

肺動脈性肺高血圧症患者に対する 使用実態下におけるトレプロスチニル（注射液）の 安全性および有効性の評価

—使用成績調査（全例調査）の報告—

持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室

林 水 紀 杉 浦 仁 美
櫛 谷 千 奈 津 浅 川 佳 代 子

はじめに

肺高血圧症は肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）は、肺高血圧症を5つの群に分類した中の第1群に該当する。2022年に欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会により公表されたガイドライン¹⁾では、肺高血圧症の定義を「安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した平均肺動脈圧が20 mmHg超の場合」とし、さらに「肺血管抵抗が2 Wood Unit超、および肺動脈楔入圧が15 mmHg以下」をPAHとしている。また、2012年の「肺高血圧症治療ガイドライン」²⁾では、肺高血圧症の定義を「安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した平均肺動脈圧が25 mmHg以上の場合」とし、さらに「肺動脈楔入圧が15 mmHg以下」をPAHとしている。

PAHは希少疾病であり、国内で特定医療費（指定難病）受給者証の交付を受けているPAH患者は令和3年度に4319人であった³⁾。

肺高血圧症は早期には自覚症状が出現しにくく、症状が発現した時にはすでに高度の肺高血圧症に移行しており、未治療の場合は右室負荷

から心不全の転帰をたどる。1991年米国国立衛生研究所の主導により行われた原発性肺高血圧症例の予後調査では、1年生存率68%、3年生存率48%、5年生存率34%で、不良であった⁴⁾が、各種PAH治療薬の発売により、PAH症例の予後は、5年生存率で56.7~96%^{5~8)}と改善が認められている。

PAHの病態の主体は肺動脈内腔の狭窄で、主に血管リモデリング、血管収縮、血栓形成の3つの要因により生じる。現在使用できる特異的肺血管拡張薬は、作用機序から3系統の経路、すなわちプロスタサイクリン（PGI₂）経路、一酸化窒素（NO）経路、エンドセリン（ET）経路に作用する薬剤に大別され、PGI₂経路の薬剤としてPGI₂製剤、PGI₂誘導体およびPGI₂受容体作動薬、NO経路の薬剤としてホスホジエステラーゼ5阻害薬と可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、ET経路の薬剤としてエンドセリン受容体拮抗薬がある⁹⁾。

トレプロスチニル（商品名：トレプロスト[®]注射液20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg。以下、本剤）は、PGI₂誘導体製剤であり、PGI₂の化学構造を改変することにより、消失半減期および

Key words : トレプロスチニル, 肺動脈性肺高血圧症, 製造販売後調査

室温下での溶液安定性を改善した、静脈内投与および皮下投与が可能な注射剤である¹⁰⁾。トレプロスチニルの主な薬理学的作用は、肺と全身の動脈血管床に対する直接的な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用である。国内外の臨床試験でPAHに対する本剤の有効性と安全性が確認されたことから、臨床現場にPAH治療の新たな選択肢を提供できると考え、国内にて製造販売承認申請を行い、2014年3月に製造販売承認を取得した。

今回、PAH患者を対象に、本剤の日常診療下における長期投与の安全性と有効性を確認することを目的として、2014年9月より2022年3月にかけて実施した、使用成績調査(全例調査、以下、本調査)の結果を報告する。

I 対象と方法

1 調査対象および予定症例数

調査対象は、本剤の効能・効果である「肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ)」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者(以下、本調査から投与開始した症例)とし、全例調査にて調査を行った。予定症例数は240例とした。なお、本剤の投与前に本剤と同一成分のトレプロスチニルの臨床試験薬が投与され、引き続き本剤の投与を開始した患者(以下、臨床試験から投与開始した症例)も対象とした。

2 観察期間

観察期間は、本調査から投与開始した症例では、本剤投与開始後、最長5年間とし、臨床試験から投与開始した症例では、本調査開始から最長5年間とした。投与開始後5年までの間(本調査から投与開始した症例の場合)もしくは本調査開始後5年までの間(臨床試験から投与開始した症例の場合)に本剤の投与を中止した場合、もしくは観察期間満了前に本調査の実施期間が終了した場合は、その時点で調査終了とした。

3 調査項目

1) 患者背景

性別、年齢、併存症、本剤の使用目的、診断日、肺動脈性肺高血圧症臨床分類などを調査した。

2) 本剤の使用状況

投与開始日、投与量、投与経路、最大投与量、(エポプロステノールから本剤への切替え患者における)エポプロステノールから本剤への切替え理由および投与状況、投与経路変更状況、投与終了・中止状況などを調査した。

3) 併用薬、併用療法(前治療含む)

本剤投与開始前や本剤投与中の使用状況・治療方法などを調査した。

4) 安全性

有害事象の発現状況(有害事象名、発現時の本剤投与量、重篤性、本剤の処置、転帰、因果関係など)、臨床検査値を調査した。

5) 有効性

WHO肺高血圧症機能分類(以下、WHO機能分類)、血行動態パラメータ(肺血管抵抗係数[以下、PVRI]、平均肺動脈圧[以下、mPAP]、心係数[以下、CI]、肺血管抵抗[以下、PVR]、肺動脈楔入圧[以下、PAWP]、6分間歩行距離(以下、6MWD)、修正ボルグスケール(以下、Borg)、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド(以下、血中BNP)、生存期間などを調査した。

観察時期は、投与開始時、投与12週、投与1~5年(1年ごと)、投与12週までの最終評価時および投与5年までの最終評価時とした。最終評価時とは、継続症例では投与12週まで、または5年までで最も遅い測定時点、中止症例では中止時までで最も遅い測定時点とした。

6) 重点調査事項

承認時において発現割合が高く、投与経路特有の副作用で、医薬品リスク管理計画書にて「重要な特定されたリスク」に設定した以下の2事象を重点調査事項とした。

持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染(以下、中心静脈カテーテル感染関連事象)^{a)}、ならびに持続皮下投与における安全性

(持続皮下投与に関連した注入部位局所反応。以下、注入部位局所反応)^b・有効性を調査した。

7) 安全性検討事項

重点調査事項以外に、「出血」^c、「血圧低下、失神」^d、「肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) を有する患者」^e、「甲状腺機能亢進症」^f、「血小板減少、好中球減少」^g、「小児等への投与」^h、「腎機能障害患者」ⁱ、「肝機能障害患者」^j、「本剤の投与経路を変更した患者」^k、「エポプロステノールから本剤への切替え、及び本剤からエポプロステノールへの切替え」^k、「特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者」^l、「長期投与時の安全性 (特に持続皮下投与)」^lを調査した。

4 解析方法

安全性の評価では、安全性解析対象症例における副作用 (因果関係が否定されない有害事象) の発現状況を主たる解析項目とした。副作用の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」(ver. 24.1) を用いて集計した。

有効性の評価では、有効性解析対象症例における以下の項目を解析項目とした。

「WHO 機能分類」は、「改善」(投与開始時から I 度以上改善した場合) の割合を解析項目と

した。また、対象疾患が進行性の疾患であり、病態を悪化させずに維持することは重要であることから、「本剤投与開始時の WHO 機能分類 (投与開始時が II 度および III 度)」別では「改善または不変」の割合についても解析項目とした。「6MWD」^l、「血行動態パラメータ」^l、「Borg」^l、「血中 BNP」^lは、投与開始時からの変化量を解析項目とした。

「生存期間」の評価は累積生存率を Kaplan-Meier 法により算出し、水準間の比較にはログランク検定を用いた。

統計解析には、SAS Ver. 9.4 (SAS Institute Japan 株式会社) を使用した。

5 省令の遵守

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成 16 年 12 月 20 日付厚生労働省令第 171 号)」に則り実施した。

II 調査結果

本調査では 315 例が登録され、調査票固定症例は 275 例であり、全例を安全性解析対象症例とした。275 例の内訳は、本調査から投与開始した症例 264 例と、臨床試験から投与開始した症例 11 例であった。臨床試験から投与開始した

a: MedDRA 基本語 (以下、PT) に「カテーテル留置部位」「血管デバイス感染」「医療機器関連感染」「医療機器関連敗血症」のいずれかが含まれる事象とした。

b: MedDRA PT に「注射部位」「注入部位」「投与部位」のいずれかが含まれる事象とした。

c: MedDRA SMQ 「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」、 「出血関連臨床検査用語」または「消化管の出血」に該当する事象とした。

d: MedDRA PT に「血圧低下」「低血圧」のいずれかが含まれる事象および「失神」「失神寸前の状態」に該当する事象とした。

e: 使用成績調査票「本剤の使用目的」欄、または「肺動脈性肺高血圧症 臨床分類 (その他)」欄に、「肺静脈閉塞症」^l、「PVOD に伴う肺高血圧症 (PH)」^l、「肺静脈閉塞症疑い」と記載された患者とした。

f: MedDRA SMQ 「甲状腺機能亢進症 (狭域)」に該当する事象とした。

g: 血小板減少の定義は MedDRA PT で「血小板」「汎血球」のいずれかと「減少」「低下」のいずれかの、両方が含まれる事象とした。好中球減少の定義は MedDRA PT で「好中球」「汎血球」のいずれかと「減少」「低下」のいずれかの、両方が含まれる事象とした。

h: 「小児等」は本剤投与開始時に 15 歳以下の患者と定義した。

i: MedDRA SMQ 「急性腎不全」「慢性腎臓病」「腎血管障害」のいずれかに該当する事象、MedDRA SOC 「腎および尿路障害」に該当する事象、および、包括的に検索した腎機能障害関連の MedDRA PT に該当する事象を併存症に有する患者とした。

j: MedDRA SMQ 「肝障害」に該当する事象、MedDRA SOC 「肝胆道系障害」に該当する事象、包括的に検索した肝機能障害関連の MedDRA PT に該当する事象を併存症に有する患者とした。

