

再審査報告書

平成 27 年 4 月 16 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ケアロード LA 錠 60 μ g ② ベラサス LA 錠 60 μ g
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	肺動脈性肺高血圧症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 19 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	4 年

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）に対するケアロード LA 錠 60 μ g 及びベラサス LA 錠 60 μ g（以下、「本剤」）の安全性及び有効性、長期使用（観察期間：1 年）における安全性及び有効性、並びに 5 年間の生命予後の検討を目的に、本剤の使用患者を対象として全例調査方式にて平成 20 年 1 月から調査目標症例数を 1,000 例として、東レ株式会社と科研製薬株式会社で実施中であり、再審査期間中に国内 253 施設から 982 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験として、本剤承認時に実施されていた長期投与試験からの継続試験（以下、「製造販売後臨床試験（1）」）（平成 19 年 10 月～平成 20 年 3 月）が東レ株式会社により実施され、長期投与試験に組み入れられた 11 施設 22 例が収集された。また、本剤と有効成分が同じであるベラプロストナトリウム（以下、BPS）の速放錠であるドルナー錠 20 μ g 又はプロサイリン錠 20（以下、BPS 速放錠）から本剤に切り替えた際の薬物動態、安全性及び有効性の検討を目的として、多施設共同オープン試験（以下、「製造販売後臨床試験（2）」）（平成 20 年 1 月～平成 20 年 8 月）が東レ株式会社により実施され、3 施設 11 例が組み入れられた。

なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

本剤投与開始から 85 日までの調査票（以下、「調査票（85 日）」）及び／又は 1 年までの調査票（以下、「調査票（1 年）」）が回収された症例 982 例から、転院による重複症例 12 例及び有害事象有無未記載症例 1 例を除いた 969 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」）は 15.4%（149/969 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 97.8%（45/46 例）に比べて高くはなかった。

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 5.4%（52/969 例、内訳：頭痛 44 件、浮動性めまい 3 件等）、胃腸障害 2.5%（24/969 例、内訳：下痢 11 件、悪心 7 件等）、一般・

全身障害および投与部位の状態 2.3% (22/969 例、内訳：異常感、倦怠感各 4 件等)、血管障害 1.5% (15/969 例、内訳：ほてり 9 件等)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 1.5% (15/969 例、内訳：間質性肺疾患 6 件等) であった。

安全性に影響を及ぼす背景要因として、性別、年齢、診療区分 (入院/外来)、診断名、膠原病の内訳、合併症の有無、肺線維症・間質性肺炎合併症 (種類別)、アレルギー特異体質の有無、既往歴の有無、喫煙歴の有無、PAH 家族歴の有無、一日平均投与量、総投与量、使用期間 (実投与日数)、PAH に対する前治療薬剤の有無、BPS 速放錠から本剤への切り替えの有無、PAH 治療薬の併用の有無、併用薬剤の有無、酸素吸入療法の有無、肺高血圧機能分類及び罹病期間について検討された。その結果、診療区分、総投与量、使用期間 (実投与日数) 及び BPS 速放錠から本剤への切り替えの有無により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの背景要因について、申請者は以下のように説明した。

診療区分別の副作用発現率は、「入院」の症例 19.6% (10/51 例) 及び「入院・外来」の症例 19.1% (69/361 例) であり、「外来」の症例 12.6% (69/546 例) と比較して高かった。入院を要する症例 (「入院」及び「入院・外来」) には重症度が高い Class III (WHO 機能分類、以下同様) 又は Class IV の患者が多く含まれており、また、入院を要する症例では「外来」の症例に比較して原疾患である肺高血圧症との関連が推測される呼吸器症状に関連した副作用の発現頻度が高かったことが、結果として副作用発現率に有意差が生じた一因であると推察された。

総投与量別の副作用発現率は、「6,720 µg 以下」の症例 35.4% (46/130 例) であり、「6,720 µg 超 13,440 µg 以下」の症例 11.9% (26/219 例)、「13,440 µg 超 20,160 µg 以下」の症例 12.2% (9/74 例) 及び「20,160 µg 超」の症例 12.1% (65/535 例) と比較して高かった。また、使用期間 (実投与日数) では「56 日以下」の症例 39.3% (46/117 例) であり、「56 日超 112 日以下」の症例 11.0% (38/347 例)、「112 日超 168 日以下」の症例 16.2% (6/37 例) 及び「168 日超」の症例 12.4% (57/459 例) と比較して高かった。使用期間 (実投与日数) と総投与量の間には正の相関が認められており、「56 日以下」の副作用発現症例 46 例中 41 例で副作用発現の理由により早期に投与が中止されたことが高い副作用発現率を示した一因となっているものと推察された。

BPS 速放錠から本剤への切り替えの有無別の副作用発現率は、切り替え「有」の症例 11.5% (43/374 例) であり、「無」の症例 17.7% (105/592 例) と比較して低かった。「有」の症例は有効成分が同一である BPS 速放錠を本剤投与開始直前まで服用しており、BPS への忍容性が比較的高い症例が多く含まれると推測された。

