

公表論文等を踏まえ、これらの病態を含めて適応症とすることが望ましいと考える。

機構は以下のように考える。第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）においては、対象を PAH の WHO 機能分類クラスⅠ～Ⅲの患者としたため、クラスⅣの患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されておらず、当該試験成績から当該患者を適応に含める妥当性は説明できない。しかしながら、既承認の本薬速放錠においては WHO 機能分類によらず PPH の患者を適応としており、既に臨床現場において WHO 機能分類クラスⅣの PPH 患者に対しても投与されている実態がある。さらに、既に本薬速放錠を投与されている患者において本剤への切り替えを行う際等に、本剤と本薬速放錠の適応が異なることによる臨床現場の混乱が懸念される。また、肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005年度合同研究班報告）によれば、CPHの病態改善のための治療は PPH の治療指針に準じて行われる旨の記載がある。以上を勘案すると、申請者の案も含め、適正使用のための注意喚起を整備した上で、効能・効果を PAH の WHO 機能分類クラスによらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能と考える。

また、先天性心疾患に伴う PH、門脈圧亢進症に伴う PH をはじめとする、PPH と CPH 以外の PAH に関しては、現時点では、評価資料はないものの、いずれも臨床的特徴や経過が同様であるとの申請者の説明は妥当であると考えられ、また、症例数も少ないことも踏まえ、効能・効果に加えた上で、有効性及び安全性に係る必要な情報を製造販売後に収集することが適当であると判断する。なお、機構は、本剤と本薬速放錠の患者における薬物動態の関係が不明であること等、本剤と本薬速放錠の切り替えに係る注意喚起を添付文書に記載する必要があると判断しており、（「4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」参照）これらの注意喚起等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量

機構は、申請用法・用量を、「1日 120 μ g を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始」と設定した根拠とその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬速放錠の用法・用量は、「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。」と設定されている。また、用法及び用量に関連する使用上の注意の項には、「原発性肺高血圧症は薬物療法に対する忍容性が患者によって異なることが知られており、本剤の投与にあたっては、投与を少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。」と記載されている。更に、本薬速放錠 40～60 μ g を 2～3 回に分けて食後に経口投与することから開始し、副作用を十分に観察しながら漸次増量することが一般的であると報告されている（Therapeutic Research. 23: 2191-2193, 2002）。このような本薬速放錠の使用実態及び本薬に対する反応性が高い患者における副作用発現の危険性を考慮し、本剤の開始用量は、本薬速放錠 20 μ g 投与時の C_{max} を超えない用量である 1 回 60 μ g (BPS-314d の C_{max} : 平均約 23pg/mL) とした。投与回数については、本剤の第Ⅰ相試験（100PIS06 試験）において 120 μ g 単回投与後 12 時間まで血小板凝集抑制作用が観察されていることから、1日 2 回投与が妥当であると判断した（「4. (i) <審査の概要> (3) 1) 用法の設定について」参照）。本剤の用法・用量を 1 回 60 μ g 1 日 2 回（120 μ g/日）から 1 回 180 μ g 1 日 2 回（360 μ g/日）までの漸増投与とし

た第Ⅱ相試験（100PHS01 試験試験）では、43/46 例で 240 μ g/日への増量が可能であり、最終投与量が 120 μ g/日であった症例は 3 例であった。最終用量として 240 及び 360 μ g/日の投与が可能であった 32/43 例において、120 μ g/日投与時に、比較的軽度ではあるものの、既に副作用が発現していることから、本剤は 120 μ g/日から副作用に注意しつつ増量する必要があると考えられた。最終用量が 120 μ g/日であった 3 例のうち、1 例（120 μ g/日→240 μ g/日→120 μ g/日）については治験前後の 6 分間歩行距離が 30m 改善（390m→420m）しており、本剤 120 μ g/日でも PAH の病態改善又は維持に有効であった。また、もう 1 例は頭痛及び悪心のために投与中止となったが、本薬速放錠 1 回 20 μ g においても頭痛等の副作用のために服用不可能であった症例である。残りの 1 例は原疾患の悪化のために投与中止となったが、本剤投与開始以前に本薬速放錠 60 μ g/日による治療を受けていたものの、悪心、失神及び嘔吐の副作用のため増量は困難であった。

