

## 審査報告書

平成 29 年 1 月 18 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] エポプロステノール静注用 0.5 mg 「ACT」、同静注用 1.5 mg 「ACT」  
[一般名] エポプロステノールナトリウム  
[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 28 年 3 月 4 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にエポプロステノールとして 0.5 mg 又は 1.5 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

(変更なし)

### [用法及び用量]

#### [成人]

用量設定 (投与開始時)

本剤は専用溶解用液 (生理食塩液) 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 分間当たり 2 ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置 (シリンジポンプ又は輸液ポンプ) 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 1~2 ng/kg/分ずつ増量し、10 ng/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 2 ng/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分以上の間隔をおいて1～2 ng/kg/分ずつ増減する。

#### [小児]

#### 用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当たり 0.5～2 ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）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、原則として1～4週の間隔をおいて0.5～2 ng/kg/分ずつ増量し、20～40 ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の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0.5～2 ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。

#### 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0.5～2 ng/kg/分ずつ増減する。

（下線部今回追加）

## 審査報告 (1)

平成 28 年 11 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] エボprostenoール静注用 0.5 mg 「ACT」、同静注用 1.5 mg 「ACT」  
[一般名] エボprostenoールナトリウム  
[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 28 年 3 月 4 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にエボprostenoールとして 0.5 mg 又は 1.5 mg を含有する注射剤  
[申請時の効能又は効果] 肺動脈性肺高血圧症  
[申請時の用法及び用量] [成人]

用量設定 (投与開始時)

本剤は専用溶解用液 (生理食塩液) を用いて溶解し、通常、成人にはエボprostenoールとして 1 分間当り 2 ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置 (シリンジポンプ又は輸液ポンプ) 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 1~2 ng/kg/分ずつ増量し、10 ng/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 2 ng/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 分以上の間隔をおいて 1~2 ng/kg/分ずつ増減する。

[小児]用量設定 (投与開始時)

本剤は専用溶解用液 (生理食塩液) を用いて溶解し、通常、小児にはエボprostenoールとして 1 分間当り 0.5~2 ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置 (シリンジポンプ又は輸液ポンプ) 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、原則として 1~4 週の間隔で 0.5~2 ng/kg/分ずつ増量し、20~40 ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅 (軽微なものを除く)、

頭痛、嘔気等の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する。それらの症状が消失しない場合には 0.5～2 ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。

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 0.5～2 ng/kg/分ずつ増減する。

（注：既承認の用法及び用量から小児の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
8. 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 .....	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	24

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AHA/ATS ガイドライン	—	米国心臓協会/米国胸部学会 小児肺高血圧ガイドライン
CHD-PAH	Congenital heart disease pulmonary arterial hypertension	先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
CI	Confidence interval	信頼区間
ERA	Endotheline receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ESC/ERS ガイドライン	—	欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会肺高血圧治療・診断ガイドライン
FAS	Full analysis set	—
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure	平均肺動脈圧
NYHA-FC	New York Heart Association functional class	NYHA 機能分類
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandin E <sub>1</sub>	プロスタグランジン E <sub>1</sub>

PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>	プロスタグランジン E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin	プロスタサイクリン
PGI <sub>2</sub> 製剤	—	プロスタサイクリン及びその誘導体からなる薬剤
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PPH	Primary pulmonary hypertension	原発性肺高血圧症
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	Quality of life	生活の質
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
WHO-FC	World Health Organization functional class	WHO 機能分類
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エポプロステノールナトリウム静注用 0.5 mg 「ACT」、同静注用 1.5 mg 「ACT」
本薬	—	エポプロステノールナトリウム

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

エポプロステノールは、血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用を有している内因性生理活性物質である。本邦では、本薬を有効成分とする注射剤（販売名：静注用フローラン 0.5 mg）が 1999 年に「原発性肺高血圧症」を効能・効果として承認され（輸入承認取得者：日本ウエルカム株式会社、現グラクソ・スミスクライン株式会社）、その後 2004 年に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認事項一部変更承認されている。本剤は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により本薬の後発医薬品として開発され、2013 年に承認された。

PAH は進行性の致死性疾患であり、病態は成人と小児で類似しているが、小児では成人より速く病態が進行し、予後不良となることが報告されている（J Am Coll Cardiol 1995; 25: 466-74、Circulation 2011; 124: 1755-64）。小児 PAH に対する薬物治療は、成人 PAH に対して承認されている薬剤を用いて、成人での有効性及び安全性等を参考に用量を調節して行われている実態があるが、本邦で小児 PAH に対する用法・用量が承認されている薬剤は「トラクリア小児用分散錠 32 mg」のみである。

今般、国内臨床試験の成績に基づき、小児 PAH に関する用法・用量を追加する医薬品承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、2016 年 11 月時点で海外において、小児 PAH に関する効能・効果又は用法・用量で本薬が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、本薬は既承認の成分であり、非臨床薬理については評価済みであるとされ、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、本薬は既承認の成分であり、非臨床薬物動態については評価済みであること、また本薬は血漿中で速やかに加水分解され、年齢による薬物動態の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること（「6.R.1 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について」の項参照）から、新たな非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと判断され、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、本薬は既に国内外で小児 PAH 患者に対して多くの使用経験があり（「7.2 国内外臨床報告」及び「7.3 国内市販後調査による報告」の項参照）、本薬の使用成績調査や国内臨床試験の結果等において小児に対する大きな問題は認められていないことから（「7.R.4 安全性について」の項参照）、幼若動物を用いた本薬の毒性試験を実施する必要はないと判断され、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、本薬は既承認の成分であり、薬物動態については評価済みであると判断され、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

### 6.R 機構における審査の概略

#### 6.R.1 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、本薬を小児に投与した際の薬物動態について、成人における薬物動態との異同及び年齢による影響を説明した上で、小児 PAH 患者の年齢によらず同一の用法・用量を設定することの妥当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。本薬の投与経路は静脈内投与であることから、本薬の分布、代謝及び排泄に及ぼす年齢の影響について検討した。分布について、一般的に、血清タンパク量は年齢により変動するとの報告があるが（Pharmaceutics 2011; 3: 53-72、Nutrition in Pediatrics 2nd ed B.C. Decker Inc 1997; 44-62）、血漿中アルブミン濃度<sup>1)</sup>は成人で約  $6.0 \times 10^{-4}$  mol/L、0 歳で約  $4.6 \times 10^{-4}$  mol/L であり、本薬の主代謝物の血漿中濃度（約  $4.8 \times 10^{-9}$  mol/L（本薬をエポプロステノールとして 40 ng/kg/min で投与した場合）よりも過剰に存在し、本薬のタンパク結合率は約 52%（Prostaglandins 1981; 21: 165-75）と高くないことから、年齢による血清タンパク量の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられる。また、分布容積（体内水分量及び体重）についても年齢による違いが報告されているが（Nutrition in Pediatrics 2nd ed B.C. Decker Inc 1997; 44-62）、本薬は体重換算に基づき投与量を設定しているため、年齢による分布容積の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられる。代謝及び排泄について、本薬は血漿中で速やかに加水分解され（*in vitro* での消失半減期：約 6 分）、主に代謝物として腎排泄される。腎機能（糸球体濾過速度及び尿細管分泌機能）は新生児期及び乳児期では未発達であり、1 歳前後で成人と同程度となるとの報告（Regulatory Toxicol Pharmacol 2008; 51: 66-86、Principles of Clinical Pharmacology 3rd ed 2012; 417-36 等）があるため、幼児期以降の小児と新生児期及び乳児期の小児では本薬の薬物動態に差異が認められる可能性が推察されるが、本薬の代謝物は未変化体と比べ生物活性が極めて弱い（Br J Pharmacol 1978; 62: 125-30、Eur J Pharmacol 1981; 75: 127-30 等）ことから、年齢による腎機能の差異が本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

以上より、本薬の薬物動態プロファイル及び用法・用量を考慮すると、年齢による薬物動態の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、小児の年齢によらず同一の用法・用量を設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を考慮すると、本薬の薬物動態について、成人と幼児期以降の小児では大きな差異はないと推測できる。一方、本薬が腎排泄型の薬剤であること、並びに新生児期及び乳児期においては腎機能が未発達であることが報告されていることを考慮すると、新生児及び乳児と幼児期以降の小児で本薬の薬物動態が異なる可能性は否定できない。しかしながら、本薬の代謝物は未変化体と比べ生物活性が極めて弱いことを考慮すると、これらの患者における薬物動態の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。以上より、小児の年齢によらず同一の用法・用量を設定することは可能と判断する。ただし、最終的な本薬の用法・用量は国内臨床試験

<sup>1)</sup> 血清中アルブミン濃度の基準値下限（成人：4.0 g/dL、新生児（0 カ月児）：3.02 g/dL）（臨床検査基準値ポケットガイド じほう; 2009. 34-5）をアルブミン分子量（66241）で除することにより算出。

成績や本剤の特定使用成績調査等の情報も踏まえて判断する必要がある（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

### 7.1 国内第Ⅲ相試験（AC-066A308 試験、CTD 5.3.5.2.1、20■年■月～20■年■月）及び国内第Ⅲ相継続長期投与試験（AC-066A309 試験、CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.6、20■年■月～継続中、データカットオフ：20■年■月）