以上の結果から、安全性に影響を及ぼす背景要因についての検討では、特段の問題点は見出されなかった。使用上の注意の改訂等、新たな安全確保措置の必要性はないと考えている。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査の結果から、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、本剤投与から 85 日までの全般改善度 (以下、「全般改善度 (85 日)」) 及び 1 年までの全般改善度 (以下、「全般改善度 (1 年)」) のそれぞれについて集計解析が行われた。

安全性解析対象症例 969 例から 85 日時点までの適応外使用症例¹163 例、判定不能症例 158 例及び未判定症例 7 例（除外理由の重複あり）の計 286 例を除外した 683 例が全般改善度（85 日）の有効性解析対象症例とされ、同様に 1 年時点までの適応外使用症例 163 例、判定不能症例 68 例及び未判定症例 496 例（全般改善度の判定が未記載の症例 2 例、調査票未回収症例 494 例、うち 142 例は本剤を中止又は患者死亡）（除外理由の重複あり）の計 630 例を除外した 339 例が全般改善度（1 年）の有効性解析対象症例とされた。全般改善度（85 日）又は全般改善度（1 年）は、6 分間歩行、心行動態検査、胸部 X 線検査、動脈血液ガス検査、内分泌学的検査、肺高血圧症の症状及び身体所見を総合して担当医により「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。このうち「改善」と評価された症例を改善例とし、また、PAH は進行性の予後不良な疾患であり、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「悪化」と評価された症例を悪化例として改善率及び悪化率を集計し、有効性に関する検討を行った。

投与開始 85 日の改善率（以下、「改善率（85 日）」）は 35.1%（240/683 例）、投与開始 1 年の改善率（以下、「改善率（1 年）」）は 36.9%（125/339 例）であった。また投与開始 85 日の悪化率（以下、「悪化率（85 日）」）は 3.1%（21/683 例）、投与開始 1 年の悪化率（以下、「悪化率（1 年）」）は 10.6%（36/339 例）であった。承認時までの臨床試験における主要評価項目は本剤投与開始前（0 週）の 6 分間歩行距離に対する本剤投与開始 12 週時の 6 分間歩行距離の差であったため、承認時までの臨床試験では歩行距離が延長した症例を改善例とし、承認時までの臨床試験及び本調査の投与開始 85 日における 6 分間歩行改善率を比較した。本調査において投与開始 85 日における 6 分間歩行距離が測定された症例は 16 例と非常に限られていたが、その改善率は 75.0%（12/16 例）であった。この値は承認時までの臨床試験における 6 分間歩行改善率 45.5%（20/44 例）と比較して低くなく、また、投与開始 85 日における 6 分間歩行距離の変化量（平均値）は 31.5 m であり、承認時までの臨床試験における変化量 33.4 m と差は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景要因として、安全性において検討された要因と同一の要因が検討された。その結果、改善率（85 日）では診療区分、肺線維症・間質性肺炎合併症（種類別）、総投与量、使用期間（実投与日数）、肺高血圧機能分類及び罹病期間の 6 項目、改善率（1 年）では性別、肺線維症・間質性肺炎合併症（種類別）及び罹病期間の 3 項目、悪化率（85 日）では肺線維症・間質性肺炎合併症（種類別）、総投与量、使用期間（実投与日数）、酸素吸入療法の有無及び肺高血圧機能分類の 5 項目、悪化率（1 年）では診療区分、一日平均投与量、PAH 治療薬の併用の有無、酸素吸入療法の有無及び肺高血圧機能分類の 5 項目において有意差が認められた。申請者はこれらの有意差が認められた背景要因について、以下のように説明した。

性別毎の改善率（1 年）は、「男性」の症例 25.3%（19/75 例）と比較して、「女性」の症例 39.9%（105/263 例）が高かったが、投与開始 1 年における 6 分間歩行距離の変化量（平均値）においては、症例数が 8 例と少ないものの、「男性」90.0 m（1 例）、「女性」32.9 m（7 例）と同様の傾向は確認されなかった。

診療区分別の改善率（85 日）は、「入院」の症例 45.8%（11/24 例）及び「入院・外来」の症例 43.6%（109/250 例）であり、「外来」の症例 29.6%（120/405 例）と比較して高かった。診療区分

¹ 適応外使用症例の内訳は、二次性肺高血圧症 80 例、慢性血栓性肺高血圧症 51 例、肺動脈血栓性肺高血圧症及び不明各 9 例、肺高血圧症及び間質性肺炎各 3 例、肺動脈血栓症 2 例、慢性肺塞栓症、肺動脈狭窄、肺性心、肺癌、動脈閉塞及びブラロック・タウシグシャント各 1 例であった。

