

審査報告書

平成 27 年 1 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一 般 名]	リオシグアト
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 23 日
[剤形・含量]	1 錠中、リオシグアトを 0.5 mg、1.0 mg 又は 2.5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 1 月 13 日

[販 売 名] アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg

[一 般 名] リオシグアト

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 4 月 23 日

[審査結果]

提出された資料から、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓栓性肺高血圧症
・肺動脈性肺高血圧症

（下線部今回追加）

[用法・用量] 用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

（変更なし）

[承認条件] ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 11 月 21 日

I. 申請品目

[販売名]	アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一般名]	リオシグアト
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 23 日
[剤形・含量]	1 錠中、リオシグアトを 0.5 mg、1.0 mg 又は 2.5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	・ <u>外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症</u> ・ <u>肺動脈性肺高血圧症</u>

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。
------------	---

(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。また、本申請の申請効能・効果に係る効力を裏付ける試験に関する資料は、初回承認申請時に提出され、すでに評価済みであり、さらなる検討の必要はないと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リオシグアト（以下、「本薬」）は、ドイツ Bayer HealthCare 社により開発された可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である。本邦では、バイエル薬品株式会社により開発され、2014 年 1 月に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を効能・効果として、アデムパス錠（以下、「本剤」）が承認されている。

肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）は、本剤の既承認効能・効果である慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、「CTEPH」）と同様に肺動脈圧の上昇等の臨床的特徴を有する疾患であり、CTEPH に対する開発と並行して PAH に対する本薬の臨床開発が進められた。本剤の PAH に対する適応は、2014 年 10 月現在、欧州、米国を含む 37 カ国において承認されている。

今般、日本も参加した国際共同治験の成績等に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果として、製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

新たな生物薬剤学試験の成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、「CTEPH」）に係る承認申請時に、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者を対象とした臨床試験（試験 12934 及び試験 12935）で得られた血漿中リオングアト（以下、「本薬」）濃度を用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析の結果が提出及び評価されており、本申請にあたっては、新たな臨床薬理試験の成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、PAH 及び CTEPH 患者で併用が想定される薬剤を考慮した際に、PAH 患者で新たに問題となる薬物相互作用が発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告））においては、PAH の治療薬としてプロスタグランジン₂（プロスタサイクリン、以下、「PGI₂」）及びその誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬（以下、「ERA」）並びにホスホジエステラーゼ-5（以下、「PDE-5」）阻害薬が、支持療法に用いる薬剤として抗凝固薬、利尿薬及びジギタリス製剤が記載されており、これらに加え、急性肺血管反応性試験陽性例ではカルシウム拮抗薬が使用される。なお、PDE-5 阻害薬については、アデムパス錠（以下、「本剤」）との併用は禁忌としている。また、PAH と CTEPH の治療法について、抗凝固薬が両者で共通する薬物療法と考えられ、その他に利尿薬や経口強心薬等も両者で共通する薬剤とされている。さらに、CTEPH に対しても PAH に準じて肺血管拡張薬（ベラプロストナトリウム、クエン酸シルデナフィル、PGI₂ 持続静注療法、ボセンタン等）の投与に関する研究報告が同ガイドラインに記載されていることから、実臨床における併用薬の種類には PAH と CTEPH で特徴的な差異はないと考えられる。

PAH 患者及び CTEPH 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 12934 及び試験 11348）について、併用薬の使用状況について比較した結果、経口抗凝固薬（ワルファリン等）については、試験 12934 及び試験 11348 でそれぞれ 54.7%（139/254 例）及び 95.4%（165/173 例）（以下、同順）と CTEPH 患者で使用割合が高かったが、ワルファリンについては薬物相互作用試験が実施されており（本剤の既承認時資料、試験 11918）、本薬及びワルファリンともに相互の薬物動態に影響を及ぼさないことが示されている。また、ERA（ボセンタン等）は 44.5%（113/254 例）及び 1.2%（2/173 例）、PGI₂ 及びその誘導体は 8.7%（22/254 例）及び 0%（0/173 例）で併用されており、試験間で

差異が認められたが、その理由は CTEPH 患者を対象とした試験において、有効性評価の観点からこれらの薬剤を原則として併用禁止としていたためと考えられる。ボセンタンについては、試験 12934 及び試験 12935 の PPK 解析の結果、最終モデルではみかけの全身クリアランスに対する共変量として選択されており、チトクローム P450 (CYP) 3A4 誘導作用により本薬のクリアランスが増大し、本薬の血中濃度が低下することが認められているが、それ以外の薬剤については PPK 解析の最終モデルの共変量としては選択されておらず、薬物動態学的な相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

以上より、CTEPH 患者と比較して PAH 患者において特徴的な併用薬はなく、臨床上問題となる薬物相互作用が新たに発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国際共同試験として実施された第Ⅲ相試験 2 試験、長期継続投与試験 2 試験、海外で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 1 試験の計 6 試験の成績が提出された。本申請の根拠となる主な臨床試験成績を以下に示す。

(1) 海外第Ⅱ相試験 (試験 15096、添付資料 5.3.5.1.7、実施期間 2010 年 8 月～2013 年 5 月)

一定用量のシルデナフィルによる治療を受けている PAH 患者に本剤を投与したときの血圧に及ぼす影響を検討する目的で、外国人 PAH 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 11 施設で実施された (目標症例数: 本剤群 12 例、プラセボ群 6 例、計 18 例)¹⁾。

12 週間の主要治療期のうち、投与開始後 8 週間までが用量調節期とされ、本剤群は本剤 1 回 1.0 mg 1 日 3 回 (以下、「TID」) 投与 (約 6～8 時間間隔) から開始し、その後は以下の基準に従って、2 週間毎に用量を調節し、1 回 0.5～2.5 mg TID の範囲で維持用量を決定することとされた。プラセボ群では本剤のプラセボが同様に用量調節され、維持用量を決定することとされた。

- ・ トラフ収縮期血圧が 95 mmHg 以上の場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 増量
- ・ トラフ収縮期血圧が 90～94 mmHg の場合、現行用量の維持
- ・ トラフ収縮期血圧が 90 mmHg 未満で低血圧症状がない場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 減量
- ・ 増量後に収縮期血圧が 90 mmHg 未満で軽度～中等度の低血圧症状 (浮動性めまい、失神寸前の状態等) が認められる場合、増量前の忍容性が良好であった用量へ減量
- ・ 測定時点を問わず、収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は重度の低血圧症状 (失神等) が認められる場合、治験薬投与を中止し、試験を中止する。

用量調節期終了後の 4 週間が用量維持期とされ、用量調節期終了時における用量が投与された。なお、安全性上の理由による減量は可能とされた。また、主要治療期終了後は、長期継続治

¹⁾ 本試験はシルデナフィルの承認用量 (20 mg TID) と本剤の併用を検討する Part 1 とシルデナフィルの臨床現場で用いられる全用量 (ただし、80 mg TID 以下) と本剤の併用を検討する Part 2 で構成されたが、シルデナフィル増量によって低血圧リスクの発現割合が上昇する可能性が考えられたため、Part 2 は実施されなかった。

療期（任意で参加可能）とされ、本剤群では用量維持期終了時の用量が継続され、プラセボ群では主要治療期と同様の用量調節法に基づき投与が行われた。

主な選択基準は、適格性判定時及びベースラインの6分間歩行距離（以下、「6MWD」）及び肺血管抵抗（以下、「PVR」）が150 m 及び300 dyn·sec·cm⁻⁵を超え、平均肺動脈圧（以下、「PAPmean」）が25 mmHg以上であり、治験薬投与開始の少なくとも90日前から一定用量（1回20 mg TID）のシルデナフィルによる治療を受けている18～75歳のPAH患者とされた。

経口抗凝固薬、利尿薬、ジギタリス、カルシウム拮抗薬、酸素療法等の併用は可能とされたが、抗凝固薬は治験薬投与期開始の少なくとも30日前から開始され、利尿薬は治験薬投与期開始の少なくとも30日前から用量が安定していることとされた。また、シルデナフィル以外のPAH治療薬（ERA、PGI₂誘導体、PDE-5阻害薬等）は、併用禁止とされた。

1) 主要治療期

主要治療期に治験薬が投与された18例（本剤群12例、プラセボ群6例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、このうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた2例を除く16例（11例、5例）が薬力学的効果解析対象集団とされた。中止例は1例（1例、0例）であり、中止理由は有害事象であった。安全性解析対象集団におけるWHO機能分類の内訳はクラスIが1例（1例、0例）、IIが10例（6例、4例）、IIIが6例（4例、2例）、IVが1例（1例、0例）であった。

12週時における本剤の1日投与量別の被験者数は、4.5 mg/日1例、6.0 mg/日3例、7.5 mg/日7例であった。

薬力学的効果について、主要評価項目は投与後4時間までの仰臥位収縮期血圧の投与前からの最大変化量²⁾とされ、12週時の初回投与後の仰臥位収縮期血圧の最大変化量は、本剤群（10例）で、-20.70±17.97 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）であり、プラセボ群（5例）で、-20.20±12.91 mmHgであった。

安全性について、治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event、以下、「TEAE」）の発現割合は本剤群100%（12/12例）、プラセボ群66.7%（4/6例）であり、いずれかの群で発現割合が20%以上であったTEAEは、末梢性浮腫〔本剤群33.3%（4例）、プラセボ群0%（0例）、以下同順〕、低カリウム血症〔33.3%（4例）、0%（0例）〕、頭痛〔25.0%（3例）、16.7%（1例）〕であった。

治験薬と関連のあるTEAEの発現割合は、本剤群58.3%（7/12例）、プラセボ群50.0%（3/6例）であり、いずれかの群で発現割合が20%以上であった治験薬と関連のあるTEAEは認められなかった。

死亡は認められなかった。重篤なTEAEは、本剤群で2例（右室不全、丹毒）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至ったTEAEは、本剤群で1例（霧視）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