k: 一度でも投与経路を変更した患者とした。

l: 「長期投与時の安全性」の「長期投与」は、「1 年を超えた投与」と定義した。

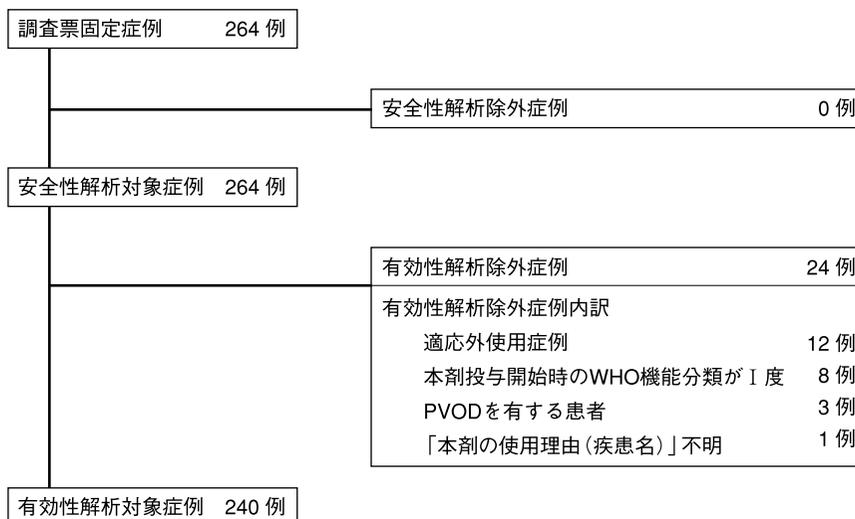


図1 症例構成図

症例は、本調査開始前から本剤を投与されており、本調査から投与開始した症例と投与期間が大きく異なることから、これらの症例を分けて評価した。

1 本調査から投与開始した症例

1) 症例構成

本調査から投与開始した症例の症例構成図を図1に示す。

安全性解析対象症例は調査票固定症例全例の264例とした。安全性解析対象症例のうち、適応外使用12例、投与開始時のWHO機能分類Ⅰ度8例、PVODを有する患者3例、「本剤の使用理由(疾患名)」不明1例の計24例を除いた240例を有効性解析対象症例とした。なお、PVODを有する患者3例は、「肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)」¹¹⁾において、PAH患者と病態や治療方針が異なるため、有効性解析対象から除外した。

2) 投与中止症例

安全性解析対象症例264例のうち、観察期間(最長5年)中に本剤の投与を中止した症例は167例(63.26%)で、残りの97例は本剤の投与を継続した。中止時期ごとの中止例数は、投与開始12週までが55例、投与開始1年後で39

例、投与開始2年後で31例、投与開始3年後で22例、投与開始4年後で10例、投与開始5年後で10例であった。

中止理由(10例以上、重複あり)では、有害事象が最も多く73例(43.71%)、続いて症状改善23例(13.77%)、効果不十分21例(12.57%)、患者の希望(有害事象を除く)18例(10.78%)、その他46例(27.54%)であった。その他の内容は、死亡18例などであった。

投与中止に至った副作用のうち、5例以上認められた副作用は、注射部位疼痛21例、注射部位紅斑8例、注射部位硬結7例であった。

3) 患者背景

患者背景の分布を表1に示す。

性別では女性が多く(安全性解析対象症例数の70.83%、以下の割合も分母は同様)、年齢は39.8±16.9歳(平均±標準偏差、以下同様)であった。臨床分類は、特発性PAH(以下、IPAH)が最も多かった(52.65%)。罹病期間は6.45±6.89年であった。投与開始時のWHO機能分類ではⅡ度が最も多かった(43.56%)。

4) 本剤の投与状況

本剤の投与状況を表2に示す。

投与期間は841.0±670.1日であった。投与開

表 1 患者背景および併用薬の使用状況

項目/カテゴリ		例数 (%)	項目/カテゴリ		例数 (%)
全体		264	WHO 機能分類 (投与開始時)	I 度*4 II 度 III 度 IV 度	8 (3.03) 115 (43.56) 91 (34.47) 38 (14.39)
年齢 (歳)	<20	32 (12.12)		測定値なし*5	12 (4.55)
	20 ≤ <40	107 (40.53)	PAH の治療歴の有無	なし あり	3 (1.14) 261 (98.86)
	40 ≤ <60	88 (33.33)	PAH の治療歴	PGI ₂ 製剤 (誘導体を含む) (経口剤)	116 (43.94)
	60 ≤	37 (14.02)		PGI ₂ 製剤 (誘導体を含む) (吸入剤)	10 (3.79)
	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値-最大値	264 39.8 ± 16.9 39.0 0-87		PGI ₂ 受容体作動薬	26 (9.85)
性別	男	77 (29.17)	PAH 治療の有無	なし あり	8 (3.03) 256 (96.97)
	女	187 (70.83)	PAH 治療の併用薬および併用療法	PGI ₂ 製剤 (誘導体を含む) (経口剤)	47 (17.80)
本剤の使用目的	PAH	249 (94.32)		PGI ₂ 製剤 (誘導体を含む) (吸入剤)	11 (4.17)
	その他*1	14 (5.30)		PGI ₂ 受容体作動薬	61 (23.11)
	不明	1 (0.38)		エンドセリン受容体拮抗剤	245 (92.80)
臨床分類*2	IPAH	139 (52.65)		ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤	216 (81.82)
	HPAH	20 (7.58)		グアニル酸シクラーゼ 刺激剤	59 (22.35)
	CTD-PAH	36 (13.64)		補助酸素療法	174 (65.91)
	混合性結合組織病	6 (2.27)			
	全身性エリテマトーデス	16 (6.06)			
	全身性強皮症	10 (3.79)			
	その他	9 (3.41)			
	PoPH	12 (4.55)			
	CHD-PAH	35 (13.26)			
	心室中隔欠損症	13 (4.92)			
	心房中隔欠損症	17 (6.44)			
	その他	7 (2.65)			
	その他の PAH*3	9 (3.41)			
罹病期間 (年)	≤1	57 (21.59)			
	1 < ≤3	44 (16.67)			
	3 < ≤5	34 (12.88)			
	5 <	128 (48.48)			
	不明	1 (0.38)			
	例数	263			
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値-最大値	6.45 ± 6.89 4.75 0-56.7			

*1: PVOD の 2 例を含む。

*2: 調査症例全体 (264 例) に対する割合を示した (重複あり)。

*3: PVOD の 1 例を含む。

*4: 適応外使用 (効能又は効果は「肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II, III 及び IV)」)。

*5: 評価未記載 1 例, 評価時期範囲外 (-14 日~投与開始日) が 11 例であった。

始時の投与経路は, 持続皮下投与 (以下, SC) が 51.52%, 持続静脈内投与 (以下, IV) が 48.11% であった。エポプロステノール (以下,

Epo) からの切替えの有無は, Epo からの切替えが 49.24%, Epo 未使用が 50.00%, 不明が 0.76% であった。初回投与量を Epo からの切替

表 2 本剤の投与状況およびエポプロステノールから本剤への切替え状況

項目/カテゴリ		例数 (%)	項目/カテゴリ		例数 (%)
全体		264	初回投与量 (ng/kg/min) (Epo からの切替え症例)*2	0 < ≤ 0.625	1 (0.77)
Epo から本剤への 切替えの有無	なし	132 (50.00)		0.625 < ≤ 1.25	2 (1.54)
	あり	130 (49.24)		1.25 < ≤ 5	11 (8.46)
	不明	2 (0.76)		5 < ≤ 10	14 (10.77)
本剤投与開始時の投与経路	SC	136 (51.52)		10 < ≤ 30	36 (27.69)
	IV	127 (48.11)		30 < ≤ 50	16 (12.31)
	不明	1 (0.38)		50 < ≤ 100	32 (24.62)
本剤投与開始時の投与経路 (Epo 未使用症例)*1	SC	103 (78.03)	本剤投与開始時の Epo の 投与量に対する Epo 切替え完了時の 本剤の投与量の比率 (%)	例数	123
	IV	28 (21.21)		平均値±標準偏差	127.52±44.80
	不明	1 (0.76)		中央値	120.00
本剤投与開始時の投与経路 (Epo からの切替え症例)*2	SC	31 (23.85)		最小値-最大値	21.7-376.0
	IV	99 (76.15)	最大投与量 (ng/kg/min)	例数	262
	不明	0 (0.00)		平均値±標準偏差	90.82±70.93
初回投与量 (ng/kg/min) (Epo 未使用症例)*1	0 < ≤ 0.625	11 (8.33)		中央値	77.48
	0.625 < ≤ 1.25	84 (63.64)		最小値-最大値	1.00-335.40
	1.25 < ≤ 5	32 (24.24)	投与期間 (日)	例数	264
	5 < ≤ 10	4 (3.03)		平均値±標準偏差	841.0±670.1
	10 < ≤ 30	0 (0.00)		中央値	788.0
	30 < ≤ 50	0 (0.00)		最小値-最大値	2-1828
	50 < ≤ 100	0 (0.00)			
	100 <	0 (0.00)			
	不明	1 (0.76)			

*1: 分母は Epo 未使用症例の例数 (132 例) とした。

*2: 分母は Epo からの切替え症例の例数 (130 例) とした。

えの有無別で集計した結果, Epo 未使用症例では 0.625 ng/kg/min 超 1.25 ng/kg/min 以下が最も多く (63.64%), Epo からの切替え症例では 10 ng/kg/min 超 30 ng/kg/min 以下 (27.69%) および 50 ng/kg/min 超 100 ng/kg/min (24.62%) が多かった。

観察期間中の最大投与量は 90.82±70.93 ng/kg/min, 最大 335.40 ng/kg/min であった。本剤の添付文書では, 「290 ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため, 290 ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること」と注意喚起していることから, これらの患者について確認した。本調査では, 290 ng/kg/min 超で投与された症例は 5 例で, 290 ng/kg/min を超えた後に新たな副作用が発現した症例は 1 例であった。

5) 安全性

(1) 副作用発現状況

本調査における副作用発現状況を表 3 に示す。副作用の発現割合は 87.50% (231/264 例) であった。

事象ごとの集計について, 注入部位局所反応の集計対象は一度でも本剤を SC にて投与された症例 (166 例) とし, 中心静脈カテーテル感染関連事象の集計対象は一度でも本剤を IV にて投与された症例 (157 例), その他の事象の集計対象は安全性解析対象症例数 (264 例) とした。

