

再審査報告書

平成 23 年 11 月 18 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① 静注用フローラン 0.5mg ② 静注用フローラン 1.5mg
有 効 成 分 名	エポプロステノールナトリウム
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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1～2ng/kg/分ずつ増減する。</p>
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 音 変 更 承 認 日	<p>1. 平成 11 年 1 月 25 日（①：「原発性肺高血圧症」の効能・効果の承認取得）</p> <p>2. 平成 13 年 3 月 15 日（②：剤形追加）</p> <p>3. 平成 16 年 6 月 22 日（①②：原発性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症の適応追加）</p>
再 審 査 期 間	<p>1. 10 年</p> <p>2. 1.の残余期間（平成 13 年 3 月 15 日から平成 21 年 1 月 24 日）</p> <p>3. 1.の残余期間（平成 16 年 6 月 22 日から平成 21 年 1 月 24 日）</p>

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件 1*に基づき静注用フローラン 0.5mg 及び同 1.5mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下における安全性及び有効性に関する問題点の把握を目的とし、平成 11 年 4 月から平成 21 年 4 月まで、中央登録方式にて再審査期間満了日までに登録された全投与症例を対象として実施され、国内 165 施設から 710 例が登録され、681 例¹が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

*承認条件 1：「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。」

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用の発現について

¹本剤の承認後、平成 16 年 6 月の適応追加承認までに投与を開始した症例のうち二次性肺高血圧症に使用された症例も安全性及び有効性解析対象例に含む。

収集された 681 例のうち、治験の対象症例（原発性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症の適応追加時に実施した国内第Ⅱ相試験に組み入れた症例）であった 1 例が除外され、680 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、36.3 %（247/680 例、663 件）であり、承認時までの臨床試験（原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の計 2 試験）における副作用発現率 77.1 %（27/35 例、215 件）に比べ高くなかった。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、血管障害 10.4 %（71 例、内訳：潮紅 48 件、低血圧 11 件等）、筋骨格系及び結合組織障害 10.1 %（69 例、内訳：顎痛 32 件、関節痛 30 件、四肢痛 16 等）、胃腸障害 8.4 %（57 例、内訳：下痢 39 件、悪心 21 件、嘔吐 10 件等）、神経系障害 8.1 %（55 例、内訳：頭痛 55 件等）、臨床検査 7.6 %（52 例、内訳：血圧低下 27 件、血小板数減少 15 件等）であり、これら以外で発現件数の多かった副作用は、喀血 24 件、甲状腺機能亢進症 13 件、肺出血及び動悸各 11 件であった。安全性解析対象除外症例において副作用は認められなかった。

使用成績調査で認められた副作用のうち、長期使用時（360 日以上）に発現した副作用の割合は 31.8 %（211/663 件）であり、主な副作用は喀血 18 件、下痢 14 件、潮紅 13 件、頭痛 11 件、悪心 10 件、肺胞出血 8 件、関節痛 7 件、甲状腺機能亢進症 6 件、心不全、肺炎、血圧低下、血小板数減少及び肺出血各 5 件であった。これらの副作用のうち、下痢、潮紅、悪心、頭痛、関節痛及び血圧低下については、本剤投与開始時の用量調節期にもみられる副作用であり、長期使用時に特徴的な副作用ではなかった。それ以外の副作用については本剤の適応疾患である肺動脈性肺高血圧症の悪化に伴い発現する可能性のある事象であり、本剤との因果関係を特定するのは困難であった。また、長期使用時に発現した副作用の重篤性及び転帰には短期使用時（360 日未満）に比べて顕著な差異は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、使用理由（原発性肺高血圧症、二次性肺高血圧症（膠原病、先天性短絡性心疾患、門脈圧亢進症、新生児遷延性肺高血圧症、肺塞栓症、その他）、本剤投与前の NYHA 心機能分類、罹病期間、併用薬剤の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、エポプロステノールの平均投与速度、総投与日数（累積）（90 日未満、90 日以上 180 日未満、180 日以上 270 日未満、270 日以上 360 日未満、360 日以上 720 日未満、720 日以上）及び総投与量（累積）（500,000ng/kg 未満、500,000ng/kg 以上 4,000,000ng/kg 未満、4,000,000ng/kg 以上 20,000,000ng/kg 以下、20,000,000ng/kg 超）が検討された。なお、総投与日数及び総投与量については、各投与日数（累積）及び投与量（累積）の区分まで本剤が投与されていた安全性解析対象症例に占める各区分で初発副作用を発現した症例の割合が副作用発現率として算出されており、副作用発現率の層別の有意差の有無の検定が行われていない。検討の結果、性別、年齢、使用理由、罹病期間、合併症の有無、平均投与速度により副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因、並びに総投与日数及び総投与量の影響について、申請者は以下のように説明した。