別の悪化率（1年）は、「入院」の症例 40.0%（2/5 例）及び「入院・外来」の症例 16.3%（21/129 例）であり、「外来」の症例 5.9%（12/203 例）と比較して高い悪化率を示した。「入院」の症例で ClassIII 及び IV の患者が多く、本調査の対象疾患は進行性の予後不良な疾患であり、十分な改善効果が認められなかった症例が多い一方、入院加療により病態が改善する症例も多かったために、より高い改善傾向を示した可能性が考えられる。

肺線維症・間質性肺炎合併症（種類別）の悪化率（85日）は、「肺線維症」の症例 0%（0/25 例）、「間質性肺炎」の症例 2.5%（3/118 例）、「なし」の症例 2.4%（11/466 例）と比較して、「肺線維症＋間質性肺炎」の症例 9.6%（7/73 例）が高かった。改善率（85日）及び改善率（1年）は、「間質性肺炎」の症例（85日：22.9%（27/118 例）、1年：26.4%（14/53 例））、「肺線維症＋間質性肺炎」の症例（85日：23.3%（17/73 例）、1年：16.7%（4/24 例））、「なし」の症例（85日：39.3%（183/466 例）、1年：40.7%（101/248 例））と比較して、「肺線維症」の症例（85日：52.0%（13/25 例）、1年：42.9%（6/14 例））では高く、「肺線維症」は改善率を低下させる要因ではないと考える。

一日平均投与量別の悪化率（1年）は、「120 µg 以下」の症例 5.0%（9/180 例）、「120 µg 超 180 µg 以下」の症例 19.2%（5/26 例）、「180 µg 超 360 µg 以下」の症例 16.8%（22/131 例）、「360 µg 超」の症例はなく、「120 µg 超 180 µg 以下」及び「180 µg 超 360 µg 以下」の症例で高かった。

「120 µg 超 180 µg 以下」及び「180 µg 超 360 µg 以下」の症例に重症度が高い ClassIII 又は ClassIV の患者が多く含まれていたために十分な改善効果が得られず、結果的に高い悪化率を示した可能性が考えられた。

総投与量別の改善率（85日）は、「6,720 µg 以下」の症例 23.2%（13/56 例）、「6,720 µg 超 13,440 µg 以下」の症例 28.6%（48/168 例）、「13,440 µg 超 20,160 µg 以下」の症例 36.4%（20/55 例）、「20,160 µg 超」の症例 39.5%（158/400 例）であり、総投与量が多くなるほど高かった。また使用期間（実投与日数）別の改善率（85日）は、「56 日以下」の症例 27.3%（12/44 例）、「56 日超 112 日以下」の症例 30.3%（82/271 例）、「112 日超 168 日以下」の症例 39.1%（9/23 例）、「168 日超」の症例 39.8%（136/342 例）であり、使用期間が長くなるほど高かった。総投与量別の悪化率（85日）は、「6,720 µg 以下」の症例 14.3%（8/56 例）、「6,720 µg 超 13,440 µg 以下」の症例 4.2%（7/168 例）、「13,440 µg 超 20,160 µg 以下」の症例 1.8%（1/55 例）、「20,160 µg 超」の症例 1.3%（5/400 例）であり、「6,720 µg 以下」の症例で高かった。また使用期間（実投与日数）別の悪化率（85日）は、「56 日以下」の症例 18.2%（8/44 例）、「56 日超 112 日以下」の症例 3.0%（8/271 例）、「112 日超 168 日以下」の症例 8.7%（2/23 例）、「168 日超」の症例 0.9%（3/342 例）であり、「56 日以下」の症例で高かった。使用期間と総投与量の間には正の相関が認められていることから、本剤投与開始後早期の症状悪化により本剤投与を中止した症例においては本剤の使用期間が短く、総投与量が少なくなることに起因した可能性が考えられた。

PAH 治療薬の併用の有無別の悪化率（1年）は、「有」の症例 14.2%（31/218 例）であり、「無」の症例 4.1%（5/121 例）と比較して高かった。「有」の症例に重症度が高い ClassIII 又は ClassIV の患者が多く含まれていたために、十分な改善効果が得られず、結果的に高い悪化率を示した可能性が考えられた。

酸素吸入療法の有無別の悪化率（85日）及び悪化率（1年）は、「有」の症例（85日：6.6%（14/212 例）、1年：20.4%（20/98 例））であり、「無」の症例（85日：1.3%（6/455 例）、1年：6.3%（15/237 例））

例))と比較して高かった。「有」の症例に重症度が高いClassⅢ又はClassⅣの患者が多く含まれていたために、十分な改善効果が得られず、結果的に高い悪化率を示した可能性が考えられた。

