

再審査報告書

平成 24 年 10 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|--|
| 販 売 名 | ① ドルナー錠 20 μ g ② プロサイリン錠 20 |
| 有 効 成 分 名 | ベラプロストナトリウム |
| 申 請 者 名 | ① 東レ株式会社 ② 科研製薬株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | 1. 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 2. 原発性肺高血圧症 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 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 3 回に分けて食後に経口投与する。 原発性肺高血圧症 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。 |
| 承 認 年 月 日 | 1. 平成 4 年 1 月 21 日 2. 平成 11 年 9 月 22 日 |
| 再 審 査 期 間 | 1. 6 年（再審査結果通知：平成 11 年 3 月 3 日） 2. 10 年 |

下線部：再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ドルナー錠 20 μ g 及びプロサイリン錠 20（以下、「本剤」という。）の使用実態下における副作用の発生状況、未知の副作用、安全性及び有効性等に影響を与えられ得る要因の把握並びに生命予後観察を目的に、承認条件*に基づき、平成 11 年 9 月から平成 21 年 3 月まで、原発性肺高血圧症（以下、「PPH」という。）を使用目的として本剤が投与された全症例を対象として全例調査方式にて東レ株式会社と科研製薬株式会社の共同で実施され、国内 101 施設から 253 例が収集された。

製造販売後臨床試験として、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が、平成 13 年 2 月から 7 月まで東レ株式会社により実施された。

なお、特定使用成績調査は実施されていない。

*承認条件：「原発性肺高血圧症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。」

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、承認時までの臨床試験における安全性評価期間と同じ期間である投与開始から 12 週間と、症例毎に追跡可能であった全投与期間（以下、「全期間」という。）の 2 通りについて検討された。

収集された 253 例から、転院による重複症例 8 例を除外した 245 例が 12 週間の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 13.5 %（33/245 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 60.0 %（24/40 例）に比べて高くはなかった。また、本剤投与開始 5 ヶ月後に治療目的ではないと考えられる過量服用した 1 例を除外した 244 例が全期間

の安全性解析対象症例とされた。投与期間は1,004.6±952.5日（平均値±標準偏差）であり、副作用発現率は23.4%（57/244例）であった。なお、全期間の安全性解析対象から除外された1例は、本剤42錠とアセトアミノフェン1.5gを服用した症例であり、急性薬物中毒として嘔吐及び全身性紅斑の症状がみられたが、補液及びN-アセチルシステイン投与により軽快した。その後頭痛が発現したが、頭痛は非重篤であった。

投与開始から12週間に認められた主な器官別大分類別副作用発現率及びその内訳は、神経系障害4.5%（11/245例、内訳：頭痛8件、頭部ふらつき感2件等）、血管障害2.9%（7/245例、内訳：ほてり4件、顔面潮紅2件等）、胃腸障害2.0%（5/245例、内訳：胃不快感、嘔気各2件等）、肝胆道系障害2.0%（5/245例、内訳：肝機能障害3件等）、呼吸器、胸郭および縦隔障害1.6%（4/245例、内訳：鼻出血3件等）、臨床検査1.6%（4/245例、内訳：GPT増加、GOT増加各2件等）であった。また、全期間に認められた主な器官別大分類別副作用発現率及びその内訳は、神経系障害8.2%（20/244例、内訳：頭痛14件、頭部ふらつき感3件等）、血管障害5.7%（14/244例、内訳：ほてり、顔面潮紅各4件等）、胃腸障害3.7%（9/244例、内訳：胃不快感3件、下痢及び嘔気各2件等）、臨床検査3.3%（8/244例、内訳：GOT増加4件、GPT増加3件、血小板減少2件等）であった。

申請者は、これらの器官別大分類別副作用発現率は12週間、全期間共に承認時までの臨床試験に比して高い傾向は認められず、12週間及び全期間で認められた主な事象（頭痛、ほてり及び顔面潮紅）は承認時までの臨床試験でも比較的高頻度に認められた事象であったと説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用理由（PPH、その他）、性別、患者年齢、1日平均投与量、総投与量、総使用期間、前治療薬剤の有無、併用薬剤の有無、酸素吸入併用の有無、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー特異体質の有無、投与前重症度（軽症、中等症、重症）、罹病期間及び喫煙歴の有無の15項目について検討された。その結果、1日平均投与量、総投与量及び総使用期間により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

投与開始12週間の安全性において、1日平均投与量が「60µg超120µg以下」の患者での副作用発現率は21.6%（21/97例）であり、「60µg以下」及び「120µg超」の患者での副作用発現率8.2%（8/97例）及び6.0%（3/50例）に比して高かった。「60µg以下」の患者については用量が低いこと、「120µg超」の患者については副作用が発現せずに高い用量での投与が可能であったことにより、これらの患者層で副作用発現率が低くなった結果、有意差が認められたと考えられた。