性別の副作用発現率は、男性 29.8 %（73/245 例）に比べて女性 40.0 %（174/435 例）で

高かった。女性に発現した主な副作用は、頭痛 46 件、潮紅 33 件、顎痛 27 件、下痢 25 件、
血圧低下 23 件及び関節痛 22 件であった。男性に発現した主な副作用は潮紅 15 件、下痢及
び咯血各 14 件、頭痛 9 件、関節痛 8 件であった。男性に比べて女性において頭痛及び顎痛
等の発現頻度が高かったが、すべて非重篤であり、臨床上特記すべき問題はないものと思
えられた。

使用理由別の副作用発現率は、二次性肺高血圧症 28.1 % (79/281 例) に比べて原発性肺
高血圧症 42.1 % (168/399 例) で高かった。二次性肺高血圧症の原疾患別の副作用発現率
は膠原病 42.7 % (35/82 例)、先天性短絡性心疾患 18.1 % (15/83 例)、門脈圧亢進症 50.0 %
(4/8 例)、新生児遷延性肺高血圧症 8.6 % (3/35 例)、肺塞栓症 32.4 % (11/34 例) であり、
先天性短絡性心疾患及び新生児遷延性肺高血圧症の副作用発現率は他の使用理由より低か
った。使用理由及び二次性肺高血圧症の原疾患に対する年齢の影響について検討を行った
ところ、先天性短絡性心疾患の患者は 83 例中 55 例、新生児遷延性肺高血圧症の患者は 35
例全例が小児 (15 歳未満) であった。小児では副作用発現率が低く (「2-3 特別な背景を
有する患者」の項に後述)、これが先天性短絡性心疾患及び新生児遷延性肺高血圧症の患者
における副作用発現率が低いことに影響したと考えられた。

罹病期間別の副作用発現率は、「2 年未満」の患者 30.8 % (111/360 例)、「2 年以上 4 年
未満」の患者 45.7 % (48/105 例)、「4 年以上 6 年未満」の患者 35.5 % (22/62 例)、「6 年以
上」の患者 44.3 % (39/88 例) であり、「2 年未満」の患者における副作用発現率が他の患
者に比して低かったが、罹病期間と副作用発現率に相関性はみられず、臨床上特段の問題
はないと考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「無」の患者 32.5 % (103/317 例) に比べて
合併症「有」の患者 39.8 % (143/359 例) で高かった。合併症の種類別では、肝機能障害
及び腎機能障害の有無別では副作用の発現率に有意差は認められなかった。その他の主な
合併症は、高脂血症 18 例、心室中隔欠損及び心不全各 17 例であり、これらの合併症を有
する患者の副作用の発現率は、それぞれ高脂血症 50.0 % (9/18 例)、心室中隔欠損 11.8 %
(2/17 例) 及び心不全 41.2 % (7/17 例) であり、高脂血症の合併「有」の患者あるいは心
不全の合併「有」の患者での副作用発現率が高かった。高脂血症の合併「有」の患者での
副作用 9 例 23 件における主な副作用は、下痢 7 件、甲状腺機能低下症及び潮紅各 2 件であ
り、心不全の合併「有」の患者での副作用 7 例 17 件における主な副作用は、下痢 3 件、関
節痛及び紅斑各 2 件であったことから、合併症の種類により発現する副作用の種類に特定
の傾向はみられなかった。以上より、合併症「有」の患者で副作用発現率が高かったが、
臨床上特記すべき問題はないと考えられた。