日本人小児 PAH 患者における本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、日本人小児 PAH 患者を対象に非盲検非対照試験（AC-066A308 試験）が国内 6 施設で実施された（目標症例数：3 例以上）。また、AC-066A308 試験が完了した患者を対象として、本薬の長期投与時における有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（AC-066A309 試験）が国内 3 施設で実施された（目標症例数：3 例）。

AC-066A308 試験では、投与開始後 12 週間が有効性評価期間とされ、本薬 0.5～2.0 ng/kg/min（エポプロステノールとしての投与量、以下同様）で持続静脈内投与が開始され、患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）に応じて、原則として 1～4 週の間隔で 0.5～2.0 ng/kg/min ずつ増量することとされた。

12 週間の有効性評価期間終了後は継続投与試験（AC-066A309 試験）に移行し、本剤の承認又は開発中止まで本薬を投与することとされた。AC-066A309 試験では、AC-066A308 試験における最終投与速度で投与を開始し、患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）に応じて、原則として 1～4 週の間隔で 0.5～2.0 ng/kg/min ずつ最適投与速度まで増量された。最適投与速度は 20～40 ng/kg/min が目安とされた。

両試験期間を通して、増量時に潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等が軽度でも認められた場合には、その後の増量を中止した。また、過剰投与を示す臨床徴候、あるいは大幅な心拍出量の増加（呼吸困難、疲労、体重減少、頻脈、嘔吐等）が認められたときは減量することとし、減量する場合は原則として 0.5～2.0 ng/kg/min ずつ減量することとされた。

主な選択基準は、以下のとおりであった。

- 0 歳以上 15 歳未満
- WHO-FC II～IV
- IPAH 患者、HPAH 患者又は CHD-PAH 患者（修復術後最低 6 カ月間に渡って持続/再発を繰り返している患者、又は Eisenmenger 症候群の患者）
- スクリーニング期間（治験薬投与開始前 30 日間）の右心カテーテル検査で以下の基準を満たし、PAH と診断された患者
  - ・ 安静時 mPAP 25 mmHg 以上
  - ・ PVRI 3 Wood・m<sup>2</sup> 以上
  - ・ 肺動脈楔入圧又は左室拡張末期圧 15 mmHg 以下
- 動脈血酸素飽和度 88%以上（Eisenmenger 症候群の患者は 70%以上）

AC-066A308 試験では、ERA（ボセンタン水和物、アンプリセンタン）、PDE-5 阻害薬（シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル）を併用する場合は、スクリーニング時の用量を超えない範囲での増減は可能とされたが、可能な限り用量を変更しないこととされた。また、治験薬投与開始前に上記薬剤を中

止する場合は、スクリーニング時の右心カテーテル検査 30 日以上前から中止することとされた。降圧作用を有する薬剤（カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等）、抗凝固剤（ワルファリンカリウム等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）、血小板凝集抑制剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>誘導体及び非ステロイド性抗炎症剤等）、ジゴキシン又は酸素を併用する場合は、可能な限り用量を変更しないこととされた。強心薬（ドブタミン塩酸塩、カテコラミン等）の静脈内投与は治験薬投与期間を通じて禁止された。PGI<sub>2</sub>製剤、sGC 刺激薬（リオシグアト）及びマシテンタンはスクリーニング時の右心カテーテル検査 7 日前から治験薬投与期間を通じて禁止された。

AC-066A309 試験では、ERA（ボセンタン水和物、アンブリセンタン）、PDE-5 阻害薬（シルденаフィルクエン酸塩、タダラフィル）を併用する場合は、可能な限り用量を変更しないこととされた。また、PGI<sub>2</sub>製剤、sGC 刺激薬（リオシグアト）及びマシテンタンは治験薬投与期間を通じて禁止された。

AC-066A308 試験及び AC-066A309 試験の成績は以下のとおりであった。

### ①AC-066A308 試験

試験に組み入れられた 3 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

各被験者の投与 12 週時の投与速度は表 1 のとおりであった。

有効性について、主要評価項目である PVRI のベースラインから投与 12 週後の変化量は、表 1 のとおりであった。

表 1：12 週時の投与速度及びベースラインから投与 12 週後の PVRI の変化量（FAS）

	基礎疾患	WHO-FC	年齢 (歳)	体重 (kg)	投与速度 <sup>a</sup> (ng/kg/min)	PVRI (Wood・m <sup>2</sup> )			
						開始時	12 週時	変化量	変化率
症例 1	IPAH	II	14	49.5	22.44	11.69	9.26	-2.43	-20.8%
症例 2	IPAH	III	8	25.8	14.83	20.88	17.64	-3.24	-15.5%
症例 3	IPAH	II	10	27.1	12.91	8.20	5.61	-2.59	-31.5%

a：投与量（ポンプの流速、溶解液濃度、投与速度のいずれか）の変更日以前の直近の体重を用いて算出

副次評価項目である、ベースラインから投与 12 週後の mPAP の変化量及びベースラインから投与 12 週後までの WHO-FC の変化は表 2 のとおりであった。

表 2：ベースラインから投与 12 週後の mPAP の変化量  
及びベースラインから投与 12 週後までの WHO-FC の変化（FAS）

	mPAP (mmHg)			WHO-FC		
	開始時	12 週時	変化量	開始時	12 週時	変化
症例 1	43	45	2	II	II	不変
症例 2	88	80	-8	III	II	改善
症例 3	36	38	2	II	II	不変

安全性について、有害事象は 100%（3/3 例）に認められ、複数例に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症、接触性皮膚炎及び頭痛（各 2 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、66.7%（2/3 例、潮紅・悪心・倦怠感・頭痛・下痢・筋肉痛、頭痛・顎痛・血小板数減少・貨幣状湿疹・血中アルカリホスファターゼ減少）に認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（胃腸炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## ②AC-066A309 試験

AC-066A308 試験を完了した 3 例全例が AC-066A309 試験に移行し、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

各被験者における AC-066A308 試験からの本薬の投与期間及び各時点での投与速度は、表 3 のとおりであった。

有効性について、AC-066A308 試験のベースラインから投与 24 及び 48 週後までの WHO-FC の変化は、表 3 のとおりであった。

表 3：AC-066A308 試験開始時からの投与期間、各時点での投与速度及び WHO-FC の変化 (FAS)

	投与期間 (日)	投与速度 <sup>a</sup> (ng/kg/min)		WHO-FC			
		24 週時	48 週時	開始時	24 週時	48 週時	変化
症例 1	366	34.45	41.20	II	II	II	不変
症例 2	358	23.20	24.01	III	II	II	改善
症例 3	366	16.01	24.02	II	II	II	不変

a：投与量（ポンプの流速、溶解液濃度、投与速度のいずれか）の変更日以前の直近の体重を用いて算出

安全性について、投与 52 週までに有害事象は 100% (3/3 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、血小板数減少、そう痒症、下痢、接触性皮膚炎及び頭痛各 2 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 100% (3/3 例、下痢・頭痛・倦怠感・潮紅・悪心・筋肉痛・血小板数減少、下痢・ほてり、血小板数減少・頭痛・顎痛・貨幣状湿疹・血中アルカリホスファターゼ減少) に認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（胃腸炎・肺炎）に認められたが、いずれの事象についても治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 国内外臨床報告

Pub Med（検索キーワード：「pulmonary hypertension」and「child or pediatric」and「epoprostenol or prostanoid or PGI<sub>2</sub>」）及び医中誌 Web（検索キーワード：「肺高血圧症」and「小児（18 歳以下）」and（「エポプロステノール or プロスタノイド or PGI<sub>2</sub>」and「ヒト」）で検索した結果（検索日：2016 年 11 月 11 日）、15 歳未満の小児 PAH 患者に本薬が投与された成績を含む公表文献（症例数：25 例以上）として、以下の 5 報が提出された（表 4）。