主な副作用 (発現割合 5%以上) は, 注射部位疼痛 92.77% (154/166 例), 注射部位紅斑 47.59% (79/166 例), 注射部位腫脹 33.73% (56/166 例), 注射部位硬結 29.52% (49/166 例), 注射部位そう痒感および注射部位熱感各 19.88%

表3 副作用発現状況 (1)

事象名	発現例数 (%)			事象名	発現例数 (%)		
	全体	(発現時) IV	(発現時) SC		全体	(発現時) IV	(発現時) SC
安全性解析対象例数	264	157	166	精神障害	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
全副作用	231 (87.50)	96 (61.15)	163 (98.19)	感情的苦悩	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
感染症および寄生虫症	59 (22.35)	35 (22.29)	27 (16.27)	神経系障害	50 (18.94)	17 (10.83)	33 (19.88)
菌血症	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	意識変容状態	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
脳膿瘍	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	浮動性めまい	8 (3.03)	1 (0.64)	7 (4.22)
蜂巣炎	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	体位性めまい	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
感染	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	頭痛	37 (14.02)	13 (8.28)	24 (14.46)
注射部位膿瘍	8 (3.03)	0 (0.00)	8 (4.82)	感覚鈍麻	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)
注射部位感染	15 (5.68)	0 (0.00)	15 (9.04)	意識消失	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
中耳炎	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	神経痛	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
敗血症	2 (0.76)	2 (1.27)	0 (0.00)	失神	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
敗血症性ショック	2 (0.76)	2 (1.27)	0 (0.00)	低酸素性虚血性脳症	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
注射部位蜂巣炎	5 (1.89)	0 (0.00)	5 (3.01)	味覚障害	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)
注射部位膿瘍	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	眼障害	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)
カテーテル留置部位感染	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	眼痛	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
医療機器関連感染	5 (1.89)	5 (3.18)	0 (0.00)	眼瞼腫脹	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)
医療機器関連敗血症	5 (1.89)	5 (3.18)	0 (0.00)	心臓障害	24 (9.09)	13 (8.28)	13 (7.83)
血管デバイス感染	26 (9.85)	26 (16.56)	0 (0.00)	心房細動	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (1.52)	2 (1.27)	2 (1.20)	心房頻脈	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
乳癌	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	徐脈	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)
胃癌	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	心不全	11 (4.17)	5 (3.18)	6 (3.61)
リンパ腫	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	慢性心不全	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
腎盂の悪性新生物	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	心肺停止	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	19 (7.20)	5 (3.18)	14 (8.43)	心原性ショック	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
貧血	5 (1.89)	3 (1.91)	2 (1.20)	動悸	4 (1.52)	3 (1.91)	1 (0.60)
播種性血管内凝固	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	心嚢液貯留	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
鉄欠乏性貧血	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	右室不全	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)
白血球増加症	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	心室性頻脈	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
リンパ節症	9 (3.41)	0 (0.00)	9 (5.42)	血管障害	15 (5.68)	11 (7.01)	5 (3.01)
汎血球減少症	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	大動脈解離	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
血小板減少症	3 (1.14)	2 (1.27)	1 (0.60)	循環虚脱	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
内分泌障害	9 (3.41)	6 (3.82)	3 (1.81)	潮紅	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)
パセドウ病	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	高血圧	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
甲状腺機能亢進症	5 (1.89)	4 (2.55)	1 (0.60)	低血圧	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
下垂体機能低下症	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	末梢冷感	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
甲状腺機能低下症	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	静脈炎	2 (0.76)	2 (1.27)	0 (0.00)
甲状腺炎	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	血管痛	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
無痛性甲状腺炎	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	血管炎	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	7 (2.65)	1 (0.64)	6 (3.61)	出血	2 (0.76)	2 (1.27)	0 (0.00)
低カリウム血症	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	ほてり	3 (1.14)	1 (0.64)	2 (1.20)
食欲減退	5 (1.89)	0 (0.00)	5 (3.01)				
高脂血症	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				

MedDRA/J Version 24.1

表3 副作用発現状況 (2)

事象名	発現例数 (%)			事象名	発現例数 (%)		
	全体	(発現時) IV	(発現時) SC		全体	(発現時) IV	(発現時) SC
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	29 (10.98)	17 (10.83)	12 (7.23)	皮膚および皮下組織障害	17 (6.44)	7 (4.46)	11 (6.63)
急性呼吸不全	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	アレルギー性皮膚炎	3 (1.14)	1 (0.64)	2 (1.20)
咳嗽	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	湿疹	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
呼吸困難	5 (1.89)	3 (1.91)	2 (1.20)	紅斑	7 (2.65)	3 (1.91)	4 (2.41)
鼻出血	5 (1.89)	4 (2.55)	1 (0.60)	そう痒症	4 (1.52)	0 (0.00)	4 (2.41)
咯血	2 (0.76)	2 (1.27)	0 (0.00)	発疹	3 (1.14)	2 (1.27)	1 (0.60)
低酸素症	3 (1.14)	1 (0.64)	1 (0.60)	蕁麻疹	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)
鼻閉	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)	筋骨格系および結合組織障害	39 (14.77)	23 (14.65)	16 (9.64)
肺胞出血	5 (1.89)	4 (2.55)	1 (0.60)	関節痛	12 (4.55)	10 (6.37)	2 (1.20)
肺出血	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	背部痛	3 (1.14)	2 (1.27)	1 (0.60)
肺高血圧症	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)	鼠径部痛	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)
肺水腫	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	筋肉痛	3 (1.14)	2 (1.27)	1 (0.60)
呼吸不全	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	四肢痛	18 (6.82)	9 (5.73)	9 (5.42)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	顎痛	4 (1.52)	2 (1.27)	2 (1.20)
肺動脈性肺高血圧症	3 (1.14)	2 (1.27)	1 (0.60)	筋骨格硬直	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
胃腸障害	84 (31.82)	29 (18.47)	58 (34.94)	鼠径部腫瘍	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
腹部膨満	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	腎および尿路障害	4 (1.52)	2 (1.27)	2 (1.20)
腹痛	3 (1.14)	2 (1.27)	1 (0.60)	腎不全	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
上腹部痛	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)	腎機能障害	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
腹水	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	急性腎障害	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
大腸炎	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	腎前性腎不全	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
便秘	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	生殖系および乳房障害	4 (1.52)	2 (1.27)	2 (1.20)
下痢	51 (19.32)	15 (9.55)	36 (21.69)	子宮内膜症*1	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃ポリープ	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)	月経中間期出血*1	1 (0.53)	0 (0.00)	1 (0.86)
胃腸出血	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	子宮出血*1	1 (0.53)	1 (0.89)	0 (0.00)
吐血	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)	重度月経出血*1	2 (1.07)	1 (0.89)	1 (0.86)
口唇腫脹	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
メレナ	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	遺伝性肺動脈性肺高血圧症	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
悪心	40 (15.15)	6 (3.82)	35 (21.08)				
肺炎	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
上部消化管出血	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
嘔吐	17 (6.44)	3 (1.91)	15 (9.04)				
胃腫瘍	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
軟便	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
胃腸血管奇形出血	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
肝胆道系障害	4 (1.52)	2 (1.27)	2 (1.20)				
胆管結石	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
胆嚢炎	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
急性胆嚢炎	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
肝不全	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
肝機能異常	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
黄疸	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				

*1: 女性特有事象のため, 分母は女性の例数 (全体 187 例, (発現時) IV 112 例, (発現時) SC 116 例) とした。

MedDRA/J Version 24.1

(33/166 例), 下痢 19.32% (51 例/264 例), 血管デバイス感染 16.56% (26/157 例), 悪心 15.15% (40/264 例), 頭痛 14.02% (37/264 例), 四肢痛 6.82% (18/264 例), 嘔吐 6.44% (17/264 例), 注射部位感染 9.04% (15/166 例), 注射部

位出血 5.42% (9/166 例) であった。

副作用発現時の投与経路別では, SC 時に認められた主な副作用 (発現割合 5% 以上) は, 注射部位疼痛などの注入部位局所反応の他, 下痢 21.69% (36/166 例), 悪心 21.08% (35/166

表 3 副作用発現状況 (3)

事象名	発現例数 (%)			事象名	発現例数 (%)		
	全体	(発現時) IV	(発現時) SC		全体	(発現時) IV	(発現時) SC
一般・全身障害および投与部位の状態	169 (64.02)	13 (8.28)	160 (96.39)	臨床検査	31 (11.74)	12 (7.64)	17 (10.24)
胸部不快感	2 (0.76)	1 (0.64)	1 (0.60)	血中ビリルビン増加	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
胸痛	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	血中カリウム減少	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
歩行障害	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	血圧低下	6 (2.27)	2 (1.27)	4 (2.41)
注射部位皮膚炎	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位びらん	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	拍出量増加	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位紅斑	79 (29.92)	0 (0.00)	79 (47.59)	薬物濃度増加	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位漏出	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)	心電図 QT 延長	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
注射部位出血	9 (3.41)	0 (0.00)	9 (5.42)	酸素飽和度異常	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位過敏反応	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)	酸素飽和度低下	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位硬結	49 (18.56)	0 (0.00)	49 (29.52)	血小板数減少	10 (3.79)	7 (4.46)	2 (1.20)
注射部位疼痛	154 (58.33)	0 (0.00)	154 (92.77)	肺動脈圧上昇	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位そう痒感	33 (12.50)	0 (0.00)	33 (19.88)	体重減少	3 (1.14)	0 (0.00)	2 (1.20)
注射部位反応	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)	白血球数減少	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位潰瘍	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)	脳性ナトリウム利尿薬ペプチド増加	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
注射部位小水疱	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	尿量増加	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位熱感	33 (12.50)	0 (0.00)	33 (19.88)	肝酵素上昇	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
倦怠感	5 (1.89)	1 (0.64)	4 (2.41)	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.76)	1 (0.64)	2 (1.20)
浮腫	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)	硬膜外血腫	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
末梢性浮腫	4 (1.52)	1 (0.64)	3 (1.81)	血管確保部位疼痛	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
疼痛	5 (1.89)	3 (1.91)	2 (1.20)	血管確保部位紅斑	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
発熱	7 (2.65)	3 (1.91)	4 (2.41)	製品の問題	4 (1.52)	2 (1.27)	2 (1.20)
突然死	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)	医療機器破損	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
注入部位紅斑	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)	注射針の問題	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位変色	7 (2.65)	0 (0.00)	7 (4.22)	医療機器の問題	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)
注射部位腫脹	56 (21.21)	0 (0.00)	56 (33.73)	医療機器装着の問題	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)
注入部位硬結	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
注入部位疼痛	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)				
注入部位熱感	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
注入部位腫脹	3 (1.14)	0 (0.00)	3 (1.81)				
注入部位そう痒感	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)				
注射部位癬痕	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)				
滲出液	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
注入部位びらん	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
注射部位分泌物	4 (1.52)	0 (0.00)	4 (2.41)				
注射部位丘疹	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
注射部位痂皮	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				
注射部位湿疹	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)				
血管穿刺部位疼痛	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
注射部位乾燥	2 (0.76)	0 (0.00)	2 (1.20)				
カテーテル留置部位腫脹	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
カテーテル留置部位びらん	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
血管穿刺部位腫脹	1 (0.38)	1 (0.64)	0 (0.00)				
投与部位腫脹	1 (0.38)	0 (0.00)	1 (0.60)				