平均投与速度別の副作用発現率は、「5ng/kg/min 未満」の患者 19.5 % (40/205 例)、
「5ng/kg/min 以上 10ng/kg/min 未満」の患者 39.8 % (51/128 例)、「10ng/kg/min 以上
20ng/kg/min 未満」の患者 44.4 % (67/151 例)、「20ng/kg/min 以上 40ng/kg/min 未満」の患
者 43.9 % (61/139 例) 及び「40ng/kg/min 以上」の患者 52.9 % (27/51 例) であった。平均
投与速度別に主な副作用の発現率を確認したところ、平均投与速度が高かった患者層であ
るほど、潮紅、頭痛、下痢、血圧低下、関節痛及び悪心等の発現率が高い傾向がみられた。
これらの副作用は本剤の薬理作用によって生じる事象であり、投与速度の上昇によってこ
れらの副作用発現頻度が増加したことが、平均投与速度が高い患者で副作用発現率が高い

傾向がみられた要因と考えられた。総投与日数（累積）及び総投与量（累積）は、「90 日未満」及び「500,000ng/kg 未満」の投与初期での副作用発現率が高かった。本剤の最適投与速度を決定するにあたっては、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を指標とすることから、投与初期での副作用発現率が高かったと考えられた。

年齢が安全性に及ぼす影響については、「2-4 特別な背景を有する患者」の「小児」及び「高齢者」の項にて後述する。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の説明を了承し、安全性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 改善率

安全性解析対象症例 680 例のうち、NYHA 心機能分類の観察結果のない 113 例が除外され、567 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、NYHA 心機能分類が投与開始時を基準として 1 段階以上改善した症例が「改善」、変化がない症例が「不変」、1 段階以上悪化した症例及び死亡症例が「悪化」とされ、有効性解析対象症例数に占める「改善」の症例数の割合が改善率とされた。有効性解析対象症例 567 例中、本剤投与 12 週間時点での NYHA 心機能分類が評価された 361 例の改善率は 38.8 % (140/361 例) であった。承認時までに実施された原発性肺高血圧症を対象とした国内臨床試験と比較するため、原発性肺高血圧症患者の 4 週間時点での NYHA 心機能分類の改善率を比較したところ、国内臨床試験での 4 週時点での改善率は 73.3 % (11/15 例) であったのに対し、本調査では 31.7 % (149/470 例) であった。なお、本調査の対象疾患は進行性の疾患であり、NYHA 心機能分類が改善した症例と不変の症例を合わせた症例の割合は 89.1 % (419/470 例) であった。また、適応追加承認時に実施された膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内臨床試験と比較するため、本調査での有効性解析対象のうち当該試験では除外されていた収縮期血圧 90mmHg 未満、65 歳以上、合併症ありの患者層を除外した膠原病に伴う肺高血圧症患者の本剤投与 12 週間時点での NYHA 心機能分類の改善率を検討したところ、改善率は 61.1 % (11/18 例) であり膠原病に伴う肺高血圧症患者を対象とした国内臨床試験での改善率 75.0 % (9/12 例) に比べて低かった。本調査で改善率が低かった原因として、申請者は、製造販売後の調査では、他治療剤によっても治癒しなかった難治症例、基礎疾患を有する症例及び 90 日以内での死亡率が高かった高齢者（65 歳以上）等が含まれており、国内臨床試験と患者背景が異なっていたことが原因と考えられたと説明した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例 567 例のうち、改善率に影響を及ぼす患者背景別要因について検討するため、観察期間終了時点（12 週）の NYHA 心機能分類のデータを有する 361 例が解析対象症例とされ、改善率に影響を及ぼす患者背景別要因として、性別、年齢、使用理由、主な投与経路、罹病期間、本剤投与前の NYHA 心機能分類、併用薬剤の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無及び肝機能障害の有無が検討された。その結果、罹病期間及び本剤