以上より、本薬速放錠の用法・用量及び使用実態、第Ⅰ相試験（100P1S02、100P1S03、100P1S05、100P1S06 及び 100P1S07 試験）及び第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）の結果に基づき、本剤の用法・用量を「1 日 120 μ g を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始」は妥当と考えられた。

機構は、さらに、本薬速放錠から本剤への適切な切り替え方法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。本薬速放錠から本剤への切り替えに際しては、本剤投与開始時の C_{max} が本薬速放錠による前治療時の C_{max} を超えない用量から開始することが妥当と考える（「4. (i) <審査の概要> (3) 2) 本薬速放錠と本剤の切り替えについて」参照）。

第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）においては、36/46 例で本薬速放錠から本剤に切り替えられた。本薬速放錠による前治療時の 1 日用量は 20～240 μ g（1 回投与量 20～60 μ g）と幅広く分布していた。いずれの症例も、本薬速放錠から本剤への切り替え時に、本薬速放錠の用量以上の本剤が投与された。本薬速放錠による前治療を受けていた 36 例において報告された有害事象において、重篤な有害事象全 5 例（5 件）、高度な有害事象 2 例（3 件）中 2 例（2 件）が原疾患の悪化であり、本剤投与中止例 4 例中 4 例の中止理由も原疾患の悪化によるものであった。また、本剤の投与中止、休薬、減量あるいは増量非実施に至った重篤でない有害事象が 13 例（31 件）報告されたが、いずれも休薬、減量といった対応により投与継続が可能であった。

以上より、第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）で用いた用法・用量で本剤を投与することにより、「頭痛」、「潮紅」、「ほてり」といった血管拡張薬によく認められる有害事象が高率で発現するものの、原疾患の悪化がなければ、有害事象に対し適宜休薬、減量等の対応をとることで、本剤投与の継続が可能であると考えられた。したがって、本薬速放錠から本剤への切り替えに際しては、前治療時の本薬速放錠の投与量にかかわらず、第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）での用法・用量に基づいた今回の申請用法・用量により 1 回 60 μ g、1 日 2 回から投与開始することが妥当と考える。

機構は以下のように判断した。申請用法・用量と同一の投与方法で実施された第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）、長期投与試験（100PHS02 試験）及び継続提供において、本剤の有効性が示され、安全性に関しても承認の可否に関わるような大きな問題は認められなかったと判断できたことから、申請用法・用量で本剤を承認することは可能であると考えられる。

本申請により、PPH の患者については本薬速放錠と本剤の両方が適用となることから、現在、本薬速放錠で管理されている患者において、本薬速放錠から本剤に切り替えが行われることが想定される。第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）の成績をもとに、前治療時の本薬速放錠の投与量にかかわらず本剤の開始用量で切り替えることは必ずしも最善の方策ではない可能性はあるものの、現

時点で得られている情報から判断すれば、一定の合理性はあるものとする。しかしながら、切替え時の用量については、PPH 患者における本薬速放錠と本剤の薬物動態を比較した成績をもとに、情報提供することが適当であると考えられることから、製造販売後に「PPH 患者を対象とした本薬速放錠と本剤の薬物動態比較を行う」臨床試験を実施することも含めて検討することが必要であるとするが、専門協議の議論を踏まえて総合的に判断したいとする。