MedDRA/J Version 24.1

例), 頭痛 14.46% (24/166 例), 嘔吐 9.04% (15/166 例), リンパ節症および四肢痛各 5.42% (9/166 例) であった。IV 時に認められた主な副作用

(発現割合 5%以上) は, 血管デバイス感染 16.56% (26/157 例), 下痢 9.55% (15/157 例), 頭痛 8.28% (13/157 例), 関節痛 6.37% (10/157

例), 四肢痛 5.73% (9/157 例) であった。

重篤な副作用の発現割合は, 39.02% (103/264 例) であり, そのうち死亡は 5.68% (15/264 例) であった。

主な重篤な副作用 (発現割合 1% 以上) は, 血管デバイス感染 15.92% (25/157 例), 注射部位疼痛 6.02% (10/166 例), 心不全 4.17% (11/264 例), 医療機器関連感染, 医療機器関連敗血症各 3.18% (5/157 例), 血小板数減少 2.65% (7/264 例), 注射部位感染 2.41% (4/166 例), 下痢, 肺出血, 嘔吐各 1.89% (5/264 例), 注射部位硬結, 注射部位腫脹各 1.81% (3/166 例), 血圧低下 1.52% (4/264 例), 貧血, 甲状腺機能亢進症, 血小板減少症, 肺動脈性肺高血圧症各 1.14% (3/264 例) であった。

死亡した 15 例において転帰が死亡であった副作用は, 出血関連事象 5 例 (咯血, 出血, 胃腸血管奇形出血, 吐血, 上部消化管出血各 1 例), 血圧低下 3 例, 肺高血圧症 (の悪化) 3 例 (肺高血圧症 2 例, 肺動脈性肺高血圧症 1 例), 心不全 (の悪化) 2 例, 中心静脈カテーテル感染関連事象 2 例 (医療機器関連敗血症および血管デバイス感染の複数事象発現 1 例, 血管デバイス感染 1 例), 貧血, 低酸素症, 敗血症, 敗血症性ショック, 菌血症, 心肺停止, 心原性ショック, 肝不全 (の悪化), リンパ腫, 突然死, 腎前性腎不全, 動悸各 1 例であった。なお, これらの事象には直接的な死因ではない事象も含まれる。

前項「4) 本剤の投与状況」で記載したとおり, 添付文書に本剤 290 ng/kg/min 超を投与する際の注意を記載している。本調査では, 290 ng/kg/min 超で投与された症例は 5 例で, 290 ng/kg/min を超えた後に副作用が発現した症例は 1 例であった。この症例において, 発現時の投与量が 290 mg/kg/min 超であった副作用は, 肺動脈性肺高血圧症 (の悪化) (転帰軽快), 疼痛 (転帰未回復), 腎前性腎不全 (転帰死亡) であった。なお, 腎前性腎不全は嘔吐 (副作用)・下痢 (因果関係なし) に伴う脱水によるものであると考えた。

(2) 重点調査事項

① 持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 (有害事象)

中心静脈カテーテル感染関連事象は, 本剤の成分ではなく, 手技, 衛生状態に起因する事象であることから, 本項では副作用として報告された事象に加え, 因果関係なしとして報告された事象を含めた「有害事象」での結果を示す。

本事象については, 一度でも本剤を IV で投与された 157 例を集計対象とした。

中心静脈カテーテル感染関連事象 (有害事象) の発現割合は 35.67% (56/157 例) であり, そのうち医療機器関連敗血症は 4.46% (7/157 例) であった。

重篤な有害事象は 31.85% (50/157 例) であり, そのうち転帰が死亡の症例は 3 例であった。

人年法による中心静脈カテーテル感染関連事象 (有害事象) の発現率は 1000 患者日あたり 0.95 であった。

② 持続皮下投与に関連した注入部位局所反応

本事象については, 一度でも本剤を SC で投与された 166 例を集計対象とした。

注入部位局所反応の発現割合は 95.18% (158/166 例) であり, 注入部位における疼痛は発現割合が最も高く (94.58% [157/166 例]), そのうち重篤な副作用は 6.02% (10/166 例) であった。疼痛以外では紅斑 (48.19%), 腫脹 (36.14%), 硬結 (30.12%), そう痒感 (21.08%), 熱感 (20.48%) が高い割合で発現していた。

重篤な副作用 (3 例以上) は, 注射部位疼痛 6.02% (10/166 例), 注射部位感染 2.41% (4/166 例), 注射部位硬結および注射部位腫脹各 1.81% (3/166 例) であった。

疼痛に対する本剤の処置として, 疼痛が発現した 157 例のうち, 投与中止は 21 例, 投与経路を IV へ変更した症例は 14 例であった。また, 疼痛に対する鎮痛剤などの処置は 83.44% (131 例) になされ, 鎮痛剤の使用により 77.71% (122 例) の症例で本剤投与継続が可能であった。

疼痛に対する処置についての担当医師の評価

において、有効と判断された割合が90%以上だったのは、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤 98.33% (59/60 例, 分母は当該薬剤を使用した症例。以下同様), トラマドール塩酸塩 93.48% (43/46 例), フェンタニルクエン酸塩 90.00% (9/10 例), ケトプロフェン外用 100% (5/5 例), コデインリン酸塩水和物 100% (5/5 例), クーリング 100% (7/7 例)であった。

(3) 安全性検討事項

① 出血

出血関連の副作用発現割合は 11.36% (30/264 例) であり, そのうち重篤な副作用は 7.20% (19/264 例), 転帰が死亡であった症例は 5 例であった。

複数例に発現した事象は, 注射部位出血 9 例, 鼻出血, 肺胞出血各 5 例, 重度月経出血, 吐血, 咯血, 出血各 2 例, そのうち重篤な副作用は肺胞出血 5 例, 吐血, 咯血, 出血各 2 例, 重度月経出血 1 例であった。

PAH 患者では抗凝固薬が本剤と併用されることが想定され, 抗凝固薬と血小板凝集作用のある本剤が併用されることにより出血傾向が助長される可能性があることから, 抗凝固薬の併用と出血の関連を確認した。抗凝固薬併用症例と未使用症例の出血関連の副作用発現割合は 8.47% (5/59 例) および 12.20% (25/205 例) であった。また, 出血関連の副作用を発現した 30 例のうち, 抗凝固薬併用症例は 5 例であった。抗凝固薬併用症例で重篤な出血関連の副作用が発現したのは 4 例であった。

血小板減少との関連において, 重篤な出血関連の副作用が発現した 19 例中, 併存症に血小板減少(血小板減少症または血小板数減少。以下, 血小板減少)を有する症例は 11 例であり, そのうち本剤の副作用として血小板減少が発現したのは 5 例であった。なお, 出血関連の副作用で転帰が死亡であった 5 例のうち 3 例で副作用として血小板減少の発現が認められた。

② 血圧低下, 失神

血圧低下および失神の発現割合は 3.03% (8/264 例) であり, そのうち重篤な副作用は 2.27%

(6/264 例: 血圧低下 4 例, 低血圧 1 例, 失神 1 例) であった。重篤な血圧低下を発現した 4 例のうち 1 例は SC から IV への投与経路変更時に発現が認められた症例で, 他の 1 例は本剤から Epo への切替え時に発現が認められた症例, 他の 2 例は敗血症または上部消化管出血に伴い発現した症例であった。

③ 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) を有する患者

本剤を含む肺血管拡張薬を, PVOD を有する患者に投与することにより, 肺循環血流量が増加し, 生命に危険を及ぼす可能性のある肺水腫および肺うっ血を招く危険性が考えられるため, 安全性を検討した。本調査において, PVOD を有する患者は 3 例で, いずれの症例にも肺水腫, 肺うっ血の副作用は認められなかった。

④ 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症関連の副作用発現割合は 2.27% (6/264 例) で, そのうち重篤な副作用は 1.14% (3/264 例) であった。

⑤ 血小板減少, 好中球減少

血小板減少および好中球減少の副作用発現割合は 5.30% (14/264 例) であり, そのうち重篤な副作用は 4.17% (11/264 例) であった。過去に Epo の投与により血小板減少の副作用が発現していた症例における血小板減少の発現割合は 21.21% (7/33 例) であった。

⑥ 小児等への投与

小児等の副作用発現割合は 100% (14/14 例) であった。複数例に発現した副作用は, 注射部位疼痛 71.43% (10/14 例), 注射部位紅斑 57.14% (8/14 例), 注射部位腫脹 42.86% (6/14 例), 注射部位そう痒感 35.71% (5/14 例), 注射部位硬結, 注射部位熱感, 血管デバイス感染, 下痢各 21.43% (3/14 例) であった。これらの事象は 16 歳以上 65 歳未満の症例でも多く認められた副作用であり, 事象の種類や発現割合で小児固有の傾向はなかった。

