

売後に実施し、切り替えの際の具体的な用量の目安となる情報を臨床現場に情報提供する必要があるとの機構の判断は、専門協議で支持された。さらに、専門委員から、本薬速放錠と本剤の切り替え時に有効性を維持できる本剤の用法・用量を確認するための製造販売後臨床試験は必須との意見、本剤と本薬速放錠との有効性について比較試験が行われないことは不適切であるとの意見が出された。

機構は、専門協議の結果も踏まえ、製造販売後に患者における本薬速放錠から本剤への切り替え時（切り替え前後）の薬物動態並びに有効性及び安全性を比較検討する臨床試験の実施が必要と判断し、これらを踏まえた製造販売後臨床試験計画の骨子（案）を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のような製造販売後の臨床試験計画の骨子（案）を提出した。本薬速放錠を投与中の PAH 患者（6～10 例）を対象として、本薬速放錠から本剤への切り替え前後の薬物動態並びに有効性及び安全性を検討することを目的とする。なお、有効性は、切り替え前日、本剤投与 4 及び 84 日目に評価し、薬物動態は、本薬速放錠投与期については、切り替え前日、本剤投与期については、60 μ g/回（開始用量）の投与開始 3 及び 84 日目に測定する。

- 評価項目：(1) 薬物動態（本薬及び BPS-314d）
(2) 有効性（6 分間歩行距離、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数、心エコー等）
(3) 安全性（頭痛、ほてり、潮紅、悪心、下痢等（臨床検査値も含む））

機構は、申請者が提示した製造販売後臨床試験計画の骨子（案）について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

(ii) 製造販売後調査について

症例数が少なく、臨床試験で得られている情報も少ないことから、適切な期間を設定した上で、全例調査を実施することが必要であり、また、間質性肺炎・肺線維症の発現及び本薬速放錠から本剤切り替え時の安全性に関連する調査項目を加えること、並びに他の PAH 治療薬併用時の有効性及び安全性に関する情報も収集することも必要であるとの機構の判断は、専門協議で支持された。さらに、専門委員から、安定した状態での有効性評価という意味では右心カテーテル検査が最適であるが、侵襲的な検査であることを考慮し、心エコー等による経時的、継続的な有効性評価も可とすべきとの意見等が出された。

機構は、専門協議の結果も踏まえ、申請者に、調査項目を整備した上で、当該製造販売後調査を調査目的に叶った期間における全例調査とするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。再審査期間中、本剤を使用した全症例を1,000例に到達するまで登録し、登録症例に関しては、生命予後調査を含めた5年間の調査とする。本調査において、本剤の有効性（延命効果）及び安全性を確認することは可能と考える。なお、機構の指摘に沿って調査票を整備する。

機構は、申請者が再提示した製造販売後調査計画の骨子（案）について、妥当なものと判断した。

6. 安全性に関する情報の提供等について

本薬速放錠に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティが低いこと等に起因する両剤の用法・用量が異なる点について、以下のように、添付文書中の重要な基本的注意等に明記する必要があると機構は判断した。

- ① 本薬速放錠と本剤では、PAH に対する用法・用量が異なり、本剤の 1 日開始用量は本薬速放錠の 1 日開始用量の 2 倍であること
- ② 本薬速放錠と本剤の有効性及び安全性は直接比較されていないことも踏まえ、切り替え後には患者の症状等を慎重に観察する必要があること
- ③ 本剤が小児や低体重患者に適用される場合、主治医の裁量により通常用量よりも低用量での治療が行われる可能性が考えられ、本剤の 1 日用量を変更せずに、本剤から本薬速放錠に剤型を変更した場合や、やむを得ず本剤を粉砕した場合は、過量投与となる危険性があること
- ④ 徐放性の維持のみの観点でなく、過量投与防止の観点からも本剤の粉砕禁止を明確にすべきであること

これらの機構の判断は専門協議で支持された。さらに、専門委員から、「本剤を休薬し、ボセンタンに切り替え、その後、本剤とボセンタンの併用を開始したが、呼吸困難を訴え、酸素吸入を行い症状は回復した。本剤の投与は再開せず、翌日からボセンタンを再開したが、3 日後に死亡した症例」があることなどは適切に情報提供し注意喚起しておくべきとの意見が出された。以上を踏まえ、機構は、添付文書（案）の記載整備及び情報提供法の具体策を検討するよう求めた。

申請者は、現在までに得られている情報の精査等を行った上で、これらを注意喚起する方策を整備した。

機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

また、機構は、PAH 患者では、ワルファリン及びアスピリン等が併用されている場合が多く、本剤との併用で出血傾向が増す可能性があることを踏まえ、この点に関して、対処法も含め、具体的に患者個々に注意喚起する必要があると考え、申請者にその方策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を服薬する患者で、ワルファリン等の抗凝血剤やアスピリン等の抗血小板剤を服薬している場合又は服薬する場合には、出血傾向が増す可能性があることに関して十分な注意が必要である旨を示した服薬指導補助資材を作成する。その内容は、「ワルファリン及びアスピリン等と併用する場合には出血傾向を助長する可能性があるため、患者自身で十分に観察を行い、通常では認められない程度の軽い刺激による出血や刺激がないのに出血がみられる、血が止まりにくい等の異常が認められた場合には、主治医に連絡して相談することを促す」記載を考えている。

機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

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）。

- 8 頁 5 行目 として 30pg/mL → として約 30pg/mL
- 9 頁 6 行目 イヌにおいて、 → イヌ絶食下における
- 9 頁 8 行目 ヒトにおける → ヒト空腹時における
- 13 頁 37 行目 (ワーファリン、 → (ワルファリンカリウム、
- 24 頁 16 行目 増加が示された。 → 延長が示された。

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、承認申請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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1～7 及び 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において、治験依頼者からの検査実施依頼がなされたにもかかわらず治験実施計画書に規定された治験中止時検査の未実施が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適切であると判断する。

また、本剤は劇薬に該当し、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量]

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。