(5) 安全性について

1) 速放錠との安全性の異同について

機構は、本剤と本薬速放錠の安全性に関する異同について考察したうえで、本剤の安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬速放錠申請時に収集された安全性データは副作用のみであり、有害事象として評価は行わなかったため、副作用の発現状況から本剤と本薬速放錠の安全性に関する異同を検討した。本剤の第 I 相試験 (S100STP01、100P1S01、100P1S02、100P1S03 及び 100P1S07 試験) における主な副作用は「頭痛」11.1%(12/108 例)、「ほてり」、「熱感」2.8%(3/108 例)であった。第 II 相試験 (100PHS01 試験) における主な副作用は、「頭痛」73.9%(34/46 例)、「潮紅」67.4%(31/46 例)、「ほてり」56.5%(26/46 例)、「倦怠感」及び「悪心」28.3% (13/46 例)、「下痢」21.7% (10/46 例)、「動悸」、「腹痛」及び「浮動性めまい」17.4% (8/46 例)、「胃不快感」13.0% (6/46 例) であった。なお、重症度 (程度) を高度と評価された PH (原疾患の悪化) 1 例では、原疾患の悪化発現後 3 日目に治験薬の投与が中止され、中止後 1 ヶ月目に原疾患の悪化は回復した。また、本剤との関連性が否定された原疾患の悪化発現例である高度な心窩部不快感 1 例では、原疾患の悪化により投与が中止され、中止後 4 日目に心窩部不快感は消失した。なお、原疾患の悪化については、投与中止後に追跡調査を中止したため、転帰は「未回復」とされた。

一方、本薬速放錠の PH 効能追加申請時の PPH 及び CPH に対する第 II 相試験 (H10001 試験) で認められた副作用 (自覚症状) の発現率は 52.9% (18/34 例) であり、主なものは「頭痛」、「ほてり」、「潮紅」、「悪心」、「下痢」及び「食欲不振」等であった。本薬速放錠の第 II 相試験 (H10001 試験) 及び本剤の第 II 相試験 (100PHS01 試験) では、PPH 及び CPH で認められた副作用は同様であり、「頭痛」、「ほてり」、「潮紅」、「悪心」及び「下痢」等であった。本薬速放錠にて重症度 (程度) を高度とされた副作用は 5 件 (3 例) で、内訳は「悪心」、「頭痛」、「頭部不快感」、「浮動性めまい」及び「全身性皮疹」であった。これら副作用について本剤の臨床試験において高度と評価された症例はなかった。

本剤の第 II 相試験 (100PHS01 試験) と PPH 及び CPH に対する本薬速放錠の第 II 相試験 (H10001 試験) では、副作用の発現頻度等の安全性成績に違いがみられたが、この原因は製剤及び用法・用量等によるものではなく、治験実施時期がそれぞれ 20 年～20 年、19 年～19 年と異なるためとする。本薬速放錠の第 II 相試験 (H10001 試験) は旧 GCP 下にて実施されており、現在とは治験環境が大きく異なるものと考えられる。

以上より、本剤はその副作用についても基本的に本薬速放錠と異なるものではなく、発現頻度及び重症度 (程度) を軽減することが期待され、長期間に亘って使用できると考えられる。

機構は、旧 GCP 下で実施された本薬速放錠の第 II 相試験 (H10001 試験) 及び新 GCP 施行後に実施された本剤の第 II 相試験 (100PHS01 試験) では、安全性情報の収集手段や評価方法

も含めて認識が異なっていた可能性が考えられ、試験実施時期が大きく異なるために、発現頻度に違いが生じた可能性があるという申請者の説明は理解できる。徐放化することにより血漿中本薬濃度の C_{max} は低減されており、過度な血漿中濃度の上昇に依存する副作用の発現は軽減できる可能性があり、その観点からは、以上の申請者の説明は妥当であると考ええる。一方、本剤は徐放化により AUC が増加し、長期に投与されることから、 C_{max} に依存しない副作用の発現又は重症化を引き起こす可能性が懸念されること、及び本薬速報錠からの切り替えが想定されるため、製造販売後調査等において、長期投与による安全性及び本薬速報錠から本剤への切り替え時の詳細な安全性情報を収集する必要があると考ええる。