投与開始から12週間及び全投与期間共に、総投与量が最も少ない層である「1,400µg以下」の患者42.3%（22/52例）及び「5,600µg以下」の患者57.6%（34/59例）、並びに総投与日数が最も少ない層である「14日以下」の患者79.2%（19/24例）及び「56日以下」の患者64.7%（33/51例）が、他の層に比べて副作用発現率が高かった。総投与量及び総投与日数は、副作用発現症例については、副作用発現までの投与量及び投与日数を集計しており、本剤の投与による副作用は、投与開始後早期に発現するものが多いためと考えられた。

以上の結果から、安全性に影響を与えると考えられる要因についての検討では、特に問題点は見出されなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、申請者の説明を了承し、使用成績調査における安全性の検討からは、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例245例から、判定不能症例31例及び適応外使用症例9例（慢性肺血栓塞栓症4例、二次性肺高血圧症2例、ダウン症特有の肺高血圧症、フォンタン術後低酸素血症及びグレン術後肺動静脈瘻に伴う低酸素血症の症例各1例）の計40例を除外した205例が有効性解析対象とされた。

有効性は、承認時までの臨床試験での有効性評価期間に合わせ、投与開始から12週間後における心行動態検査改善度、胸部X線検査改善度、動脈血液ガス検査改善度、自覚症状及び他覚所見改善度を総合した全般改善度を用いて、担当医師により「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で評価され、「著明改善」及び「中等度改善」の症例の割合が有効率とされた。なお、調査開始前からのベラプロストナトリウム（以下、「BPS」という。）投与継続例については調査開始から12週間後に評価された。有効性解析対象症例205例において、有効率は16.6%（34/205例）であり、承認時までの臨床試験での38.1%（8/21例）に比べて低かった。PPHは致死性の疾患であり、病態の進行を抑えることでも臨床的意義が考えられることから、全般改善度が「悪化」と判定された症例の割合（以下、「悪化率」という。）も比較検討された。本調査での悪化率は、7.3%（15/205例）であり、承認時までの臨床試験での悪化率4.8%（1/21例）より高かった。PPHの効能取得以前から本剤による治療が継続されていた症例を除いた138例での有効率は21.0%（29/138例）、悪化率は6.5%（9/138例）であり、承認時までの臨床試験での有効率に比べ有効率が低く、悪化率が高かった。

申請者は、本調査における有効率が承認時までの臨床試験に比し低かった理由、及び悪化率が承認時までの臨床試験に比し高かった理由を検討し、以下のように説明した。

本調査における本剤治療前のNYHA心機能分類別の有効率を検討したところ、「Ⅰ」、「Ⅱ」、「Ⅲ」及び「Ⅳ」度の患者の有効率は0%（0/15例）、11.3%（6/53例）、36.6%（15/41例）及び31.6%（6/19例）であった。承認時までの臨床試験での「Ⅳ」度の患者の検討例数が3例であったことから「Ⅳ」度の患者間での比較は困難であったが、本調査での「Ⅲ」及び「Ⅳ」度の患者の有効率は承認時までの臨床試験での「Ⅲ」度の患者の有効率27.3%（3/11例）と、承認時までの臨床試験全体での有効率38.1%（8/21例）と大きく異ならなかった。本剤治療前のNYHA心機能分類「Ⅱ」度の患者では、本調査における新規開始例の有効率は11.3%（6/53例）と、承認時までの試験の有効率40.0%（2/5例）よりも低かったが、承認時までの試験でのNYHA心機能分類「Ⅱ」度では症例数も5例と少ないことから、これ以上の詳細な検討は困難であった。なお、本調査におけるPPH効能取得後の新規開始例での「軽度改善」以上の割合は35.8%（19/53例）と、承認時までの試験での「軽度改善」以上の割合40.0%（2/5例）と大きく異なるものではなく、「不変」以上でも本調査での94.3%（50/53例）に対し、承認時までの試験は80.0%（4/5例）であった。さらに、本剤治療前のNYHA心機能分類「Ⅰ」度の患者では承認時までの試験での検討症例数が2例と少なく、詳細な検討をすることはできなかった。

なお、悪化率については、承認時までの臨床試験での検討症例数は21例と少なく、一律にPPH効能取得後の新規開始例の悪化率が承認時までの試験と比べて高かったということはいえないも

のと考える。

本剤の適応症であるPPHは、進行性の疾患であり、その治療薬剤が期待される効果は、その病態を進行させないこと、最終的には生命予後の延長にあるものと考えており、本剤は「不変」以上の効果もほぼ9割以上を示していることから、特に問題となる点は確認されていないと考える。(生命予後の評価については「2-3 生命予後」の項参照)