表 4：小児 PAH 患者に本薬を投与した成績が含まれる国内外臨床報告

原著論文 (CTD 番号)	対象患者 (本薬投与例)	投与量 (ng/kg/min)	結果
Circulation 1999; 99: 1197-208 <sup>a</sup> (5.4.6)	16 歳未満の PPH 患者 31 例 (WHO-FC 不明)	<結果> 開始時 <sup>e</sup> : 4±2 (範囲: 2~10) 3 年後 <sup>e</sup> : 122±36	<有効性> 4 年生存率 <sup>g</sup> : 94% ※以下、最終評価時 (21±11 <sup>e</sup> (範囲: 3~46) カ月時) の 結果 PVRI 変化量 <sup>f</sup> : -15.6 [-20.2, -11.1] Wood·m <sup>2</sup> mPAP 変化量 <sup>f</sup> : -25.3 [-33.3, -17.3] mmHg NYHA-FC <sup>e</sup> : 本薬投与前 3.30±0.54 最終評価時 1.96±0.71 <安全性> 死亡が 1 例認められた。 合併症として顎痛、下痢、潮紅、頭痛、嘔気/嘔吐、下肢痛、 耐性が高頻度に認められた。
Circulation 2004; 110: 660-5 <sup>a,c</sup> (5.4.39)	16 歳未満の IPAH 患者 35 例 (WHO-FC II~IV)	記載なし	<有効性> 10 年生存率 <sup>g</sup> : 61% ※以下、最終評価時 (53±28 <sup>e</sup> (範囲: 9~102) カ月時) の結果 PVRI 変化量 <sup>f</sup> : -14 [-19, -9] Wood·m <sup>2</sup> mPAP 変化量 <sup>f</sup> : -19 [-27, -11] mmHg
Heart 2007; 93: 739-43 <sup>a</sup> (5.4.22)	4 カ月~17 歳の PH 患者 39 例 (PAH 患者 34 例) (WHO-FC III/IV)	<規定> 2 から開始し、症状 に応じて増量 <結果> 平均 <sup>e</sup> : 29.6±15.2 (範囲: 6~63)	<有効性> 3 年生存率 <sup>g</sup> : 84% WHO-FC <sup>d</sup> : 開始前 3.6、1 年後 2.6 (改善 30 例、不変 4 例、 悪化 3 例)
J Heart Lung Transplant 2013; 32: 546-52 <sup>a</sup> (5.4.32)	7.8±4.7 歳 <sup>i</sup> 又は 5.5±4.4 歳 <sup>j</sup> の PAH 患者 57 例 (WHO-FC 不明)	<規定> 入院時に 4 まで増量 目標投与量: 30~50 <結果> 4 年後 <sup>h</sup> : 34 (範囲: 23~77)	<有効性> PVRI <sup>e</sup> : 開始時 20.2±13.4 Wood·m <sup>2</sup> 4 年後 14.8±3.8 Wood·m <sup>2</sup> mPAP <sup>e</sup> : 開始時 68.1±21.4 mmHg 4 年後 74.2±15.8 mmHg
Pediatr Cardiol 2013; 34: 1628-36 <sup>a</sup> (5.4.24)	0~18 歳の PH 患者 175 例 (WHO-FC 不明)	記載なし	<安全性> 主な有害事象は肺出血 23 例、心不全 17 例、喀血及び右室 不全各 14 例、心停止 13 例、呼吸困難 11 例、チアノーゼ、 低酸素症、酸素飽和度低下及び肺炎各 9 例であった。
Circ J 2007; 71: 1785-90 <sup>b</sup> (5.4.28)	18 歳以下の IPAH 患者 31 例 (WHO-FC II~IV)	<規定> 0.5~2 から開始し、 2~4 週毎に 0.5~1.0 ずつ増量 <結果> 3 年後 <sup>e</sup> : 24.7±6.7	<有効性> 3 年後の死亡又は肺移植未発生率 <sup>g</sup> : 79.4% mPAP <sup>e</sup> : 開始前 84.1±19.1 mmHg 3 年後: 53.1±10.0 mmHg WHO-FC: 死亡及び肺移植を実施した 1 例を除く 22 例中 II~改善 18 例、IIIを維持 4 例 <安全性> 死亡が 8 例認められた。

a: 海外での報告

b: 国内での報告

c: 5.4.6 で報告した症例の追跡調査の結果報告

d: 平均値

e: 平均値±標準偏差

f: 平均値 [95%CI]

g: Kaplan-Meier 推定値

h: 中央値

i: 本薬のみの投与を受けた患者

j: 本薬からトレプロスチニルへ切り換えた患者

### 7.3 国内市販後調査による報告

CTD 5.3.6.6 : エポプロステノール静注用「ACT」特定使用成績調査（長期使用）中間報告

CTD 5.4.42 : 心臓 2008; 40: 34-43 <sup>2)</sup>

### 7.R 機構における審査の概略

#### 7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本邦での小児の PAH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、類薬との比較、使い分けや併用方法も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。2013 年に開催された第 5 回 WHO PH ワールドシンポジウムで合意された小児の IPAH 又は HPAH 患者に対する治療アルゴリズム (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D117-26) では、死亡リスクが低い患者と高い患者に分けて治療を行うこととされている。小児 PH の診療に関する AHA/ATS ガイドライン (Circulation 2015; 132: 2037-99) における治療アルゴリズムは、患者のリスク評価基準や治療アルゴリズム上の推奨度に第 5 回 WHO PH ワールドシンポジウムで合意された内容と若干の違いはあるが、概ね同様であった。両ガイドラインでは、高リスクの小児 PAH 患者に対しては本薬の静注又はトレプロスチニルの静注又は皮下注が推奨され、本薬は両ガイドラインでクラス I の推奨度 (エビデンスレベル B) とされている。また、PGI<sub>2</sub> 製剤 (静注又は皮下注) を時期を逸することなく開始することや、ERA 又は PDE-5 阻害薬と PGI<sub>2</sub> 製剤との早期併用を考慮することが勧められている。低リスクの小児患者では、ERA 又は PDE-5 阻害薬の経口投与やイロprost又はトレプロスチニルの吸入投与が推奨され、治療目標に到達するために併用療法が有用とされている。

本邦では、2012 年に日本循環器学会から「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」(循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 2010-2011 年度合同研究班報告) が公表され、小児 PAH 患者を対象とした治療アルゴリズムが示されている。この中で、本薬は WHO-FCIII 及び IV の PAH 患者に対する薬剤として推奨されており、WHO-FCIII の患者では、経口の PAH 治療薬 (ボセンタン水和物、シルデナフィル) 及びイロprostの吸入薬が本薬と同等に推奨されている。さらに WHO-FCIV の患者に対しては、経口の PAH 治療薬や他の PGI<sub>2</sub> 製剤と比べて、より高い推奨度で本薬が推奨されている。また、本ガイドラインでは、策定ときに承認されていた薬剤に限られるが、WHO-FCIII 及び IV に対する薬物治療として、経口 PAH 治療薬と本薬の併用療法も推奨されている。

成人患者に対しては既に複数の PAH 治療薬が臨床試験データに基づき承認されている一方で、小児患者に対しては、本邦で小児の PAH 治療薬として承認されている薬剤はボセンタン水和物のみであり、世界的にも臨床試験データが十分でないまま使用されることが多いのが現状である。このような背景から、小児 PAH の治療アルゴリズムは成人 PAH の治療アルゴリズム (PH 治療ガイドライン (2012 年改訂版) (循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 2011 年度合同研究班報告)、ESC/ERS ガイドライン (Eur Heart J 2016; 37: 67-119) ) に若干の修正が加えられているが、重要な部分は共通しており、基本的な治療方針に違いはないと考える。また、成人及び小児ともに本薬は WHO-FCIII 又は IV の重症患者に対する治療薬として国内外ガイドラインで推奨されており、成人と小児での臨床的位置付けに差異はない。

なお、小児 PAH に関する国内外ガイドラインにおいて、本剤と同様に WHO-FCIII 及び IV の患者に対して推奨されている PGI<sub>2</sub> 製剤としてトレプロスチニルがあるが、本薬は小児患者に対してこれまでに長

<sup>2)</sup> 静注用フローランの使用成績調査に関する報告。

期間の投与経験があり、いずれのガイドラインにおいても本薬はトレプロスチニルと同等又はより高い推奨度で推奨されている。

以上の成人及び小児の PAH に関する国内外ガイドラインでの推奨度及び治験に参加した患者の背景情報から、本薬は WHO-FCⅢ又はⅣの重症患者や高リスクの小児 PAH 患者に対する第一選択薬として、単剤又は ERA や PDE-5 阻害薬と併用で使用されるものとする。

機構は、以下のように考える。2013 年の第 5 回 WHO PH ワールドシンポジウムでは小児の PAH についても議論され、成人の PAH と異なる点として、小児では IPAH 又は HPAH 及び CHD-PAH の割合が多く、結合組織病に伴う PAH は稀であることが挙げられている。治療に関しては、成人 PAH に対する大規模臨床試験成績を参考にした治療や小児 PAH の専門医の臨床経験による治療が行われており、第 5 回 WHO PH ワールドシンポジウムで合意された小児の IPAH 又は HPAH 患者に対する治療アルゴリズムや、小児 PH の診療に関する AHA/ATS ガイドラインでは、急性血管反応試験陰性の患者に対して、臨床症状、肺血行動態、心エコー所見等から低リスク患者と高リスク患者を分類し、リスク毎に治療方針を決定することとされている。高リスク患者に対しては、PGI<sub>2</sub> 製剤の持続静脈内投与又は皮下投与を遅滞なく投与開始するよう記載されている。

本邦でも、「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」において、本薬は WHO-FCⅢ又はⅣの小児 PAH 患者に対して推奨されている。「小児心不全薬物治療ガイドライン」（平成 27 年度改訂版、日本小児循環器学会雑誌 31, Suppl2）には、小児 PAH 治療の基本は成人の治療ガイドライン（PH 治療ガイドライン（2012 年改訂版））で推奨されているのと同様、一般的な支持療法と PGI<sub>2</sub> 製剤、PDE-5 阻害薬、ERA の 3 系統の肺血管拡張薬であることが記載されている。具体的には、重症度に応じて、WHO-FCⅡでは PDE-5 阻害薬又は ERA を単剤で、WHO-FCⅢではそれらの薬剤を単剤又は併用で開始し、3 カ月程度の短期効果が不十分であれば追加治療を行い、WHO-FCⅢから脱しない難治例には本薬の持続静注療法を考慮するとの記載がある。本邦におけるガイドラインは、従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていることを考慮すると、本邦の小児 PAH 治療における本剤の位置付けも、海外のガイドラインと同様になると考えられることから、本邦の医療現場に本剤が提供された場合、本剤は重症小児 PAH 治療における選択肢の一つとなるものとする。