2) 血小板凝集作用

機構は、本剤投与中の血小板凝集抑制作用についてのモニタリングの必要性、さらに、ワルファリンカリウム等の抗凝固療法併用に関して必要な注意喚起等について見解を示すよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）において、血小板凝集抑制に基づくと考えられる有害事象は 6/46 例にみられ、その内訳は、「尿中血陽性」2 例、「結膜出血、歯肉出血、及び皮下出血」1 例、「性器出血、及び潜血陽性」1 例、「血尿」、「鼻出血」各 1 例であった。尿中血陽性例は、治験開始前より生理不順、膀胱炎症状があった例、及び血尿は尿道カテーテルによる外傷性の出血があった例で、それぞれ因果関係は否定された。また結膜出血は中等度であったが、その他はいずれも軽度であり、治験薬の用法用量は変更なく継続され、その他の処置もなかった。転帰は、尿中血陽性例の前者について「軽快」、それ以外は「回復」であった。また、全ての第Ⅰ相試験（S100STP01、100P1S01、100P1S02、100P1S03、100P1S05、100P1S06 及び 100P1S07 試験）において、Ivy 法にて出血時間を測定した結果、血小板凝集抑制作用に基づくと考えられる有害事象としての出血時間延長はなかった。これらの結果から、本剤の投与中の定期的な血小板凝集作用のモニタリングは必要ないと考ええるが、本薬は血小板凝集抑制作用を有していることから、添付文書（案）に本薬速報錠の添付文書に記載されている重大な副作用の「出血傾向」を引用することで注意喚起することとした。

また、ワルファリンカリウム等による抗凝固療法併用に関し、第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）において、ワルファリンカリウムを併用していた症例は 65.2%（30/46 例）であった。そのうち血液凝固系に関する有害事象は 3 例 3 件にみられ、いずれも因果関係は否定されなかったが、重篤なものはなかった。3 例のうち、2 例はワルファリンカリウムの減量又は休薬により本剤投与を継続したまま回復した。転帰が「軽快」となった尿中血陽性症例は治験中止症例であり、本剤の投与終了後にプロトロンビン時間延長が見られた。中止時検査以降、プロトロンビン時間は測定されておらず、未回復となっているが、トロンボテストでは回復が確認されている。このように、ワルファリンカリウム併用症例で見られた血液凝固系に関する有害事象は、ワルファリンカリウムの用法・用量の調整により対応可能なものであった。また、ワルファリンカリウムを併用していた症例 30 例のうち、出血に関する有害事象の発現は、4 例（13.3%）であった。一方、ワルファリンカリウムを併用していなかった 16 例では 2 例（12.5%）であり、ワルファリンカリウム併用例において、出血に関する有害事象が増加する傾向は見られなかった。

なお、本薬の薬物動態試験での検討において、本薬はワルファリンの代謝に関与する主な CYP 分子種である CYP2C9（Pharmacol Ther. 73: 67-74, 1997）の誘導及び阻害作用は示さない

ことが確認できている（「4. (i) <提出された資料の概略> (1) 3) 酵素誘導及び阻害」参照）。この点から本剤がワルファリンカリウムの作用を増強又は減弱させる可能性は低い。

以上のことから、本剤とワルファリンカリウムとの併用に問題はないと考える。しかし、PPH及びCPHの治療ガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005年度合同研究班報告））では抗凝固療法の実施が推奨されており、実際、第Ⅱ相試験（100PHS01試験）においても30/46例でワルファリンカリウムが併用されていたことから、本剤とワルファリンカリウムが併用されるPAH患者は多いと予想されること、及び本剤は血小板凝集抑制作用を有しており、ワルファリンカリウムと併用することで出血傾向を助長する可能性は否定できないことから、本剤の添付文書（案）の「相互作用」の項に「併用注意」として挙げ注意喚起することとした。

機構は、以下のように判断した。肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）の他、第3回肺高血圧症国際シンポジウムで推奨されたPAHの治療（2004年ACCP（American College of Chest Physician）ガイドライン）においても、PAHの確定診断と重症度評価が行われた後、抗凝固療法を開始する旨記載されていることを踏まえ、PAH患者ではほぼ全例においてワルファリンカリウムが投与されるものと考えられる。これらを併用した場合、抗凝固作用に本剤の血小板凝集抑制作用が加わることにより、出血傾向が助長され、出血に関する重篤な有害事象が発現する可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起するとともに、患者に対しても、十分な説明と注意喚起が必要である。