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、患者年齢、1日平均投与量、総投与量、総使用期間、前治療薬剤の有無、併用薬剤の有無、酸素吸入併用の有無、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー特異体質の有無、投与前重症度(軽症、中等症、重症)、罹病期間、入院・外来区分、喫煙歴の有無及びPPHの家族歴の有無の16項目について検討された。その結果、前治療薬剤の有無及び入院・外来区分により有効率に有意差が認められた。申請者は、これらの要因の影響について以下のように説明した。

前治療薬剤「有」の患者での有効率11.2%(14/125例)は、「無」の患者25.0%(20/80例)に比べて低かった。前治療薬として最も多く使用されていたのはBPS(PPH効能取得前からの適応外使用)であり、前治療薬「有」の患者125例中67例で使用されていた。前治療薬がBPSの患者での有効率は7.5%(5/67例)であった。前治療が行われていた患者では無治療の患者に比べて著明な改善は得られにくいと考えられることから、本調査においても前治療薬剤「有」の患者が、「無」の患者に比べて有効率が低かったと推察された。

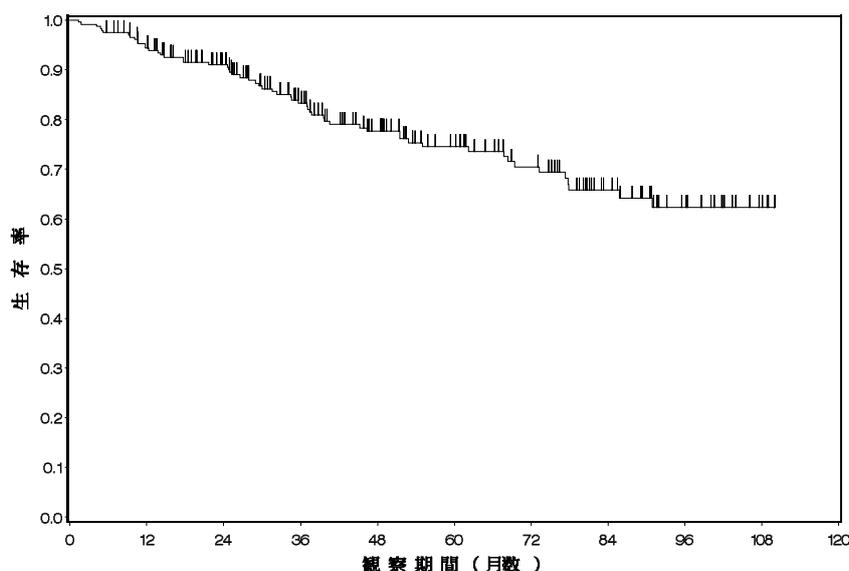
入院・外来区分別の有効率は、「入院」の患者27.6%(8/29例)、「外来」の患者7.9%(5/63例)、「入院・外来」の患者18.8%(21/112例)であり、「外来」の患者の有効率が他の区分の患者の有効率に比し、低かった。「外来」の患者では、前治療薬剤「有」の患者の占める割合が「入院」及び「入院・外来」の患者に比して高く、「外来」の前治療薬剤「有」の患者のうち84.0%(42/50例)が「不変」であり、有効例が少なかった。また、「外来」の患者では、NYHA心機能分類「I」度と「II」度の患者の占める割合が「入院」の患者、「入院・外来」の患者に比して高く、NYHA心機能分類「I」度と「II」度の患者のうち84.2%(32/38例)が不変であり、有効例が少なかった。PPHでは、その病態が進行期にある場合は主に入院治療が行われ、安定した時期には外来治療が可能となる。本調査において、「外来」の患者では、前治療薬剤「有」の患者やNYHA心機能分類「I」度と「II」度の患者が多く、その多くは全般改善度が「不変」であった。これらの患者は、前治療薬剤により病態がある程度安定し、外来治療となっていたと推察され、本剤により病態を維持することはできても、さらなる改善効果を得るには至らなかったものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 生命予後

生命予後観察の対象症例は、安全性解析対象症例245例とされた。追跡期間中に安全性解析対象245例のうち57例の死亡が確認された。本調査開始1、2、3、4及び5年後のKaplan-Meier法により算出された累積生存率(以下、「累積生存率」という。)は、94、91、83、78及び75%、調査開始時NYHA心機能分類別の累積生存率はI度では100、94、89、80及び80%、II度では97、96、90、87

及び84%、Ⅲ度では94、92、83、74及び71%、Ⅳ度では81、71、60、54及び44%と推定された。



| 調査開始からの観察期間 (月) (上段) 及びリスク集合の大きさ (下段) | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 0 | 12.1 | 24.4 | 36.1 | 48.5 | 60.2 | 73.0 | 84.7 | 96.2 | 108.1 |
| 245 | 211 | 175 | 139 | 111 | 87 | 65 | 43 | 26 | 13 |