重篤な副作用は 28.57% (4/14 例) に発現し, 転帰が死亡であったのは 1 例 (死因は肺高血圧 クリーゼ [有害事象] および原疾患悪化) であっ

た。

⑦ 腎機能障害患者

腎機能障害患者の副作用発現割合は 71.88% (23/32 例), 重篤な副作用は 34.38% (11/32 例) であった。腎機能障害のない患者では, 副作用は 89.96% (206/229 例), そのうち重篤な副作用は 40.17% (92/229 例) であった。

腎機能障害患者においてのみ発現し, かつ複数例で発現した副作用は, 吐血 2 例であり, いずれも重篤であった。1 例は胃ポリープからの出血, 1 例は薬剤性胃粘膜びらんおよび繰り返す嘔吐によるものであった。

⑧ 肝機能障害患者

肝機能障害患者の副作用発現割合は 85.71% (30/35 例), そのうち重篤な副作用は 48.57% (17/35 例) であった。肝機能障害のない患者では 88.05% (199/226 例), そのうち重篤な副作用は 38.05% (86/226 例) であった。重篤な副作用の発現割合は, 肝機能障害のない患者と比較して肝機能障害患者で高かったが, 複数例発現した重篤な副作用は, 肝機能障害のない患者でも認められた事象であった。

非重篤な副作用を含めて確認したところ, 肝機能障害患者においてのみ発現し, かつ複数例で発現した副作用はなかった。発現した副作用の種類, 重篤性, 転帰に特定の傾向は認められなかった。

⑨ 本剤の投与経路を変更した患者

本剤の投与経路を変更した患者は, SC から IV への変更が 22.06% (初回投与経路が SC の症例 136 例中 30 例), IV から SC への変更が 23.62% (初回投与経路が IV の症例 127 例中 30 例) であり, いずれの投与経路の変更においても, 変更理由は「有害事象の発現」が多かった。

SC で多く認められた注入部位局所反応により投与経路を IV へ変更した症例は 10 例, IV で多く認められた中心静脈カテーテル感染関連事象により投与経路を SC へ変更した症例は 11 例認められたが, 投与経路変更により, いずれの副作用も軽快または回復した。

投与経路変更後も本剤の投与が継続されたの

は, 初回投与経路が SC の症例で 36.67% (11/30 例), 初回投与経路が IV の症例で 46.67% (14/30 例) であった。投与経路変更後の投与期間は, SC から IV に 1 回のみ変更した 22 例では, 変更前の SC の期間が 497.6 ± 404.6 日, 変更後の IV の期間が 365.2 ± 422.4 日であった。IV から SC に 1 回のみ変更した 24 例では, 変更前の IV の期間が 190.7 ± 322.9 日, SC に変更後の期間が 727.3 ± 545.1 日であった。

⑩ エポプロステノールから本剤への切替え, 及び本剤からエポプロステノールへの切替え

Epo から本剤に切替えられた症例は 49.24% (130/264 例) であった。Epo からの切替え症例のうち, 初回投与経路が IV の症例は 76.15% (99/130 例), 初回投与経路が SC の症例は 23.85% (31/130 例) であった。Epo から本剤 IV への変更理由は, Epo 使用時の副作用が 60.61% (初回投与経路が IV の症例 99 例のうち 60 例) で最も多く, 32.32% (32/99 例) が血小板減少によるものであった。Epo から本剤 SC への変更理由は, Epo 使用時のカテーテル感染が 67.74% (初回投与経路が SC の症例 31 例のうち 21 例) で最も多かった。

本剤投与開始 12 週時までに発現した副作用の発現割合を Epo 未使用症例と比較すると, Epo からの切替え症例は 65.38% (85/130 例), Epo 未使用症例は 89.39% (118/132 例) であり, Epo からの切替え症例の副作用発現割合は Epo 未使用症例を上回らなかった。Epo からの切替え症例で複数例に発現し, かつ Epo 未使用症例で発現が認められなかった副作用のうち, 重篤な副作用は, 咯血 2 例, 疼痛 1 例, 甲状腺機能亢進症 1 例であった。咯血 2 例のうち 1 例は Epo 投与時に咯血が発現し, 本剤への切替え後に病状が改善せず, 死亡に至った。

Epo から本剤への切替え方法に関して, 本剤投与直前の Epo の投与量に対する本剤の投与量の比率は, $127.52 \pm 44.80\%$ (最小 21.7%, 最大 376.0%) であった。

本剤の投与中止後に Epo に切替えた症例は

9.85% (26/264 例) であり、中止理由は、効果不十分 13 例、有害事象 11 例が多かった。Epo への切替え症例における本剤の投与中止に至った副作用で複数例に認められたのは、血管デバイス感染、注射部位疼痛各 3 例、注射部位紅斑、甲状腺機能亢進症各 2 例であった。

⑩ 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症患者

国内臨床試験 2 試験 (MD070123P21 試験および MD070123P22 試験。以下、国内臨床試験 2 試験) では、選択基準にて、臨床分類が IPAH、家族性肺動脈性肺高血圧症、膠原病性血管疾患に伴う PAH (以上、ベニス分類) の患者に登録が限定されていたことから、本調査ではそれ以外の PAH 患者での安全性について検討した。

先天性心疾患に伴う PAH (以下、CHD-PAH) 患者での副作用発現割合は 85.71% (30/35 例) であった。CHD-PAH 患者にのみ複数例認められた副作用は、咯血 (2 例) であった。その他、CHD-PAH 患者に特異的に認められた副作用はなかった。

門脈肺高血圧に伴う PAH (以下、PoPH) 患者での副作用発現割合は 83.33% (10/12 例) であった。PoPH 患者にのみ複数例認められた副作用はなく、また、PoPH 患者に特異的に認められた副作用もなかった。

その他の PAH 患者は 9 例 (インターフェロン使用に伴う薬物性 PAH、心房中隔欠損症 [ASD] 術後残在 PH、HIV 感染、部分肺静脈還流異常症、薬剤に起因する PAH の可能性、薬剤誘発性の PAH [シクロホスファミド]、先天性横隔膜ヘルニアに伴う PAH、肺静脈のミスアライメントに伴う肺動脈毛細血管異形成に伴うもの、肺静脈閉塞症各 1 例、いずれも医師記載名) であり、臨床分類ごとに各 1 例と少数例のため副作用の種類や重篤性、転帰の検討は困難であった。

⑪ 長期投与時の安全性 (特に持続皮下投与時)

投与開始後 1 年を超えて SC で投与を継続し

た症例は 94 例であった。SC で 1 年を超えて投与した後に副作用が発現した症例は 50 例 (53.19%) であった。投与経路特有である注入部位局所反応のうち、SC で 1 年を超えて投与した後に発現した副作用は、投与 1 年以内で発現した副作用と変わらず、注入部位局所反応以外の副作用において、1 年を超えて投与した後でのみ複数例で発現した副作用は上腹部痛であった。

投与開始後 1 年を超えて IV で投与を継続した症例は 67 例であった。IV で 1 年を超えて投与した後に副作用が発現した症例は 24 例 (35.82%) であった。投与経路特有である中心静脈カテーテル感染関連事象のうち、IV で 1 年を超えて投与した後に発現した副作用の種類は、投与 1 年以内で発現した副作用と変わらなかったが、血管デバイス感染では、全体で 26 例発現したうち、IV で 1 年を超えて投与した後に発現したのは約半数の 12 例であった。中心静脈カテーテル感染関連事象以外の副作用で 1 年を超えて投与した後にのみ複数例で発現した副作用は認められなかった。

6) 有効性

(1) WHO 機能分類

WHO 機能分類の改善割合の推移を表 4、本剤投与開始時の WHO 機能分類別の WHO 機能分類の改善割合の推移を表 5 に示す。

WHO 機能分類の「改善」の割合は、投与 12 週までの最終評価時では 15.0% (31/207 例) であり、投与 5 年までの最終評価時では 18.5% (42/227 例) であった。

「本剤投与開始時の WHO 機能分類」別における WHO 機能分類の「改善」の割合は、投与 12 週までの最終評価時では II 度 2.0% (2/98 例)、III 度 21.5% (17/79 例)、IV 度 40.0% (12/30 例) であり、投与 5 年までの最終評価時では II 度 5.5% (6/110 例)、III 度 27.1% (23/85 例)、IV 度 40.6% (13/32 例) であった。

「本剤投与開始時の WHO 機能分類 (投与開始時が II 度および III 度)」別の WHO 機能分類の「改善または不変」の割合は、投与 12 週までの最終評価時では II 度 98.0% (96/98 例)、III 度

表 4 WHO 機能分類 (改善割合) の推移

観察時期	例数	改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	改善または不変 (%)
投与 12 週時	161	26 (16.1)	131 (81.4)	4 (2.5)	157 (97.5)
投与 12 週までの最終評価時*1	207	31 (15.0)	171 (82.6)	5 (2.4)	202 (97.6)
投与 1 年時	144	30 (20.8)	104 (72.2)	10 (6.9)	134 (93.1)
投与 2 年時	112	27 (24.1)	79 (70.5)	6 (5.4)	106 (94.6)
投与 3 年時	85	20 (23.5)	56 (65.9)	9 (10.6)	76 (89.4)
投与 4 年時	58	8 (13.8)	44 (75.9)	6 (10.3)	52 (89.7)
投与 5 年時	32	5 (15.6)	25 (78.1)	2 (6.3)	30 (93.8)
投与 5 年までの最終評価時*2	227	42 (18.5)	149 (65.6)	36 (15.9)	191 (84.1)

*1: 本剤投与開始日翌日以降投与 12 週までの最後の評価 (12 週前での中止を含む)