## 7.R.2 外国人データの利用について

機構は、日本人小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性、並びに用法・用量の妥当性を説明するにあたって、申請者が、小児 PAH 患者を対象とした国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績や公表文献も含めた外国人データを用いていることについて（「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」及び「7.R.6 用法・用量について」の項参照）、以下のように考える。内因性民族的要因に関して、小児においても成人と同様に PAH の病態に民族差はなく、基礎疾患の分布についても国内外で類似していると判断できる。成人の PAH の疫学（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）呼吸不全に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014: 49-53、Circulation 2010; 122: 164-72）についても、国内外で大きな違いは示されていない。また、成人 PAH 患者を対象とした本剤の臨床試験（本剤と Flolan（静注用フローランの海外市販製剤）の安全性等を検討した海外臨床試験、Flolan 又は静注用フローランから本剤へ切り換えたときの安全性等を検討した国内外臨床試験）や小児 PAH 患者を対象とした本剤の臨床試験、及び本薬に関する文献報告（「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）から、小児 PAH 患

者における本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような内因性民族的要因の差異はないものと判断する。外因性民族的要因に関しては、国内外で成人の PAH の診断基準、疾患及び重症度分類は同一であり、本邦における PAH の治療に関するガイドラインは従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていること、及び国内外ともに小児 PAH 患者に対する治療は成人で推奨されているガイドラインを参照していること等から、小児 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような外因的民族的要因の差異はないものと考えられる。したがって、小児 PAH 患者を対象とした国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績や公表文献も含めた外国人データを用いて、日本人小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

### 7.R.3 有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。第 5 回 WHO PH ワールドシンポジウムでの議論を受けて改訂された小児 PAH に関する治療アルゴリズムにおいて、PGI<sub>2</sub> 製剤の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、小児 PAH に関する国内外のガイドラインにおいて本薬は WHO-FCⅢ及びⅣの高リスクの患者に対して推奨されている（「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）。

国内外の公表文献において小児 PAH 患者において本薬の有効性（肺血行動態や WHO-FC の改善等）が期待できる成績が示されており（「7.2 国内外臨床報告」の項参照）、本邦の実臨床における小児 PAH に対する本薬の使用実態（「7.2 国内外臨床報告」及び「7.3 国内市販後調査による報告」の項参照）も報告されている。また、成人では日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性が示されており、成人と小児で PAH の病態や治療に差異はないと考えられること等を考慮すると、成人 PAH 患者と同様に小児 PAH 患者に対しても本薬の有効性が期待できる。さらに、限られたごく少数例での検討ではあるが、AC-066A308 試験において、3 例全例で PVRI が改善傾向を示し、WHO-FC を維持できていた（「7.1 国内第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相継続長期投与試験」の項参照）ことは、本剤の小児 PAH 患者に対する有効性を支持するものと判断する。

小児 PAH 患者に対する本剤の有効性に関する機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.4 安全性について

機構は、本剤を小児に投与した際の安全性について、成人と比較して懸念される事象がないか説明した上で、添付文書における注意喚起の妥当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。日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-066A308 試験及び AC-066A309 試験、並びに成人 PAH 患者を対象とした国内外臨床試験（AC-066A301/A302 試験<sup>3)</sup>及び AC-066A305 試験<sup>4)</sup>）における本剤を 52 週間投与したときの有害事象の発現状況は表 5 のとおりであり、小児 PAH 患者では、投与 52 週までに死亡及び本剤の投与中止に至る有害事象は認められなかった。成人及び小児に共通する有害事象として、頭痛、下痢、鼻咽頭炎、潮紅、顎痛、悪心が認められたが、発現割合は大きく異なるものではなく、小児では成人と比較して重症度は低く、転帰も回復傾向のものが多かった。小児にのみ複数例に認められた有害事象は、そう痒症及び血小板数減少であったが、そう痒症は軽度で、治療薬との因果関係はないと判断され、血小板数減少は、本薬の副作用として添付文書に既に

<sup>3)</sup> Flolan から本剤に切り換えたときの影響を評価した海外臨床試験（非盲検、投与期間 12 週）及びその継続投与試験

<sup>4)</sup> 静注用フローランから本剤に切り換えたときの影響を評価した国内臨床試験（非盲検）

記載されている。

表 5：小児及び成人を対象とした臨床試験における有害事象の発現割合

	小児		成人	
	国内		国内	海外
	AC-066A308/A309 試験 <sup>a,b</sup> (3 例)		AC-066A305 試験 <sup>c</sup> (8 例)	AC-066A301/302 試験 <sup>c</sup> (41 例)
有害事象	100 (3)	100 (8)	97.6 (40)	
死亡	0 (0)	0 (0)	4.9 (2)	
重篤な有害事象	33.3 (1)	50.0 (4)	51.2 (21)	
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	100 (3)	62.5 (5)	51.2 (21)	
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	
小児で複数例に認められた有害事象				
頭痛	66.7 (2)	25.0 (2)	34.1 (14)	
鼻咽頭炎	66.7 (2)	37.5 (3)	26.8 (11)	
下痢	66.7 (2)	12.5 (1)	17.1 (7)	
接触性皮膚炎	66.7 (2)	0 (0)	2.4 (1)	
そう痒症	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	
血小板数減少	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	

% (例数)

投与 52 週時の成績

a : AC-066A308 試験及び AC-066A309 試験の併合

b : 安全性解析対象集団

c : All treated set

本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における成人及び小児の有害事象の発現状況は、表 6 のとおりであり、成人と小児で有害事象の発現割合に差異は認められなかった。成人で発現割合の高かった医療機器閉塞及び下痢は小児では報告がなかった。小児で成人よりも 10%以上発現割合が高かった事象は感染、医療機器関連感染及び肺出血であったが、感染は全て本剤との因果関係は否定されており、医療機器関連感染及び肺出血は本薬の副作用として添付文書に既に記載されている。また、副作用の発現割合は、成人と比較して小児で低かった。死亡に至った有害事象は 1 歳未満、1 歳以上の小児でそれぞれ 2 例に認められ、内訳は 1 歳未満の 1 例が肺高血圧症・肺出血、もう 1 例が肺障害で、1 歳以上の小児の 1 例は多臓器機能不全症候群、もう 1 例は肺出血であり、1 歳未満の肺出血を除き本剤との因果関係は否定された。なお、死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象の発現割合について、成人と比べて小児で明らかに高い事象は認められなかった。

<sup>5)</sup> 2016 年 3 月 31 日までに調査票が固定した 137 例のデータ (PAH 以外の PH 患者も含む)。

表 6：本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における成人及び小児の有害事象の発現状況

	小児 (17 例)	成人 (120 例)
有害事象	70.6 (12)	59.2 (71)
死亡	23.5 (4)	10.0 (12)
重篤な有害事象	47.1 (8)	38.3 (46)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	23.5 (4)	30.8 (37)
中止に至った有害事象	23.5 (4)	19.2 (23)
小児で複数例に認められた有害事象		
医療機器関連感染	23.5 (4)	13.3 (16)
感染	17.6 (3)	0 (0)
貧血	11.8 (2)	4.2 (5)
肺出血	11.8 (2)	0 (0)

% (例数)

また、静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup> (Prog Med 2015; 35: 1333-41) では、15 歳未満の患者の副作用発現割合は 19.5% (43/221 例、105 件) であり、15 歳以上 65 歳未満の成人の副作用発現割合 45.9% (192/418 例、532 件) に比べ低かったことが報告されている。全集団で発現割合が高かった副作用のうち、15 歳未満の患者で発現割合が高かった副作用は、潮紅 6 例 10 件、頭痛 4 例 4 件、血圧低下 3 例 3 件であり、成人と比べ小児では頭痛、下痢、顎痛、関節痛等の自覚症状の副作用が少ない傾向にあった。

以上より、小児と成人で本薬の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、小児で特有の有害事象や副作用の懸念も認められなかったことから、小児 PAH 患者に対して本剤を投与した際の安全性は成人 PAH 患者と同様であると考えられる。したがって、小児における注意喚起は成人と同様とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験での有害事象の発現状況、使用成績調査及び公表文献等における本薬に関連する有害事象の検討結果について、少数例での検討のため、結果の解釈には限りがあるが、現時点では小児 PAH 患者で成人 PAH 患者よりも安全性の懸念が増大する傾向は示唆されていない。さらに、静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup> (「静注用フローラン」の再審査報告書参照) において、15 歳未満の患者は安全性解析対象症例として 221 例が収集されているが、副作用発現割合は 19.5% (43/221 例、105 件) であり、成人 (15 歳以上 65 歳未満) の 45.9% (192/418 例) と比較して低かった。また、発現した副作用の重篤性及び転帰については成人と大きく異なる傾向は認められなかった。成人と比べ小児では頭痛、顎痛、関節痛等の自覚症状の副作用が少なく、小児 221 例のうち自覚症状を訴えることが困難な 1 歳未満の低年齢層は新生児 35 例、乳児 57 例と小児全体の 41.6% を占め、1 歳未満での副作用発現割合は 12.0% (11/92 例) と低かったことが影響した可能性はあるが、認められた安全性プロファイルを勘案すると、現時点において、小児に特有の安全性の問題が生じる可能性は低く、成人と同様の注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当と判断する。しかしながら、乳幼児では頭痛、顎痛、関節痛等の自覚症状を判断するのは困難であること、臨床試験で検討された症例数は極めて少ないこと、小児では成人よりも長期にわたって本剤が投与されることが想定され、本剤の長期投与時の安全性情報は十分であるとはいえないこと等を考慮すると、本剤の処方小児 PAH の治療に十分な知識及び経験