図1：調査開始後の生存期間 (Kaplan-Meier曲線)

また、安全性解析対象例にはPPHの効能取得以前より本剤の投与が継続されていることが明らかな症例40例、前医療機関等で前治療として本剤の投与が行われ、本剤投与開始時期が不明の症例11例の計51例が含まれていたことから、本調査開始前からの本剤投与継続例（以下、「継続例」という。）で調査票の前治療薬の投与期間の情報から投与開始時期を仮定した場合、及び継続例を除いた場合についても同様の方法で生存期間を検討したが、1、2、3、4及び5年後の累積生存率は同様であった。さらに、併用された肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」という。）治療薬の影響を考慮し、使用成績調査の観察期間中にPAH治療薬を併用しなかった患者を抽出し、同様の方法で生存期間の検討を行ったが、1、2、3、4及び5年後の累積生存率は同様であった。

申請者は、本剤投与後の生命予後について以下のように説明した。

PPH患者の中間生存期間は診断確定から2.5～3年、5年生存率は40%前後といわれており（情報提供者：呼吸器系疾患調査研究班（呼吸不全）、平成20年4月27日）、当該情報は本邦でPAH治療薬が承認される以前のデータであると考えられ、使用成績調査における本剤投与開始時点からの生存期間を踏まえると、本調査における症例での生存期間は改善されたと考えられる。また、使用成績調査においてPAH治療薬を併用しなかった症例においても調査全体で示された生存期間と同様の生存期間が示されていた。さらに、肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）に基づく、内科的治療の実態として治療開始時には本剤をはじめとするBPSが使用されているものと考えられる。

以上から、経口投与が可能なプロスタグランジン₂誘導体である本剤はPPHの外来治療開始時期に選択されるPPH治療薬として十分に有効性の期待できる薬剤であると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤投与後の生命予後について、現時点で新たな対応

が必要な問題点は示唆されていないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

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、肝機能障害を有する患者）における本剤の安全性及び有効性、並びに投与 24 週を超える長期使用時の安全性について、使用成績調査として収集された症例より抽出して検討された。特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 66 例が収集され、調査開始時の年齢は 1 ヶ月～14 歳、体重は 2.6～65kg、1 日平均投与量は 3.7～156.1 μ g であった。投与開始後 12 週間において、15 歳未満の患者での副作用発現率は 10.6 % (7/66 例) であり、15 歳以上の患者での副作用発現率 14.5 % (26/179 例) との間に有意差は認められなかった。全期間においても 15 歳未満の患者での副作用発現率は 21.2 % (14/66 例) であり、15 歳以上の患者での副作用発現率 24.2 % (43/178 例) との間に有意差は認められず、重篤な副作用の発現率及び器官別大分類別の副作用発現率についても大きな差は認められなかった。小児に発現した主な副作用は鼻出血 3 件、頭痛、顔面のほてり、GPT 増加、GOT 増加各 2 件であった。重篤な副作用は頭蓋内出血、動静脈瘻及び肝機能障害各 1 件であり、その転帰は死亡、後遺症及び軽快であった。頭蓋内出血は、転帰が死亡であり、「4. 副作用及び感染症」の項に後述する。動静脈瘻については、本剤投与中に脊髄部に巨大動静脈瘻が発見された。手術にて動静脈瘻は閉塞したが、右下肢の麻痺による歩行障害及び排尿障害が後遺症としてみられ、リハビリテーションを続けている。担当医は本剤との関連は不明であるが、本剤は強力な血管拡張作用を有しており、無関係とは言えない旨コメントしている。肝機能障害については、本剤投与中に軽快しており、原疾患に対する免疫抑制剤投与による感染症及び抗生物質の影響も考えられた。これらの重篤な副作用については集積件数が少なく、本剤との強い因果関係も示唆されないことから今後の集積状況をみて対応することとする。以上より、小児の安全性について新たな対応が必要となる問題点は見出されなかった。有効性解析対象症例として収集された 57 例の有効率は 10.5 % (6/57 例) であり、15 歳以上の患者での有効率 18.9 % (28/148 例) と有意差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 23 例が収集された。投与開始 12 週間（65 歳以上：17.4 % (4/23 例)、65 歳未満：13.1 % (29/222 例)）及び全期間（65 歳以上：21.7 % (5/23 例)、65 歳未満：23.5 % (52/221 例)）での副作用発現率について、65 歳以上・65 歳未満の患者間に有意差は認められず、全期間を通じて 65 歳以上の患者に重篤な副作用は認められなかった。また、高齢者に発現した副作用は投与開始 12 週間では、高脂血症、頭部ふらつき感、回転性めまい及び肝機能異常各 1 件で、全期間ではこれらに加え、頭部ふらつき感、頭重感、手指のしびれ感、四肢のしびれ感、複視、右季肋部痛、胸やけ、胆石、寝汗、右膝痛、四肢痛、胸痛、倦怠感及び四肢冷感各 1 件であり、非高齢者でも認められている副作用と同様であり、高齢者に特発する副作用とは考えられなかった。有効性解析対象症例として 21 例が収集され、65 歳以上の患者での有効率は 23.8 % (5/21 例) であり、65 歳未満の患者での有効率 15.8 % (29/184 例) と大きな差は認められなかった。