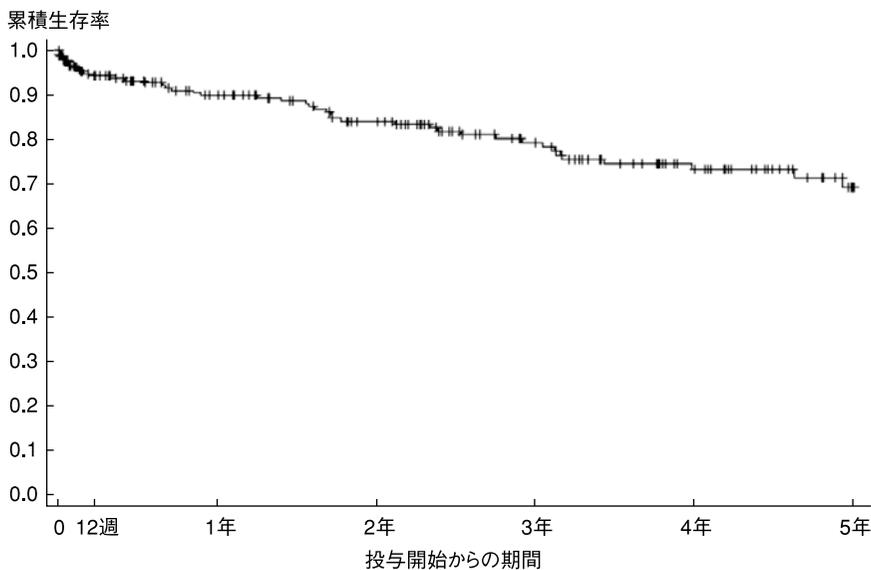
*2: 本剤投与開始日翌日以降最後の評価 (中止時も含む)

表 5 WHO 機能分類 (改善割合) の推移 (本剤投与開始時の WHO 機能分類別)

観察時期	分類 (投与開始時)	例数	改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	改善または不変 (%)
投与 12 週	II 度	86	2 (2.3)	82 (95.3)	2 (2.3)	84 (97.7)
	III 度	61	16 (26.2)	43 (70.5)	2 (3.3)	59 (96.7)
	IV 度	14	8 (57.1)	6 (42.9)	—	14 (100.0)
投与 12 週までの最終評価時*1	II 度	98	2 (2.0)	94 (95.9)	2 (2.0)	96 (98.0)
	III 度	79	17 (21.5)	59 (74.7)	3 (3.8)	76 (96.2)
	IV 度	30	12 (40.0)	18 (60.0)	—	30 (100.0)
投与 1 年時	II 度	80	3 (3.8)	71 (88.8)	6 (7.5)	74 (92.5)
	III 度	54	18 (33.3)	32 (59.3)	4 (7.4)	50 (92.6)
	IV 度	10	9 (90.0)	1 (10.0)	—	10 (100.0)
投与 2 年時	II 度	62	3 (4.8)	55 (88.7)	4 (6.5)	58 (93.5)
	III 度	41	16 (39.0)	23 (56.1)	2 (4.9)	39 (95.1)
	IV 度	9	8 (88.9)	1 (11.1)	—	9 (100.0)
投与 3 年時	II 度	49	3 (6.1)	40 (81.6)	6 (12.2)	43 (87.8)
	III 度	29	11 (37.9)	15 (51.7)	3 (10.3)	26 (89.7)
	IV 度	7	6 (85.7)	1 (14.3)	—	7 (100.0)
投与 4 年時	II 度	39	1 (2.6)	34 (87.2)	4 (10.3)	35 (89.7)
	III 度	16	4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)	14 (87.5)
	IV 度	3	3 (100.0)	0 (0.0)	—	3 (100.0)
投与 5 年時	II 度	21	1 (4.8)	18 (85.7)	2 (9.5)	19 (90.5)
	III 度	9	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0.0)	9 (100.0)
	IV 度	2	2 (100.0)	0 (0.0)	—	2 (100.0)
投与 5 年までの最終評価時*2	II 度	110	6 (5.5)	88 (80.0)	16 (14.5)	94 (85.5)
	III 度	85	23 (27.1)	42 (49.4)	20 (23.5)	65 (76.5)
	IV 度	32	13 (40.6)	19 (59.4)	—	32 (100.0)

*1: 本剤投与開始日翌日以降投与 12 週までの最後の評価 (12 週前での中止を含む)

*2: 本剤投与開始日翌日以降最後の評価 (中止時も含む)



	投与開始時	12週	1年	2年	3年	4年	5年
At risk	240	195	155	124	89	59	28

図2 本剤投与開始から死亡までの期間の生存曲線

96.2% (76/79 例) であり、投与 5 年までの最終評価時ではⅡ度 85.5% (94/110 例)、Ⅲ度 76.5% (65/85 例) であった。

(2) 生存率

本剤投与開始から死亡までの期間についての生存曲線を図 2、本剤投与開始時の WHO 機能分類別の生存曲線を図 3、臨床分類別の生存曲線を図 4 に示す。

有効性解析対象症例 240 例を開始時例数としたときの 1 年生存率は 89.8%、2 年生存率は 84.1%、3 年生存率は 79.3%、4 年生存率は 73.3%、5 年生存率は 69.3% であった。

本剤投与開始前の WHO 機能分類別では、1 年生存率から 5 年生存率において、Ⅱ度、Ⅲ度、Ⅳ度の順で低くなり、統計学的有意差が認められた (ログランク検定, $p < 0.001$)。

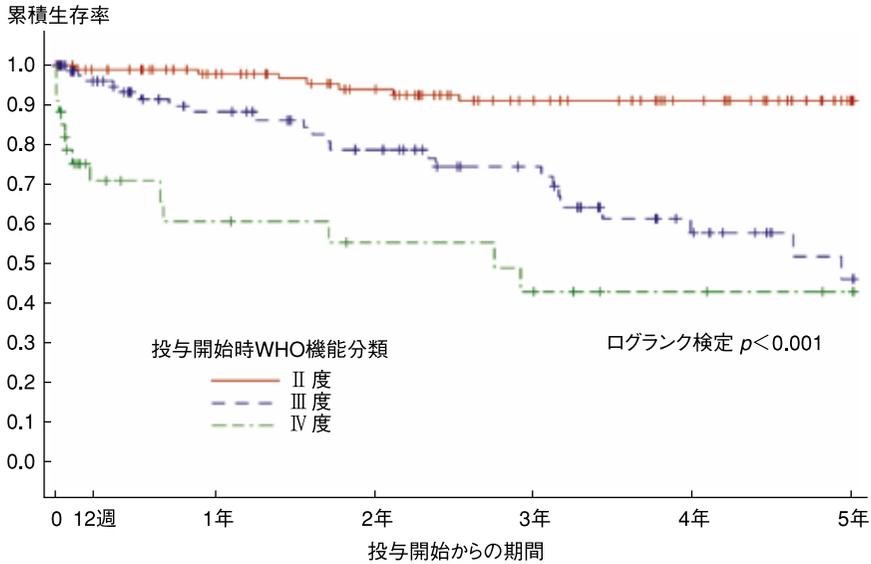
臨床分類別では、1 年生存率から 5 年生存率において、IPAH・遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH)、CHD-PAH に比し、結合組織病 (膠

原病) に伴う肺動脈性肺高血圧症 (以下、CTD-PAH) や PoPH の累積生存率が低く、統計学的有意差が認められた (ログランク検定, $p = 0.013$)。

(3) 血行動態パラメータ・6 分間歩行距離・修正ボルグスケール・血中 BNP

血行動態パラメータ (PVRI, mPAP, CI, PVR, PAWP), 6MWD, Borg, 血中 BNP の最終評価時の測定値および変化量の要約統計量を表 6 に示す。

PVRI, mPAP, PVR, PAWP の変化量は、PVRI -1.92 ± 8.21 mmHg \cdot min \cdot m²/L, mPAP -4.2 ± 14.2 mmHg, PVR -1.20 ± 5.69 mmHg \cdot min/L, PAWP -0.1 ± 4.4 mmHg であり、減少傾向であった。CI の測定値は 3.56 ± 1.13 L/min/m² で正常範囲内 (2.5~4.1 L/min/m²) の変動であった。6MWD の変化量は 26.26 ± 81.18 m であり、延長傾向であった。Borg の変化量は -0.26 ± 2.30 であった。血中 BNP の変化量は $4.423 \pm$



	投与開始時 WHO 機能分類	投与 開始時	12週	1年	2年	3年	4年	5年
At risk	II 度	111	101	84	69	50	38	17
	III 度	85	70	52	41	30	16	8
	IV 度	34	16	12	9	7	4	2

図3 本剤投与開始から死亡までの期間の生存曲線（投与開始時 WHO 機能分類別）

406.205 pg/mLであった。

(4) エポプロステノールから本剤への切替え時の有効性

承認時には国内臨床試験（MD070123P21 試験。以下、国内臨床試験）において、Epo から本剤への切替え方法（用法・用量など）が確立できなかったことから、製造販売後において、切替え方法、切替え時の有効性に関する情報を収集し、検討した。

Epo から本剤に切替えた症例は、本調査で 49.24%（130/264 例）を占めていた。Epo からの切替え症例では、表 2 に示すとおり、Epo の用量の 127.52%（平均値）の用量で本剤の切替えが完了されていた。