投与前の NYHA 心機能分類により改善率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間別の改善率は「2年未満」の患者 42.8 % (71/166 例)、「2年以上 4年未満」の患者 46.9 % (30/64 例)、「4年以上 6年未満」の患者 46.3 % (19/41 例)、「6年以上」の患者 22.4 % (13/58 例) であり、6年以上の患者が他の患者に比べて低かった。罹病期間 6年以上の患者では、本剤投与時には原疾患の病態が進行しており、病態が改善しにくい患者が多く含まれていたことが考えられた。

本剤投与前の NYHA 心機能分類別の改善率は、I 度の患者 0 % (0/4 例)、II 度の患者 9.1 % (2/22 例)、III 度の患者 35.1 % (60/171 例) 及び IV 度の患者 47.6 % (78/164 例) であった。年齢別に検討を行ったところ、小児症例では本剤投与 12 週後の時点において IV 度の患者の改善率 44.1 % (15/34 例) と III 度の患者の改善率 40.0 % (14/35 例) はほぼ変わらなかった。また、15 歳以上の成人又は高齢者症例では、本剤投与 12 週後の時点において IV 及び III 度の患者の改善率は 48.5 % (63/130 例) 及び 33.8 % (46/136 例) であり、IV 度の患者の方が改善率は高かった。一方、投与前 NYHA 心機能分類 IV 度の重症例は、NYHA 心機能分類が I から III 度の患者に比べて死亡率も高かった (小児 : 38.2 %、成人・高齢者 : 32.3 %) ことから、投与前 NYHA 心機能分類 IV 度の患者における死亡例と改善例の患者背景を検討したが、死亡例及び改善例について患者背景の傾向を特定することはできなかった。

機構は、以上の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

2-3 生存期間

安全性解析対象症例 680 例から「最終転帰までの経過日数が不明」の症例の 6 例を除いた 674 例を対象とし、生存期間が検討された。Kaplan-Meier 法により算出した本剤投与後の累積生存率は、1 年後 77.03 %、2 年後 71.06 %、3 年後 62.03 %、4 年後 58.12 %、5 年後 55.29 %、6 年後 49.44 %、7 年後 43.40 %、8 年後 41.66 % であった。また、100 例以上収集された投与前の NYHA 心機能分類が III 及び IV 度の症例の生存期間について検討したところ、III 度の患者 278 例の累積生存率は、1 年後 91.28 %、2 年後 84.53 %、3 年後 74.63 %、4 年後 68.85 %、5 年後 66.83 %、6 年後 61.44 %、7 年後 52.55 %、8 年後 49.63 % であり、IV 度の患者 232 例の累積生存率は、1 年後 60.47 %、2 年後 55.16 %、3 年後 45.64 %、4 年後 42.32 %、5 年後 39.81 %、6 年後 36.10 %、7 年後 27.25 % であった。

申請者は、本調査での生存期間の結果について以下のように説明した。米国の医療機関 32 施設において、米国での本剤承認前の昭和 56 年 7 月から昭和 60 年 12 月の間に原発性肺高血圧症と診断された 194 例を対象として実施された生存期間の検討では、原発性肺高血圧症の診断時からの生存率は 1 年後 68 %、3 年後 48 %、5 年後 34 % (*Ann Intern Med* 115:343-349,1991) であり、本調査での本剤投与開始後からの生存率が上回った。また、少数例ではあるものの、プロスタサイクリンやエンドセリン受容体拮抗薬等血管拡張薬が使用される以前の原発性肺高血圧症患者の 5 年生存率は 27 % であったのに対し、エポプロステノール投与開始後の 5 年生存率は 54 % であったとの報告 (*Ann Intern Med* 121:409-415,1994) もあり、当該報告でのエポプロステノール投与例及びエポプロステノール

ル未投与例の5年生存率は、それぞれ本調査及び前述の米国の報告の5年生存率と同様であった。さらに、エボプロステノールを投与されたNYHA心機能分類Ⅲ及びⅣ度の原発性肺高血圧症患者の診断後の3年生存率がそれぞれ、81及び47%（*Circulation* 106.1477-1482.2002）、71及び47%（*J Am Coll Cardiol* 40.780-788.2002）であったとの報告もあり、本調査での3年生存率と同様の結果であった。