²⁾ 各被験者における治験薬投与前（治験薬投与前30分間の最終測定値）からの最大低下量（上昇がみられた場合は0）。

2) 長期継続治療期

主要治療期を完了した 17 例（本剤群 11 例、プラセボ群 6 例、以下同順）全例が長期継続治療期に移行した。治験依頼者による試験中止より前に、中止した症例は 9 例（5 例、4 例）であり、主な中止理由は、有害事象 6 例（2 例、4 例）、死亡 3 例（3 例、0 例）であった。

長期継続治療期の投与期間（平均値±標準偏差）は 304.9±239.3 日であり、投与開始後 6 ヶ月時における本剤の 1 日投与量別の被験者数は、3.0 mg/日 1 例、6.0 mg/日 2 例、7.5 mg/日 8 例であった。

安全性について、TEAE の発現割合は 100%（17/17 例）であり、発現割合が 20%以上であった TEAE は、低血圧 41.2%（7 例）、貧血、嘔吐、末梢性浮腫、浮動性めまい、各 23.5%（4 例）であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、64.7%（11/17 例）であり、発現割合が 20%以上であった治験薬と関連のある TEAE は低血圧 41.2%（7 例）であった。

死亡は 3 例（死亡に至った有害事象：硬膜下血腫、慢性右室不全、心停止、各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は 52.9%（9/17 例）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE は低血圧 11.8%（2 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、35.3%（6/17 例）であり、2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は低血圧 23.5%（4 例）であった。

(2) PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 12934、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2008 年 12 月～2012 年 5 月）

PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 30 カ国の 124 施設で実施された（目標症例数：用量調節群 250 例、プラセボ群 125 例、1.5 mg TID 群 63 例、計 438 例）。

12 週間の治験薬投与期のうち、投与開始後 8 週間までが用量調節期とされ、1 回 1.0 mg TID（約 6～8 時間間隔）から開始し、その後は以下の基準に従って、2 週間毎に用量を調節し、用量調節群では 1 回 0.5～2.5 mg TID の範囲で、1.5 mg TID 群では 1 回 0.5～1.5 mg TID の範囲で維持用量を決定することとされた。プラセボ群では本剤のプラセボが同様に用量調節され、維持用量を決定することとされた。

- ・ トラフ収縮期血圧が 95 mmHg 以上の場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 増量
- ・ トラフ収縮期血圧が 90～94 mmHg の場合、現行用量の維持
- ・ トラフ収縮期血圧が 90 mmHg 未満で低血圧症状がない場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 減量
- ・ 測定時点を問わず、収縮期血圧が 90 mmHg 未満で、浮動性めまいや失神寸前の状態等の低血圧症状がみられる場合、治験薬投与を中止し、24 時間後に 1 回投与量を減量（現行用量－0.5 mg）して再開する

用量調節期終了後の 4 週間が主治療期とされ、用量調節期終了時における用量が投与された。なお、安全性上の理由による減量は可能とされた。

主な選択基準は、適格性判定時及びベースライン（治験薬投与期開始時、以下同様）の 6MWD が 150～450 m で、PVR 及び PAPmean がそれぞれ 300 dyn·sec·cm⁻⁵ 及び 25 mmHg を超える 18～

80歳のPAH患者（特発性PAH、家族性PAH、結合組織疾患に伴うPAH、先天性心疾患に伴うPAH、門脈圧亢進症に伴うPAH又は食欲抑制剤又はアンフェタミン使用に伴うPAH患者）とされた。また、本試験ではPAH治療薬（ERA及びPGL₂誘導体）の併用の有無を因子とした層別割付けがなされた（用量調節群とプラセボ群と1.5 mg TID群の割付比率は4:2:1）。

経口抗凝固薬、利尿薬、ジギタリス、カルシウム拮抗薬、酸素療法等の併用は可能とされたが、抗凝固薬は治験薬投与期開始時の少なくとも30日前から開始され、利尿薬は治験薬投与期開始時の少なくとも30日前から用量が安定していることとされた。また、PGL₂誘導体（静脈内投与製剤）、PDE-5阻害薬及び一酸化窒素（以下、「NO」）供与体（硝酸化合物等）の前治療（治験薬投与期開始前90日以内）を受けている患者は除外された。PDE-5阻害薬及びNO供与体は試験期間を通じて併用禁止とされ、ERA及びPGL₂誘導体（静脈内投与製剤を除く）は、治験薬投与期開始時の少なくとも90日間³⁾前から種類及び1日量に変更がない場合は、いずれか一方の併用が可能とされた⁴⁾。

1) 試験全体の成績

無作為化された445例（用量調節群254例、プラセボ群127例、1.5 mg TID群64例、以下同順）のうち、治験薬が1回以上投与された443例（254例、126例、63例）が安全性解析対象集団及びIntent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、ITT集団が主要な有効性解析対象集団とされた。無作為化された症例のうち中止例は、40例（17例、16例、7例）であり、主な中止理由は、有害事象16例（8例、7例、1例）、同意撤回11例（6例、3例、2例）であった。ITT集団のベースライン時のPAH治療薬による治療状況は未治療221例（123例、66例、32例）、既治療222例（131例、60例、31例）であり、ERAを併用していた患者は194例（113例、54例、27例）、PGL₂誘導体を併用していた患者は31例（20例、7例、4例）であった。なお、ITT集団のWHO機能分類、PAHの基礎疾患、及び国/地域の内訳は、表1のとおりであった。

³⁾ 本邦で承認されている経口ベラプロストナトリウム製剤は、治験薬投与期開始時の270日以上前から180 µgまでの1日量で継続されている場合、併用可能とされた。

⁴⁾ PGL₂誘導体のうち経口ベラプロストナトリウム製剤については、ERAとの併用についても可能とされた。

表 1：ベースライン時の被験者背景及び疾患特性（全集団、ITT）

		用量調節群 (N=254)	プラセボ群 (N=126)	1.5 mg TID 群 (N=63)
WHO 機能分類	クラス I	2.0 (5)	3.2 (4)	7.9 (5)
	クラス II	42.5 (108)	47.6 (60)	30.2 (19)
	クラス III	55.1 (140)	46.0 (58)	61.9 (39)
	クラス IV	0.4 (1)	2.4 (3)	0 (0)
	不明	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
PAH の 基礎疾患	特発性/家族性 PAH	61.4 (156)	67.5 (85)	63.5 (40)
	結合組織疾患に伴う PAH	28.0 (71)	19.8 (25)	23.8 (15)
	その他の疾患に伴う PAH	10.6 (27)	12.7 (16)	12.7 (8)
国/地域	北米	9.4 (24)	8.7 (11)	7.9 (5)
	南米	9.1 (23)	11.1 (14)	11.1 (7)
	欧州	46.5 (118)	46.8 (59)	47.6 (30)
	中国	16.9 (43)	19.0 (24)	15.9 (10)
	アジア/太平洋	18.1 (46)	14.3 (18)	17.5 (11)

% (例数)

12 週時における本剤の 1 日投与量別の被験者の割合は、用量調節群で 1.5 mg/日 1.7% (4/236 例)、3.0 mg/日 2.5% (6/236 例)、4.5 mg/日 5.9% (14/236 例)、6.0 mg/日 15.3% (36/236 例)、7.5 mg/日 74.6% (176/236 例) であり、1.5 mg TID 群で 3.0 mg/日 5.3% (3/57 例)、4.5 mg/日 94.7% (54/57 例) であった。

有効性について、主要評価項目である 6MWD のベースラインから 12 週時までの変化量は表 2 のとおりであり、用量調節群とプラセボ群の比較では有意差が認められた ($p < 0.0001$; PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定)。

表 2：6MWD (m) のベースラインから 12 週時までの変化量（全集団、ITT）

	用量調節群 (N=254)	プラセボ群 (N=126)	1.5 mg TID 群 (N=63)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	361.4 (67.7)	367.8 (74.6)	363.2 (66.6)
中央値 (最小値～最大値)	374.5 (160～468)	391.0 (150～450)	385.0 (158～448)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値 (標準偏差)	29.6 (65.8)	-5.6 (85.5)	31.1 (79.3)
中央値 (最小値～最大値)	30.0 (-430～279)	8.5 (-400～204)	32.0 (-415～190)
変化量の群間比較			
最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^b	用量調節群-プラセボ群 35.78 [20.06～51.51]		
p 値 (共分散分析 ^b)	< 0.0001		
p 値 (層別 Wilcoxon 検定 ^c)	< 0.0001		

a: 治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

b: ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び PAH 治療薬の併用の有無を主効果とした共分散分析

c: PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定。なお、共分散分析による残差の正規性を Shapiro-Wilk 検定により検討した結果が有意 ($p = 0.0001$) であったことから、事前の規定に基づき層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱った。

また、副次評価項目である PVR のベースラインから 12 週時までの変化量は表 3 のとおりであり、追加の評価項目である肺血管抵抗係数 (以下、「PVRI」) のベースラインから 12 週時までの変化量は表 4 のとおりであった。

表 3 : PVR (dyn·sec·cm⁻⁵) のベースラインから 12 週時までの変化量 (全集団、ITT)

	用量調節群 (N=232)	プラセボ群 (N=107)	1.5 mg TID 群 (N=58)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	790.96 (452.60)	834.06 (476.71)	847.81 (548.17)
中央値 (最小値～最大値)	685.24 (241.5～2613.3)	740.00 (286.1～2545.5)	729.72 (258.1～3617.4)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値 (標準偏差)	-223.29 (260.09)	-8.89 (316.57)	-167.79 (320.22)
中央値 (最小値～最大値)	-182.95 (-1297.8～712.0)	-28.56 (-885.7～1434.0)	-147.12 (-1092.4～975.5)
変化量の群間比較 ^b 用量調節群-プラセボ群			
最小二乗平均値の差	-225.72		
[95%信頼区間] ^c	[-281.37～-170.08]		
p 値 (共分散分析 ^e)	< 0.0001		
p 値 (層別 Wilcoxon 検定 ^d)	< 0.0001		

a: ベースライン後の最終測定値

b: 主要評価項目である 6MWD で有意な群間差が認められた場合に限り、副次評価項目に関して有意差検定を実施することとされた。

c: ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び PAH 治療薬の併用の有無を主効果とした共分散分析

d: PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定。なお、共分散分析による残差の正規性を Shapiro-Wilk 検定により検討した結果が有意 (p=0.0001) であったことから、事前の規定に基づき層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱った。