<sup>6)</sup> PAH 以外の PH 患者も含む。

を有している医師により行われるべきであるが、添付文書上での注意喚起の内容については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.5 効能・効果について

### 7.R.5.1 WHO-FC について

機構は、小児 PAH 患者を対象とした国内臨床試験、製造販売後の情報や公表文献等における WHO-FC 毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、本薬の効能・効果を WHO-FC によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当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。AC-066A308 試験において WHO-FC 別の PVRI のベースラインから 12 週時までの変化量は、WHO-FC II の患者（2 例）で  $-2.43$  及び  $-2.59$  Wood $\cdot$ m<sup>2</sup>、WHO-FC III の患者（1 例）で  $-3.24$  Wood $\cdot$ m<sup>2</sup> であった。また、Yung らの報告（Circulation 2004; 110: 660-5）では、WHO-FC II～IV の 16 歳未満の IPAH 患者に本薬を長期投与（ $53 \pm 28$  カ月（平均値  $\pm$  標準偏差））したとき、肺血行動態の評価できた 31 例における投与前からの PVRI の変化量（平均値 [95%CI]）は  $-14$  [  $-19$ ,  $-9$  ] Wood $\cdot$ m<sup>2</sup> であった。mPAP についても、AC-066A308 試験や文献報告（「7.2 国内外臨床報告」の項参照）において本薬投与により改善傾向が認められている。以上より、小児 PAH 患者に本薬を投与した際の肺血行動態は WHO-FC によらず、改善が認められるものとする。

また、AC-066A308/A309 試験（AC-066A308 試験及び AC-066A309 試験の併合）において、WHO-FC 別のベースラインから 48 週時までの WHO-FC の変化は、ベースラインが WHO-FC II の患者（2 例）では不変であったが、WHO-FC III の患者（1 例）では WHO-FC II への改善が認められた。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、投与前後の WHO-FC が評価されている小児患者 12 例（ベースラインの WHO-FC I 1 例、WHO-FC II 2 例、WHO-FC III 6 例、WHO-FC IV 3 例）のうち、投与終了/最終評価時にベースラインと比較して WHO-FC が悪化した患者は 3 例（いずれもベースライン時 WHO-FC III）であり、改善した患者は 4 例（ベースラインの WHO-FC III 及び IV で各 2 例）であった。さらに、PAH 患者を対象とした静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup>（心臓 2008; 40: 34-43）において検討された投与前の NYHA-FC が評価されている小児患者について、本薬の投与 1 年後の NYHA-FC が改善した患者の割合は、ベースラインの NYHA-FC II、III 及び IV（以下、同順）でそれぞれ 30.0%（3/10 例）、31.0%（9/29 例）及び 16.7%（3/18 例）、不変の患者の割合は 10.0%（1/10 例）、20.7%（6/29 例）及び 5.6%（1/18 例）であり、悪化した患者はベースラインが NYHA-FC II の 20.0%（2/10 例）のみであった。

AC-066A308/A309 試験では、投与 52 週後まで全例が生存していた。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、WHO-FC が評価された小児患者 14 例（WHO-FC I 1 例、WHO-FC II 2 例、WHO-FC III 6 例、WHO-FC IV 5 例）のうち 11 例は追跡期間（中央値：347 日、範囲：3 日～24 カ月）中の生存が確認されており、死亡例は WHO-FC III 2 例、WHO-FC IV 1 例であった。静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup>（心臓 2008; 40: 34-43）では、NYHA-FC I 及び II の小児患者における本薬投与後の 2 年生存率は 100% であり、NYHA-FC I の患者では 4 年生存率も 100% であった。一方、NYHA-FC III 及び IV の小児患者における本薬投与後の 1 年生存率はそれぞれ 87.8 及び 47.9% であった。また、WHO-FC III 又は IV の 4 カ月～17 歳の PH 患者を対象とした Lammers らの報告（Heart 2007; 93: 739-43）では、本薬投与開始後の 1、2 及び 3 年生存率はそれぞれ 94、90 及び 84% であり、WHO-FC II～IV の 18 歳以下の IPAH 患者を対象とした Nakayama らの報告（Circ J 2007; 71: 1785-90）では、本剤投与開始 1、2 及び 3 年後のイベント（死亡及び肺移植）未発生率はそれぞれ 100、96.3 及び 79.4% であった。

以上より、小児 PAH 患者に対して本薬を投与した際の有効性を WHO-FC 別に検討した報告は少数であったが、いずれの評価においても PAH の病状改善を示唆するものであり、いずれの WHO-FC の小児 PAH 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

安全性について、AC-066A308/A309 試験では、発現事象や発現割合に WHO-FC による明らかな影響は認められなかった。また、WHO-FC II 及び III の患者で有害事象により本剤の投与を中止した患者はならず、死亡例も認められなかった。また、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における小児患者（ベースラインの WHO-FC が不明の 3 例を除く）の WHO-FC 別の有害事象の発現割合は表 7 のとおりであり、WHO-FC IV の小児患者で他の重症度の小児患者に比べて発現例数が 2 例以上異なる有害事象は感染であったが、いずれも非重篤で、本薬との因果関係はないと判断された。WHO-FC が評価された小児患者 14 例のうち 3 例（21.4%、WHO-FC III 2 例、WHO-FC IV 1 例）に死亡が認められ、重篤な有害事象は WHO-FC I 又は II の小児患者では報告がなく、WHO-FC III 又は IV の小児患者でのみ認められたが、WHO-FC III の患者と WHO-FC IV の患者の間で有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

表 7：本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における小児患者の WHO-FC 別の有害事象の発現割合

	WHO-FC I (1 例)	WHO-FC II (2 例)	WHO-FC III (6 例)	WHO-FC IV (5 例)
有害事象	0 (0)	50.0 (1)	83.3 (5)	80.0 (4)
死亡	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	20.0 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	50.0 (3)	40.0 (2)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0 (0)	50.0 (1)	16.7 (1)	20.0 (1)
中止に至った有害事象	0 (0)	50.0 (1)	33.3 (2)	20.0 (1)
複数例に認められた有害事象				
医療機器関連感染	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	40.0 (2)
感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)
貧血	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)
肺出血	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)

% (例数)

以上より、本薬投与時の安全性について、WHO-FC による大きな違いはないと考える。

本薬は、小児 PAH に関する最新の国内外の治療ガイドラインで WHO-FC III 及び IV の PAH 患者に対する治療薬として強く推奨されており、重症の PAH 患者に投与されることが想定される（「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）。一方で、静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup>（Prog Med 2015; 35: 1333-41）の結果、15 歳未満の小児患者 221 例のうち NYHA-FC I の患者は 6 例、NYHA-FC II の患者は 19 例登録されており、約 10% (25/221 例) は軽症の患者であった。このことから、本薬は全ての WHO-FC の小児 PAH 患者に対して投与される可能性があると考えられる。また、上述の有効性及び安全性の検討では、WHO-FC I の小児 PAH 患者に関する情報は多くないが、WHO-FC により本剤の有効性及び安全性に大きな違いはないと考えられる。さらに、成人 PAH における本剤の効能・効果は WHO-FC によらず、「肺動脈性肺高血圧症」であること、成人と小児では PAH の基礎疾患の分布に差異があるが、小児 PAH 患者の病態生理や治療への反応性は成人と類似しているとの報告（Eur Respir J 2011; 37: 665-77、Eur Respir J 2003; 21: 155-76）があることを考慮すると、小児 PAH における本剤の効能・効果は、成人 PAH における本剤の効能・効果と同様に、WHO-FC によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。AC-066A308 試験では WHO-FC II の患者が 2 例、III の患者が 1 例組み入れられ、いずれの患者も本剤の投与後に PVRI の低下が認められたが、I 及びIV の患者は臨床試験に組み入れられなかった。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>においては、小児患者 17 例のうち本剤投与開始前後の WHO-FC が評価された患者 12 例 (WHO-FC I 1 例、II 2 例、III 6 例、IV 3 例) の投与終了/最終評価時の WHO-FC の変化は、WHO-FC I 及び II の患者では全例が不変、WHO-FC III の患者では 2 例が改善、1 例が不変であり、WHO-FC IV の患者では 2 例が改善、1 例が不変であった。また、静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup> (心臓 2008; 40: 34-43) においては、投与前の WHO-FC が評価されている小児患者の本薬投与 1 年後の NYHA-FC について、NYHA-FC II の患者では 10 例中 3 例が改善、1 例が不変、NYHA-FC III の患者では 29 例中 9 例が改善、6 例が不変、NYHA-FC IV の患者では 18 例中 3 例が改善、1 例が不変であった。安全性について、AC-066A308/A309 試験及び本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、WHO-FC 別で小児患者における安全性プロファイルに大きな差異はみられなかった。以上の結果を考慮すると、WHO-FC II 及び III の小児患者については、本剤の有効性が示されており、安全性は許容可能であると判断する。