機構は、現時点で新たな対応が必要とされる問題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例から、特別な背景を有する患者として、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者が抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として221例が収集され、副作用発現率は19.5%（43/221例、105件）であり、成人（15歳以上65未満）の45.9%（192/418例）と比較して低かった。成人に発現した主な副作用は、頭痛49件、下痢36件、潮紅34件、顎痛31件、関節痛27件、血圧低下24件及び悪心21件であり、小児に発現した主な副作用は、潮紅10件、喀血9件、動悸5件であり、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かった。小児221例のうち自覚症状を訴える能力が劣る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率は12.0%（11/92例）と低値を示していた。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比べて特定の傾向は認められなかった。有効性解析対象症例としては79例が収集され、改善率は38.0%（38/79例）であり、成人の患者40.2%（104/259例）と同様であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として41例が収集され、副作用発現率は29.3%（12/41例、26件）であり、高齢者を含む全成人の45.9%（192/418例）と比較して低かった。高齢者に発現した副作用は潮紅4件、頭痛2件以外の20件は、各1件ずつの発現であり、成人と比べて副作用の種類及び発現率に特異性はみられなかった。また、発現した副作用の重篤性及び転帰についても成人と比べて特定の傾向は認められなかった。有効性解析対象症例としては23例が収集され、改善率は26.1%（6/23例）であり、成人の40.2%（104/259例）に比べて低かったが、有意差は認められなかった。

妊産婦：使用例は1例収集された。当該症例では36歳の時点でNYHA心機能分類Ⅲ度の膠原病に伴う肺高血圧症に対して本剤投与が開始され、投与開始6ヵ月後にNYHA心機能分類はⅡ度に改善した。本剤投与継続中の39歳時に妊娠し、妊娠継続困難と考えられたため人工妊娠中絶が施行された。本症例では副作用として上室性頻脈及び甲状腺機能亢進症各1件が報告され、このうち甲状腺機能亢進症は重篤であったが、いずれの副作用も本剤投与を中止することなく回復及び軽快していた。なお、いずれの副作用も人工妊娠中絶から3年以上経過した後に発現していた。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として31例収集され、副作用発現率は51.6%（16/31例、51件）であり、腎機能障害「無」の患者35.6%（229/644例）と比較して高かったものの、有意差はみられなかった。副作用の種類別では頭痛6件、倦怠感5件、悪心4件、血圧低下3件、血小板減少症2件以外の31件は、各1件ずつの発現であり、腎

機能障害「無」の患者と比べて副作用の種類に特異性はみられなかった。また、発現した副作用の重篤性及び転帰についても腎機能障害「無」の患者と比べて特定の傾向は認められなかった。有効性解析対象症例としては20例が収集され、改善率は35.0% (7/20例)であり、腎機能障害「無」の患者38.9% (132/339例)に比べて低かったが、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として58例収集され、副作用発現率は39.7% (23/58例、64件)であり、肝機能障害「無」の患者36.0% (222/617例)と比較して高かったものの、有意差は認められなかった。副作用の種類別では、下痢6件、頭痛、顎痛及び関節痛各5件、潮紅4件、四肢痛3件、喀血及び腹痛各2件以外の32件は、各1件ずつの発現であり、肝機能障害「無」の患者と比べて副作用の種類及び発現率に特異性はみられなかった。また、発現した副作用の重篤性及び転帰についても肝機能障害「無」の患者と比べて特定の傾向は認められなかった。有効性解析対象症例としては36例収集され、改善率は27.8% (10/36例)であり、肝機能障害「無」の患者39.9% (129/323例)に比べて低かったが、有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）の有効性及び安全性について、臨床上重大な問題となる所見は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された副作用は使用成績調査110例190件、自発報告35例42件の計145例232件であった。そのうち重篤な副作用は135例213件であり、主な副作用の内訳は喀血21件、肺出血13件、甲状腺機能亢進症、血小板減少及び肺胞出血各11件であった。重篤な副作用のうち、転帰が死亡とされた副作用は、肺出血5件、心不全、喀血、ショック各2件、うっ血性心不全、心原性ショック、突然死、移植手術における合併症、血圧低下、心拍出量低下、酸素飽和度低下、急性肺水腫、肺動脈瘤、肺塞栓症、肺静脈閉塞性疾患、死亡、肺胞出血各1件の計22例24件であった。申請者は、転帰死亡例について以下のように説明した。