妊産婦：本剤の使用例は 2 例収集された。1 例は本剤投与開始約 2 年後に妊娠が確認された症例であり、本剤の投与は継続され、妊娠第 7 週で中絶された。もう 1 例は本剤投与終了約 4 年後

に妊娠が確認された症例であり、妊娠第 9 週で中絶された。いずれの症例においても、副作用は認められず、有効性評価期間である本剤投与後 12 週間と妊娠期間は重複していなかった。

腎機能障害を有する患者:安全性解析対象症例として 6 例が収集された。投与開始 12 週間では、腎機能障害を有する患者 1 例に、全期間では腎機能障害を有する患者 2 例に副作用が発現した。発現した副作用は投与開始 12 週間では、ほてり及び熱感各 1 件で、全期間ではこれらに加え、急性胃腸炎、心不全増悪、腸炎、GOT 増加及び ALP 増加各 1 件であった。このうち急性胃腸炎及び心不全増悪が重篤であったが、転帰はいずれも回復であった。有効性解析対象症例として 6 例が収集され、有効率は 16.7 % (1/6 例) であり、腎機能障害を有さない患者での有効率 16.6 % (33/199 例) と大きな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 9 例が収集された。投与開始 12 週間において、肝機能障害を有する患者 2 例に、全期間では肝機能障害を有する患者 3 例に副作用が発現した。発現した副作用は投与開始 12 週間では、頭痛及び眼充血各 1 件で、全期間ではこれらに加え、頭痛、眼球結膜充血、ほてり感及び下痢各 1 件であり、重篤な副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 8 例が収集され、肝機能障害を有する患者での有効率は 12.5 % (1/8 例) であり、肝機能障害を有さない患者での有効率 16.8 % (33/197 例) と大きな差は認められなかった。

長期投与時の安全性: 24 週間を超える期間本剤の投与が継続された症例は 191 例であり、これらの症例において投与開始 25 週以降に発現した副作用は、頭痛及び喀血各 3 件、高尿酸血症、動悸、顔面潮紅、胸痛、倦怠感及び血小板減少各 2 件等であった。このうち重篤とされたものは喀血 3 件、急性胃腸炎、頭蓋内出血、失神発作、失神、心不全増悪、突然死及び血小板減少各 1 件であり、これらの転帰は、回復 5 件、軽快 3 件、死亡 (頭蓋内出血、突然死) 2 件であった。25 週以上投与した際に発現する副作用は、長期投与に特発する副作用とは考えられず安全性の問題は見出されなかった (頭蓋内出血は前述の小児の症例と同一、転帰死亡症例は「4. 副作用及び感染症」の項に後述)。

以上の結果から、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、肝機能障害を有する患者) における本剤の安全性及び有効性、並びに長期使用時の安全性について新たな安全性確保措置の必要性は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明から、使用成績調査において検討された範囲では、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性、並びに長期投与時の安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。なお、腎機能障害患者に対する新たな対応の必要性については、腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態試験の成績も踏まえ、「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項で後述する。

3. 製造販売後臨床試験の概要

中等度腎機能障害患者、高度腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象とし、本剤を単回経口投与した時の BPS 及び APS-314dNa (BPS の 4 種の光学異性体のうち、薬理活性が強い光学異性体) の薬物動態を検討する非盲検並行群間比較試験が実施された。中等度腎機能障害患者群には、血清クレアチニン (以下、「Scr」という。) が 1.3mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満、高度腎機能障害患者

群には、Scr が 2.5mg/dL 以上（透析患者を含む）、腎機能正常者群には Scr が 1.3mg/dL 未満の成人男性が、各群に 8 例ずつ、計 24 例組み入れられ、全ての被験者が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

被験者には本剤 2 錠（40µg）が朝食後に単回経口投与され、透析患者では、透析予定日の前日に投与された。被験者の血漿中 BPS 濃度の各測定値より最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」という。）、最高血漿中濃度到達時間（以下、「t_{max}」という。）、本剤投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-24h}」という。）、消失半減期（以下、「t_{1/2}」という。）が求められ、C_{max} 及び AUC_{0-24h}については、腎機能正常者群と中等度腎機能障害患者群、腎機能正常者群と高度腎機能障害患者群について、それぞれ対数変換後の差の 90%信頼区間が算出された。