表 4 : PVRI (dyn·sec·cm⁻⁵·m²) のベースラインから 12 週時までの変化量 (全集団、ITT)

	用量調節群 (N=232)	プラセボ群 (N=107)	1.5 mg TID 群 (N=58)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	1328.95 (709.98)	1419.59 (767.96)	1449.27 (898.72)
中央値 (最小値～最大値)	1194.61 (413.2～3960.2)	1222.21 (440.9～4326.4)	1318.25 (493.4～6009.6)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値 (標準偏差)	-373.60 (419.68)	-22.39 (534.06)	-281.64 (568.71)
中央値 (最小値～最大値)	-309.39 (-2137.1～1147.6)	-52.88 (-1515.1～2315.5)	-269.70 (-1801.0～2133.9)
変化量の群間比較 用量調節群-プラセボ群			
最小二乗平均値の差	-376.81		
[95%信頼区間] ^b	[-468.90～-284.72]		

a: ベースライン後の最終測定値

b: ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び PAH 治療薬の併用の有無を主効果とした共分散分析

安全性について、TEAE の発現割合は、用量調節群 89.4% (227/254 例)、プラセボ群 85.7% (108/126 例)、1.5 mg TID 群 92.1% (58/63 例) であり、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE は表 5 のとおりであった。

表 5：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	用量調節群 (N=254)	プラセボ群 (N=126)	1.5 mg TID 群 (N=63)
頭痛	27.2 (69)	19.8 (25)	31.7 (20)
消化不良	18.9 (48)	7.9 (10)	12.7 (8)
末梢性浮腫	17.3 (44)	11.1 (14)	22.2 (14)
悪心	15.7 (40)	12.7 (16)	15.9 (10)
浮動性めまい	15.7 (40)	11.9 (15)	23.8 (15)
下痢	13.8 (35)	10.3 (13)	9.5 (6)
鼻咽頭炎	10.2 (26)	11.1 (14)	9.5 (6)
嘔吐	10.2 (26)	8.7 (11)	11.1 (7)
低血圧	9.8 (25)	2.4 (3)	3.2 (2)
貧血	8.3 (21)	2.4 (3)	1.6 (1)
動悸	7.9 (20)	4.8 (6)	7.9 (5)
胸痛	7.1 (18)	8.7 (11)	6.3 (4)
呼吸困難	6.3 (16)	11.1 (14)	6.3 (4)
胃食道逆流性疾患	5.5 (14)	3.2 (4)	6.3 (4)
咳漱	4.7 (12)	10.3 (13)	4.8 (3)
鼻閉	4.3 (11)	2.4 (3)	6.3 (4)
頻脈	3.5 (9)	5.6 (7)	0 (0)
発熱	3.1 (8)	3.2 (4)	9.5 (6)
疲労	2.8 (7)	6.3 (8)	0 (0)
胸部不快感	2.4 (6)	8.7 (11)	6.3 (4)
潮紅	2.0 (5)	5.6 (7)	3.2 (2)
胃炎	1.6 (4)	0 (0)	6.3 (4)

% (例数)

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、用量調節群 63.8% (162/254 例)、プラセボ群 52.4% (66/126 例)、1.5 mg TID 群 61.9% (39/63 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、頭痛 [用量調節群 20.1% (51 例)、プラセボ群 15.1% (19 例)、1.5 mg TID 群 23.8% (15 例)、以下同順]、消化不良 [16.5% (42 例)、7.1% (9 例)、11.1% (7 例)]、浮動性めまい [10.2% (26 例)、9.5% (12 例)、17.5% (11 例)]、低血圧 [8.7% (22 例)、1.6% (2 例)、3.2% (2 例)]、悪心 [8.3% (21 例)、6.3% (8 例)、9.5% (6 例)]、動悸 [5.1% (13 例)、2.4% (3 例)、3.2% (2 例)]、下痢 [3.9% (10 例)、6.3% (8 例)、3.2% (2 例)]、潮紅 [2.0% (5 例)、5.6% (7 例)、1.6% (1 例)]、末梢性浮腫 [3.9% (10 例)、3.2% (4 例)、7.9% (5 例)]、嘔吐 [3.1% (8 例)、1.6% (2 例)、6.3% (4 例)] であった。

死亡は、用量調節群 254 例で 0.8% (2 例：敗血症 1 例、喀血 1 例)、プラセボ群 126 例で 2.4% (3 例：肺動脈性肺高血圧症 1 例、不安 1 例、呼吸不全・循環虚脱 1 例)、1.5 mg TID 群 63 例で 1.6% (1 例：右室不全・肺動脈性肺高血圧症 1 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な TEAE の発現割合は、用量調節群 11.4% (29/254 例)、プラセボ群 18.3% (23/126 例)、1.5 mg TID 群 17.5% (11/63 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は、失神 [1.2% (3 例)、4.0% (5 例)、0% (0 例)]、右室不全 [0.8% (2 例)、0.8% (1 例)、4.8% (3 例)]、胸痛 [0.8% (2 例)、0.8% (1 例)、0% (0 例)]、肺炎 [0.8% (2 例)、0% (0 例)、1.6% (1 例)]、肺動脈性肺高血圧症 [0.4% (1 例)、1.6% (2 例)、1.6% (1

例)]、急性腎不全、喀血 [いずれも 0.8% (2 例)、0% (0 例)、0% (0 例)] であった。このうち失神 (3 例、1 例、0 例)、肺動脈性肺高血圧症 (0 例、1 例、0 例)、急性腎不全 (1 例、0 例、0 例) は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復/消失であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、用量調節群 3.1% (8/254 例)、プラセボ群 7.1% (9/126 例)、1.5 mg TID 群 1.6% (1/63 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った TEAE はなかった。

2) 日本人集団の成績

本試験が実施された国内 15 施設において、日本人症例 27 例 (用量調節群 16 例、プラセボ群 8 例、1.5 mg TID 群 3 例、以下同順) が無作為化され、26 例 (16 例、7 例、3 例) に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。無作為化された症例のうち中止例は 4 例 (1 例、2 例、1 例) であり、中止理由は、有効性欠如 1 例 (0 例、1 例、0 例)、服薬不遵守 1 例 (1 例、0 例、0 例)、治験実施計画書逸脱 1 例 (0 例、1 例、0 例)、同意撤回 1 例 (0 例、0 例、1 例) であった。ベースライン時の PAH 治療薬による治療状況は未治療 8 例 (5 例、3 例、0 例)、既治療 18 例 (11 例、4 例、3 例) であり、ERA を併用していた患者は 13 例 (7 例、3 例、3 例)、PGI₂ 誘導体を併用していた患者は 7 例 (5 例、2 例、0 例) であった。

WHO 機能分類の内訳は、クラス I が 19.2% [5 例 (2 例、1 例、2 例)]、クラス II が 50.0% [13 例 (9 例、4 例、0 例)]、クラス III が 30.8% [8 例 (5 例、2 例、1 例)] であり、PAH の基礎疾患は、特発性/家族性 PAH が 46.2% [12 例 (7 例、4 例、1 例)]、結合組織疾患に伴う PAH が 46.2% [12 例 (8 例、2 例、2 例)]、その他の疾患に伴う PAH が 7.7% [2 例 (1 例、1 例、0 例)] であった。

12 週時における本剤の 1 日投与量別の被験者の割合は、用量調節群で 1.5 mg/日 13.3% (2/15 例)、4.5 mg/日 13.3% (2/15 例)、6.0 mg/日 13.3% (2/15 例)、7.5 mg/日 60.0% (9/15 例) であり、1.5 mg TID 群 4.5 mg/日 100% (2/2 例) であった。

有効性について、日本人集団における 6MWD、PVR 及び PVRI のベースラインから 12 週時までの変化量は表 6、表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 6 : 6MWD (m) のベースラインから 12 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	345.8 (64.2)	346.0 (69.1)	390.7 (85.6)
中央値 (最小値~最大値)	346.5 (217~446)	370.0 (214~402)	435.0 (292~445)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値 (標準偏差)	21.4 (35.7)	40.1 (49.4)	0.3 (4.6)
中央値 (最小値~最大値)	23.0 (-71~78)	32.0 (-30~106)	3.0 (-5~3)

a: 治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

表 7 : PVR (dyn·sec·cm⁻⁵) のベースラインから 12 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	618.93 (177.69)	874.34 (437.58)	692.34 (248.67)
中央値 (最小値～最大値)	588.81 (401.5～975.6)	936.76 (337.3～1589.2)	666.67 (457.5～952.9)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値 (標準偏差)	-160.55 (161.74)	-73.94 (163.13)	-134.13 (119.42)
中央値 (最小値～最大値)	-163.26 (-451.5～101.4)	-125.35 (-315.3～166.7)	-82.49 (-270.7～-49.2)

a : ベースライン後の最終測定値

表 8 : PVRI (dyn·sec·cm⁻⁵·m²) のベースラインから 12 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	930.65 (266.25)	1372.29 (754.60)	1040.71 (396.78)
中央値 (最小値～最大値)	897.62 (563.0～1459.1)	1629.26 (557.5～2631.6)	965.09 (687.2～1469.9)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値 (標準偏差)	-245.00 (242.33)	-138.68 (249.98)	-207.14 (198.36)
中央値 (最小値～最大値)	-263.94 (-659.5～145.4)	-188.70 (-525.0～214.8)	-115.75 (-434.7～-71.0)

a : ベースライン後の最終測定値

安全性について、TEAE の発現割合は、用量調節群 87.5% (14/16 例)、プラセボ群 71.4% (5/7 例)、1.5 mg TID 群 100% (3/3 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は表 9 のとおりであった。

