

審査報告 (2)

平成 17 年 2 月 9 日

I. 申請品目

- [販 売 名] トラクリア錠 62.5mg
[一 般 名] ボセンタン水和物
[申 請 者] アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 4 月 4 日 (輸入承認申請)

II. 審査内容

機構は審査報告 (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。

(1) 海外試験成績の外挿について

専門委員より、海外臨床試験成績を外挿するにあたり、国内外の被験者の体重の差をどのように考慮し、有効性に関する類似性を判断したのか疑問が示された。

機構は、国内外試験における体重差と海外試験成績の外挿に関して以下のように考える。国内外の被験者の平均体重は、単回投与試験 (日本人 60.7kg、外国人 70.4kg)、反復投与試験 (日本人 55.6kg、外国人 70.7kg)、国内一般臨床試験 54.5kg、海外プラセボ対照試験 (2 群の平均 : 85.9~87.1kg)、海外Ⅱ/Ⅲ相試験 (3 群の平均 : 70.5~73.7kg) であった。日本人被験者における平均体重は海外よりも 10kg 程度以上軽い。薬物動態試験成績及び本薬と活性代謝物(Ro48-5033)の薬理活性等を踏まえると、日本人と外国人に用量調節が必要とされるほどの差は認められていないと判断する。また、低体重 (40kg 未満) の患者には別途用量調節を行うこととしている。有効性に関する類似性に関しては、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成 10 年 8 月 11 日医薬審第 672 号) の質疑応答集に記載されているように、希少疾病用医薬品である本品目は外国臨床データの外挿可能性を厳密に示せるようなブリッジング試験の実施が困難である場合に該当すると考える。海外 2 試験及び国内試験での 6 分間歩行距離及び肺血行動態の改善に関して、海外試験の外挿を妨げるような差異は認められていないと判断し、海外臨床データの外挿は可能と判断した。

以上の機構の考えは、専門委員に受け入れられ、海外試験成績を外挿し、国内外の臨床試験成績に基づいて、効能・効果、用法・用量などを検討することとされた。

(2) 効能・効果の設定について

本剤の効能・効果を、投与による有益性と危険性を勘案し、肺動脈性肺高血圧症の WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限定するとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、効能・効果としては、「肺動脈性肺高血圧症」とするが、臨床試験の対象となっ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おける安全性及び有効性は確立していない旨を情報提供することは、妥当であるとの見解が示された。さらに、肺高血圧症の機能分類として引用される WHO 機能

分類は、臨床現場では定着していないため、申請者に適切な情報提供を行うよう対応を求めたところ、添付文書において WHO 機能分類が NYHA の心機能分類を準用したものであることと、WHO 機能分類の具体的内容が参考として記載されることとなった。

(3) 用法・用量の設定について

機構の、通常の成人の用法・用量を、米国・欧州と同じく、投与開始から 4 週間は 62.5mg 1 日 2 回、5 週目以降に 125mg 1 日 2 回とし、最大 1 日 250mg までの投与とすると設定するとの判断は、専門委員より支持された。一方、低体重患者に関しては、用法・用量に関連する使用上の注意に、40kg 未満の患者では忍容性などから 5 週目以降も 62.5mg 1 日 2 回の投与を考慮する旨を記載するとされているものの、小児の用法・用量についても情報提供が必要ではないかとの見解が示された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は小児を対象とした臨床試験（AC-052-356 試験、追加参考ト-2）における体重別用量の設定根拠及び使用製剤、海外市販後における小児の投与例での投与量及び投与製剤について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

AC-052-356 試験は成人と同程度の血漿中薬物濃度を得ることを目的としており、使用可能な製剤が海外治験薬の 62.5mg 錠と 125mg 錠に限られていたことから、体重 20~40kg の場合は成人の半量（4 週目まで 31.25mg 1 日 2 回、5 週目以降 62.5mg 1 日 2 回）、10~20kg の場合はさらに半量（4 週目まで 31.25mg 1 日 1 回、5 週目以降 31.25mg 1 日 2 回）とし、62.5mg 錠を錠剤カッターで 2 分割して使用していた。また 10kg 未満の小児は臨床試験の対象としなかった。欧州及び米国における市販後の小児投与例で、体重と投与量が明らかになっているものが計 39 例（欧州 10kg 未満 5 例、10~20kg 10 例、20~40kg 7 例、40kg 以上 5 例、米国 20~40kg 11 例、40kg 以上 1 例）あった。市販後の投与量は臨床試験と同じ場合が多いものの、20kg 未満の場合はさらに低用量が選択されている場合もあった。