肺高血圧機能分類別の改善率(85日)は、「ClassⅠ」の症例39.8%(33/83例)、「ClassⅡ」の症例29.3%(67/229例)、「ClassⅢ」の症例46.2%(85/184例)、「ClassⅣ」の症例42.2%(19/45例)であり、肺高血圧の重症度に対する一定の傾向は認められず、有意差が認められた理由は不明である。また、悪化率(85日)及び悪化率(1年)は、「ClassⅠ」の症例(85日:0%(0/83例)、1年:5.3%(2/38例))、「ClassⅡ」の症例(85日:0.9%(2/229例)、1年:5.7%(6/106例))、「ClassⅢ」の症例(85日:4.9%(9/184例)、1年:16.9%(14/83例))、「ClassⅣ」の症例(85日:11.1%(5/45例)、1年:33.3%(8/24例))と、重症度に応じた上昇が認められた。肺高血圧機能分類のうち、「ClassⅢ」及び「ClassⅣ」の症例は重症度が高いことから十分な改善効果が得られず、結果的に高い悪化率を示した可能性が考えられた。

罹病期間別の改善率(85日)及び改善率(1年)は、罹病期間「1年以下」の症例(85日:46.3%(138/298例)、1年:48.5%(66/136例))、「1年超2年以下」の症例(85日:27.8%(20/72例)、1年:18.2%(6/33例))、「2年超5年以下」の症例(85日:29.2%(33/113例)、1年:32.8%(19/58例))、「5年超10年以下」の症例(85日:23.5%(20/85例)、1年:34.0%(17/50例))、「10年超」の症例(85日:23.4%(18/77例)、1年:21.4%(9/42例))であり、「1年以下」の症例で高かった。罹病期間「1年以下」の症例において「ClassⅠ」の症例が多く含まれていたために高い改善率を示した可能性が考えられた。

以上の結果から、有意差が認められた多くの項目が重症度に起因していたが、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において肺高血圧症のWHO機能分類クラスⅣの患者における有効性・安全性は確立していない旨及び重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある旨を記載しており、使用上の注意の改訂等、新たな措置の必要性はないと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査の結果から、有効性について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

本調査においては、本剤の生命予後に及ぼす影響を本剤投与開始後5年間の生存確認により検討するよう計画しており、本調査は平成27年4月現在も継続中である。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。

再審査期間中に調査票を回収した982例から、転院による重複症例12例及び投与開始日が不明の症例2例を除いた968例において、本剤投与開始後1年生存率は90.8%、2年生存率は82.8%、3年生存率は77.7%であった。治療薬が存在しなかった時期の調査結果は、1年生存率は67.9%、3年生存率は40.2%、5年生存率は38.1%であったと報告されており(平成26年10月8日開催平成26年度第2回厚生科学審議会疾病対策部会資料)、本剤がPAHの生命予後改善に寄与していると考えられる。

機構は、比較対象としているPAH患者の背景情報が不明であり、厳密な比較は困難であるものの、本剤の生命予後改善への寄与が期待できるとする申請者の説明は了承できるものとする。現時点で特段の対応が必要な問題はなく、調査終了後に改めて対応の要否を検討することで差し支えないと判断した。

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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性並びに長期使用時（投与 365 日以上）の安全性について、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。これらの患者について、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 17 例（年齢：7～14 歳、体重：18.9～68.1 kg、1 日平均投与量：60.0～336.2 µg）が収集された。15 歳未満の患者での副作用発現率は 5.9%（1/17 例）であり、15 歳以上の患者での副作用発現率 15.7%（148/942 例）と比較して高くなかった。15 歳未満の患者に発現した副作用は脱毛症 1 件であったが、脱毛症は 15 歳以上の患者にも 1 件みられているため、現時点では 15 歳未満の患者に特有な副作用として新たに注意喚起する必要はないと考えられた。有効性解析対象症例として収集された 15 歳未満の患者における改善率（85 日）、改善率（1 年）、悪化率（85 日）及び悪化率（1 年）はそれぞれ 40.0%（6/15 例）、33.3%（2/6 例）、0%（0/15 例）及び 0%（0/6 例）であり、15 歳以上の患者での 34.8%（230/661 例）、36.9%（121/328 例）、3.2%（21/661 例）及び 11.0%（36/328 例）との間に有意差は認められなかった。なお、本調査結果を踏まえ、使用上の注意の「小児等への投与」の項の「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」を、「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」に変更する。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 426 例が収集された。65 歳以上の患者での副作用発現率は 16.4%（70/426 例）であり、65 歳未満の患者での副作用発現率 14.8%（79/533 例）との間に有意差は認められなかった。65 歳以上の患者に発現した主な副作用は頭痛 10 件及び下痢 7 件であり、65 歳未満の患者に認められた主な副作用と同様であったため、65 歳以上の患者に特有な副作用として新たな注意喚起を行う必要はないと考えている。有効性解析対象症例として収集された 65 歳以上の患者における悪化率（85 日）4.9%（14/287 例）は、65 歳未満の患者での 1.8%（7/389 例）に比較して高かったが、65 歳以上の患者における改善率（85 日）、改善率（1 年）及び悪化率（1 年）はそれぞれ 33.1%（95/287 例）、37.9%（47/124 例）及び 13.7%（17/124 例）であり、65 歳未満の患者での 36.2%（141/389 例）、36.2%（76/210 例）及び 9.0%（19/210 例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 55 例が収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 23.6%（13/55 例）であり、腎機能障害「無」の患者での副作用発現率 15.0%（136/907 例）との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は頭痛 5 件及び下痢 3 件であり、腎機能障害「無」の患者に認められた主な副作用と同様であったため、腎機能障害を有する患者に特有な副作用として新たな注意喚起を行う必要はないと考えている。有効性解析対象症例として収集された腎機能障害「有」の患者における改善率（85 日）、改善率（1 年）、悪化率（85 日）及び悪化率（1 年）はそれぞれ 34.3%（12/35 例）、35.3%（6/17 例）、2.9%（1/35 例）及び 17.6%（3/17 例）であり、腎機能障害「無」の患者での 35.2%（228/647 例）、37.0%（119/322 例）、3.1%（20/647 例）及び 10.2%（33/322 例）との間に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 79 例が収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は 24.1% (19/79 例) であり、肝機能障害「無」の患者での副作用発現率 14.7% (130/883 例) と比較して高かった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は頭痛 6 件であり、肝機能障害「無」の患者に認められた主な副作用と同様であったため、肝機能障害を有する患者に特有な副作用として新たな注意喚起を行う必要はないと考えている。有効性解析対象症例として収集された肝機能障害「有」の患者における改善率 (85 日)、改善率 (1 年)、悪化率 (85 日) 及び悪化率 (1 年) はそれぞれ 38.7% (24/62 例)、32.4% (11/34 例)、6.5% (4/62 例) 及び 14.7% (5/34 例) であり、肝機能障害「無」の患者での 34.8% (216/620 例)、37.4% (114/305 例)、2.7% (17/620 例) 及び 10.2% (31/305 例) との間に有意差は認められなかった。