WHO 機能分類の改善割合の推移、累積生存率、6MWD の推移、PVRI の推移および mPAP の推移について、Epo 未使用症例と比較し分析

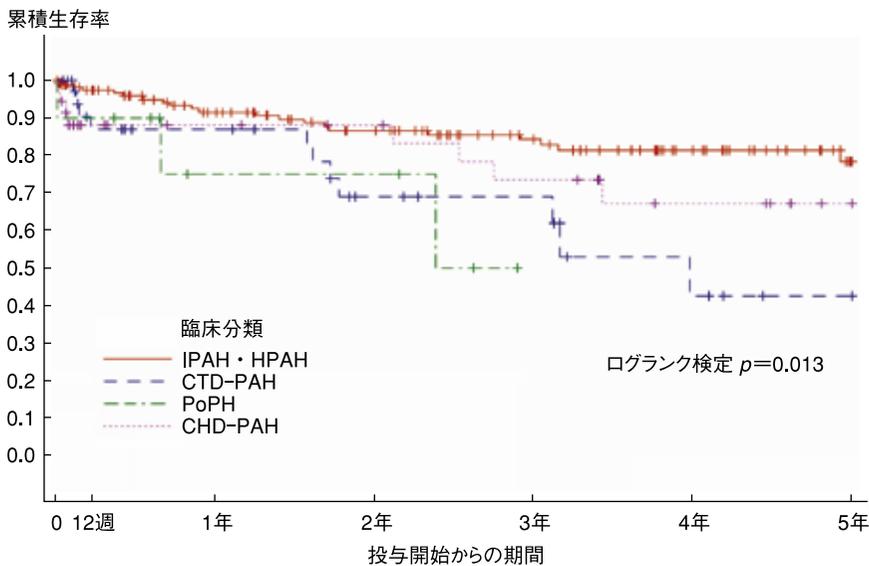
した。

投与 1～5 年における WHO 機能分類の「改善」の割合（最小値～最大値）は、Epo からの切替え症例では 9.1～14.3%、Epo 未使用症例では 20.0～38.3%であった。

最終評価時における「本剤投与開始時の WHO 機能分類」別の WHO 機能分類の「改善」の割合は、Epo からの切替え症例では II 度 3.2%、III 度 7.9%、IV 度 43.8%、Epo 未使用症例では II 度 8.3%、III 度 42.6%、IV 度 37.5%であった。

最終評価時における「本剤投与開始時の WHO 機能分類」が II 度および III 度での「改善または不変」は、Epo からの切替え症例では II 度 83.9%、III 度 65.8%、Epo 未使用症例では II 度 87.5%、III 度 85.1%であった。

Epo からの切替え症例の累積生存率（1 年生



	臨床分類	投与開始時	12週	1年	2年	3年	4年	5年
At risk	IPAH・HPAH	153	132	104	85	63	44	21
	CTD-PAH	36	25	22	12	10	4	1
	PoPH	10	9	4	4	0	-	-
	CHD-PAH	35	24	21	19	15	10	6

図4 本剤投与開始から死亡までの期間の生存曲線（臨床分類別）

存率 87.0% [at risk 84 例]，3 年生存率 79.3% [at risk 52 例]，5 年生存率 68.8% [at risk 15 例]）は，Epo 未使用症例の累積生存率（1 年生存率 92.7% [at risk 69 例]，3 年生存率 77.9% [at risk 36 例]，5 例生存率 68.5% [at risk 13 例]）と大きく異ならなかった。

最終評価時の 6MWD および血行動態パラメータの変化量は，Epo からの切替え症例では，6MWD は 38.84 ± 83.58 m で延長傾向，PVRI 1.66 ± 6.93 mmHg・min・m²/L，mPAP 0.2 ± 12.6 mmHg でわずかに上昇であった。Epo 未使用症例での変化量は，6MWD 16.27 ± 78.87 m，PVRI -5.21 ± 7.96 mmHg・min・m²/L，mPAP -8.1 ± 14.5 mmHg であった。

(5) 重点調査事項：持続皮下投与時の有効性
国内臨床試験では SC 時において注入部位の

局所反応が多く認められ，SC の中止および IV への投与経路変更が多く，SC 時の有効性の情報を十分に得られなかったため，製造販売後に SC 時，特に長期投与時の有効性に関する情報を収集することとした。

SC にて長期（1 年超）で投与した症例は 94 例であった。

投与 1 年時および 5 年時までの最終評価時における WHO 機能分類の「改善」の割合はそれぞれ 25.5%，28.7% であった。

投与 4 年時および 5 年時において 6MWD を測定した症例数は 5 例以下と少なく，評価は困難であるが，投与 1 年時から 3 年時までの変化量は 8.21～29.92 m（平均値の最小値～最大値，以下同様）と延長傾向であった。投与 12 週時から 5 年時までの PVRI の変化量は $-5.28 \sim$

表 6 PAH 関連パラメータの推移

項目	観察時期	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
肺血管抵抗係数 (PVRI) (mmHg・min・m ² /L)	投与開始時	170	12.39	7.93	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	176	10.12	6.51	—	—
	投与開始時からの変化量	136	-1.92	8.21	-3.32	-0.53
平均肺動脈圧 (mPAP) (mmHg)	投与開始時	186	46.4	16.6	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	182	42.0	17.0	—	—
	投与開始時からの変化量	148	-4.2	14.2	-6.5	-1.9
心係数 (CI) (L/min/m ²)	投与開始時	175	3.49	1.22	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	177	3.56	1.13	—	—
	投与開始時からの変化量	141	0.10	1.39	-0.13	0.34
肺血管抵抗 (PVR) (mmHg・min/L)	投与開始時	175	8.35	6.02	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	178	6.93	4.89	—	—
	投与開始時からの変化量	140	-1.20	5.69	-2.15	-0.25
肺動脈楔入圧 (PAWP) (mmHg)	投与開始時	179	8.9	3.7	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	179	8.8	3.6	—	—
	投与開始時からの変化量	143	-0.1	4.4	-0.8	0.6
6 分間歩行 (6MWD) 距離 (m)	投与開始時	96	410.42	139.26	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	114	425.12	127.61	—	—
	投与開始時からの変化量	70	26.26	81.18	6.91	45.62
修正ボルグスケール	投与開始時	60	4.01	2.25	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	83	3.72	2.28	—	—
	投与開始時からの変化量	46	-0.26	2.30	-0.94	0.42
血中 BNP (pg/mL)	投与開始時	219	167.454	346.967	—	—
	投与 5 年までの最終評価時*1	211	161.552	326.061	—	—
	投与開始時からの変化量	203	4.423	406.205	-51.793	60.638

*1: 本剤投与開始日翌日以降最後の評価 (中止時も含む)

-1.48 mmHg・min・m²/L, mPAP の変化量は -9.1~-3.6 mmHg と, いずれも低下傾向であった。

2 臨床試験から投与開始した症例

臨床試験から投与開始した症例 11 例全例を, 安全性解析対象および有効性解析対象とした。

本調査開始からの観察期間において, 3 例が投与を中止したが, 中止症例を含め, 臨床試験からの投与期間は 5.92~10.29 年と長期間の投与が可能であった。

本調査開始からの観察期間において, 特異的な副作用は発現しなかった。

有効性では多くのパラメータで値は安定していた。

III 考 察

PAH 患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的とし、本調査（全例調査）を実施した。

患者背景を厚生労働科学研究による「呼吸不全に関する調査研究報告書」に記載されている、2012 年度の PAH 患者の調査結果¹²⁾（以下、PAH 患者調査結果）と比較したところ、性別、臨床分類の比率はほぼ同様であった。年齢は、本調査（本調査から投与開始した症例の平均 39.8 歳）のほうが PAH 患者調査結果（平均 53.0 歳）より若かった。罹病期間は、PAH 患者調査結果に比較可能なデータがなかった。また、国内臨床試験との比較では、臨床分類は国内臨床試験では選択基準にて IPAH、家族性肺動脈性肺高血圧症および膠原病性血管疾患に伴う PAH（ベニス分類）に制限していたため異なるが、国内臨床試験では、性別は女性が 75.8%、年齢の平均は 37.3 歳、罹病期間の平均は 6.20 年であり、本調査は国内臨床試験とほぼ同様であった。

本調査から投与開始した症例における安全性解析対象症例 264 例中、副作用の発現割合は 87.50%（231/264 例）であり、承認時の国内臨床試験 2 試験の併合成績における副作用発現割合 100%（38/38 例）を下回った。本調査で認められた主な副作用は、注射部位疼痛などの注入部位局所反応、ならびに頭痛、下痢などの PGI₂ 製剤の薬理作用に関連した副作用であり、注射部位感染（9.04%）以外は、国内臨床試験 2 試験においても認められた事象であった。

重篤な副作用の発現割合は 39.02%（103/264 例）、転帰が死亡であった症例は 15 例であった。国内臨床試験 2 試験では、重篤な副作用は 23.68%（9/38 例）、転帰が死亡であった症例は 2 例であった。また、本調査において、国内臨床試験の観察期間（最長）である投与開始 48 週までに発現した重篤な副作用の発現割合は 26.89%（71/264 例）であり、国内臨床試験 2 試

験の発現割合と大きく異ならなかった。

本調査では、投与経路特有の中心静脈カテーテル感染関連事象（有害事象）と注入部位局所反応の発生状況を重点調査事項として検討した。

中心静脈カテーテル感染関連事象において、最長 5 年の観察期間での副作用発現割合は 35.67%（一度でも IV で投与した 157 例中 56 例）であった。また、国内臨床試験（観察期間は投与開始後 48 週）と比較するために、観察期間 1 年まで（投与経路変更を 3 回以上行った 4 例を除く）とした場合の発現割合は 20.92%（32/153 例）であり、国内臨床試験 2 試験の発現割合（21.74% [一度でも IV で投与された 23 例中 5 例]）と大きく異ならなかった。

最長 5 年の観察期間での中心静脈カテーテル感染関連事象の重篤例は 50 例で、そのうち転帰が死亡であった症例は 3 例であった。本剤の中心静脈カテーテル感染の死亡率は 5.36%（3/56 例）であったが、中心静脈カテーテル関連血流感染症の死亡率は、米国 ICU のデータ¹³⁾では 12~25%といわれており、これを上回るものではなかった。また、中心静脈カテーテル感染関連事象の発現率（人年法）は、0.95（1000 患者日あたり）であり、国内臨床試験 2 試験の発現率 1.26（1000 患者日あたり）より低値であった。海外論文 3 報の発現率（1000 患者日あたり）が 1.11（0.84~1.44、発現率の両側 95%信頼区間、以下同様¹⁴⁾）、0.90（0.49~1.58）¹⁵⁾）、0.94（0.30~2.19）¹⁶⁾）であり、本調査の発現率はそれぞれの信頼区間の範囲内にあることから、海外の発現率と比較しても大きな差はなく、承認時のリスクを上回らないと考えられた。