3) 間質性肺炎、肺線維症について

機構は、本薬速放錠申請の際、本薬が間質性肺炎を惹起する可能性を勘案してCPHに対する効能・効果が取り下げられた経緯を踏まえ、CPH患者で、原疾患に由来する間質性肺炎、肺線維症を生じる可能性のある症例における、本剤投与中の間質性肺炎、肺線維症発現に関する危険性及びモニタリングの必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅱ相試験（100PHS01試験）において、間質性肺炎又は肺線維症の合併例は8例であったが、いずれの症例においても当該合併症の悪化は見られず、新たに間質性肺炎又は肺線維症を発症した症例も認められなかった。本薬速放錠は1992年に慢性動脈閉塞症、1999年にPPHに対して承認された後、これまでの製造販売後調査における間質性肺炎の副作用報告は20例であり、そのうち膠原病患者での報告は2例である。1例は本薬速放錠との因果関係が否定されており、もう1例では因果関係は否定されなかったものの、担当医のコメントでは「薬剤性ではなく（可能性うすく）、膠原病の疑いが強い」とされている。

これらのことから、本剤投与により間質性肺炎の発症頻度が著しく高くなるという積極的な根拠はなく、本剤投与によるCPH患者での間質性肺炎及び肺線維症の併発/悪化の危険性は低い。そのため現時点ではモニタリングの必要性はないと考えるが、製造販売後の間質性肺炎及び肺線維症の発現状況を考慮し対応することとする。

機構は、以下のように考える。本薬速放錠申請においては、本薬が間質性肺炎を惹起する危険性があることに加え、臨床試験で検討されたCPH患者数が12例と少なく、かつ右心カテーター検査による心行動態評価が実施されたのは4例であったこと、さらに、長期投与試験成績に関する資料が少なく評価困難であったこと等からCPHに対する効能・効果が取り下げら

れた。本薬が間質性肺炎を惹起する可能性については、今後とも注意深く情報収集する必要があると考えられるが、本申請においては、本薬速放錠申請時の12例の検討実績に加え、さらに第Ⅱ相試験（100PHS01試験）において19例のCPH患者に対して一定の有効性及び安全性は示されている。また、申請者の回答のとおり、本薬速放錠での製造販売後調査における間質性肺炎の副作用報告は20例のうち、CPH患者での報告は2例であることを考慮すれば、実際にどの程度CPH患者に使用されているか不明ではあるものの、本剤が当該事象の発現率を上昇させるリスクは、重篤な疾患であるPAH患者の症状を緩解できる本剤のベネフィットを上回らないものと推察される。本剤による間質性肺炎及び肺線維症発現に関しては、引き続き注意が必要であるが、製造販売後調査の重点調査項目に設定する必要性も含めて、具体的な情報収集法等は専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 基礎疾患による有効性の相違について

機構は、第Ⅱ相試験（100PHS01試験）において、PPH患者とCPH患者の有効性に相違が見られた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。PPH患者とCPH患者の背景について比較したところ、PHの罹病期間（推定発症年月日から本治験の同意取得まで）は、PPH患者で 8.28 ± 8.53 年（平均 \pm 標準偏差、以下同様）、CPH患者で 2.72 ± 2.59 年でありCPH患者のほうが短かった。また、本剤投与前の平均肺動脈圧はPPH患者では 52.6 ± 14.4 mmHg、CPH患者では 39.2 ± 9.7 mmHgであり、CPH患者のほうが低値であった。PPH患者とCPH患者は発症以降ほぼ同じ経過をとる予後不良の疾患であるが、CPH患者では、膠原病・リウマチ科等の専門科を受診していることが多く、比較的早期にPHと診断される機会が多いのに対し、PPHは発症後の症状（労作時息切れ等）を患者自身が病気として自覚することが遅く、結果として確定診断が遅れるとされており（厚生省特定疾患呼吸不全研究班平成12年度研究報告書:173-180）、前治療歴の比較においても、PPH患者では本薬速放錠による治療歴がある患者が多く、かつ本薬速放錠が高用量で投与されていた。以上より、有効性に相違がみられた理由は、CPH患者の罹病期間が短く（確定診断が早い）、治療開始時の平均肺動脈圧が低い等、CPH患者において効果が得られやすい背景があったためと思われる。