長期投与時の安全性：365 日以上使用 (以下、「長期使用」) した症例は安全性解析対象症例として 377 例が収集された。長期使用「有」の患者での副作用発現率は 8.8% (33/377 例) であり、長期使用「無」の患者での副作用発現率 19.6% (114/583 例) と比較して高くなかった。長期使用「有」の患者に発現した主な副作用は頭痛 9 件、肝機能異常 4 件及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件であり、長期使用「無」の患者に認められた主な副作用と発現傾向が同様であったため、長期使用患者に特有な副作用として新たな注意喚起を行う必要はないと考えている。

以上の結果から、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性について問題点は見出されず、新たな安全確保措置の必要性はないと考えている。

機構は、使用上の注意の「小児等への投与」の項の記載変更も含め、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者及び本剤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。

3. 製造販売後臨床試験 (1) の概要

原発性肺高血圧症患者 12 例及び膠原病に伴う肺高血圧症患者 10 例が組み入れられ、承認前より実施された第 II 相試験終了時又は終了後の継続提供中に服用していた本剤の患者毎の至適用量を継続することを原則とし、最大用量は 360 μ g/日として、1 日 2 回朝夕食後に分けて経口投与し、長期投与時 (投与期間：85~847 日) の安全性及び有効性について検討された。評価項目は、安全性についてはバイタルサイン、体重、心電図 (12 誘導)、心エコー、臨床検査、自覚症状、他覚所見、肺高血圧症の症状及び肺高血圧症の身体所見、有効性については心電図 (12 誘導)、心エコー、内分泌学的検査 (ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (以下、「BNP」))、肺高血圧症の症状及び肺高血圧症の身体所見とされた。

安全性解析対象症例 22 例中 15 例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛 36.4% (8/22 例)、潮紅 27.3% (6/22 例)、ほてり 18.2% (4/22 例) であり、血管拡張薬に多くみられる副作用の発現率が高く、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また、死亡例は 22 例中 2 例認められ、肺炎、胃腸出血・出血性ショックの各 1 例が報告されたが、これら有害事象は原疾患である膠原病に起因したものと判断され、本剤とこれら有害事象の因果関係は「なし」とされた。

有効性解析対象症例 22 例において、長期投与における有効性を 0 週と終了・中止時と比較した結果、胸骨左縁収縮期拍動の発現率が上昇したが、差の平均値 [95%信頼区間] は、三尖弁収縮期圧較差で -5.89 [-14.76, 2.98] mmHg、BNP で -127.12 [-304.39, 50.14] pg/mL であり、また、第 II 肺動脈音亢進は所見なしが 0% (0/22 例) から 22.7% (5/22 例) (0 週時から終了・中止時、以下同

順)、肝腫大は所見なしが 81.8% (18/22 例) から 86.4% (19/22 例)、所見軽度が 9.1% (2/22 例) から 13.6% (3/22 例) 及び頸静脈怒張は、所見なしが 72.7% (16/22 例) から 81.8% (18/22 例) といずれも改善傾向を示した。