機構は、市販後のデータも含めて小児の至適用量を推奨できるだけの成績は集積されていないと考える。しかし、全 19 例ではあるが小児対象の臨床試験が実施され、成人患者と比べ特に問題とすべき点は見いだされておらず、欧米の市販後においてもかなりの症例が本試験を参考に投与量が決定されていると考える。よって、添付文書の臨床成績の項に、本試験で用いられた体重別投与量を参考として記載することにし、市販後調査において小児症例に関するデータを収集するのが妥当と判断した。申請者は、添付文書に小児を対象とした海外臨床試験における体重別投与量を参考情報として記載し、市販後調査は全例調査とする旨を回答した（(5)市販後調査と市販後安全対策について参照）。機構は申請者の対応を妥当と判断した。

(4) 安全性に関連した添付文書での注意喚起について

①肝機能障害

機構は、添付文書における注意喚起として、警告欄に本薬により肝機能障害が発現すること、投与前と投与期間中の肝機能検査が必須であることを記載すべきと考えた。専門委員からは国内臨床試験における肝機能検査値異常変動の発現時期からみて、投与開始から 3 ヶ月間は臨床試験と同様に 2 週の 1 度の検査が望ましいとの見解が示された。専門協議の議論を踏まえて、機構は肝機能検査の実施頻度について、投与前、投与中は 1 ヶ月に 1 回は必須とし、投与開始 3 ヶ月間は 2 週に 1 回の検査

が望ましいとの内容を記載することが妥当と判断した。申請者は、警告欄に本薬による肝機能障害の発現と検査頻度について記載することとし、市販後調査において肝機能検査を重点調査項目と設定した。

機構は申請者の対応を妥当と判断した。

②ヘモグロビン減少と貧血

ヘモグロビンの検査間隔については、投与開始及び投与初期4ヵ月間においては毎月、その後は3ヵ月に1回の検査の推奨が専門委員より支持され、重要な基本的注意に記載されることとなった。また、本薬による貧血あるいはヘモグロビン減少は、発現機序が不明であり、臨床試験において本薬投与中止あるいは輸血が必要とされた症例があったことから、重大な副作用に貧血（ヘモグロビン減少）が記載されることとなった。さらに、市販後調査において貧血の原因を明らかにするため、調査項目としてヘモグロビン、ヘマトクリット値の他、赤血球数、白血球数及び血小板数が加えられた。

機構は申請者の対応を妥当と判断した。

③ワルファリンの併用

本薬とワルファリン併用時には、本薬の投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行うべきとの機構の考えは専門委員より支持された。さらに適切なINR値になるまでは2週に1回の検査を推奨すべきであるとの意見が示された。併せて本薬中止によるリバウンド現象が認められていないとしても、本薬を突然中止することはワルファリンの血中濃度及びその効果にあたる影響が大きいことから、本薬投与中止時の注意において併用薬を考慮することも必要であるとの見解が示された。専門協議での議論を踏まえて、機構は申請者に添付文書におけるワルファリン併用時の注意事項について再検討を求めた。申請者は、添付文書中の「慎重投与」のワルファリンを投与中の患者に関して、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと及び適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい旨を記載し、さらに「重要な基本的注意」においても本薬中止時には併用薬の使用状況などに応じて漸減を考慮する旨を記載することとした。また、市販後調査において、ワルファリンの併用状況（ワルファリン投与量及びINR値）を重点調査項目とした。

機構は申請者の対応を妥当と判断した。

④その他の併用薬

専門協議において、本薬の代謝に関与する酵素及び本薬による酵素誘導並びに胆汁中への排泄機序等の薬物動態の特徴から、薬物相互作用が生じる可能性が高く、また適応対象が血管拡張薬などの循環器に関連した薬物との併用が多い疾患であるため、添付文書における情報提供と市販後調査での情報収集が必要であるとの見解が示された。専門協議の議論を踏まえて、機構は、本薬との薬物相互作用試験が実施されていない薬物に関しても、本薬との相互作用が予想され、対象患者での併用率が高い薬物（カルシウム拮抗薬など）については、具体的な薬剤名あるいは薬効群名を記載するなどの注意喚起を行う必要があると判断し、申請者に対して対応を求めた。申請者は、血管拡張作用を有する薬物（カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン系薬物、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬）につ