表 9 : いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE (日本人集団、安全性解析対象集団)

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
鼻咽頭炎	25.0 (4)	14.3 (1)	0 (0)
悪心	18.8 (3)	0 (0)	0 (0)
頭痛	12.5 (2)	14.3 (1)	66.7 (2)
動悸	12.5 (2)	14.3 (1)	0 (0)
貧血	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)
低血圧	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)
胸部不快感	0 (0)	14.3 (1)	66.7 (2)

% (例数)

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、用量調節群 56.3% (9/16 例)、プラセボ群 28.6% (2/7 例)、1.5 mg TID 群 100% (3/3 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、頭痛 (用量調節群 2 例、プラセボ群 1 例、1.5 mg TID 群 2 例、以下同順)、動悸 (2 例、1 例、0 例)、貧血 (2 例、0 例、0 例)、低血圧 (2 例、0 例、0 例)、胸部不快感 (0 例、1 例、2 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は、用量調節群で 2 例 (心拡大、浮動性めまい)、プラセボ群で 1 例 (失神)、1.5 mg TID 群で 1 例 (胃炎) 認められた。このうち用量調節群の

浮動性めまいと 1.5 mg TID 群の胃炎は治験薬との因果関係がありと判断されたが、転帰は浮動性めまいが回復/消失、胃炎が軽快であった。

投与中止に至った TEAE は認められなかった。

(3) PAH 患者を対象とした国際共同長期継続試験（試験 12935、添付資料 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、実施期間 2009 年 3 月～継続中、データカットオフ：■■■年■月）

PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、試験 12934 の 12 週間投与を完了した患者を対象とした非盲検試験が日本を含む 27 カ国の 97 施設で実施された。

試験 12934 の終了時から 8 週間の用量調節期において、試験 12934 で割り付けられた投与群によって以下のように本剤の用量が決定された。用量調節期終了後、実施国において本剤が製造販売承認を受け、販売開始するまでが主治療期とされた。主治療期においては、試験 12934 の投与群によらず、被験者の血圧、予想される副作用及び PAH の進行等を考慮して、治験責任（分担）医師の判断で、1 回 0.5～2.5 mg TID の範囲で用量の調節が可能とされた。

- ・ 用量調節群：試験 12934 で投与されていた用量と同用量を継続して投与。増量はせず、減量のみ可能
- ・ プラセボ群：試験 12934 の用量調節期と同様の方法で用量を決定
- ・ 1.5 mg TID 群：試験 12934 終了時の用量が 1 回 1.5 mg TID であった場合、1 回 1.5 mg TID を開始用量として、試験 12934 の用量調節期と同様の方法で用量を決定。試験 12934 終了時の用量が 1 回 1.0 mg 又は 0.5 mg TID であった場合、増量はせず、減量のみ可能

主な選択基準は、試験 12934 において 12 週間の投与を完了した患者とされた。NO 供与体及び PDE-5 阻害薬は試験期間を通じて併用禁止とされた。ERA 及び PGI₂ 誘導体は、主治療期において、試験 12934 でこれらの薬剤を併用していなかった症例では併用可能とされ、試験 12934 の組入れ時から併用していた症例では、用量及び種類の変更等が可能とされた。

1) 試験全体の成績

試験 12934 を完了した 405 例（用量調節群 237 例、プラセボ群 111 例、1.5 mg TID 群 57 例、以下同順）のうち、396 例（231 例、109 例、56 例）が本試験へ移行し、移行した全例が中間評価の対象とされた。中止例は 72 例（43 例、21 例、8 例）であり、主な中止理由は有害事象 33 例（21 例、8 例、4 例）、死亡 19 例（10 例、6 例、3 例）であった。

本試験における本剤の投与期間（試験 12934 の試験期間を除く）は、662.7±319.3 日（平均値±標準偏差）であった。

有効性について、6MWD のベースライン（試験 12934 の治験薬投与期開始時）から本試験の 12 週時までの変化量は、用量調節群（218 例）52.3±60.7 m（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ-本剤群（103 例）51.9±66.7 m、1.5 mg TID-用量調節群（54 例）55.4±67.1 m であり、12 ヶ月までの変化量は、用量調節群（192 例）52.7±70.1 m、プラセボ-本剤群（85 例）45.7±75.9 m、1.5 mg TID-用量調節群（50 例）55.9±87.5 m であった。

安全性について、TEAE の発現割合は、用量調節群 96.1%（222/231 例）、プラセボ-本剤群 98.2%（107/109 例）、1.5 mg TID-用量調節群 98.2%（55/56 例）であり、いずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	用量調節群 (N=231)	プラセボ-本剤群 (N=109)	1.5 mg TID-用量調節群 (N=56)
鼻咽頭炎	23.8 (55)	24.8 (27)	23.2 (13)
浮動性めまい	22.9 (53)	25.7 (28)	21.4 (12)
咳漱	22.5 (52)	18.3 (20)	10.7 (6)
末梢性浮腫	21.6 (50)	22.9 (25)	25.0 (14)
悪心	17.7 (41)	17.4 (19)	10.7 (6)
頭痛	14.3 (33)	24.8 (27)	14.3 (8)
下痢	13.9 (32)	24.8 (27)	19.6 (11)
嘔吐	13.0 (30)	17.4 (19)	14.3 (8)
上気道感染	12.6 (29)	15.6 (17)	14.3 (8)
消化不良	12.6 (29)	9.2 (10)	14.3 (8)
呼吸困難	12.1 (28)	11.0 (12)	19.6 (11)
背部痛	12.1 (28)	7.3 (8)	3.6 (2)
胸痛	11.3 (26)	12.8 (14)	10.7 (6)
肺動脈性肺高血圧症	10.4 (24)	9.2 (10)	12.5 (7)
低血圧	10.4 (24)	6.4 (7)	10.7 (6)
貧血	10.0 (23)	11.9 (13)	8.9 (5)
鼻出血	9.5 (22)	11.0 (12)	17.9 (10)
気管支炎	8.7 (20)	11.9 (13)	12.5 (7)
疲労	7.4 (17)	11.0 (12)	7.1 (4)
低カリウム血症	7.4 (17)	9.2 (10)	14.3 (8)
胃腸炎	6.1 (14)	4.6 (5)	10.7 (6)
胃食道逆流性疾患	4.8 (11)	10.1 (11)	5.4 (3)
胸部不快感	4.3 (10)	5.5 (6)	10.7 (6)
尿路感染	3.9 (9)	9.2 (10)	10.7 (6)
インフルエンザ	3.9 (9)	3.7 (4)	10.7 (6)
肺炎	2.6 (6)	3.7 (4)	10.7 (6)

%（例数）

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、用量調節群 53.2%（123/231 例）、プラセボ-本剤群 60.6%（66/109 例）、1.5 mg TID-用量調節群 46.4%（26/56 例）であり、いずれかの群で 5% 以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、浮動性めまい [用量調節群 11.7%（27 例）、プラセボ-本剤群 9.2%（10 例）、1.5 mg TID-用量調節群 0%（0 例）、以下同順]、消化不良 [7.4%（17 例）、8.3%（9 例）、7.1%（4 例）]、頭痛 [6.1%（14 例）、15.6%（17 例）、1.8%（1 例）]、低血圧 [6.1%（14 例）、5.5%（6 例）、7.1%（4 例）]、末梢性浮腫 [3.9%（9 例）、5.5%（6 例）、5.4%（3 例）]、鼻出血 [2.6%（6 例）、2.8%（3 例）、5.4%（3 例）]、下痢 [1.7%（4 例）、7.3%（8 例）、1.8%（1 例）]、胃食道逆流性疾患 [1.7%（4 例）、5.5%（6 例）、3.6%（2 例）] であった。

死亡は、用量調節群 231 例で 6.1%（14 例）、プラセボ-本剤群 109 例で 6.4%（7 例）、1.5 mg TID-用量調節群 56 例で 5.4%（3 例）認められ、用量調節群の 2 例（肺出血・肺炎、肺動脈性肺高血圧症）は治験薬との因果関係が否定されなかった。肺出血・肺炎の症例は、試験 12935 での本剤投与開始 715 日目に急性肺出血が認められ入院した。入院後、酸素供給や Cyclocapron の吸入等が行われたが、717 日目に肺炎が認められ、718 日目に死亡した。肺動脈性肺高血圧症の症例は、試験 12935 での本剤投与開始 407 日目に PAH 悪化が認められ、他の PAH 治療薬による治療が行われたが、418 日目に死亡した。

重篤な TEAE の発現割合は、用量調節群 49.4% (114 例)、プラセボ-本剤群 55.0% (60 例)、1.5 mg TID-用量調節群 53.6% (30 例) であり、全体で 2%以上に認められた重篤な TEAE は、肺動脈性肺高血圧症 [用量調節群 8.2% (19 例)、プラセボ-本剤群 5.5% (6 例)、1.5 mg TID-用量調節群 12.5% (7 例)、以下同順]、右室不全 [6.9% (16 例)、4.6% (5 例)、7.1% (4 例)]、失神 [6.5% (15 例)、9.2% (10 例)、5.4% (3 例)]、心カテーテル [5.2% (12 例)、2.8% (3 例)、5.4% (3 例)]、肺高血圧症 [3.5% (8 例)、1.8% (2 例)、3.6% (2 例)]、貧血 [1.7% (4 例)、4.6% (5 例)、0% (0 例)] であった。このうち失神 (6 例、3 例、0 例)、肺動脈性肺高血圧症 (1 例、0 例、1 例) は治験薬との因果関係が否定されず、失神の転帰はいずれも回復/消失であったが、肺動脈性肺高血圧症の転帰は用量調節群で死亡、1.5 mg TID-用量調節群で未回復/未消失であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、用量調節群 10.8% (25/231 例)、プラセボ-本剤群 6.4% (7/109 例)、1.5 mg TID-用量調節群 7.1% (4/56 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った TEAE は、肺動脈性肺高血圧症 [1.7% (4 例)、0% (0 例)、3.6% (2 例)]、肺高血圧症 [1.3% (3 例)、0.9% (1 例)、0% (0 例)]、死亡、低酸素症 [いずれも 0.9% (2 例)、0% (0 例)、0% (0 例)] であった。