機構は、CPH患者の基礎疾患を示した上で、基礎疾患と試験成績の関係について説明するとともに、各疾患の既存治療が本剤の有効性評価に及ぼした影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅱ相試験（100PHS01試験）に組み入れられたCPH患者の基礎疾患は、混合性結合組織病9例、全身性エリテマトーデス4例及び強皮症6例であった。基礎疾患ごとの6分間歩行距離の0週に対する12週（または中止時）の差の平均値は、混合性結合組織病79.2m、全身性エリテマトーデス39.8m、強皮症39.8mであり、混合性結合組織病では、他の基礎疾患と比べ歩行距離の延長が大きかった。6分間歩行距離に影響を与えると考えられる肺線維症が合併していた割合は、混合性結合組織病11.1%（1/9例）、全身性エリテマトーデス25.0%（1/4例）、強皮症83.3%（5/6例）であった。

本剤投与開始時に、膠原病治療の目的で副腎皮質ステロイド（以下、ステロイド剤）が併用されていた例の割合は混合性結合組織病55.6%（5/9例）、全身性エリテマトーデス100%（4/4例）、強皮症33.3%（2/6例）であったものの、新規にステロイド剤が投与された症例は混合性結合組

織病の 1 例のみであった。ステロイド剤を大量投与した場合には、PAH に対する有効性が報告されているが (Medical Practice. 20: 607-612, 2003)、低用量では無効であるとする報告もあり (厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成 11 年度研究報告書 :19-22, 2000)、また、PAH の自覚症状が出現した段階では、肺動脈の器質的変化は不可逆的であることを踏まえると、ステロイド剤は無効であると考え (Jpn J Clin Immunol. 27: 127-136, 2004)。以上より、本試験において併用又は新規追加されたステロイド剤が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

なお、本剤の維持用量については、混合性結合組織病で 360 μ g/日の患者の比率が 66.7% (6/9 例) と高い傾向が認められた。

機構は、以下のように考える。第 II 相試験 (100PHS01 試験) に組み入れられた CPH 患者はいずれも肺動脈の器質的変化が完成した不可逆的病態であると判断した上で、膠原病の基礎疾患により 6 分間歩行距離に相違が見られた原因について、肺線維症の合併等歩行距離に影響を与える患者背景に相違があることも踏まえると、これら少数例での検討により究明することは困難である。しかしながら、CPH の病因は肺動脈壁の肥厚又は血栓等であり、本質的に PPH と同様であると考えられることから、本剤の有効性が基礎疾患により相違がないことを示唆した申請者の説明は一定の合理性があり理解できる。一方で、ステロイド剤の CPH に対する影響、特に病初期における使用について一定の見解が得られていないこと、CPH の治療目的でステロイド剤を含めた免疫抑制療法を施行し、効果を認めた報告が散見されること (J Rheumatol. 29: 282-287, 2002 等)、CPH 特有の病態としての血管炎に伴う PAH (日医新報 4025: 1, 2001) の場合は理論上ステロイド剤が有効である可能性があること、*in vitro* においてプレドニゾロンにより肺動脈平滑筋細胞の増殖が阻害される成績が報告されている (Circulation. 112(12): 1806-1812, 2005) こと等から、免疫抑制剤を併用する場合の本剤の効果を過度に評価することのないよう留意する必要がある。なお、第 II 相試験 (100PHS01 試験) に組み入れられた CPH 患者は、比較的病初期の患者である可能性があり、ステロイド剤が有効性評価に及ぼした影響が懸念されるものの、2 例を除きステロイド剤の増量又は追加はされておらず、併用又は新規追加されたステロイド剤が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いとする申請者の主張は概ね妥当と判断する。

(7) 小児への投与について

機構は、本剤の小児適応に関する開発予定について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。小児においては、患者の年齢・体重等に応じてより低用量の投薬が想定されることから、低含量製剤が必要となる。小児適応の開発では、臨床開発に先立って製剤学的な検討が必要となるため、成人での承認を取得した後、必要性及び実施の可能性も含めて検討したいと考える。