申請者は、長期投与時の安全性及び有効性を検討した製造販売後臨床試験 (1) の結果、問題点は見出されず、長期間投与可能な薬剤であると考えられたと説明し、機構は申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験 (2) の概要

PAH 患者における BPS 速放錠から本剤への切り替え時の薬物動態、有効性及び安全性について検討することを目的に、多施設共同オープン試験が実施された。PAH 患者 11 例が組み入れられ、BPS 速放錠は同意取得 3 ヶ月以上前から服用していた用法用量を変更せず、引き続き本剤への切り替え前日 (DAY (-1)) まで服用し、20 時以降は服用を中止した。本剤切り替え日 (DAY (0)) より本剤 1 日 120 µg を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与することから開始され、症状及び副作用を十分観察しながら漸次増量され、最大 1 日 360 µg までとされた。本剤の投与期間は 86 日間とされた。

評価項目は、有効性については 6 分間歩行 (6 分間歩行距離、呼吸困難度、下肢疲労度、血圧、心拍数及び動脈血酸素飽和度)、心エコー (三尖弁収縮期圧較差及び左室変形度)、BNP、肺高血圧症の症状・所見 (肺高血圧症の機能分類、労作時息切れ、易疲労感、胸骨後部痛、並びに胸骨左縁収縮期性拍動及び第 II 肺動脈音亢進の有無) 及び右心カテーテル (肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量、肺血管抵抗及び全肺血管抵抗)、安全性については血圧・心拍数、体重、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び血液凝固系検査) 及び有害事象、薬物動態については BPS 速放錠服用時 (DAY (-1))、本剤服用時 (DAY (0)) 及び本剤服用後 (DAY (85) 又は中止日) の血漿中 BPS 濃度及び BPS の活性体である BPS-314d 濃度とされた。

4-1 有効性

有効性解析対象症例は 11 例とされた。

① 6 分間歩行

6 分間歩行距離 (平均値±標準偏差) は、DAY (-1) で 386.5 ± 65.5 m、DAY (85) 又は本剤中止時で 385.1 ± 85.3 m であり、DAY (-1) と DAY (85) 又は本剤中止時との間に有意差は認められなかった。

6 分間歩行前後の呼吸困難度、下肢疲労度、血圧、心拍数及び動脈血酸素飽和度すべてにおいて、DAY (-1) と DAY (85) 又は本剤中止時との間に有意差は認められなかった。

② 心エコー

三尖弁収縮期圧較差 (平均値±標準偏差) は、DAY (-1) で 60.7 ± 18.6 mmHg、DAY (0) で 59.3 ± 24.1 mmHg、DAY (85) 又は本剤中止時で 60.1 ± 24.1 mmHg であり、DAY (-1) と DAY (0)、DAY (85) 又は中止時との間に有意差は認められなかった。

左室変形度 (平均値±標準偏差) は、DAY (-1) で 0.744 ± 0.193 、DAY (0) で 0.733 ± 0.170 、DAY (85) 又は本剤中止時で 0.716 ± 0.186 であり、DAY (-1) と DAY (0)、DAY (85) 又は中止時との間に有意差は認められなかった。

③ BNP

血中BNP濃度(平均値±標準偏差)は、DAY(-1)で 58.7 ± 73.6 pg/mL、DAY(0)で 38.6 ± 34.7 pg/mL、DAY(42)で 56.9 ± 52.1 pg/mL、DAY(85)又は本剤中止時で 45.8 ± 44.3 pg/mLであり、DAY(-1)とDAY(0)、DAY(42)、DAY(85)又は本剤中止時との間に有意差は認められなかった。

④ 肺高血圧症の症状・所見

肺高血圧症機能分類(I、II、III、IV)、労作時息切れ、易疲労感、胸骨後部痛(それぞれ無、軽度、中等度、高度)、胸骨左縁収縮期性拍動の有無及び第II肺動脈音亢進の有無の内訳は、DAY(-1)からDAY(85)又は本剤中止時までの各測定時期で大きな変動はみられなかった。

⑤ 右心カテーテル

平均肺動脈圧(平均値±標準偏差)は、DAY(-1)で 35.8 ± 13.0 mmHg、DAY(85)又は本剤中止時で 41.3 ± 6.1 mmHgであった。

肺動脈楔入圧(平均値±標準偏差)は、DAY(-1)で 6.0 ± 3.8 mmHg、DAY(85)又は本剤中止時で 6.5 ± 3.3 mmHgであった。

心拍出量(平均値±標準偏差)は、DAY(-1)で 3.60 ± 0.99 L/min、DAY(85)又は本剤中止時で 3.73 ± 1.10 L/minであった。

肺血管抵抗(平均値±標準偏差)は、DAY(-1)で 8.31 ± 4.36 mmHg/L・min、DAY(85)又は本剤中止時で 9.88 ± 3.08 mmHg/L・minであった。