肺出血を発現した症例の1例は、26歳の男性であり、門脈亢進症に対し本剤を投与開始した約3ヵ月後、血を吐き心肺停止状態で発見された。原疾患による静脈瘤及びワルファリンを併用していたことの影響が考えられた。急性肺水腫及び心不全を発現した1例は、62歳の女性であり慢性血栓性肺塞栓症（NYHA心機能分類Ⅲ度）に対し本剤の投与を開始した当日両側肺動脈造影術が施工された後、血圧低下、低酸素血漿、無尿、肺水腫及び心不全増悪が発現し、人工呼吸管理を行い昇圧剤、補液、利尿剤が投与されたが、翌日死亡に至った。本症例は、本剤投与前より循環動態が不安定であったこと、肺動脈造影術施行直後より容態が急変したことにより肺動脈造影術が事象発現の契機となった可能性が考えられた。喀血の1例は18歳の女性であり二次性の肺高血圧症に対し本剤投与約2年10ヵ月後、喀血を発現し救命処置を受けるも死亡に至った。原疾患の影響も考えられる症例であった。この他の転帰死亡例についても副作用と本剤との因果関係について個別に検討を行ったが、閉塞性の病変等の原疾患、併用薬の影響等、本剤以外の影響も考えられる症例

であり、因果関係は明確ではなかった。

再審査期間中に収集された副作用のうち、未知の副作用は 140 例 229 件であった。収集例数が多かった副作用について、申請者は以下のように説明した。肝機能障害 26 例（重篤 1 例）中、9 例は本剤投与継続中に回復又は軽快していた症例、6 例は併用薬との関連が疑われた症例、8 例は合併症の影響が疑われた症例、3 例は本剤投与前より肝機能の悪化がみられていた症例、2 例は情報が少なく詳細不明であった症例であった。心不全 13 例（重篤 12 例）はいずれも原疾患や合併症の影響が疑われる症例であったが、そのうち 1 例は併用薬の影響も疑われる症例であった。また、1 例は情報が少なく詳細不明であった症例であった。これらの事象について検討した結果、本剤との関連性が明確である症例は十分に収集されておらず、現時点で使用上の注意の改訂は必要ないものとする。甲状腺機能亢進症及びバセドウ病は再審査期間中 16 例（重篤 13 例）が報告された。これらの症例は原疾患又は合併症として甲状腺機能亢進症もしくはバセドウ病が報告されている症例や本剤投与継続中に回復又は軽快し原疾患である肺高血圧症に偶発的に合併した可能性がある症例等であったが、再審査申請後の平成 23 年 8 月までに甲状腺機能亢進症 17 例、バセドウ病 2 例、甲状腺障害 1 例が集積したこと、及びエポプロステノールと甲状腺機能の関連を示唆する文献（*Endocr Pract* 15.116-121.2009）が報告されていることを踏まえ、平成 23 年 11 月「重大な副作用」の項に「甲状腺機能亢進症」を追記する予定である。その他の事象については、集積例数が少なく現時点で使用上の注意の改訂は必要ないものとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に収集された感染症症例はなかった。

4. 相互作用について

再審査期間中、使用成績調査より薬物相互作用によるジキタリス中毒が 1 例報告された。本症例は 14 歳の女児であり、原発性肺高血圧症に対し本剤を 2ng/kg/min より投与開始し、4ng/kg/min に増量したところ嘔吐が発現した。左心不全の改善が不十分であるため 6ng/kg/min に増量したところ、大腿部そう痒感が発現したが、嘔吐、そう痒感ともに当日中に回復した。その後も投与量を漸増し、投与開始から 12 日後（10ng/kg/min 投与 3 日目）に心電図にて I 度の房室ブロックを認め、ジゴキシン血中濃度が 2.1ng/mL と高値であったことからジゴキシンとの相互作用によるジキタリス中毒が疑われた。房室ブロック発現当日にジゴキシンの投与を中止し、ジキタリス中毒は当日回復した。その後も本剤の投与量を漸増し 12ng/kg/分で継続、ジゴキシンも減量して再開した。ジゴキシンと本剤の併用について、申請者は以下のように説明した。