2) 日本人集団の成績

試験 12934 を完了した日本人患者 23 例 (用量調節群 15 例、プラセボ群 6 例、1.5 mg TID 群 2 例、以下同順) のうち、21 例 (14 例、5 例、2 例) が本試験へ移行し、移行した全例が中間評価の対象とされた。中止例は 7 例 (4 例、2 例、1 例) であり、中止理由は有害事象 3 例 (1 例、1 例、1 例)、死亡 1 例 (0 例、1 例、0 例)、有効性欠如、治験実施計画書逸脱、同意撤回各 1 例 (いずれも 1 例、0 例、0 例) であった。

本試験の日本人集団における本剤の投与期間 (試験 12934 の試験期間を除く) は、 629.8 ± 343.6 日 (平均値 \pm 標準偏差) であった。

有効性について、6MWD のベースライン (試験 12934 の治験薬投与期開始時) から本試験の 12 週時までの変化量は、用量調節群 (12 例) 44.3 ± 27.5 m (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、プラセボ-本剤群 (4 例) 120.5 ± 122.9 m、1.5 mg TID-用量調節群 (2 例) 32.5 ± 31.8 m であり、12 ヶ月までの変化量は、用量調節群 (13 例) 45.2 ± 39.0 m、プラセボ-本剤群 (3 例) 71.7 ± 60.9 m、1.5 mg TID-用量調節群 (2 例) 50.0 ± 49.5 m であった。

安全性について、TEAE 発現割合は、用量調節群 100% (14/14 例)、プラセボ-本剤群 100% (5/5 例)、1.5 mg TID-用量調節群 100% (2/2 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は表 11 のとおりであった。

表 11：いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE（日本人集団、安全性解析対象集団）

	用量調節群 (N=14)	プラセボ-本剤群 (N=5)	1.5 mg TID-用量調節群 (N=2)
鼻咽頭炎	64.3 (9)	60.0 (3)	50.0 (1)
浮動性めまい	28.6 (4)	0 (0)	0 (0)
下痢	21.4 (3)	40.0 (2)	50.0 (1)
不眠症	21.4 (3)	20.0 (1)	0 (0)
貧血	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)
鉄欠乏性貧血	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)
皮膚潰瘍	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)
右室不全	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
悪心	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
発熱	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
低酸素症	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
肺動脈性肺高血圧症	14.3 (2)	0 (0)	50.0 (1)
動悸	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
便秘	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
浮腫	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
心カテーテル	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
発疹	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	7.1 (1)	0 (0)	100 (2)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)
体重増加	0 (0)	0 (0)	100 (2)
全身性エリテマトーデス	0 (0)	0 (0)	100 (2)

% (例数)

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、用量調節群 42.9% (6/14 例)、プラセボ-本剤群 80.0% (4/5 例)、1.5 mg TID-用量調節群 100% (2/2 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた治験薬と関連のある TEAE は、浮動性めまい (用量調節群 4 例、プラセボ-本剤群 0 例、1.5 mg TID-用量調節群 0 例、以下同順)、動悸 (2 例、0 例、0 例) であった。

死亡はプラセボ-本剤群で 1 例 (心突然死) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は、用量調節群 78.6% (11/14 例)、プラセボ-本剤群 60.0% (3/5 例)、1.5 mg TID-用量調節群 50.0% (1/2 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた重篤な TEAE は心カテーテル (2 例、0 例、0 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った TEAE は用量調節群に 1 例 (低酸素症)、プラセボ-本剤群に 1 例 (心嚢液貯留)、1.5 mg TID-用量調節群に 1 例 (肺動脈性肺高血圧症) 認められた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、PAH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、国内外のガイドライン、治療アルゴリズム等を考慮した上で説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。2013 年 12 月に公表された第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの推奨治療アルゴリズム (Galie N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60–72, 2013) において、本剤は、経口薬である ERA 及び PDE-5 阻害薬と同様の位置付けで記載されており、初期治療において WHO 機能分類クラス II～III に対して推奨され (推奨度: Class I)、新たに PAH 治

療を行う場合の第一選択薬の一つと位置付けられている。WHO 機能分類クラスIVに対しては、エポプロステノールの静脈内投与が推奨されており（推奨度：Class I）、本剤は、他の ERA、PDE-5 阻害薬、エポプロステノール以外の PGI₂ 製剤と同様の位置付けで推奨されている（推奨度：Class II a）。また、併用療法では本剤又は PDE-5 阻害薬を他の 2 系統の PAH 治療薬（PGI₂ 誘導体及び ERA）と組み合わせることが推奨されている。

PAH は希少疾患であり、PAH 治療薬同士の有効性を直接比較した試験は存在しないこと、患者毎の PAH 治療薬の有効性を予測できるバイオマーカーも現時点では存在しないことから、ESC/ERS ガイドライン（2009 年）（Galie N et al. *Eur Heart J* 30(20): 2493-2537, 2009）、及び第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの推奨治療アルゴリズムでは、特定の薬剤をエビデンスに基づいた第一選択薬として推奨していない。CHEST ガイドライン（2014 年）（Taichman DB et al. *Chest* 146(2): 449-475, 2014）では、患者の WHO 機能分類、運動耐容能、心エコー、血液データ等を総合的に考慮し、PAH 治療の専門医療施設にて第一選択薬を決めることが望ましいとされており、各薬剤は有効性が評価された各々の臨床試験での患者背景と同一の背景を有する患者に対して推奨されている。したがって、実臨床では、各治療薬の有効性及び副作用プロファイル、承認効能・効果及び用法・用量、患者背景、患者の希望等を総合的に考慮した上で、第一選択薬が決定されるものとする。以上より、本剤は、既存の PAH 治療薬と同様、新たに PAH 治療を行う場合の第一選択薬となり得る薬剤と考える。加えて、本剤は、異なる作用機序の PAH 治療薬との新たな組み合わせによる併用療法に用いることも可能と考える。

機構は、以下のように考える。海外の最新治療ガイドラインである第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの推奨治療アルゴリズムにおいて、本剤は PAH 治療の選択肢の一つであると明確に位置付けられている。本邦におけるガイドラインは、従来これら最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていることを考慮すると、本邦の PAH 治療における本剤の位置付けも、海外のガイドラインと同様になると考えられる。したがって、本剤が本邦の医療現場に提供された場合、本剤は ERA 及び PDE-5 阻害薬と同様に PAH 治療の第一選択薬の一つ、又は併用療法で用いることが可能な薬剤として、新たな PAH 治療の選択肢となるものとする。

(2) 各地域間の内因性・外因性民族的要因の異同について

機構は、試験 12934 に参加した各地域間の内因性・外因性民族的要因の異同について、PAH の治療に関する医療環境の異同を含めて説明し、試験 12934 を国際共同試験として実施したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 内因性民族的要因

PAH の罹患率についてのデータは各国調査に基づくものに限られ、欧州でのレジストリーでは 100 万人あたり 15 人程度であるとされている（Humbert M et al. *Am J Respir Crit Care Med* 173(9): 1023-1030, 2006、Tueller C et al. *Swiss Med Wkly* 138(25-26): 379-384, 2008）。国内では特発性/家族性 PAH は特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されているが、2011 年度における同事業の特発性/家族性 PAH 受給者証公布件数は 1969 例であり（厚生労働省大臣官房統計情報部、平成 23 年度保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例））、国内外の罹患率に大きな

差はないものとする。また、国外の報告では、男女比は1:1.7と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能な若い女性に好発することも特徴であるとされているが (Rich S et al. *Ann Intern Med* 107: 216-223, 1987)、国内の臨床調査個人票の解析においても、特発性/家族性肺高血圧症の平均年齢は46.0歳、男女比は1:2.09であり、国内外で明らかな差は認められなかった(肺高血圧症診療マニュアル—根治を目指す最新の治療指針)。試験12934に参加した各地域間のベースライン特性(性別、年齢、基礎疾患、WHO機能分類等)を比較したところ、日本人集団では、用量調節群でのPVRのベースライン値がやや低い傾向を示したものの、その他の地域の被験者集団の分布の範囲内であり、大きく異なる傾向はみられなかった。中国、北米、南米等一部の地域において、年齢、基礎疾患、WHO機能分類、PVR及びPVRIのベースライン値に違いが認められたが、各地域の例数が限られている(表1)ことから、ベースライン特性の違いは偶発的に生じたものと考えられ、日本人集団を含め、各地域間で内因性民族的要因は概ね類似していたと考える。

2) 外因性民族的要因

PAHの治療に関しては、国内では肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)、国際的なガイドラインとして、欧州ではESC/ERSガイドライン(2009年)、米国ではACCF/AHA 2009 expert consensus (McLaughlin VV et al. *Circulation* 119: 2250-2294, 2009)及びCHESTガイドライン(2014年)が、さらに第5回WHO肺高血圧症ワールドシンポジウムの治療アルゴリズムが主に参考にされている。PAHの患者数は少なく、国内におけるエビデンスは限られているため、肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)では、基本的には最新の欧州、米国のガイドラインに準拠している。また、欧米以外の試験12934の参加地域においても、日本と同様に、基本的には欧米のガイドライン及び第5回WHO肺高血圧症ワールドシンポジウムの治療アルゴリズムを参考として治療されていると考えられる。

試験12934の治療薬投与開始時点での内科的治療(PAH治療薬、経口抗凝固薬、酸素吸入療法、強心薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬)を受けていた被験者の割合を検討したところ、PAH治療薬については、南米、中国において未治療の被験者の割合が高く、一方で欧州、北米、アジア/太平洋では、ERA及びPGI₂誘導体の併用割合がやや高い傾向にあった。それ以外の治療薬について、経口抗凝固薬は、各地域とも約50%程度で明らかな差は認められず、酸素吸入療法は、いずれの地域も10~30%程度であった。また、強心薬(ジゴキシン)については、中国での併用率がやや高い傾向にあったが、利尿薬、カルシウム拮抗薬は一定の傾向は認められなかった。なお、日本人集団では、PGI₂誘導体と酸素吸入療法の併用率がやや高かったものの、他の各地域と比較して明らかに異なる傾向はみられなかった。