また、24 時間内因性クレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」いう。）を基に、被験者を腎機能正常者（Ccr 80mL/min 以上）、中等度腎機能障害患者（Ccr 30mL/min 以上 80mL/min 未満）、高度腎機能障害患者（Ccr 30mL/min 未満）の 3 層に再分類し、同様の検討が行われた。再分類の結果、腎機能正常者群には 2 例、中等度腎機能障害患者群には 13 例、高度腎機能障害患者群には 9 例が該当し、全ての被験者が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

Scr 値で分類された各群の薬物動態の成績は、表 1 及び 2 のとおりであった。

表1：Scr値に基づく腎機能別のBPSの薬物動態

| | 腎機能正常者群 | 中等度腎機能障害患者群 | 高度腎機能障害患者群 |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| n | 8 | 8 | 8 |
| AUC _{0-24h} (pg·h/mL) | 404.15±185.75 | 308.18±117.71 | 682.83±189.27 |
| C _{max} (pg/mL) | 141.28±76.98 | 132.33±85.70 | 148.55±60.13 |
| t _{max} (h) | 2.77±1.50 | 2.02±0.85 | 3.15±2.16 |
| t _{1/2} (h) | 1.46±0.30* | 1.27±0.62 | 1.55±0.39* |

平均値±標準偏差

* : n=7

表2：Scr値に基づく腎機能別のBPSの薬物動態パラメータの対数変換後の差

| | 腎機能障害 | 平均値の差 [90%信頼区間] |
|--------------------------------|--------|---|
| AUC _{0-24h} (pg·h/mL) | 中等度/正常 | log (0.777) [log (0.558) , log (1.084)] |
| | 高度/正常 | log (1.779) [log (1.276) , log (2.480)] |
| C _{max} (pg/mL) | 中等度/正常 | log (0.918) [log (0.557) , log (1.513)] |
| | 高度/正常 | log (1.129) [log (0.685) , log (1.860)] |

Ccr 値で分類された各群の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表3：Ccr値に基づく腎機能別のBPSの薬物動態

| | 腎機能正常者群 | 中等度腎機能障害患者群 | 高度腎機能障害患者群 |
|--------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| n | 2 | 13 | 9 |
| AUC _{0-24h} (pg·h/mL) | 267.74±17.96 | 380.65±166.23 | 630.82±235.99 |
| C _{max} (pg/mL) | 91.40±26.45 | 149.12±82.46 | 139.53±62.41 |

平均値±標準偏差

なお、BPS の 4 種の光学異性体のうち薬理活性が強い光学異性体である APS-314dNa についても、BPS と同様に検討されたが、BPS と同様に腎機能障害群において APS-314dNa の AUC_{0-24h} の増加が認められた。

申請者は、腎機能障害患者群で認められた BPS 及び APS-314dNa の曝露量の増加について、製造販売後臨床試験の全例において副作用の発現は認められなかったこと、及び本剤の「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の効能・効果での使用成績調査において、腎機能障害を有する患者 220 例に本剤が投与されており、当該調査では腎機能障害ありと腎機能障害なしの副作用発現率に有意差は認められず、腎機能障害ありで発現した副作用は腎機能障害患者で特有の副作用とは考えられなかったことから、現段階では特に対応の必要がなく、今後の収集情報をみて対応することを検討すると説明した。

機構は、PPH での用法・用量では安全性に注意しながら少量から慎重に増量することが規定されていること、及び使用成績調査において収集された腎機能障害を有する PPH 患者の安全性の情報が極めて限られていること（「2-4 特別な背景を有する患者」の項参照）を考慮し、製造販売後臨床試験において曝露量の増加が明らかに示された高度の腎機能障害患者については、慎重投与の対象とする等、新たな対応を検討すべきと考え、腎機能障害に対する注意喚起を検討するよう求めた。

申請者は、本剤の添付文書の「慎重投与」の項に、「高度の腎機能障害のある患者〔曝露量 (AUC) が増加するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕」と追記し、「薬物動態」の項に製造販売後臨床試験での Scr 値に基づく各群での BPS の薬物動態パラメータを記載すると説明した。

機構は、申請者の対応は適切であると判断した。

4. 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 13 例 16 件、自発報告 94 例¹115 件の計 107 例 131 件であった。重篤な副作用は 96 例 118 件であり、そのうち、再審査申請時に使用上の注意から予測できない未知の副作用は 38 件であった。また、再審査申請時の非重篤な未知の副作用は 73 件であった。