いては薬理学的相加作用に関しても記載を追加し、さらに添付文書の相互作用欄の記載及び薬物動態の項における試験成績の記載を整備した。また、本薬と経口避妊薬の薬物相互作用試験成績を追加提出（追加参考へ-3）し、添付文書の引用文献として明記した。

機構は申請者の対応を妥当と判断した。

(5) 市販後調査と市販後安全対策について

機構は、本薬が希少疾病医薬品であり国内患者に対する投与例は 21 例のみであること、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対する試験成績が存在しないこと、小児患者に対する至適用量、有効性・安全性に関する検討が行われていないことなどから、市販後は投与症例全例を対象として、対象疾患などの患者背景、本薬の投与量、併用薬、最終的な転帰を含めた安全性・有効性などを調査する必要があると考えた。市販後全例調査の方針は専門委員より支持された。また、調査項目は安全性に関するものだけではなく、有効性についても通常治療で実施される検査を調査項目に設定し、本薬の効果を検討できるようにしておくべきであるとの意見が示された。

機構は市販直後から投与全例を対象とした調査実施のための計画を申請者に求めた。申請者は市販後調査として、長期投与（2年）に関する特別調査の計画案を示し、以下のように回答した。全例調査を実施するために、肺動脈性肺高血圧症の治療を行う専門医が勤務する病院を調査予定施設としてリストアップし、市販開始直後から調査が実施できるようにする。調査項目としては、肝機能及びヘモグロビン検査値など安全性に関わる事項の他、多くの患者で併用される肺動脈性肺高血圧症治療薬及び基礎疾患治療薬や本薬との薬物相互作用が想定される主な薬剤については、具体的な薬剤名を調査票に予め記載し、併用状況を確実に把握できるようにしておく。有効性に関する調査項目としては、WHO 機能分類の他に日常診療として実施されると考えられる断層エコー法等の結果を本薬投与前後で収集できるようにする。また、調査実施のために医療施設及び調剤薬局を定期的に訪問し、併せて安全性情報の提供も行う。

機構は申請者が提示した調査計画案は基本的に妥当と考える。また市販後調査に関しては承認条件とするのが適切と判断する。

なお、申請者は患者における薬物動態に関して消失半減期等が算出できていないことから、市販後臨床試験を実施し、日本人患者における薬物動態評価を行うことを計画しており、その骨子が示された。

(6) 国内臨床試験継続投与例

国内臨床試験（ト-10）の 12 週評価期間を完了した 20 例が継続投与試験に移行した。1 年後の中間報告時（2004 年 9 月 7 日）までに 4 例が投与中止（患者の同意撤回 1 例、右室不全発現 1 例、効果不十分 2 例）された。1 年半後の中間報告（2004 年 9 月 8 日～2005 年 1 月 5 日）では、さらに 2 例が有害事象（白血球数減少、顔面浮腫）により投与が中止された。12 週投与時までと比べ、新たな有害事象の発現、発現頻度の上昇等は認められなかった。

