因果関係は否定されている。プロスタグランジン₂の薬理作用として貧血を来すような機序は報告されていない。PaO₂の低下に対する代償として赤血球、Ht、Hbが高くなっているところに、本剤の投与によってPaO₂が改善することで赤血球産生が少なくなった結果、見かけ上これらが低下した可能性も考えられる。

審査センターは、動脈血酸素飽和度はト-2 試験において酸素吸入が高頻度（本薬群 68%、既存療法群 76%）であったこともあり本薬群平均 93%と既存療法群 93%でほとんど差が無く、混合静脈血酸素飽和度が 12 週後に本薬群平均 61%、既存療法群 59%と若干の差異を生じている程度である。従って審査センターは、ヘモグロビンなどが本薬群においてのみ低下する傾向であったことに対する申請者の説明は妥当とは言えず、原因が明らかになっていないと考える。しかしながら低下の程度は直ちに臨床的問題となるほどのものではなく、添付文書等における注意喚起にて対応可能と思われ、今後市販後調査等にて対処されるべきものと判断する。

敗血症について

本薬の長期投与においてはカテーテルの留置が必要となり、又、膠原病に対してステロイドなどが投与された免疫抑制の状態にあるため、感染症、特に敗血症の発生が懸念される。このリスクに関して考察を求めたところ申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験（ト-1）では敗血症の報告はなかったが、海外臨床試験（ト-2、ト-3）では、それぞれ 4 例（4 件）、8 例（9 件）が報告された。その原因が担当医師によって「Attributable to the Drug Delivery system」と判断された事象の発現頻度は、ト-2 で 4%（2 例 2 件）、ト-3 で 8%（8 例 8 件）であった。両試験の発現頻度を 1 症例 1 年間で推定すると、ト-2 が 0.161 例（件）

/患者年、ト-3 が 0.053 例 (件) /患者年であった。ト-2、3 を併合した海外臨床試験としての全体の推定頻度を求めると、0.061 例 (件) /患者年であった。

本薬投与中の敗血症の発現率については、これまでに次の 3 報が公表されており、原発性肺高血圧症 (Circulation.106: 1477-1482, 2002) 膠原病を主とする前毛細血管性肺高血圧症 (Ann Intern Med. 130: 740-743, 1999) 膠原病に伴う肺高血圧症 (Eur Respir J. 13: 1351-1356, 1999) における発現頻度は、それぞれ 0.14/患者年、0.09/患者年、0.64/患者年であり、臨床試験の成績と同頻度であった。一方一般的な中心静脈カテーテル留置における「敗血症」の発現頻度は、National Nosocomial Infection Surveillance System(NNIS ; 全米病院感染サーベイランスシステム) の報告 (1992 ~ 2001 年) によると、全米約 300 施設の各 ICU においてカテーテル敗血症及び CR-BSI のカテーテル留置 1000 日あたりの発生指数は 2.9 ~ 9.7 (1 年当りでは 1.06 ~ 3.54) であった (MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) : CDC. 51(No.RR-10), 2002)。発現頻度の正確な比較は困難であるが、少なくとも本剤の臨床試験での発現頻度は、一般的な中心静脈カテーテルでの発現頻度よりも高い頻度ではないことが示された。

審査センターはカテーテル操作および本剤調製の際のコンタミネーションに関する注意は依然必要であるものの、本薬の投与による利益を考慮すれば敗血症のリスクに関して問題とならないと判断した。

国内試験での死亡例について

ト-1 の症例 D の死因について、容態急変のきっかけが排尿便時の迷走神経反射と考えられるものの、強心剤や輸液に反応しない低血圧、頻脈、冷汗を呈し、洞頻脈から次第に幅広の QRS、pulseless electrical activity (興奮収縮解離) となり死亡している。この症例について、治験担当医師は当日の急変以前の血圧が保たれていたことを根拠に本薬との因果関係を否定している。しかし、審査センターは、本薬の血管拡張作用が迷走神経反射による低血圧からの回復過程に影響を与えて、例えば最低限の冠循環が保たれない状態から心機能低下、心拍出量の更なる低下と悪循環に陥ったなどの可能性が考えられることから、因果関係は完全には否定できないと判断する。