注入部位局所反応の発現割合は 95.18%（一度でも SC で投与した 166 例中 158 例）で、国内臨床試験では 100%（一度でも SC で投与された 31 例中 31 例）であり、大きく異ならなかった。注入部位における疼痛は注入部位局所反応の中で発現割合が最も高かった（94.58%）が、鎮痛剤などの使用により、77.71%の症例において投与中止や投与経路変更をせずに SC で投与継続が可能であった。

安全性検討事項のうち、重要と思われる出血、甲状腺機能亢進症、Epo から本剤への切替えについて、以下で考察する。

重篤な出血関連の副作用を発現した 19 例のうち転帰が死亡であった症例は 5 例であり、5 例中 4 例は Epo からの切替え症例で、本剤投与前に Epo の副作用として出血あるいは血小板減少を経験していた。転帰が死亡であった 5 例のうち 3 例が血小板減少を併発した。本剤投与前の血小板数が低値の症例で重篤な出血が報告されており、中には死亡した症例が認められたこと、抗凝固療法は支持療法として「肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版)」¹¹⁾に記載されており、本調査では症例全体の約 20% に使用されていたこと、本調査では抗凝固薬併用症例と未使用症例とで出血関連事象の発現割合は同程度であったものの、抗凝固薬併用症例で重篤な出血が報告されていることから、血小板減少の既往・併発時や抗凝固薬使用時の出血の発現状況を把握のうえで本剤を適正に使用する必要がある。また、出血に影響する血小板減少に対しても、添付文書に記載のとおり、定期的に臨床検査を行うなど、観察を十分に行う必要がある。

甲状腺機能亢進症については、重篤例が国内臨床試験で 1 例、製造販売後の副作用報告で 2 例集積された時点で、注意喚起のため、2017 年 5 月に添付文書を改訂し、「重大な副作用」に追記した。

Epo から本剤への切替え症例については、本剤投与前の Epo の投与量に対する Epo からの切替え完了時の本剤の投与量の比率は、米国の添付文書¹⁷⁾に規定されている 110% (必要に応じて 5~10% 追加) より若干高かった (平均値 127.52%) が、投与開始 12 週までに発現した副作用の発現割合 (65.38%) は、Epo 未使用症例 (89.39%) より低かった。

その他の安全性検討事項では特段の懸念点はないと考えられた。

有効性評価指標の生存率は、1 年生存率 89.8%、2 年生存率 84.1%、3 年生存率 79.3%、

4 年生存率 73.3%、5 年生存率 69.3% であった。本剤の海外長期臨床試験 (P01:06 試験, 860 例) では、1 年生存率 87%、2 年生存率 78%、3 年生存率 71%、4 年生存率 68% であり¹⁸⁾、本調査の結果は、海外長期臨床試験を下回るものではなかった。また、本剤投与開始時の WHO 機能分類別、臨床分類別で累積生存率を比較した結果、本剤投与開始時の WHO 機能分類別では、II 度、III 度、IV 度の順で累積生存率が低くなり、臨床分類別では、PoPH と CTD-PAH の累積生存率は他に比べ低く推移していた。一般的に PoPH と CTD-PAH は予後が悪いといわれており¹¹⁾、WHO 機能分類および臨床分類別で累積生存率に統計学的有意差が認められたのは、いずれも病態に依存した結果と考えられた。

生存率以外の有効性評価指標として、WHO 機能分類、血行動態パラメータ、6MWD などの情報を収集し検討したが、おおむね改善もしくは不変傾向であり、病態が大きく悪化することなく本剤の継続投与が可能であったと考える。

Epo から本剤への切替え後の有効性に関しては、本調査では投与開始時より大きく悪化することはなかった。また Epo からの切替え症例と Epo 未使用症例を比較すると、WHO 機能分類の「改善」の割合は Epo からの切替え症例のほうが低かったが、その他のパラメータにおいては、Epo からの切替え症例と Epo 未使用症例は大きく異ならなかった。なお、投与 12 週時の血行動態パラメータおよび 6MWD の変化量について、国内臨床試験 (Epo からの切替え症例) の PVRI ($3.3 \pm 6.9 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^2/\text{L}$)、mPAP ($3.9 \pm 9.8 \text{ mmHg}$)、6MWD ($-96.8 \pm 174.6 \text{ m}$)¹⁰⁾ に比し、本調査の PVRI ($-1.58 \pm 7.26 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^2/\text{L}$)、mPAP ($-5.3 \pm 9.5 \text{ mmHg}$)、6MWD ($29.6 \pm 52.5 \text{ m}$) はいずれも良好であった。

SC における有効性に関しても、WHO 機能分類をはじめとする有効性評価指標で改善傾向が認められた。

また、臨床試験から投与開始した症例の結果から、投与 5 年以上においても、新たな種類の

副作用は認められず、有効性もおおむね維持できたことより、長期間の投与は可能であると考えた。

結 論

PAH患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的として使用成績調査(全例調査)を実施した。安全性については、本調査中に重篤な甲状腺機能亢進症が新たに2例発現した段階で甲状腺機能亢進症を添付文書に追記した。また、引き続き出血および血小板減少の発現状況を把握のうえで本剤を適正に使用することに注意する必要がある。その他、副作用の発現状況、重点調査事項(中心静脈カテーテル感染関連事象および注入部位局所反応の発現状況)、安全性検討事項については、新たな懸念は認められなかった。有効性については、いずれの項目も国内臨床試験の結果と大きく変わらず、病状を改善もしくは維持できたと考える。

【利益相反】 本調査および論文作成は持田製薬株式会社が実施したものであり、林水紀、杉浦仁美、櫛谷千奈津、浅川佳代子は持田製薬株式会社の社員である。

【謝 辞】 本調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただきました全国の調査担当医師の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-731.
- 2) 日本循環器学会ほか(編). 肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版).
- 3) 難病医学研究財団/難病情報センター. 令和3年度衛生行政報告例(令和3年度末現在). <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufufu20221.pdf>. (2023年6月28日閲覧)
- 4) 中西宣文. 肺高血圧症の新しい分類・疫学と予後: 日本循環器病学会肺高血圧症治療ガイドラインを踏まえて. *Pharm Med* 2012;30:9-12.
- 5) Aiko O, Kentaro E, Hiromi M. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arte-

rial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sciences* 2014;118:414-9.

- 6) Toru S, Hideyuki O, Terufumi H. Effectiveness and safety of long-term epoprostenol treatment in Japanese patients with pulmonary hypertension: A multicenter prospective study. *Prog Med* 2015;35:1333-41.
- 7) Aiko O, Toru S, Yuichi T, Keiichi F, Hiromi M. Survival of Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2017;119:1479-84.
- 8) 松原広己. 肺高血圧治療の最前線. *日内会誌* 2021;110:1951-7.
- 9) 中村一文, 赤木達, 岩野貴之, 江尻健太郎, 杜徳尚, 伊藤浩ほか. 肺循環の生理と肺動脈性肺高血圧症の病態生理からみたその治療. *Cardiovasc Anesth* 2021;25:7-12.
- 10) 大森庸子, 大西喜智, 京谷晋吾. 肺動脈性肺高血圧症に対するトレプロスチニル水性注射液の臨床評価. *Prog Med* 2014;34:333-48.
- 11) 日本循環器学会ほか(編). 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版) https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf. (2023年6月28日閲覧)
- 12) 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎, 三嶋理晃. 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: 臨床調査個人票からみた日本における肺動脈性肺高血圧症の診断, 治療に関する研究. 2013:49-53. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2013/133151/201324027A/201324027A0003.pdf>. (2023年6月28日閲覧)
- 13) O'Grady NP, Alexander M, Dillinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections (2002). <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm>. (2023年6月28日閲覧)
- 14) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003–2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:170-2.
- 15) Rich JD, Glassner C, Wade M, Coslet S, Arneson C, Doran A, et al. The effect of diluents pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:36-42.
- 16) López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Cano MJ, Barrios E, Vicente-Hernández M, Aguado JM, et al. High incidence of bloodstream infection due to

- gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. *Arch Bronconeumol* 2012;48:443-7.
- 17) United Therapeutics Corporation. Remodulin® Prescribing information. 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021272Orig1s032lbl.pdf. (2023年6月28日閲覧)
- 18) Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28:1195-203.

Post-marketing Surveillance of Treprostinil (Injection) in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

Mizuki Hayashi, Hitomi Sugiura, Chinatsu Kushiya and Kayoko Asakawa

Pharmacovigilance Department, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

Background: Treprostinil is a prostaglandin I₂ derivative. In Japan, the manufacturing and sales of treprostinil for pulmonary arterial hypertension (PAH) were approved in March 2014.

Objective: A drug use-results survey (all-case surveillance, 'the survey') was conducted in patients with PAH to examine the safety and efficacy of treprostinil.

Method: The survey included 264 patients who began treatment with treprostinil after its approval as part of the present survey, as well as 11 patients who were enrolled in this survey after clinical trials of treprostinil. The observation period was 5 years at maximum.

Results: The incidence of adverse drug reactions (ADRs) in patients who were administered treprostinil as part of the present survey was 87.50% (231/264 patients). Common ADRs included local reactions such as pain at the injection site (92.77%, 154/166), as well as nausea (15.15%, 40/264) and headache (14.02%, 37/264). The incidence of serious ADRs was 39.02% (103/264). Furthermore, a subset of patients developed hyperthyroidism during this survey. With respect to the "WHO function class (WHO-FC) at the start of administration", the "improvement" ratings on the WHO-FC in class II, III, and IV patients in this subset were 5.5% (6/110), 27.1% (23/85), and 40.6% (13/32), respectively, on final evaluation 5 years after the start of the treatment. The 5-year survival rates was 69.3%. Based on the results for patients in whom administration was started in the clinical trials, there was no new kind of ADR and the efficacy was sufficiently maintained.

Conclusion: After reviewing the safety data, the package insert was updated to include hyperthyroidism as one of the identified severe side effects. However, no new safety concerns were raised regarding other specifications. Regarding efficacy, the results remained consistent with those observed in domestic clinical trials in any measured item and the condition could be improved or maintained.

<2023年8月4日 受稿>