(7) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。(下線部は訂正箇所、頁及び行は修正前)。

- 5 頁 19 行目 、 及び 2% → 、 及び 1.5%
- 8 頁 6 行目 中間的試験(30°C/60%RH) → 中間的試験(30°C/75%RH)
- 8 頁 24 行目 100°Cで 84 時間、60°C/60%RH で → 100°Cで 48 時間、60°C/80%RH で
- 9 頁 17 行目 2000mg/kg/日群の雄で → 2000mg/kg/日群の雌雄で
- 10 頁 10 行目 500mg/kg/日群の雌及び → 500mg/kg/日群の雄及び
- 10 頁 31 行目 尿細管の茶褐色色素増加 → 尿細管の黄褐色色素増加
- 11 頁 26 行目 (Ro. III : 0.1%、 II : 0.6%、 I : 0.3% →
(Ro. I : 0.1%、 III : 0.6%、 II : 0.3%)
- 12 頁 36 行目 Bigger's BGJ medium で 72 時間 → Bigger's BGJ medium で 76 時間
- 14 頁 35 行目 よってラット認められた → よってラットで認められた
- 14 頁 36 行目 暴露量の違いがヒトで → 曝露量の違いがヒトで
- 15 頁 15 行目 菅の拡張が見られることから、 → 管の拡張が見られることから、
- 15 頁 19 行目 変化は精細管萎縮で → 変化は精細管萎縮で
- 15 頁 21 行目 精細管萎縮は対照群でも → 精細管萎縮は対照群でも
- 16 頁 37 行目 プロスタグランジン E_{2a} → プロスタグランジン E_{2a}
- 22 頁 2 行目 蛋白結合率は 93.4~98.8%であった。 → 蛋白結合率は 93.4~99.6%であった。
- 22 頁 9 行目 が検出され、主代謝物として → が検出された。代謝物として
- 22 頁 10 行目 Ro 47-8634 が最も多く、t-ブチル残基の → Ro 47-8634、t-ブチル残基の
- 22 頁 22 行目 (肺動脈高血圧症、 → (肺動脈性肺高血圧症、
- 23 頁 35 行目 (幾何平均、以下同様) → (算術平均、以下同様)
- 23 頁 35 行目 Ro 47-5033 の → Ro 48-5033 の
- 24 頁 8 行目 それぞれ 29 及び 24%減少し、 → それぞれ 24 及び 29%減少し、
- 24 頁 10 行目 及び AUC₀₋₂₄ は 40 及び 22%減少した → 及び AUC₀₋₂₄ は 22 及び 40%減少した
- 25 頁 14 行目 69:23,2001) → 69:223,2001)
- 32 頁 37 行目 ALT (24±14→31±33 IU/L) → ALT (24±13→31±33 IU/L)
- 32 頁 38 行目 79.8±22.1%と低下傾向 → 79.8±22.1%と増加傾向
- 34 頁 4 行目 (因果関係は、あり又はあるかもしれない) →
(因果関係は「あるかもしれない」)
- 39 頁 25 行目 344.3±76.4m→329.6±74.1m で、 → 344.3±76.4m→336.5±129.2m で、
- 41 頁 1 行目 本薬群全体で 104/144 例 (94.4%) → 本薬群全体で 136/144 例 (94.4%)
- 43 頁 24 行目 上限の 4 倍を超えていた。 → 上限の 4 倍を超えなかった。
- 44 頁 10 行目 肝炎、嘔吐及び腎不全が → 肝炎、嘔気、嘔吐及び腎不全が
- 44 頁 12 行目 低血圧/下肢浮腫、末梢浮腫、 → 低血圧/下肢浮腫、末梢性浮腫、
- 44 頁 25 行目 (症例番号 ト-5A、ト-5B*) → (症例番号 ト-5A、ト-5B*)

44 頁 31 行目 (症例番号 ト-5A、ト-5B、ト-5E*) → (症例番号 ト-5A、ト-5B、ト-5E)

45 頁 24 行目 (25 mg1 日 2 回、5.5 日間経口投与) → (125 mg1 日 2 回、5.5 日間経口投与)

48 頁 37 行目 同様の議論が行われことも踏まえ → 同様の議論が行われたことも踏まえ

50 頁 表 国内外臨床試験の有効性評価項目の比較

海外試験 (AC-052-351、ト-3) 平均値±標準誤差 → 海外試験 (AC-052-351、ト-3) 平均値±標準偏差

海外試験 (AC-052-352、ト-4) 平均値±標準誤差 → 海外試験 (AC-052-352、ト-4) 平均値±標準偏差

59 頁 5 行目 発現頻度 10~25%未満の → 発現頻度 1~10%未満の

61 頁 19 行目 (TAP (Tracleer Access Progm)) → (TAP (Tracleer Access Program))

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記のように効能・効果及び用法・用量を変更し、承認条件を付した上で、承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であり、希少疾病用医薬品でもあることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

また、原体及び製剤ともに劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る)

[用法・用量] 通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250mg までとする。

[承認条件] 再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。