WHO-FC I の患者については、自覚症状がなく受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいこと、診断が確定しても治療開始時から侵襲性の高い本剤を投与することは稀と考えられること等から、WHO-FC I の小児 PAH 患者を試験に組み入れて血行動態を評価することが困難であったことは理解できる。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、WHO-FC I の小児患者 1 例が組み入れられ、当該患者では WHO-FC I を維持できていたが、1 例のみの検討にとどまっており、有効性の判断は困難である。さらに、本剤は経口 PAH 治療薬とは異なり、持続投与の必要な注射剤であるため、カテーテル挿入や注入ポンプの常時携帯を必須とし、患者の QOL を著しく損なうことも考慮すると、比較的軽症で自覚症状のない WHO-FC I の患者では、自覚症状のある他の WHO-FC II ~ IV の患者とはリスクベネフィットバランスが異なることが想定され、本剤の適用については慎重な判断が必要である。

WHO-FC IV の患者については、小児 PAH を対象とした国内 AC-066A308 試験に組み入れられておらず、臨床試験成績から本剤の有効性及び安全性について検討することは困難である。しかしながら、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>及び静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup> (心臓 2008; 40: 34-43) において、極めて少数例での検討ではあるが、WHO-FC IV の小児患者に WHO-FC の改善が認められた患者が存在し、本剤の有効性が期待できることが示唆されている。また、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>からは、WHO-FC III と IV の小児患者で、有害事象の発現状況に大きな違いは認められていないこと等も考慮すると、WHO-FC IV の小児患者についても本剤を安全に投与することが可能と判断する。PAH は致死的で進行性の疾患であり、成人では早期からの積極的な治療開始が推奨され、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例には、PGI<sub>2</sub> 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は sGC 刺激薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されている。小児 PAH にもこの治療方針が適用されることが考えられ、治療や病態の変化により患者の WHO-FC が変動すること、国内外の治療ガイドラインにおいて本薬は WHO-FC III 又は IV の小児 PAH 患者に対して推奨されていること等を考慮すると、重症である WHO-FC IV の小児 PAH 患者も本剤の投与対象とする意義は高いと判断する。

以上より、最新の PAH に関するガイドラインを参考にした上で本剤の適用の可否を判断することを注意喚起した上で、本剤の効能・効果を WHO-FC によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であると判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5.2 基礎疾患について

機構は、成人と小児における PAH の基礎疾患の差異や、小児患者における基礎疾患毎 (IPAH、HPAH、CHD-PAH 等) の本薬の有効性及び安全性について、国内臨床試験成績、製造販売後の情報や公表文献等に基づき説明した上で、本薬の効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当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。AC-066A308 試験では 3 例全例が IPAH 患者であったが、PVRI はいずれの症例においてもベースラインと比較して投与 12 週時点で低下が認められ、16 歳未満の IPAH 患者を対象とした Yung らの報告 (Circulation 2004; 110: 660-5) でも本薬の投与により PVRI の低下が認められた。mPAP についても、IPAH 患者を対象とした AC-066A308 試験や文献報告 (「7.2 国内外臨床報告」の項参照) において本薬投与により改善傾向が認められている。

また、AC-066A308/A309 試験では WHO-FC のベースラインから 48 週時までの変化は、3 例中 1 例で改善 (WHO-FCⅢからⅡへの改善)、2 例で不変 (WHO-FCⅡを維持) であった。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、組み入れられた 17 例の小児患者のうち、投与前後に WHO-FC が評価された 12 例 (IPAH 患者 5 例、CHD-PAH 患者 4 例、その他の患者<sup>7)</sup>3 例 (門脈肺高血圧 2 例、その他 PH 1 例)) を対象に、基礎疾患別の投与前から投与終了/最終評価時の WHO-FC の変化を検討したところ、IPAH 患者 5 例では、改善 2 例、不変 3 例、悪化 0 例であり、CHD-PAH 患者 4 例では改善 1 例、不変 2 例、悪化 1 例、その他の患者 3 例では、改善 1 例、不変 0 例、悪化 2 例であった。

AC-066A308/A309 試験では投与 52 週後まで全例が生存していた。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、小児患者 17 例 (IPAH 患者 7 例、CHD-PAH 患者 4 例、その他の患者<sup>7)</sup>6 例 (門脈肺高血圧 2 例、その他 PH 4 例)) のうち 13 例は追跡期間 (中央値: 329 日、範囲 3 日~24 カ月) 中の生存が確認されており、死亡例の内訳は、IPAH 患者及び CHD-PAH 患者各 1 例、その他の患者 2 例 (慢性肺疾患、門脈肺高血圧各 1 例) であった。また、18 歳以下の IPAH 患者を対象とした Nakayama らの報告 (Circ J 2007; 71: 1785-90) では、本剤投与開始 1、2 及び 3 年後のイベント (死亡又は肺移植) 未発生率はそれぞれ 100、96.3 及び 79.4% であり、16 歳未満の IPAH 患者を対象とした Yung らの報告 (Circulation 2004; 110: 660-5) では、本薬投与後の 1、5 及び 10 年後生存率は 94、81 及び 61% であった。

以上より、IPAH に対して本薬を投与した際の肺血行動態、WHO-FC 等の評価はいずれも良好な結果を示した。CHD-PAH については、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>の小児患者において、WHO-FC の改善又は維持が 3 例、悪化が 1 例であり、追跡期間中に生存していた患者の割合に IPAH 患者と大きな差異はなく、本剤の投与が長期間継続可能であった症例が一定数いることから、CHD-PAH 患者でも有効性が示唆されているものと考ええる。また、HPAH の患者に関するデータは得られなかったが、最新の国内の成人 PAH の治療ガイドラインでは IPAH と HPAH の内科的治療や治療方針は同一とされていることから、HPAH と IPAH で同様の本薬の有効性が期待できると考える。

安全性について、全例が IPAH の患者であった AC-066A308/A309 試験では、鼻咽頭炎、下痢、血小板数減少、接触性皮膚炎、そう痒症及び頭痛が複数の患者に発現したが、有害事象により本薬の投与を中止した患者はおらず、死亡例も認められなかった。また、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における小児患者の基礎疾患別の有害事象の発現割合は表 8 のとおりであった。小児患者において IPAH、CHD-PAH、その他の患者<sup>7)</sup>間で発現割合が 2 例以上異なる有害事象は貧血のみであり、いずれも非重篤で、2 例中 1 例

<sup>7)</sup> IPAH 及び CHD-PAH 以外の PH 患者。

は本薬との因果関係はないと判断された。医療機器関連感染及び感染はそれぞれ4例及び3例に認められたが、基礎疾患毎の発現状況に大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象はその他の患者<sup>7)</sup>で、**IPAH** 及び **CHD-PAH** 患者と比較して発現割合がやや高い傾向が認められたが、重篤な事象16件のうち薬剤と関連ありと判断されたのは、**IPAH** で認められた肺出血1件とその他の患者<sup>7)</sup>で認められた腹水1件のみであった。以上、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>結果からは、発現割合が基礎疾患によって大きく異なる有害事象は特定されず、有害事象の発現傾向は類似していた。**HPAH** 患者は組み入れられなかったが、上述したように **IPAH** と **HPAH** で基本的な病態は同様と考えられることから、**HPAH** 患者でも **IPAH** 患者と同様の本剤の安全性プロファイルが認められるものとする。

表8：本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における小児患者の基礎疾患別の有害事象の発現割合

	IPAH (7例)	HPAH (0例)	CHD-PAH (4例)	その他の患者 <sup>a</sup> (6例)
有害事象	57.1 (4)	—	75.0 (3)	83.3 (5)
死亡	14.3 (1)	—	25.0 (1)	33.3 (2)
重篤な有害事象	28.6 (2)	—	50.0 (2)	66.7 (4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	42.9 (3)	—	0 (0)	16.7 (1)
中止に至った有害事象	28.6 (2)	—	25.0 (1)	33.3 (2)
複数例に認められた有害事象				
医療機器関連感染	14.3 (1)	—	50.0 (2)	16.7 (1)
感染	14.3 (1)	—	25.0 (1)	16.7 (1)
貧血	28.6 (2)	—	0 (0)	0 (0)
肺出血	14.3 (1)	—	25.0 (1)	0 (0)

% (例数)

a : **IPAH** 及び **CHD-PAH** 以外の **PH** 患者

以上より、**IPAH**、**HPAH**、**CHD-PAH** に対して本薬の有効性が期待でき、安全に投与することが可能であるとする。成人 **PAH** における本薬の効能・効果は基礎疾患によらず、「肺動脈性肺高血圧症」であること、**PAH** の病態生理や治療への反応性は成人と小児とで類似しているとの報告 (Eur Respir J 2011; 37: 665-77, Eur Respir J 2003; 21: 155-76) を考慮すると、小児 **PAH** における本薬の効能・効果は、成人 **PAH** における本薬の効能・効果と同様に、基礎疾患によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であるとする。