(5) 全評価症例での生命予後について

審査センターは本薬投与による長期予後への影響について考察を求めたところ申請者は以下のように回答した。

各試験期間中の死亡率はト-1 : 13% (2/15 例、試験期間 12 週間) ト-2 : 7% (4/56 例、同 12 週間) ト-3 : 45% (44/97 例、試験期間は症例ごとに異なる、後述の対象症例数の推移参照) であった。ト-1 の死亡率が同じ試験期間であるト-2 よりも高い結果となったが、ト-1 の症例数が少ないことや、ベースライン時の NYHA 度の割合 (ト-1 : 57.1%、ト-2 : 23%) が高いことを考慮すると、両試験に特に差はないと考える。ト-3 のうち、前試験 (ト-2) から本薬が投与されていた群の死亡率 (Kaplan-Meier 推定値) は、6 ヶ月後から 2 年後までの半年毎で、6 ヶ月後 25% (当該時点までの継続症例 35 例) 12 ヶ月後 31% (同 32 例) 18 ヶ月後 34% (同 30 例) 24 ヶ月後 38% (同 27 例) であった。

海外で、膠原病に伴う PH に対する疫学的な予後調査は報告されていないが、本薬を長期投与した米国における報告での既存療法による生存率は 1 年後 45～55%、2 年後 30～50%であった (Am J Respir Crit Care Med, 161(3), part 2 suppl 1, A459, 2), 2000)。これを死亡率とした場合には 1 年後 45～55%、2 年後 50～70%となる。この報告での本薬投与群の生存率は、1 年後 82%、2 年後 60%であり、ト-3 とほぼ同じであった。本薬の臨床試験の対象が、発症から時間が経過した中等度～重症の患者であることを考慮すると、全評価試験における死亡率は、PAH の疫学調査等における死亡率に比べて低いと予想している。

審査センターは死亡率の比較が同じプロトコールの下で既存治療群との間で行われたものではない点は留意する必要があるものの、本薬の長期投与が少なくとも予後を悪化させないと示唆していると判断し、この回答を了承した。

(6) 効能・効果の妥当性について

膠原病に伴う肺高血圧症について

提出された臨床試験成績で、膠原病に伴う PH については、比較試験でないものの日本人を対象とした試験において、海外における非盲検比較試験とほぼ同程度の有効性が示されたと審査センターは考える。安全性については、在宅治療を前提とした皮下埋込み式カテーテルの使用を想定していなかった初回承認時と比べ、易感染性とカテーテル留置に伴う敗血症への注意が必要であるものの、特に問題ないと考える。

その他の PAH について

上記の様に、本申請資料において本薬の有効性・安全性が評価された膠原病に伴う PH についてはその成績から承認が可能であると審査センターは考えるが、その他の評価されていない膠原病に伴うもの以外の PAH (以下、その他の PAH) については本成績の外挿が可能か判断する材料に乏しい。これらの PAH に関して臨床試験の実施可能性を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

対象となる疾患の患者数は、膠原病(約 600～1,000 例)、先天性短絡性心疾患(約 30 例)、門脈圧亢進症(約 600～2,200 例)、HIV 感染症(約 30 例)、新生児遷延性(約 130 例)、食欲抑制薬などの薬物/毒物による疾病(ほとんどなし)と推定され、いずれも極めて少ない。よって症例の確保、評価の困難さなどから臨床試験を実施する事は極めて難しい。

そこで、申請者は公表論文からその他の PAH に対する本薬の有用性を推測するため報告を集積し、以下の様に回答した。

先天性短絡性心疾患に伴う PH に対する本薬の有効性と安全性について、これまでに国内で 9 報(計 9 例)、海外で 3 報(計 28 例)、門脈圧亢進症に伴う PH について国内で 5 報(計 5 例)、海外で 11 報(計 29 例)の報告がある。国内において HIV 感染症に伴う PH の報告は 1 例(HIV 感染症に合併する原発性 PH として報告)のみであり、本薬が使用された報告はない。HIV 感染症に伴う PH に対する本薬の有効性と安全性については、海外で 11 例が報告されている。国内において食欲抑制薬などの薬物/毒物誘発性 PH の報告は 1 例のみで、現時点で国内及び海外において本薬が使用された報告はない。新生児遷延性 PH については国内で 3 報(3 例)、海外