全肺血管抵抗(平均値±標準偏差)は、DAY(-1)で 9.82 ± 4.12 mmHg/L・min、DAY(85)又は本剤中止時で 11.60 ± 2.76 mmHg/L・minであった。

いずれもDAY(-1)とDAY(85)又は本剤中止時との間に有意差は認められなかった。

4.2 安全性

安全性解析対象症例(本剤服用時)11例中7例16件に有害事象が発現し、うち6例11件は副作用であった。有害事象の内訳は頭痛及び下痢各2件、低カリウム血症、うっ血性心不全、動悸、鼻出血、上気道の炎症、上部腹痛、消化不良、接触性皮膚炎、四肢痛、倦怠感、口渇及び異物による損傷各1件であり、鼻出血、上気道の炎症、下痢、接触性皮膚炎及び異物による損傷各1件は因果関係が否定された。転帰はいずれも回復又は軽快であった。これらのうち重篤な有害事象はうっ血性心不全の1件であり、因果関係は否定されなかった。本症例は、BPS速放錠120 µg/日から本剤120 µg/日に切り替えてから39日後に、合併症であるうっ血性心不全が悪化したため、本剤を投与中止しドパミン塩酸塩を投与開始した。有害事象発現から1日後、BPS速放錠120 µg/日に切り替え、発現から7日後に回復した。

4.3 薬物動態

BPS速放錠服用時(DAY(-1))及び本剤服用時(DAY(0))における血漿中BPS濃度及び血漿中BPS-314d濃度から算出された薬物動態パラメータは、表1及び2のとおりであった。

表 1 : BPS 速放錠服用時 (DAY (-1)) 及び本剤服用時 (DAY (0)) の BPS の薬物動態的パラメータ

	1 回投与量	例数	C _{max} (pg/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-t_{lq}c} ^{b)} (pg · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
DAY (-1)	速放錠 20 µg	3	217.37±203.68	1.00	471.0±359.6	2.10±0.85 ^{c)}
	速放錠 40 µg	5	277.20±244.17	2.00	672.2±595.9	2.54 ^{d)}
	速放錠 60 µg	3	451.33±275.77	0.50	1080.8±559.6	2.71±0.99 ^{c)}
DAY (0)	本剤 60 µg	11	229.69±99.49	4.00	1267.1±667.6	3.38±1.33

平均値±標準偏差、a) 中央値 b) 最終定量可能時点までの AUC c) 2 例 d) 1 例

表 2 : BPS 速放錠服用時 (DAY (-1)) 及び本剤服用時 (DAY (0)) BPS-314d の薬物動態的パラメータ

	1 回投与量	例数	C _{max} (pg/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-t_{lq}c} ^{b)} (pg · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
DAY (-1)	速放錠 20 µg	3	57.13±52.93	1.00	112.9±93.5	1.57±0.34 ^{c)}
	速放錠 40 µg	5	74.68±69.08	2.00	157.8±150.1	1.73 ^{d)}
	速放錠 60 µg	3	108.90±71.91	0.50	219.7±122.7	3.12±1.08 ^{c)}
DAY (0)	本剤 60 µg	11	59.95±35.96	4.00	258.1±190.2	2.86±1.32 ^{e)}

平均値±標準偏差、a) 中央値 b) 最終定量可能時点までの AUC c) 2 例 d) 1 例 e) 8 例

BPS 速放錠服用時の C_{max} 及び AUC_{0-t_{lq}c} は 1 回投与量に依存して増加したが、その他のパラメータに大きな違いはなかった。本剤 60 µg 服用時の C_{max} は BPS 速放錠 20 µg 服用時と同程度であり、AUC_{0-t_{lq}c} は BPS 速放錠 60 µg 服用時よりも高かった。また、BPS 速放錠服用時に比べて本剤では T_{max} が長く、血漿中薬物濃度の持続時間が延長することが確認できた。なお、本剤服用時のトラフ濃度である DAY (85) 最終服用から 12 時間後の血漿中 BPS 濃度の平均値 (1 回投与量 60 µg 及び 180 µg において、それぞれ 68.74 pg/mL 及び 90.95 pg/mL) は、BPS 速放錠服用時のトラフ濃度である DAY (0) の本剤服用前の血漿中 BPS 濃度の平均値 (21.14 pg/mL) より高値を維持していた (1 回投与量 120 µg の 1 例 (20.90 pg/mL) を除く)。

以上の結果を踏まえ、申請者は以下のように説明した。BPS 速放錠を服用していた患者が本剤へ切り替えて治療を継続する場合、切り替え前の BPS 速放錠の 1 日投与量にかかわらず、有効性及び安全性上問題なく本剤への切り替えが可能であると考えられた。なお、本剤の投与開始用量は 120 µg/日が妥当であり、副作用等の発現状況等に十分注意して、必要に応じて増量することが望ましいと考えられた。また、BPS 速放錠から本剤へ切り替えることにより、投与量を増量しても C_{max} を低く抑え、かつ AUC 及び血漿中薬物濃度も高値の維持が可能と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査 39 例 57 件、製造販売後臨床試験 2 例 2 件、自発報告 9 例 15 件の計 50 例 74 件であった。