しかしながら、15歳未満の小児では **IPAH** 及び **CHD-PAH** が多くを占め、膠原病に伴う **PAH** は極めて稀であると推察されること (小児科 2010; 51: 1031-8)、本剤や静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup> (Prog Med 2015; 35: 1333-41) でも小児 **PAH** 患者の症例の多くは **IPAH** 及び **CHD-PAH** であったことを考慮すると、小児の膠原病に伴う **PAH** に対する有効性及び安全性が確立しているとはいえないものとする。したがって、現行の添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」における「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・有効性は確立していない」との記載は成人の注意喚起であることを明記し、小児については、**IPAH** 又は **HPAH** 及び **CHD-PAH** 以外の **PAH** における有効性及び安全性は確立していないことを新たに注意喚起することが適切であるとする。

機構は、以下のように考える。第5回 WHO PH ワールドシンポジウムでは小児の PAH の基礎疾患について、成人同様にニース分類を用いて議論され (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D117-26)、小児と成人で基礎疾患毎の患者の割合は異なるが、小児においても成人同様の診断指針が示されている。PAH は希少疾病であり、小児 PAH 患者はさらに少ないことから、臨床試験の対象とされた IPAH 又は HPAH 及び CHD-PAH 患者以外の、膠原病に伴う PAH 等の小児患者を対象に臨床試験を実施することが困難であったことは理解できる。国内臨床試験成績、製造販売後の情報や公表文献等からは、小児患者について、第1群の PAH の主なものである IPAH 又は HPAH 及び CHD-PAH に対する本薬の有効性及び安全性は基礎疾患によらず同様であることが示唆されている。また、最新の成人に対する治療アルゴリズムをはじめとする国内外ガイドラインにおいて、第1群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。小児 PAH 患者に対しては、成人 PAH を対象とした大規模臨床試験成績を参考にして治療の選択が行われており、さらに小児 PAH の治療アルゴリズムにおいては基礎疾患毎の治療法を区別していない。以上より、臨床試験に組み入れられなかった基礎疾患に起因する疾患による PAH も本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であり、効能・効果に関連する使用上の注意に、小児では IPAH 又は HPAH 及び CHD-PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していない旨記載することは妥当であると判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

国内臨床試験の用法・用量を設定するにあたり、治験実施予定医療機関において小児 PAH 患者に対して実際に行われている投与方法、国内外の成人の PAH 治療ガイドラインで推奨されている投与方法及び国内外の文献等における投与方法を調査した。

その結果、開始用量について、治験実施予定医療機関では、0.5 ng/kg/min から開始している施設が多かった。また、国内外のガイドラインでは、成人 PAH 患者における開始用量は、2~4 ng/kg/min (ESC/ERS ガイドライン)、2 ng/kg/min (ACCF/AHA ガイドライン)、1~2 ng/kg/min (PH 治療ガイドライン (2012 年改訂版)) とされており、小児 PAH に関する国内外の文献報告 (「7.2 国内外臨床報告」及び「7.3 国内市販後調査による報告」の項の参照) では、小児 PAH 患者 (PAH 以外の PH 患者を含む) に対して、概ね 2 ng/kg/min から開始されている。

最適投与速度決定までの漸増方法について、治験実施予定医療機関では、半日から1日間の間隔で 0.5~2.0 ng/kg/min ずつ漸増する施設から 2~4 週の間隔で 0.5~1.0 ng/kg/min ずつ増量する施設まであり、施設間で漸増間隔に幅がみられた。なお、成人 PAH 患者に対する国内外ガイドラインでは、副作用を確認しながら増量するとされており、明確な漸増間隔は示されていない。18 歳以下の IPAH 患者を対象とした Nakayama らの報告 (Circ J 2007; 71: 1785-90) では、2~4 週の間隔で 0.5~1.0 ng/kg/min ずつ増量しており、4 カ月齢~17 歳の PH 患者を対象とした Lammers らの報告 (Heart 2007; 93: 739-43) では、疾患の重症度、治療に対する臨床反応及び副作用の発現を確認して増量していた。また、最適投与速度決定後の漸増方法はいずれの調査でも明らかにはならなかった。

最適投与速度及び最大用量について、治験実施予定医療機関では、概ね 20~40 ng/kg/min であった。国内外のガイドラインでは、20~40 ng/kg/min (ESC/ERS ガイドライン)、25~40 ng/kg/min (ACCF/AHA

ガイドライン)、20~40 ng/kg/min (PH 治療ガイドライン (2012 年改訂版)) とされており、小児 PAH に関する国内外の文献報告 (「7.2 国内外臨床報告」及び「7.3 国内市販後調査による報告」の項の参照) においては、最適投与速度は患者ごとに本剤の投与期間等により大きく異なっていた。

漸減方法については、成人 PAH 患者に関する国内外ガイドライン (ESC/ERS ガイドライン及び PH 治療ガイドライン (2012 年改訂版)) において、リバウンドによる生命の危険があるため、急な中止、あるいは点滴速度を大幅に又は急に減量することを禁止するとされている。

また、国内臨床試験の実実施計画書作成以降に追加で調査を行ったところ、最新の小児 PAH のための治療ガイドライン (AHA/ATS ガイドライン) では、開始用量は 1~2 ng/kg/min であり、副作用を確認しながら増量するとされ、最適投与速度は 50~80 ng/kg/min とされていた。また、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>の小児患者の新規投与例 (8 例) の開始用量は 0.3~4.1 ng/kg/min、最終評価時 (投与開始 9 日~13 カ月時) の投与速度は 1.7~35 ng/kg/min であり、静注用フローランからの切換え例も含めた全小児患者 (17 例) の最終評価時 (投与開始 3 日~2 年時) の投与速度は 1.7~120 ng/kg/min であった。追加調査の結果においても実施計画書作成以降の調査結果と大きく異なるものではなかった。

以上に基づき、国内臨床試験では、小児 PAH 患者の安全性を考慮して、開始用量を 0.5~2.0 ng/kg/min とし、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原則 1~4 週の間隔で 0.5~2.0 ng/kg/min ずつ増量することとした。また、最適投与速度の目安は 20~40 ng/kg/min とし、過剰投与を示す臨床徴候、あるいは大幅な心拍出量の増加 (呼吸困難、疲労、体重減少、頻脈、嘔吐等) が見られたときは減量することとし、減量は原則 0.5~2.0 ng/kg/min ずつ行うことと規定した。これらの用法・用量で実施した国内臨床試験における実際の投与速度及び用量調節方法は表 9 のとおりであり、設定した用法・用量での小児 PAH 患者における有効性及び安全性が確認できたことから、当該用法・用量を日本人小児における用法・用量として設定することは妥当と考える。

表 9：国内臨床試験における実際の投与速度及び用量調節方法

	投与速度 <sup>a</sup> (ng/kg/min)		1 回あたりの漸増速度 (ng/kg/min) [最小値, 最大値]		1 回あたりの漸増間隔 (日) [最小値, 最大値]	
	開始時	52 週時	投与開始~ 12 週時まで	12 週~ 52 週時まで	投与開始~ 12 週時まで	12 週~ 52 週時まで
症例 1	0.51	41.20	[0.31, 1.01]	[0.04, 1.15]	[0.1, 17.4]	[1.1, 28.0]
症例 2	0.97	24.01	[0.75, 1.26]	[0.28, 1.78]	[1.8, 15.0]	[2.0, 106.0]
症例 3	0.56	26.08	[0.56, 1.41]	[0.28, 1.72]	[3.0, 14.0]	[9.0, 28.0]

a：投与量 (ポンプの流速、溶解液濃度、投与速度のいずれか) の変更日以前の直近の体重を用いて算出  
※用量を漸減した症例はいなかった

機構は、以下のように考える。AC-066A308 試験の計画を立案するにあたっては、成人及び小児 PAH に関する国内外ガイドライン、国内外の文献調査、及び治験実施予定医療機関における小児 PAH 患者での本薬の使用実態について調査を実施した上で、小児 PAH 患者の安全性を考慮した、より細やかな調節が可能となるような用法・用量が設定された。そのような用法・用量で実施された臨床試験において、ごく少数での検討ではあるが、日本人小児 PAH 患者において有効性が推定でき (「7.R.3 有効性について」の項参照)、安全性についても特段大きな問題は認められなかったことから (「7.R.4 安全性について」の項参照)、日本人小児 PAH 患者に対して、申請者が説明するような用法・用量を設定することは可能であると判断する。

用法・用量に関する機構の判断の妥当性については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6.2 投与対象年齢について