中国及び南米においてPAH治療薬の併用割合が低い点で、やや違いがみられたが、試験12934において、PAH治療薬(エンドセリン受容体拮抗薬、及びPGI₂誘導体)の併用の有無によらず本剤の有効性は一貫して示されており、安全性についても、併用の有無による明らかな差は示唆されなかった(「(4)2)併用薬の影響」の項参照)。したがって、PAH治療薬の併用割合の地域間差が本剤の有効性又は安全性評価に与える影響は小さく、中国及び南米とその他の地域における有効性及び安全性を一纏めに評価することは可能と考える。以上より、各参加地域間で本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる明らかな差異はなく、試験12934を国際共同試験として実施し評価したことは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因の検討において、試験 12934 の被験者ではベースライン特性に地域間差が認められたが、それぞれの地域で組み入れられた被験者数及びそのベースライン特性の分布を考慮すると、全体集団のベースライン特性と比較して顕著に異なるようなベースライン特性を示す地域はなかったこと、また、PAH の病態に民族差はないと考えられることから、ベースライン特性の地域間差が本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断する。外因性民族的要因に関しては、国内外ともに同様のガイドラインに基づいた治療が行われていること、ERA 及び PGI₂ 誘導体の併用割合に地域差がみられたが治験薬投与開始前の少なくとも 90 日間、種類及び 1 日量に変更のないよう規定されており、本剤の有効性評価に影響を与える可能性は低いと考えられることから、PAH の治療において本剤の有効性及び安全性の評価に影響を与えるような外因性民族的要因の差異はないと判断する。さらに、本剤の薬物動態の国内外差については本剤の CTEPH に係る適応での承認時に評価済みであり、薬物動態の観点からも日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することに、明確な問題点はないと考えられたことから、国際共同治験として本剤の有効性・安全性を評価することは可能であると判断する。

(3) 有効性について

試験 12934 では、有効性に関して、用量調節群とプラセボ群との比較検討が主解析として設定された。1.5 mg TID 群は探索的な用量群として設定しており、症例数も限られていたため、本剤の有効性は、用量調節群とプラセボ群の比較結果に基づき評価された。

機構は、以下のように考える。試験 12934 における主要評価項目である 6MWD のベースラインから 12 週時までの変化量の中央値（最小値～最大値）⁵⁾は、用量調節群 30.0 (-430～279) m、プラセボ群 8.5 (-400～204) m であり、プラセボ群に対する用量調節群の優越性が検証されたことから ($p < 0.0001$; PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定)、全体集団において本剤の有効性は示されたものと判断する。さらに、事後的に実施した解析ではあるが、客観的かつ重要な評価項目である PVRI について、12 週時までのベースラインからの変化量の中央値（最小値～最大値）は、用量調節群-309.39 (-2137.1～1147.6) dyn·sec·cm⁻⁵·m²、プラセボ群-52.88 (-1515.1～2315.5) dyn·sec·cm⁻⁵·m² であり、PVRI の改善度がプラセボ群と比較して用量調節群で大きかったことは、全体集団における本剤の有効性を支持するものと判断する。

(4) 安全性について

1) PAH 患者及び CTEPH 患者における本剤の安全性プロファイルの比較検討

本剤の安全性については、試験 12934 及び試験 11348 の併合解析結果に基づき、CTEPH に係る効能・効果の承認審査時に既に評価済みである。CTEPH 患者に対する本剤投与時の安全

⁵⁾ 試験 12934 では、主要評価項目である 6MWD の変化量及び副次的評価項目である PVR の変化量に関して、共分散分析による残差の分布の正規性に関する帰無仮説が棄却された ($p = 0.0001$; Shapiro-Wilk 検定) ため、事前の規定に基づきノンパラメトリック解析である層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱うこととされた。そのため、試験 12934 の 6MWD、PVR 及び PVRI に関する評価においては主に中央値に基づく評価を行うこととする。

性は許容可能であると判断されていることから、機構は、PAH 患者及び CTEPH 患者における本剤の安全性プロファイルの異同について説明した上で、PAH 患者において新たに注意喚起が必要となる事項がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験 12934 と試験 11348 における、試験 12934 のいずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE の発現状況を表 12 に示す。大部分の有害事象は、軽度又は中等度であった。

表 12：試験 12934 のいずれかの群で発現割合が 10%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	試験 12934			試験 11348	
	用量調節群 (N=254)	プラセボ群 (N=126)	1.5 mg TID 群 (N=63)	本剤群 (N=173)	プラセボ群 (N=88)
頭痛	27.2 (69)	19.8 (25)	31.7 (20)	24.9 (43)	13.6 (12)
消化不良	18.9 (48)	7.9 (10)	12.7 (8)	17.9 (31)	8.0 (7)
末梢性浮腫	17.3 (44)	11.1 (14)	22.2 (14)	15.6 (27)	20.5 (18)
悪心	15.7 (40)	12.7 (16)	15.9 (10)	11.0 (19)	8.0 (7)
浮動性めまい	15.7 (40)	11.9 (15)	23.8 (15)	22.5 (39)	12.5 (11)
下痢	13.8 (35)	10.3 (13)	9.5 (6)	9.8 (17)	4.5 (4)
鼻咽頭炎	10.2 (26)	11.1 (14)	9.5 (6)	15.0 (26)	9.1 (8)
嘔吐	10.2 (26)	8.7 (11)	11.1 (7)	9.8 (17)	3.4 (3)
呼吸困難	6.3 (16)	11.1 (14)	6.3 (4)	4.6 (8)	13.6 (12)
咳漱	4.7 (12)	10.3 (13)	4.8 (3)	5.2 (9)	18.2 (16)

% (例数)

高度の TEAE の発現割合は、試験 12934 で用量調節群 11.0% (28 例)、プラセボ群 15.1% (19 例)、1.5 mg TID 群 9.5% (6 例)、試験 11348 で本剤群 11.0% (19 例)、プラセボ群 11.4% (10 例)、重篤な TEAE の発現割合は、試験 12934 で用量調節群 11.4% (29 例)、プラセボ群 18.3% (23 例)、1.5 mg TID 群 17.5% (11 例)、試験 11348 で本剤群 19.7% (34 例)、プラセボ群 15.9% (14 例) であり、両試験における安全性プロファイルは概ね類似していた。

次に、試験 12935 と CTEPH 患者を対象とした長期継続投与試験 (試験 11349) における最新の成績 (データカットオフ：■■■年 ■月) に基づき、試験 12935 のいずれかの群で発現割合が 15%以上であった TEAE の発現状況を表 13 に示す。両試験において、有害事象の発現状況は概ね類似していた。

表 13：試験 12935 のいずれかの群で発現割合が 15%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	試験 12935			試験 11349	
	用量調節群 (N=231)	プラセボ-本剤 群 (N=109)	1.5 mg TID -用量調節群 (N=56)	本剤-本剤群 (N=155)	プラセボ-本剤群 (N=82)
鼻咽頭炎	30.3 (70)	26.6 (29)	33.9 (19)	29.7 (46)	25.6 (21)
浮動性めまい	25.1 (58)	26.6 (29)	25.0 (14)	21.3 (33)	23.2 (19)
咳嗽	25.1 (58)	21.1 (23)	12.5 (7)	14.8 (23)	17.1 (14)
末梢性浮腫	24.2 (56)	24.8 (27)	26.8 (15)	20.0 (31)	29.3 (24)
下痢	19.5 (45)	25.7 (28)	19.6 (11)	18.7 (29)	17.1 (14)
悪心	19.0 (44)	22.9 (25)	12.5 (7)	9.7 (15)	18.3 (15)
頭痛	18.2 (42)	28.4 (31)	16.1 (9)	8.4 (13)	13.4 (11)
嘔吐	15.2 (35)	21.1 (23)	16.1 (9)	9.0 (14)	7.3 (6)
上気道感染	14.7 (34)	19.3 (21)	16.1 (9)	13.5 (21)	14.6 (12)
呼吸困難	14.7 (34)	15.6 (17)	23.2 (13)	14.2 (22)	15.9 (13)
低血圧	13.9 (32)	9.2 (10)	16.1 (9)	7.1 (11)	8.5 (7)
鼻出血	11.7 (27)	12.8 (14)	21.4 (12)	8.4 (13)	11.0 (9)
尿路感染	4.3 (10)	9.2 (10)	16.1 (9)	8.4 (13)	8.5 (7)

% (例数)

TEAE の発現割合は試験 12935 で用量調節群 97.4% (225 例)、プラセボ-本剤群 99.1% (108 例)、1.5 mg TID-用量調節群 98.2% (55 例)、試験 11349 で本剤-本剤群 98.1% (152 例)、プラセボ-本剤群 98.8% (81 例) であり、両試験で有害事象の発現状況は類似していた。試験 12935 全体で 10%以上にみられた TEAE のうち、試験 11349 全体における発現割合が 10%未満だった事象は貧血、嘔吐、胸痛、気道感染、低カリウム血症、四肢痛、鼻出血、肺動脈性肺高血圧症、低血圧であり、肺動脈性肺高血圧症を除きいずれも試験 11349 においても比較的高い頻度で認められている。なお、肺動脈性肺高血圧症は、試験 12935 で高い発現割合を示したが、試験 11349 では認められておらず、試験 12935 で認められた肺動脈性肺高血圧症は原疾患の悪化に起因するものと考えられる。

治験薬投与中止に至った TEAE について、試験 12935 における発現割合 [用量調節群 13.9% (32 例)、プラセボ-本剤群 7.3% (8 例)、1.5 mg TID-用量調節群 8.9% (5 例)] は、試験 11349 における発現割合 [本剤-本剤群 5.2% (8 例)、プラセボ-本剤群 7.3% (6 例)] と比較して高いが、原疾患に起因するもの以外に、発現割合が高く新たな注意喚起を要するような有害事象は認められていない。