重篤な副作用及び未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用の主なものは、間質性肺疾患 7 件、貧血、喀血及び血小板数減少各 3 件、脳出血、低血圧、呼吸困難、肺線維症、下痢、胃腸出血、発熱、死亡及び突然死各 2 件等であった。転帰の内訳は回復 30 件、軽快 14 件、未回復 8 件及び死亡 22 件であった。そのうち 1 件 (報告事象 :

死亡)は再審査期間終了後に入手した追加情報により事象名が肺炎に変更され、本剤との因果関係が否定された。

既知かつ重篤な副作用は39件であり、主な副作用は間質性肺疾患7件、貧血、喀血及び血小板数減少各3件、胃腸出血、下痢、発熱、低血圧及び脳出血各2件等であった。転帰の内訳は回復19件、軽快10件、未回復5件及び死亡5件であった。

転帰が死亡とされた副作用の内訳は、間質性肺疾患、突然死及び死亡各2例2件、肝の悪性新生物、脳出血、肝性昏睡、意識消失、呼吸困難、心肺停止、気胸、肺胞出血、肺線維症、肺高血圧症、呼吸停止、呼吸不全、イレウス、腸出血、肝硬変及び肝臓うっ血各1例1件であった。転帰死亡の重篤な副作用については、合併症や併用薬剤等、本剤以外の要因も考えられたこと、詳細な情報が得られず評価が困難であること、すでに「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」、「出血傾向(脳出血、消化管出血、肺出血、眼底出血)」、「意識消失」と記載していること等の理由から、現時点ではさらなる注意喚起の必要はないと考えた。

未知かつ重篤な副作用は27例35件であり、主な副作用は、呼吸困難、肺線維症、死亡及び突然死各2件等であった。転帰の内訳は、回復11件、軽快4件、未回復3件及び死亡17件であった。未知かつ非重篤な副作用は27例36件であり、主な副作用は、異常感4件、抑うつ症状、低カリウム血症、筋骨格硬直、冷感、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加及び血中尿酸増加各2件等であった。

再審査期間以前に報告されたものも含め、BPS速放錠で集積した未知の副作用(承認時までの臨床試験での副作用を含む)を併せて3件以上集積した事象について検討した。3件以上集積した未知の副作用は、汎血球減少症、低カリウム血症、味覚異常、うっ血性心不全・心不全・右室不全、呼吸困難、便秘、舌障害、筋骨格硬直、腎障害・腎機能障害、月経過多、死亡・突然死・心肺停止、異常感、冷感、血中尿酸増加であった。これらのうち、異常感の下層語である気分不良5件についてはいずれもBPS製剤との関連性が疑われたことから、使用上の注意への追記が必要と判断した。その他の未知の副作用については、原疾患の進行、合併症や併用薬剤等、本剤以外の要因も考えられたこと、詳細な情報が得られず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。

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。

6. 相互作用

再審査期間中、相互作用が疑われた副作用は、球形吸着炭との相互作用による呼吸困難1件であった。

この相互作用について、申請者は以下のように説明した。BPS速放錠から本剤に切り替え後、呼吸困難の増強を来した症例であり、併用されていた球形吸着炭に本剤が吸着され、本剤の効果が出なかったと担当医は述べている。ただし、球形吸着炭併用下におけるBPSの血中濃度等、本剤と球形吸着炭との相互作用を示すデータはないため、因果関係は不明であり、現時点で特段の対応の必要性はないと考えた。

機構は、球形吸着炭の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において、他剤と併用する場合、吸着剤であることを考慮し同時服用は避ける旨の注意喚起がなされていることも勘案し、申

請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 24 年 1 月現在、海外では承認及び販売されていない。なお、本剤と同一有効成分を含有する BPS 速放錠については、原発性肺高血圧症（PPH）の効能では 3 カ国で、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善の効能では 5 カ国で承認及び販売されている。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での措置はなく、海外での措置に関する報告は 2 件であった。1 件は平成 21 年 10 月、韓国において、ラクトースを含有する全ての製剤に関して、遺伝子疾患であるガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には禁忌とする旨指示が出され、これを受けて本剤と同一有効成分を含有する Berasil Tab.20 µg の添付文書が改訂された。しかしながら、本剤はラクトースを含有していないため、添付文書改訂等の安全確保措置は行っていない。もう 1 件は平成 23 年 10 月、タイにおいて DORNER TABLETS 20 µg の添付文書が改訂され、重大な副作用の項に「失神」及び「意識消失」が追記された。当該改訂内容は平成 23 年 3 月の本邦の BPS 製剤に対する添付文書改訂内容が反映されたものであるため、さらなる安全確保措置は行っていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された、本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

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（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