機構は、国内臨床試験に組み入れられた患者3例はいずれも8歳以上の小児であり、低年齢の小児での有効性及び安全性は検討されていないことから、低年齢（特に新生児）の小児PAH患者に対しても高年齢の小児と同一の用法・用量を設定することが適切と判断した理由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。まず、本薬の薬物動態について、「6.R.1 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について」の項に示したように、年齢による薬物動態の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また、AC-066A308 試験では3例全例が1歳以上であり（8、10及び14歳）、PVRI、mPAP及びWHO-FCについて改善が認められ、AC-066A308/A309 試験では投与52週後まで全例が生存していた。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>では、投与前後のWHO-FCが評価された小児患者12例について、投与前から投与終了/最終評価時のWHO-FCの変化は、1歳未満の患者3例では、改善、不変、悪化が各1例であり、1歳以上15歳未満の患者9例では、改善が3例、不変が4例、悪化が2例であった。また、1歳以上15歳未満では10例中8例で追跡期間（中央値：13カ月、範囲：111日～24カ月）中の生存が確認された。1歳未満の患者では追跡期間（中央値：74日、範囲：3日～13カ月）が短い症例が多かったが、7例中5例で追跡期間中の生存が確認された。なお、1歳未満の患者（全7例）の追跡期間は6カ月に満たない患者が6例であったが、死亡2例を除きその他4例はPPHN（改善又は転院）、胎便吸引症候群に伴う低酸素血症（改善）、又は先天性孤立性肺静脈狭窄症（薬剤変更）によるものであった。追跡期間が6カ月を超えた1例は、2カ月齢のCHD-PAHであり、13カ月間本剤の投与を継続している（平成28年3月31日時点）。また、PAH患者を対象とした静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup>（心臓2008; 40: 34-43）では、1歳未満、1～9歳及び10歳以上15歳未満の患者における本薬投与後の3年生存率はそれぞれ44.4、68.7及び76.4%であった。1歳未満の患者は1歳以上の患者に比べ生存率が低い傾向にあったが、1歳未満の患者は7例と例数が少ない中で打ち切り症例がいることが影響している可能性も考えられる。また、1歳未満の患者における6カ月及び3年生存率はいずれも44.4%であり、投与6カ月後以降3年後まで生存率を維持できていることが確認できる。

以上より、小児PAH患者に対して本薬を投与した際の有効性を年齢別に検討した報告はごく少数であったが、1歳未満と1歳以上の小児で概して同様の有効性が示唆された。

安全性について、AC-066A308/A309 試験は全例が1歳以上であり、鼻咽頭炎、下痢、血小板数減少、接触性皮膚炎、そう痒症及び頭痛が複数例に発現したが、有害事象により本薬の投与を中止した患者はおらず、死亡例も認められなかった。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における小児患者の年齢別の有害事象の発現割合は表10のとおりで、1歳未満の患者と1歳以上の患者とで発現例数が2例以上異なる有害事象は感染のみであり、いずれも非重篤で、本薬との因果関係はないと判断された。また、小児患者において報告された副作用及び重篤な有害事象の集計からは、発現割合が年齢別に大きく異なる事象は特定されず、1歳未満と1歳以上15歳未満で有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。小児患者の死亡例は1歳未満、1歳以上15歳未満で各2例（1歳未満：肺高血圧症・肺出血、肺障害、1歳以上15歳未満：多臓器機能不全症候群又は肺出血）であり、1歳未満の肺出血を除く事象は本剤との因果関係は否定された。

表 10：本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>における小児患者の年齢別の有害事象の発現割合

	1歳未満 (7例)	1歳以上 (10例)
有害事象	85.7 (6)	60.0 (6)
死亡	28.6 (2)	20.0 (2)
重篤な有害事象	57.1 (4)	40.0 (4)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	28.6 (2)	20.0 (2)
中止に至った有害事象	28.6 (2)	30.0 (3)
複数例に認められた有害事象		
医療機器関連感染	28.6 (2)	20.0 (2)
感染	42.9 (3)	0 (0)
貧血	14.3 (1)	10.0 (1)
肺出血	14.3 (1)	10.0 (1)

% (例数)

以上、AC-066A308/A309 試験並びに本剤及び静注用フローランの使用成績調査<sup>6)</sup>からは、1歳未満の患者と1歳以上の患者で概して同様の有効性及び安全性が示されている。さらに、新生児や乳児期早期の患者に本薬が投与される場合は、入院下で投与されることが想定されるため患者の安全性は十分に確保できると考える。したがって、新生児等の低年齢の小児においても、より年長の小児や成人と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられ、本剤の投与対象となる小児の年齢の下限を規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。AC-066A308 試験において検討された小児患者は8歳以上であり、それより低年齢の小児は組み入れられていないが、本剤及び静注用フローランの使用成績調査や公表文献等（「7.2 国内外臨床報告」及び「7.3 国内市販後調査による報告」の項参照）においては、1歳以上の小児 PAH 患者について、概ね PVRI の改善、WHO-FC の維持、6 分間歩行距離の改善等を指標とした有効性が示唆されており、本薬の安全性プロファイルにも大きな懸念となるような問題が生じる可能性は低いと判断できる。

1歳未満の患者については、国内 AC-066A308 試験には組み入れられず有効性は評価できなかった。本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>においても、1歳未満の患者で WHO-FC を評価できた患者は3例のみであり、その成績は改善、不変、悪化が各1例であった。1歳未満の患者（7例）では追跡期間が6カ月に満たない患者が6例と多かったが、死亡2例を除きその他の4例は PPHN2 例（改善又は転院）、胎便吸引症候群に伴う低酸素血症（改善）、先天性孤立性肺静脈狭窄症（薬剤変更）であり、本剤投与期間が出生直後の比較的短期間となるような疾患又は本剤の適応とならないと考えられる症例であった。しかしながら、追跡期間が6カ月を超えた1歳未満（2カ月齢）の CHD-PAH の1例は13カ月間本剤の投与を継続していた。したがって、ごく少数例での検討ではあるが、1歳未満の PAH 患者においても本剤の有効性が期待できる症例も存在することが示唆される。安全性については、本剤の特定使用成績調査<sup>5)</sup>において1歳未満の患者で全有害事象の発現割合が 85.7%（6/7 例）と1歳～15歳未満の患者での発現割合 60.0%（6/10 例）より高い傾向がみられ、1歳未満の患者の4例9件に重篤な有害事象が認められているが、肺出血、腹水の各1件を除いて本剤との因果関係は否定されている。また、1歳未満と1歳以上の小児で個々の有害事象の発現割合は大きく異なるものではなかった。

小児においては IPAH 又は HPAH 及び CHD-PAH の割合が多く、特に CHD-PAH 患者では発症年齢も低いと考えられ、早期から適切な治療を開始することにより手術が可能となる患者や、周術期の PAH や

術後に残存した PAH を治療することにより予後が改善される患者が存在すると想定される。このことに加えて、上述の特定使用成績調査の結果も考慮すると、1 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していないことを明記した上で、1 歳未満の患者に対しても本剤を選択肢として残す意義はあるものと判断する。なお、特に新生児に対する投与経験は限られているが、新生児の PAH は緊急を要する場合が多く、より重症で速やかに本剤の投与が必要とされる患者が存在すると想定されること、本剤は PAH の治療に精通した専門医の下、入院下で慎重に投与が開始されると考えられること等を考慮すると、低出生体重児、新生児も含めた患者に投与可能な薬剤として、本剤を臨床現場に提供することが適切と判断する。

1 歳未満の患者への投与についての機構の判断、及び添付文書における記載の詳細については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。国内外の小児 PAH ガイドラインで本薬の小児 PAH 患者に対する投与が推奨されており、本剤の特定使用成績調査において小児 PAH 患者に投与した経験も一定数集積されている。また、国内臨床試験や公表文献等からは小児で特定の有害事象の発現リスクが上昇するような傾向は認められていない。このような状況を考慮すると、本剤の小児の用法・用量の追加に際して新たに製造販売後調査を実施する意義は高くない。自発報告の収集、文献調査等の通常の医薬品安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等の必要性を検討する必要はあるが、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は、現時点では不要と判断する。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1、CDT 5.3.5.2.2、CTD 5.3.5.2.6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児 PAH に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は小児 PAH の治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の効能・効果、用法・用量、対象とする小児患者の年齢及び添付文書における各注意喚起の内容については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 1 月 18 日

### 申請品目

[販 売 名] エポプロステノール静注用 0.5 mg 「ACT」、同静注用 1.5 mg 「ACT」  
[一 般 名] エポプロステノールナトリウム  
[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 28 年 3 月 4 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 効能・効果について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のようにすることが適切と判断した。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

[効能・効果に関連する使用上の注意]

(1) ～ (5) 省略

(6) 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における安全性・有効性は確立していない。

(下線部今回追加)

#### 1.3 用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、用法・用量を以下のとおりとした上で、重要な基本的注意及び小児等への投与において、以下の点を注意喚起することが適切と判断した。

[用法及び用量]

[小児]

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当たり0.5～2 ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）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、原則として1～4週の間隔において0.5～2 ng/kg/分ずつ増量し、20～40 ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の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0.5～2 ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。

#### 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0.5～2 ng/kg/分ずつ増減する。

#### [重要な基本的注意]

##### (1) 省略

(2) 本剤の投与に際しては、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分措置できる医療施設並びに肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験を有する医師（特に小児については、小児肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を有する医師）のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。

##### (3) 省略

(下線部今回変更)

#### [小児等への投与]

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。

(下線部今回変更)

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

#### [効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

(変更なし)

#### [用法及び用量]

##### [成人]

用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液（生理食塩液）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分間当たり2 ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）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1～2 ng/kg/分ずつ増量し、10 ng/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2 ng/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分以上の間隔をおいて1～2 ng/kg/分ずつ増減する。

#### [小児]

#### 用量設定（投与開始時）

本剤は専用溶解用液（生理食塩液）を用いて溶解し、通常、小児にはエポプロステノールとして1分間当たり 0.5～2 ng/kg の投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）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、原則として1～4週の間隔をおいて0.5～2 ng/kg/分ずつ増量し、20～40 ng/kg/分を目安として最適投与速度を決定する。増量時に潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の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0.5～2 ng/kg/分ずつ緩徐に減量する。

#### 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0.5～2 ng/kg/分ずつ増減する。

（下線部今回追加）

以上