で3報(計13例)の報告がある。

申請者はこれらの報告によりその他のPAHに対する有効性・安全性も担保できるとしているが、何れも少数の症例報告であり、使用されている用法・用量も、無記載あるいは投与量決定の基準が示されないものである。よって、これらの公表されている報告から、その他のPAHに対する有効性・安全性を評価することは困難であると審査センターは考える。

本薬の適応疾患について、申請者はさらに以下のように説明した。

米国の効能・効果は原発性PHと強皮症関連病態によるPHのみであるが、PAH全体に対して保険が適応されるようになった。また、英国やスペインでは原発性肺高血圧症の効能・効果しか取得していないが、米国と同様にPAHに対し保険適応されている。このように、海外においてはPAHに対しての効能・効果を取得していない場合でも、本薬の保険適応が認められており、従ってPAHの効能・効果取得のための新たな臨床試験は行わなかった。

審査センターは、その他のPAHについて新たな臨床試験の実施が困難であり、また本薬の有効性が期待できることは理解する。さらに、効能・効果をPAHの一部(原発性PH及び膠原病に伴うPH)に限定した場合には、その他のPAHに対し本薬が適応外使用されることも予想される。しかし、それらの問題点を勘案しても、現時点では、その他のPAHの症例に対して、膠原病に伴うPHに対する試験成績を外挿する根拠に乏しく、原発性PH及び膠原病に伴うPHと同一の用法・用量で本薬を投与した場合の安全性・有効性は不明であることから、その他のPAHを効能・効果に含めることは困難であると考え。特にその他のPAHには、小児症例が相当数を占める先天性短絡性心疾患、門脈圧亢進症に伴うPAH、新生児の疾患である新生児遷延性肺高血圧症が含まれることから、安全性面からの適切な投与速度の指標の設定を含む用法・用量の設定は重要と考える。本薬の効能・効果の設定については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7)用法・用量の妥当性について

本薬の用量の増減幅は、開発当初2ng/kg/分とされ、日本の初回承認時における原発性PHに対する臨床試験も2ng/kg/分で実施され、承認用法・用量が決定された。その後北米における強皮症関連病態に伴うPHに対する臨床試験(ト-2)においては、増減幅は1~2ng/kg/分とされ、米国の用法・用量での増減幅も強皮症関連病態に伴うPHに対する効能追加時に1~2ng/kg/分へと変更された。今回の日本での臨床試験(ト-1)においては、同じく増減幅は1~2ng/kg/分とされ、また申請用法・用量についても、患者の病状に応じて2ng/kg/分より少ない増量幅を選択する必要があることから、1~2ng/kg/分と変更された。また、最適投与速度設定時の指標についても、潮紅、頭痛、嘔気に限らず、全ての副作用発現に注意すべきことを明確にするため、変更された。

審査センターは、以上の用法・用量の変更は妥当であると判断した。

・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、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された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審査センターは判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、実施医療機関における治験審査委員会への有害事象報告等の通知の不徹底、個別症例における一部検査の未実施が指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、審査センターは、提出された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。

・ 総合評価

以上の審査を踏まえて、審査センターは、本薬の膠原病に伴う PH に対する有用性が認められると判断する。効能・効果の設定に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告(2)

平成 16 年 4 月 27 日

[販 売 名]: 静注用フローラン 0.5mg、静注用フローラン 1.5mg
[一 般 名]: エポプロステノールナトリウム
[申 請 者]: グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]: 平成 15 年 4 月 28 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに、専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえ、た審査結果を報告する。なお、専門協議は平成 16 年 3 月までに審査センターとして実施しており、その結果を受けて機構で最終判断をおこなった。