ジゴキシンとの相互作用については、ジゴキシン服用中の重度のうっ血性心不全患者 30 例におけるジゴキシンの薬物動態に対するエポプロステノールの影響を検討する試験の成績が公表論文において報告された（*Cardiovascular* 36. 247-256.1996）。当該論文において、本剤投与開始 3 日目のジゴキシンの見かけの経口クリアランスが投与前値より 15 %減少し、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性があることが示された。投与開始 87 日目の見かけの経口クリアランスは投与前値と同様であったことから、この変動は一過性である可能性が考えられた。また、血漿中ジゴキシン濃度-時間のシミュレーションデータから、エポプロステノールとジゴキシンの相互作用は、ほとんどの患者においては臨床的に問題とはな

らないと考えられたが、本剤との併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性があることを臨床医が認識しておく必要があると判断し、平成 20 年 4 月、使用上の注意の「併用注意」の項にジゴキシンを追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 20 年 3 月時点で世界 27 カ国で承認されている。再審査期間中に国内において緊急安全性情報、回収出荷停止等の措置はなかった。再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された、海外における措置は 5 件であった。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

5 件のうち 4 件は、米国において平成 18 年 12 月から平成 19 年 2 月までに報告された 17 例のカテーテル閉塞に関する以下の措置報告であった。平成 19 年 3 月の措置報告では、カテーテル閉塞となった全症例で使用されていた Deltec CADD Legacy ポンプ (Smiths Medical 社製造) において、一部の素材が従来品と変更された特定のロットのカセットが使用されていたことから、患者の安全性を担保するために当該ロットのカセットを従来のカセットに変更するよう、患者及び処方者宛てに情報提供したことを報告した。当該報告以降、カセットの素材の変更が薬剤の pH 変化、変色に影響を及ぼすことから英国医薬品庁が該当するロットのカセットを使用しないよう勧告した旨の報告 (平成 19 年 6 月)、カナダの Smiths Medical 社が素材変更後のカセットを自主回収した旨の報告 (平成 19 年 8 月)、及び Glaxo SmithKline 社の調査により素材変更後のカセットにおいてフローラン溶液中の炭酸塩が増加することが示唆されたが、米国では素材の交換や回収の結果、カテーテル閉塞及びポンプアラームの報告が素材変更前の水準に戻ったことから更なる対応は行わない旨の報告 (平成 19 年 10 月) があった。本邦でもカテーテル閉塞となった症例で使用されたロットと同一ロットが使用されていたことから、平成 19 年 3 月の措置報告を受け、当該ロットのカセットの回収を行った。平成 19 年 10 月の措置報告時点で、当該ロットのカセットの回収が完了し、既にカテーテル閉塞及びポンプアラームの報告件数は素材変更前の水準に戻っていたことから、平成 19 年 10 月以降、カテーテル閉塞及びポンプアラームの報告が増えない限り更なる調査や対応は行わないこととした。また、Smiths Medical 社に対して今後素材の変更を行う場合は Glaxo SmithKline 社に連絡するよう要請した。

他の 1 件は、本剤投与に伴う血流感染のリスクに関する報告であった。米国でエポプロステノール又は treprostinil (国内未承認) の静脈内投与を受けた肺動脈性肺高血圧患者を対象に行われたレトロスペクティブな調査の結果、エポプロステノールに比して treprostinil において血流感染の pooled mean rate、及びグラム陰性菌による感染症の pooled mean rate が高かった。この結果は、両薬剤間の製剤及び保管における違い、treprostinil では患者が静注ラインを取り外してしまう可能性があること、抗炎症活性の違いが原因である可能性があることから、医療従事者は患者とともに中心静脈カテーテル管理における感染コントロールとこれら薬剤の管理について定期的に見直すべきであるとの注意喚起が行われた。本邦においては、カテーテル感染について既に添付文書及び患者向け資材により注意喚起を行っていたため、更なる対応は行わなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