重篤な副作用 118 件の主なものは、間質性肺炎 16 件、肝機能障害 7 件、喀血及び血小板減少各 6 件、血圧低下 4 件、白血球減少 3 件等であった。そのうち既知且つ重篤な副作用は 80 件であり、転帰は、回復又は軽快 59 件、未回復 2 件、後遺症 1 件、死亡 4 件及び不明 14 件であった。転帰が死亡とされた副作用の内訳は、間質性肺炎 2 例 2 件、心筋梗塞及び頭蓋内出血各 1 例 1 件であった。これらの副作用が発現し転帰死亡となった症例 4 例について、申請者は以下のように説明した。

間質性肺炎が発現した 2 例のうち 1 例は、本剤投与開始約 2 ヶ月後に一時立ち上がれなくなり、右下肺にすりガラス影が出現したため、治療薬剤（パニペネム・ベタミプロン、エリスロマイシン等 4 剤）の投与を開始した。呼吸状態が悪化したため本剤投与を中止し、ステロイド・パルス療法を行ったが、間質性肺炎の発現から約 1 ヶ月後に死亡した。本症例は、合併症（肺癌）に対し放射線治療を行っており、放射線肺臓炎の可能性もあると考えられた。別の 1 例は、本剤の投与開始 10 日目に胸痛、呼吸困難を訴え本剤を中止し、ステロイド投与により一時は肺陰影の改善が見られた。その後メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）等の細菌感染が起こり、胸痛、呼吸困難の発現から 19 日後に間質性肺炎による呼吸不全により死亡したが、間質性肺炎の発現は併

¹ PPH の症例は自発報告の 94 例中 2 例であった。

用薬剤による可能性も考えられた。心筋梗塞が発現した1例は、本剤投与開始3日目に心筋梗塞を発症し、死亡した。本症例は狭心症の既往があり、いつ心筋梗塞を発症してもおかしくない状態であったが、本剤が心筋梗塞を誘発した可能性は否定できない。頭蓋内出血が発現した1例は、本剤投与開始約1年後に突然頭蓋内出血が発現し、死亡した（「2-4 特別な背景を有する患者」の項に前述の小児症例と同一）。本剤との因果関係も否定できないが、もやもや病や併用薬剤（アスピリン、ワルファリンカリウム）の影響もあると考えられた。担当医は、もやもや病を罹患しており、これによる出血の可能性は否定できず、本剤及びアスピリンは出血巢の拡大悪化に関与したと思われるが、出血の原因になったかどうかは不明であるとしていた。以上の副作用については、承認時既に、使用上の注意の重大な副作用の項に「間質性肺炎」、「心筋梗塞」、「出血傾向（脳出血）」と記載しており、更なる注意喚起の必要はないと考える。

未知かつ重篤な副作用は38件であり、主な副作用は、発現状況及び経過から未知と判断された血小板減少3件、汎血球減少症、失神発作、好酸球性肺炎、及び重篤性から未知と判断された背部痛各2件等であった。転帰は、回復または軽快32件、未回復2件、後遺症1件、死亡1件及び不明2件であった。失神に関連する副作用については、本剤との関連が疑われた副作用が3件集積し、本剤の薬理作用（血管拡張作用）に伴う血圧低下による可能性も考えられたことから、再審査申請後の平成23年3月、重大な副作用の項に「失神」及び「意識消失」が追記された。この他の事象については、投与中止により転帰が回復となったこと、本剤との因果関係が不明であること、集積件数が少ないこと等の理由から、今後の集積状況をみて対応すると申請者は説明した。また、転帰が死亡であった症例の死因は突然死であり、本剤投与開始約4年後に旅先で突然死しているところを発見された。突然死を知り得てから因果関係を判断するまでに長時間が経過していたため、担当医は本剤との因果関係を不明と判断したものと推察された。本剤と突然死との関連性は極めて低いと考えていることから、今後の集積状況をみて対応すると申請者は説明した。

未知の副作用については、再審査期間以前に報告されたものも含め、本剤と有効成分が同じである徐放性製剤ケアロード LA錠 60 μ g 及びベラサス LA錠 60 μ g で集積した副作用（承認時までの臨床試験での副作用を含む）を併せて3件以上集積したものについて申請者により検討がなされた。3件以上集積した未知の副作用は、汎血球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、高尿酸血症、高脂血症・高コレステロール血症、味覚異常、失神、振戦、眼痛、不整脈、心不全増悪、四肢冷感、出血性十二指腸潰瘍・十二指腸潰瘍、鼓腸、痔出血、便秘、扁平苔癬型薬疹・扁平苔癬、蕁麻疹、頸部緊張・筋骨格硬直、四肢脱力、女性化乳房、性器出血、突然死、CPK増加、血小板減少、プロトロンビン時間延長であった。再審査期間終了時までに収集された振戦、蕁麻疹及び四肢脱力のうち、振戦4件、蕁麻疹3件及び四肢脱力3件についてはBPS製剤との関与が疑われたことから、再審査申請後の平成22年3月に使用上の注意のその他の副作用の項に「振戦」、「蕁麻疹」及び「脱力感」が追記された。その他の未知の副作用については、本剤との因果関係が不明であること、集積件数が少ないこと等の理由から、今後の集積状況をみて対応すると申請者は説明した。