高度の TEAE の発現割合は試験 12935 で用量調節群 41.6% (96 例)、プラセボ-本剤群 43.1% (47 例)、1.5 mg TID-用量調節群 41.1% (23 例)、試験 11349 で本剤-本剤群 38.1% (59 例)、プラセボ-本剤群 37.8% (31 例)、重篤な TEAE の発現割合は試験 12935 で用量調節群 59.7% (138 例)、プラセボ-本剤群 60.6% (66 例)、1.5 mg TID-用量調節群 60.7% (34 例)、試験 11349 で本剤-本剤群 52.9% (82 例)、プラセボ-本剤群 57.3% (47 例) であり、高度の TEAE 及び重篤な TEAE のプロファイルは両試験で概ね類似していた。

以上、PAH 患者及び CTEPH 患者における本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められず、PAH 患者において新たに注意喚起が必要な事項はないと考える。また、国内の製造販売後調査並びに海外の市販後情報を踏まえても、新たな安全性上の懸念は生じていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、国内外の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、CTEPH 患者と PAH 患者で有害事象の種類を含めた本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、PAH 患者における安全性プロファイルは CTEPH 患者と同様と考えられることから、現時点において PAH 患者において新たに注意喚起を必要とする安全性の懸念はないと判断する。

2) 併用薬の影響

機構は、PAH 患者において本剤との併用が想定される薬剤との併用時の安全性について、説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。試験 12934 における、PAH 治療薬 (ERA、PGI₂ 誘導体) との併用の状況毎の TEAE は表 14 のとおりであった。

表 14 : PAH 治療薬の併用状況毎の TEAE (ITT)

		用量調節群	プラセボ群	1.5 mg TID 群
本剤 単剤	例数	123	64	31
	TEAE	87.0 (107)	85.9 (55)	87.1 (27)
	高度の TEAE	8.9 (11)	10.9 (7)	9.7 (3)
	重篤な TEAE	8.1 (10)	10.9 (7)	12.9 (4)
	治験薬の投与中止に至った TEAE	4.1 (5)	9.4 (6)	0 (0)
ERA 併用	例数	113	52	27
	TEAE	91.2 (103)	84.6 (44)	96.3 (26)
	高度の TEAE	14.2 (16)	15.4 (8)	7.4 (2)
	重篤な TEAE	14.2 (16)	21.2 (11)	22.2 (6)
	治験薬の投与中止に至った TEAE	2.7 (3)	3.8 (2)	0 (0)
PGI ₂ 誘導体 併用	例数	22	12	5
	TEAE	86.4 (19)	83.3 (10)	100 (5)
	高度の TEAE	4.5 (1)	33.3 (4)	20.0 (1)
	重篤な TEAE	13.6 (3)	41.7 (5)	20.0 (1)
	治験薬の投与中止に至った TEAE	0 (0)	8.3 (1)	20.0 (1)

% (例数)

試験 12934 における PAH 治療薬別の TEAE の発現状況を解析したところ、本剤単剤投与を受けている患者、ERA 併用患者又は PGI₂ 誘導体併用患者のいずれかの集団でプラセボ群より用量調節群において 5%以上高く、かつ用量調節群において本剤単剤投与時より ERA 併用又は PGI₂ 誘導体併用時に 10%以上高かった TEAE は、頭痛 [本剤単剤投与を受けている患者で、用量調節群 22.0% (27 例)、プラセボ群 10.9% (7 例)、1.5 mg TID 群 29.0% (9 例) (以下同順)、ERA 併用患者で、33.6% (38 例)、30.8% (16 例)、33.3% (9 例)、PGI₂ 誘導体併用患者で、22.7% (5 例)、16.7% (2 例)、40.0% (2 例)]、呼吸困難 [本剤単剤投与を受けている患者で、0.8% (1 例)、15.6% (10 例)、0% (0 例)、ERA 併用患者で、11.5% (13 例)、7.7% (4 例)、14.8% (4 例)、PGI₂ 誘導体併用患者で、9.1% (2 例)、0% (0 例)、0% (0 例)]、貧血 [本剤単剤投与を受けている患者で、5.7% (7 例)、0% (0 例)、3.2% (1 例)、ERA 併用患者で、9.7% (11 例)、5.8% (3 例)、0% (0 例)、PGI₂ 誘導体併用患者で、18.2% (4 例)、0% (0 例)、0% (0 例)]、肝機能異常 [本剤単剤投与を受けている患者で、0.8%

(1例)、1.6% (1例)、0% (0例)、ERA併用患者で、0.9% (1例)、0% (0例)、0% (0例)、 PGL_2 誘導体併用患者で、13.6% (3例)、0% (0例)、0% (0例)]であった。また、上述のいずれかの集団でプラセボ群より用量調節群において5%以上高く、かつ用量調節群において本剤単剤投与時よりERA併用又は PGL_2 誘導体併用時に5%以上高かった治験薬と関連のあるTEAEは、頭痛 [本剤単剤投与を受けている患者で、16.3% (20例)、9.4% (6例)、16.1% (5例)、ERA併用患者で、24.8% (28例)、21.2% (11例)、29.6% (8例)、 PGL_2 誘導体併用患者で、18.2% (4例)、16.7% (2例)、40.0% (2例)]であった。

ERA併用例では、用量調節群で頭痛の発現割合が本剤単剤投与時より高かったが、プラセボ群においてもERA併用により本剤単剤投与に比べ頭痛の発現割合が高い傾向にあり、本剤投与とERAの併用によって相乗的に安全性の懸念が増加するものではないと考える。

PGL_2 誘導体併用例では、用量調節群で貧血及び肝機能異常がそれぞれ4例 (18.2%) 及び3例 (13.6%) に認められた。認められた貧血は、いずれも非重篤で、高度なものはなく、1例を除き治験薬との因果関係は否定された。肝機能異常についても、いずれも非重篤かつ軽度で、1例を除き治験薬との因果関係は否定された。また、ERA又は PGL_2 誘導体の併用例において、呼吸困難が本剤単剤投与時より高い頻度で認められたが、ERA又は PGL_2 誘導体を併用した用量調節群で発現した呼吸困難は、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係が否定された高度の呼吸困難が認められたERA併用例の1例を除き、軽度又は中等度であった。

なお、本剤とPDE-5阻害薬の併用は、血圧低下に対する相加的作用に基づき併用禁忌と設定している。本剤とPDE-5阻害薬の選択において、本剤とPDE-5阻害薬との有効性を直接比較した試験は存在しないことから、現在のPAH治療薬の選択方針に沿い、作用機序を含む複数の要素を考慮した上で実臨床で決定されるものとする。

機構は、以下のように考える。PAH治療に関しては、重症例に対して PGL_2 誘導体、ERA、PDE-5阻害薬等作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されていること、症例数は限られるが、本剤とPAH治療薬 (ERA及び PGL_2 誘導体) 併用時に安全性上特段の懸念は示唆されていないことを踏まえると、現行の添付文書 (案) の注意喚起を遵守することにより、現時点においてこれらの治療薬と本剤を併用することに大きな問題はないと考える。ただし、シルデナフィルによる治療を受けているPAH患者を対象とした第II相試験 (試験15096) において長期併用投与時に低血圧による中止例が多くみられ、本剤とシルデナフィルの併用療法によるリスクを上回るベネフィットは示されなかったことから、PDE-5阻害薬については引き続き「併用禁忌」とすることが妥当であると判断する。また、本剤との併用が想定される薬剤の併用時の安全性及び有効性については、製造販売後に関連情報の収集と提供に努めるべきである。

(5) 試験12934における全体集団と日本人集団の成績の一貫性について

1) 有効性

機構は、試験12934では、日本人集団においては用量調節群とプラセボ群における6MWDのベースラインからの変化量に明確な差が認められず、全体集団と異なる傾向が認められていたことから、このような結果が得られた理由を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。主要評価項目である 6MWD のベースラインからの変化量について、日本人集団と全体集団で用量調節群とプラセボ群との群間差に違いが認められた要因は、プラセボ群の 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、中央値、以下同様）が日本人集団（40.1±49.4、32.0 m）で、全体集団（-5.6±85.5、8.5 m）よりも大きかったためと考える。日本人集団のプラセボ群では、6MWD の変化量のばらつきが大きく、12 週時においてベースラインと比較して 100 m を超える顕著な改善を示した被験者は、日本人集団のプラセボ群では全 7 例中 2 例であり、全体集団のプラセボ群（126 例中 9 例）と比較してその割合が高かったことが、日本人集団と全体集団とでプラセボ群の成績が異なる傾向を示した要因であると考えられる。なお、上記の 2 例を除いた日本人部分集団のプラセボ群（5 例）における 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、14.0±26.0、21.0 m であった。

100 m を超える顕著な 6MWD の改善が認められたプラセボ群の日本人集団の 2 例のうちの 1 例は、PVR 及び PVRI のベースラインからの変化は悪化の傾向を示していた。当該症例は、結合組織疾患を原疾患とし、関節痛を有していたが、試験中に原疾患の悪化に対してステロイド（プレドニゾロン）の増量が、関節痛に対して外用療法が行われていたことから、6MWD の改善は併用薬や併用療法等の影響を受けた可能性が考えられる。もう一方の症例では、6MWD の改善に加えて PVRI も改善の傾向にあった。当該症例で 100 m を超える著明な 6MWD の改善を認めた要因の推測は困難であるが、結合組織疾患を原疾患とし、関節リウマチを合併しており、試験中に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の内服及び外用療法を継続的に受けていたことを考慮すると、これらが 6MWD に影響を及ぼした可能性が考えられる。