7. 承認条件

本剤の原発性肺高血圧症の効能・効果の承認にあたり、以下の承認条件 1 及び 2 が付された。

承認条件 1: 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。

承認条件 2: 本剤の適正使用及び対象患者の選択に関して、医療機関に対し必要な情報提供を確実に行うこと。また、海外の情報を積極的に収集し提供すること。

機構は、承認条件 1 について、再審査期間中の本剤の出荷数量及び平均投与量から本剤が投与された患者が約 1,600 人と推定されている一方、使用成績調査における調査票収集症例数は 681 例であったことを踏まえ、承認条件 1 が満たされたと判断できるのか尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の出荷数量及び平均投与量から推定した場合、本剤の使用患者数は約 1,600 例であり、症例把握率は 50 %程度となるが、長期に及ぶ投与期間となる本剤において推定患者数を正確に算定することは困難と考える。調査依頼施設のうち協力の得られた施設の割合を検討したところ、調査依頼施設（本剤を納入した施設）567 施設中 415 施設において調査協力が得られておらず、協力不可の主な理由は、「医師の協力得られず」177 施設、「未使用」89 施設及び「臨時的使用」54 施設であった。医療現場の状況を隈なく把握するためには「医師の協力得られず」の施設の多いことは少なからず問題があると認識しているが、調査拒否施設を含め、医療機関には本剤を処方した医師に有害事象の有無等、安全性情報の確認を継続的に行い、有害事象の情報を入手した場合には、自発報告にて情報を入手しており、在宅医療支援事業者の薬局を介しても有害事象等の情報を綿密に収集している。

なお、原発性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症の適応追加の審査に際して、より多くの医療機関において調査協力が得られるよう使用成績調査の改善策を提出し、医療機関（使用医師）に対する全例調査の説明書の配布、学会を通じての使用成績調査の依頼を行い、調査の改善に努めた。

以上より、調査対象施設における症例については十分に把握されており、またそれ以外の施設においても、十分に安全性情報を入手可能な状況であったと考えられることから、使用成績調査において調査協力の得られた全投与症例を対象とした調査をほぼ実施し得たと判断した。

また、申請者は、承認条件 2 について、以下のように説明した。本剤の適正使用等の参考になるよう、本剤投与時の注意事項、国内外より収集された安全性情報等を掲載した「静注用フローラン 0.5・1.5mg 安全性情報」を再審査期間中、販売開始後 2 年間は約 6 ヶ月毎に、その後も定期的に全 11 版を作成し本剤が納入された医療関係者へ配布した。当該安全性情報には、承認後間もない期間においては、国内での使用経験が少ないことから、海外における症例報告等の文献情報や本剤を投与する際の注意事項を主に掲載し、国内における使用経験が増えるに伴い、本剤の使用成績調査からの情報や国内における症例報告につ

いても掲載するに至っている。本対応により、医療機関においては、本剤投与の際に本剤使用時の注意や国内外での症例報告情報について考慮の上、本剤が処方されたと考えられ、承認条件2が満たされる対応を成し得たものと判断した。

今後も国内外の安全性関連情報の収集に努め、必要に応じ医療現場へも適切な形で情報提供を行っていく予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は希少疾病用医薬品として、肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬として国内で最初に承認され、承認当時、国内での使用経験が少なかったこと、肺動脈性肺高血圧症は非常に予後が悪い疾患であるとともに、基礎疾患や重症度が様々であり、国内のみならず海外からも広く情報収集することは重要であることから、再審査期間中に上記の承認条件が付されていたことには一定の意義があると考え。一方、再審査期間中に一定の使用経験が得られ、全例調査においては特段の問題は認められていないこと、本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）において、本剤の臨床的位置付けも明確にされていること等を踏まえると、申請者が説明するように、承認条件の有無に関わらず製造販売業者として行うべき安全対策として、今後も国内及び海外の本剤に関する情報を収集し、患者や医療従事者に情報提供を行うことは引き続き行うべきであるものの、承認条件1及び2を解除することは可能と判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上