(1) 効能・効果に関して

今回提出された臨床試験結果から、国内臨床試験は少数例ではあるものの海外臨床試験の成績と同程度の有効性を示しており、膠原病に伴う PH についての有効性、安全性は確認されたとの審査センターの見解は、専門委員より支持された。しかし、その他の PAH (原発性 PH 及び膠原病に伴う PH 以外の PAH) については、臨床試験において、その他の PAH に対する申請用法・用量での有効性・安全性が検証されていないことから、効能・効果を原発性 PH と膠原病に伴う PH に限定すべきであるという意見と、医療現場では小児の肺高血圧症治療に必要な薬剤であり、実際に使用されていることから、小児の申請用量・用法における安全性を主な問題として、小児関連の肺高血圧症を効能・効果として認めないのは問題があるとの意見に分かれた。一方、効能・効果を限定すべきであるとの見解を示した専門委員も含めた全委員から、今後市販後調査なども利用して、更にその他の PAH に対する検討や小児用法・用量の検討が行われることが望ましいとの意見が出された。

審査センターは、専門委員の意見を踏まえて、今後その他の PAH を対象とした新たな臨床試験が実施される可能性がほとんどないことから、効能・効果を原発性 PH と膠原病に伴う PH に限定した場合は、その他の PAH に対して、本薬は適応外の状況が続くことになり、それは望ましくない状況であると考え。よって、以下のような対応をとった上で、効能・効果の記載を「肺動脈性肺高血圧症」とすることはやむを得ないと判断した。

本薬投与症例全例を対象とした市販後調査によって、原疾患を含む病態、投与量及びその調節方法、有効性及び安全性についてのデータが集積できる状況を整えること。

「効能・効果に関連する使用上の注意」において、

- ・ 原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していないこと、
- ・ 左右短絡性先天性心疾患の場合は、本薬の肺動脈拡張作用により肺動脈血流量が増加するこ

とで臨床症状が悪化する可能性があることから、Eisenmenger 症候群及び術後の肺高血圧症残存症例に投与を限定すべきであること、を記載すること。

「用法・用量に関連する使用上の注意」において、小児等における用法・用量が確立していないことを注意喚起すること。

以上の審査センターの判断について、申請者は同意し、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量の関連する使用上の注意」に上記の内容を追加し、今後の市販後調査計画について示した（次項参照）。

(2) 市販後調査基本計画について

本薬は既承認時に「今後、再審査期間中において臨床効果、副作用、予後等に関して適切な情報を収集するため、調査協力の得られた全投与症例を対象とした市販後調査を実施すること。」との承認条件が付され、市販後調査が実施されている。審査センターは既承認時から現在までの調査状況について尋ねた。申請者は、以下のように回答した。本薬を発売後、納入実績のある 診療科に対して調査依頼をし、協力が得られている 診療科においては全例登録に努め、これまで 304 症例について登録されている。そのうち既承認効能である原発性肺高血圧症は 228 例であり、今回追加される予定の効能については、膠原病に伴う PH 26 例、先天性心疾患に伴う PH 15 例、門脈圧亢進症に伴う PH 6 例、新生児遷延性肺高血圧症 6 例であった。

審査センターはさらに、その他の PAH については、臨床試験成績がなく、市販後の調査によって安全性、有効性を確認する必要があることから、本薬の投与対象となる原則全症例を対象として、投与対象疾患（原疾患）、投与量とその調整方法、安全性及び有効性についてデータを集積できるように、市販後調査の計画を見直すことを求めた。申請者は、現在の調査計画からの変更点を含め以下のように回答した。

現在の市販後調査の調査票においても、投与量とその調整方法、安全性及び有効性については記入欄を設けており、回答が得られてきている。投与対象疾患については、今回追加になった各種肺高血圧症について記載しやすいように、調査票に原発性 PH に加えて選択肢を作成し、投与対象となった肺高血圧症の種類が明らかになるようにする。また、より多くの医療機関で調査協力が得られるよう、調査方法の改善も行っていく予定である。

審査センターは、以上の回答を了承した。

2 . 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、提出された申請内容について、承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は、既承認の原発性肺高血圧症と類似効能の追加であるため、再審査期間は残期間（平成 21 年 1 月 24 日まで）とするのが適当であると考えます。