この他、再審査期間中の副作用報告の集積に伴い、平成13年10月、「紅斑」がその他の副作用の項に追記された。また、ケアロード LA錠 60 μ g 及びベラサス LA錠 60 μ g の承認に伴い、平成19年12月、臨床試験等で認められた「白血球増多」、「不眠」、「浮遊感」、「筋痛」及び「顎痛」がその他の副作用の項に追記された。

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。

5. 相互作用

使用成績調査、自発報告及び研究報告の情報から、相互作用によると考えられる副作用・感染症発現症例はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、海外において平成 24 年 9 月時点で PPH の効能では韓国その他 2 カ国で、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛、冷えの改善の効能では韓国その他 4 カ国で承認、販売されている。再審査期間中にとられた、本剤の安全性及び有効性に関する国内外での重大な措置はなかった。

7. 研究報告

平成 11 年 9 月 22 日から平成 21 年 9 月 21 日までの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。

8. 承認条件

本剤は、PPH の効能・効果の承認時に以下の承認条件が付されている。

原発性肺高血圧症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を使用成績調査の対象とすること。なお、予後に関する成績も収集すること。

申請者は、承認条件への対応について、以下のように説明した。難病情報センター（財団法人 難病医学研究財団）のホームページに掲載されている「特定疾患医療受給者証交付件数（原発性肺高血圧症）」によると、平成 20 年度は 1,140 件（前年度からの増加数は 117 件）と記載されていた。一方、第 48 回日本呼吸器学会学術講演会「MS262・PP714 臨床調査個人票を用いた原発性肺高血圧症の解析（千葉大学加齢呼吸器病態制御学 笠原靖紀他）」の報告では、「平成 18 年度の特定疾患医療受給者（原発性肺高血圧症）は 961 例で、その内、各都道府県から送付されてきた 653 例を解析対象とし、経口薬のみの治療ではベラプロスト 266 例であった。」との記載があり、このことから平成 18 年度において PPH 患者の 40.7%（266/653 例）に本剤が使用されていると考えられた。以上のことから平成 21 年度の特定疾患医療受給者（PPH）を 1,240 例（前年度から 100 例増加と仮定）と仮定し、その内の約 4 割に本剤が使用されているとすると本剤使用患者数は 496 例と算出される。したがって、本調査における登録症例数 269 例は、本剤使用患者数の 54.2%（269/496 例）に相当すると考える。

本調査では、承認条件に基づき可能な限り本剤全投与症例を本調査の対象とするために、治験実施医療機関に加え、文献検索、学会抄録等より調査した PPH を診療する医療機関、「静注用フロラン 0.5mg」の納入医療機関を調査の対象医療機関として、本剤を取り扱う各医療機関へ対して調査への協力依頼を行い、協力の得られた医療機関で調査を実施した。しかしながら、本調査では、症例登録されたものの最終的に医師の協力が得られず調査票を回収できなかった症例が 10 例あった。本調査への協力依頼の際に、調査協力を得られず、契約に至らなかった事例の具体

的理由としては、「医師多忙のため」、「院内ルールが整っていないため、契約を取り交せないため」、「担当医は異動しており、遑っての調査はできないため」等の理由であった。本調査では、前述のように PPH の診療を行う可能性のある医療機関を定期的に調査し、その医療機関に対して本剤治療を行う PPH 患者の有無を確認した上で、調査の協力依頼を行った。日常の医薬情報担当者による活動の中でも本剤を取り扱っている医療機関における対象患者の把握にも努めた。

なお、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告した副作用 107 例 131 件中、使用成績調査での報告が 13 例 16 件、自発報告での報告が 94 例 115 件と自発報告が多かったが、本剤の効能・効果には、「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」もあり、自発報告 94 例のうち、PPH 患者からの報告は 2 例であり、92 例は PPH 以外の本剤使用理由での報告であった。

以上のことから、本調査では、可能な限り本剤の全投与症例を本調査の対象とすることができたものとする。

機構は、以上の申請者の説明及び申請者が使用成績調査において生命予後に関する情報を収集したこと（「2-3 生命予後」の項で前述）を踏まえ、承認条件を満たしたものと判断した。

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