機構は以下のように考える。PPH や先天性心疾患に伴う PH 等、小児についても PAH 患者は存在し、現時点において、小児用製剤はないため、必要な場合には、各医療機関において本薬速放錠を粉砕等することにより患者の年齢・体重等に応じた用量調節を行っている実態もある。一方、本剤は徐放錠であるため、このような用量調節は不可能であることから、早期の小児用製剤開発及び用法・用量の検討が必要である。

なお、本剤は、本薬速放錠に対する相対的 BA が低いことから、粉砕した場合、本剤投与時と比較し高い血漿中濃度が予想されることから、添付文書において具体的な注意喚起が必要である

と考えるが、具体的な記載について、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(8) 製造販売後調査について

申請者からは、PAH 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討するとともに、長期使用における有効性及び安全性を検討することを目的とした、本剤を 12 週間以上投与する予定の患者が対象の、以下のような使用成績調査計画書の骨子（案）が提出されている。

- ・調査項目：日常診療の範囲で検査された項目等

患者背景、治療記録、6 分間歩行検査、右心カテーテル検査、心エコー検査、動脈血液ガス検査、PAH の症状、PAH の身体所見、一般臨床検査、全般改善度、有害事象等。

- ・調査方法：登録方式によるプロスペクティブな調査

本剤投与 12 週間（85 日間）の調査を実施するが、長期使用（1 年間）に関する調査に協力が得られる医療機関では、引き続き長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

機構は、本申請で第Ⅱ相試験に組み入れられた患者が 46 例と少数であったこと、本剤の適用疾患が希少疾病の条件を満たすことから、当該調査は全例調査が前提と考える。さらに、申請者が提示した調査項目に、ボセンタン等他剤併用時の有効性及び安全性情報、間質性肺炎・肺線維症の発現並びに本薬速放錠から本剤への切り替え時の安全性に関連する調査項目を加える必要があると考える。また、患者における本剤及び本薬速放錠投与時の薬物動態を比較検討する必要があると考える。製造販売後に必要な情報収集等に関しては、専門協議の議論を踏まえて総合的に判断したいと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、PPH 及び CPH 患者に対する本剤の有効性は認められ、病態及びその経過等の類似性、臨床における治療実態等より、その他の疾患等が原因となる PAH も含め、本剤は基礎疾患によらず PAH に対し効果を示すものと考え。また、安全性については、徐放化により、本薬の血管拡張作用等に起因する副作用の発現が低減される可能性はあるが、臨床試験に組み入れられた症例数は少ないため、他の有害事象も含めた総合的な安全性の向上が明確とまでは言い難いことも踏まえ、本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報を引き続き収集する必要があると考える。さらに、今後、速やかに患者における本剤投与時の薬物動態等が検討され、臨床現場に提供される必要はあるものの、現時点で国内臨床現場に本剤を提供する意義はあり、本申請は承認可能と判断した。

機構は、これらの判断の妥当性及び今回の剤型追加による新たな注意喚起等の必要性に関して、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 18 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ケアロード錠 60 μ g (ケアロード LA 錠 60 μ g 変更予定)
②アイツ錠 60 μ g (プロサイリン SR 錠 60 から変更、今後、ベラサス LA 錠 60 μ g
に変更予定)
- [一 般 名] ベラプロストナトリウム
- [申 請 者] ①東レ株式会社
②科研製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)

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。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けを以下のように判断した。WHO 機能分類クラス I～III の PPH 及び CPH 患者における本剤の有効性が示されたことを踏まえ、本薬 (ベラプロストナトリウム) の投与が必要な PAH 患者では、その基礎疾患によらず原則として本剤が投与されるものと考えられる。したがって、本剤は、PAH の国内治療ガイドラインで、WHO 機能分類クラス I～III の PAH 治療の第一選択薬の一つとされている本薬速放錠に代わる位置付けの薬剤と考えられる。また、作用機序の違いから、同効薬であるエンドセリン受容体拮抗薬のボセンタンとの併用も十分考えられる。一方、小児の一部を始め、本薬速放錠を用いた低用量投与による治療が必要な患者も存在し、臨床現場には本薬速放錠も必要であると考えられる。

以上の機構の判断は、専門協議で支持されたが、本剤の臨床上の有用性について、既承認の本薬速放錠を対照として示す臨床試験は必要との意見も出され、機構は、本剤の対象疾患の患者数が限られていることも考慮しつつ、製造販売後に可能な限り本剤の有用性を確認する必要があると判断した。

2. 有効性について

専門委員から、PAH の治療に対する臨床的な改善効果の評価法として、臨床現場で長年 6 分間歩行が用いられてきたことも踏まえ、本剤の有効性は示されたと判断できるとの意見、より客観的な血行動態パラメータ等を用いた評価が望ましいが、6 分間歩行距離の改善で評価された本剤の効果を否定するものではないとの意見、副次評価項目である右心カテーテル検査でみた血行動態パラメータに関して有意な改善は認められなかったが、症例毎に評価すると、そのこと自体が承認を妨げ

るものではないと考えるとの意見等が出された。

最終的に、本剤の効果は、PAH 治療薬の評価法として米国心臓病学会（ACC：American College of Cardiology）より推奨され、海外臨床試験においても一般的に主要評価項目とされている 6 分間歩行距離の改善により示されており、本剤の有効性は確認されたとの機構の判断は専門協議で支持された。

3. 効能・効果について

PAHのWHO機能分類クラスIVのPPH及びCPH患者並びにPPH及びCPH以外のPAH患者について直接的に本剤の有効性及び安全性は確認されていないが、PPH及びCPHとそれ以外のPAHにおける病態の類似性、WHO機能分類毎の病態の連続性、本薬の作用機序、本薬速放錠の効能・効果、国内治療ガイドラインにおける記載、本薬速放錠の臨床報告等も合わせて考慮し、本剤の効能・効果をPAHの基礎疾患及びWHO機能分類によらず「肺動脈性肺高血圧症」とした機構の判断は、専門協議で支持された。

この点について、専門委員から、臨床試験において、申請効能・効果に含まれるすべての対象患者について、客観的に評価されているとは言えないが、症例数が少ないことも考慮し、それら試験の対象外であった疾患も治療の対象に含めることは止むを得ないとの意見、基礎疾患によらずPAHに早期から使用できる薬剤の存在意義は大きいと考えるとの意見等も出された。

4. 用法・用量について

提出された資料から、本剤の用法・用量は、本薬速放錠から本剤への切り替え時も含め、臨床試験で用いられた用法・用量に準じて「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 2 回に分けて朝夕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。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 360 μ g までとし、2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。」とすることは可能であるとした機構の判断は、専門委員から支持された。

この他に、PAH 患者における薬物動態が検討されていない点に関し、専門委員から、本来本薬速放錠から本剤への切り替えを行う患者がいることを念頭に置いた開発がなされるべきであり、本薬速放錠から本剤への切り替え時の注意喚起や本剤の用量を決めるために、患者における本薬速放錠及び本剤投与時の薬物動態の比較が承認前に検討されることが望ましかったとの意見、健康成人における本薬速放錠及び本剤投与時の薬物動態の比較検討結果があり、本剤投与時に速放錠を超える C_{max} に達する危険性がないこと及び上記用法・用量で実施された臨床試験で、本薬速放錠から本剤への切り替え時も含め、大きな問題が起こらなかったことから、患者での薬物動態の比較成績がなくても、少なくとも本剤の承認は可能との意見、PAH の進行により、体静脈のうっ血が生じると、消化管からの吸収、肝臓での代謝に影響を受けることも考えられ、そのような場合、健康成人とは薬物動態が変わる可能性があるとの意見等が出された。

機構は、これらの意見を次項（5. 製造販売後の情報収集について）における判断の参考とした。

5. 製造販売後の情報収集について

(i) 製造販売後臨床試験

PPH 患者における本薬速放錠から本剤への切り替え時の薬物動態を確認する臨床試験を製造販