さらに、日本人集団のプラセボ群には、臨床的悪化により治験薬が中止されたにもかかわらず、測定値としては 6MWD の軽度の悪化に留まった被験者が 1 例いたが、これは、臨床的悪化の治療のために PGI₂ 誘導体（ベラプロスト）が投与され、6MWD の評価は症状改善後に実施されたことが影響を及ぼした可能性があると考えられる。

また、日本人集団のプラセボ群の 12 週時における PVRI のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、中央値、以下同様）は、ITT 集団で -138.68±249.98、-188.70 dyn·sec·cm⁻⁵·m² であり、全体集団での変化量（-22.39±534.06、-52.88 dyn·sec·cm⁻⁵·m²）と比べて大きかった。その要因として、6MWD と同様に PVRI についても上述のような併用薬等の影響が生じた可能性がある。なお、試験の途中で新たな PAH 治療薬の投与が開始された被験者を除外した Per Protocol Set（PPS）集団でのプラセボ群における PVRI のベースラインからの変化量は、日本人集団で -74.29±200.39、-137.88 dyn·sec·cm⁻⁵·m²、全体集団で 1.51±527.21、-31.13 dyn·sec·cm⁻⁵·m² であり、日本人集団と全体集団での治療効果の差は、ITT 集団と比べて小さくなる傾向が認められた。

機構は、さらに、試験 12934 では日本人集団で用量調節群の 6MWD のベースラインからの変化量がプラセボ群よりも小さい結果となっているにもかかわらず、日本人 PAH 患者で本剤の有効性が期待できると考えた根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 12934 では日本人集団で用量調節群の 6MWD のベースラインからの変化量がプラセボ群よりも小さい結果となっているが、試験 12934 の日本人

集団の用量調節群の 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差、中央値、以下同様)は 21.4±35.7、23.0 m と、全体集団での変化量 (29.6±65.8、30.0 m) と大きく異なる値ではなかった。また、用量調節群の 12 週時における PVRI のベースラインからの変化量は、日本人集団で -245.00±242.33、-263.94 dyn·sec·cm⁻⁵·m² で、全体集団の変化量 (-373.60±419.68、-309.39 dyn·sec·cm⁻⁵·m²) と同程度であり、かつ両集団ともプラセボ群より大きな改善がみられていることから、本剤による治療効果は両集団で一貫していると考えられる。

さらに、他の副次評価項目について、12 週時における WHO 機能分類で改善を示した被験者の割合は日本人集団で用量調節群 18.8% (3/16 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) (以下同順)、全体集団で 20.9% (53/254 例)、14.4% (18/125 例)、臨床的悪化を示した割合は日本人集団で 0% (0/16 例)、14.3% (1/7 例)、全体集団で 1.2% (3/254 例)、6.3% (8/126 例) であり、日本人集団でも、全体集団と同様に本剤による改善効果が認められた。

以上より、日本人 PAH 患者においても本剤の有効性は期待できるものとする。

2) 安全性

申請者は、全体集団と日本人集団での安全性について、以下のように説明した。試験 12934 における日本人集団の TEAE の発現割合は、用量調節群で 87.5% (14/16 例)、プラセボ群で 71.4% (5/7 例)、1.5 mg TID 群で 100.0% (3/3 例) であった。日本人集団の TEAE の発現状況 (表 9) は全体集団 (表 5) と同様であり、本薬の血管拡張作用に基づく有害事象や、平滑筋弛緩による消化器症状が認められた。日本人集団の用量調節群で 2 例以上に発現した TEAE は、鼻咽頭炎 4 例 (25.0%)、悪心 3 例 (18.8%)、貧血、動悸、頭痛及び低血圧で各 2 例 (12.5%) であった。1.5 mg TID 群で 2 例以上に発現した TEAE は、胸部不快感及び頭痛の各 2 例 (66.7%) であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した TEAE は認められなかった。日本人集団の 1.5 mg TID 群は極めて少数であったため発現割合は高かったが、日本人集団の用量調節群でみられた有害事象の発現割合は、いずれも全体集団と同程度であった。

日本人集団の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、高度の TEAE は用量調節群の浮動性めまいの 1 例のみであった。なお、全体集団の用量調節群においても、浮動性めまいは 15.7% (40/254 例) に発現し、このうち、高度の浮動性めまいは 3 例であった。このことから、浮動性めまいについて、特に日本人集団で発現割合又は重症度が高くなることを示唆するものではないと考える。

日本人集団で死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は、用量調節群 2 例 (12.5%)、プラセボ群 1 例 (14.3%)、1.5 mg TID 群 1 例 (33.3%) に認められたが、日本人集団と全体集団で、発現割合に明らかな差異は認められなかった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、用量調節群の浮動性めまいの 1 例、1.5 mg TID 群の胃炎の 1 例であった。出血性 TEAE として、皮下出血が 1.5 mg TID 群で 1 例 (33.3%) 認められたが、非重篤で、軽度であった。本薬の薬理作用に関連する有害事象としては、日本人集団の用量調節群で低血圧が 2 例 (12.5%) 認められたが、全体集団の用量調節群での発現割合 (9.8%) と同程度であった。

日本人集団の臨床検査値の評価では、ヘモグロビン及びヘマトクリットについて、プラセボ群と比べて用量調節群及び 1.5 mg TID 群で低下する傾向が認められた。赤血球数、ヘマトク

リット、ヘモグロビン、リンパ球数、好中球数について、異常低値の発現割合は、プラセボ群に比べて用量調節群及び 1.5 mg TID 群で高かったが、全体集団と同様の傾向であった。

全体集団の用量調節群及び 1.5 mg TID 群では、プラセボ群と比較して収縮期血圧の低下傾向がみられたが（ベースラインから最終来院時までの平均変化量：用量調節群-9.70 mmHg、プラセボ群-3.40 mmHg、1.5 mg TID 群-4.19 mmHg、以下同順）、日本人集団でもプラセボ群と比較して本剤群で収縮期血圧の低下傾向が認められた（-15.69 mmHg、11.00 mmHg、-5.00 mmHg）。全体集団と同様、日本人集団の心電図又は血液ガス分析のパラメータに本剤投与による影響は認められなかった。

以上、日本人集団において全体集団と有害事象のプロファイルは類似しており、日本人集団で発現割合又は重症度が高くなる有害事象は認められなかった。その他の安全性評価項目についても、日本人集団と全体集団で同様の結果が得られた。よって、日本人集団においても本剤の忍容性は良好であり、安全性について全体集団と一貫した結果が得られたと考える。

機構は、以下のように考える。試験 12934 では日本人集団で用量調節群の 6MWD のベースラインからの変化量がプラセボ群よりも小さい結果となっていた。しかしながら、日本人集団の用量調節群でみられた 6MWD のベースラインからの変化量は全体集団での用量調節群の結果と大きく異なっていない。また、客観的な血行動態評価項目である PVRI について、用量調節群とプラセボ群の群間比較から日本人集団で本剤による改善傾向が認められており、日本人 PAH 患者に対する本剤の有効性を示唆する結果が得られている。これらの結果は、本剤の日本人 PAH 患者の有効性を支持すると考えられるため、当該試験の成績から日本人 PAH 患者の有効性は説明できるとした申請者の主張は理解できる。国際共同治験である試験 12934 に組み入れられた日本人 PAH 患者は少数であったことから、全体集団の結果と日本人集団の結果の比較、及び日本人集団の結果を詳細に評価することには限界がある。しかしながら、主要評価項目に関する上記のような申請者の説明に加え、副次評価項目も含めた有効性及び安全性について可能な限り比較し、日本人集団における個別の成績も加味した結果、全体集団の成績と日本人集団の成績に一貫性があると判断することに大きな問題はないと考えられた。したがって、本剤の有効性及び安全性について全体集団と同様に日本人集団でも得られると解釈して差し支えないと判断した。これらの考察の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 効能・効果について

1) 基礎疾患

機構は、試験 12934 における、①特発性/家族性 PAH、②結合組織疾患に伴う PAH、③その他の疾患に伴う PAH のそれぞれの基礎疾患毎の本剤の有効性及び安全性を説明した上で、本剤の効能・効果を基礎疾患によらず全ての PAH 患者とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 12934 における基礎疾患毎の 6MWD 及び PVRI の 12 週時のベースラインからの変化量を、表 15 に示す。

表 15 : 試験 12934 のベースライン基礎疾患別の 6MWD 及び PVRI の変化量 (ITT)

PAH の 基礎疾患		6MWD (m)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
		用量調節群	プラセボ群	用量調節群	プラセボ群
	例数	156	85	143	73
特発性/家族性 PAH	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	365.2 (66.5)	369.2 (74.2)	1429.98 (726.07)	1441.04 (672.33)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	34.9 (66.7)	-7.8 (83.2)	-401.61 (442.56)	-14.95 (476.78)
	中央値	35.0	7.0	-330.93	-23.86
	例数	71	25	65	20
結合組織疾患 に伴う PAH	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	348.1 (69.6)	360.8 (87.7)	1023.20 (477.02)	988.52 (518.65)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	18.2 (50.6)	-8.3 (109.5)	-293.20 (314.54)	-53.93 (390.35)
	中央値	14.0	6.0	-260.33	-122.33
	例数	27	16	24	14
その他の疾患 に伴う PAH	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	374.5 (66.5)	370.9 (56.4)	1555.10 (890.90)	1923.54 (1161.95)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	28.6 (90.6)	10.4 (51.5)	-424.47 (508.54)	-16.1 (917.64)
	中央値	38.0	11.5	-398.36	-96.27

a: 6MWD の測定値は、治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

PVRI の測定値は、ベースライン後の最終測定値

いずれの基礎疾患毎の分類についても、用量調節群における 6MWD 及び PVRI の 12 週時におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して改善の傾向がみられた。

また、試験 12934 における基礎疾患別の TEAE について、用量調節群における高度及び重篤な TEAE の発現割合は、いずれの基礎疾患についても、プラセボ群と比較して上回る傾向は認められなかった。死亡に至った TEAE は、用量調節群では特発性/家族性 PAH 及びその他の疾患に伴う PAH で各 1 例 (喀血及び敗血症)、プラセボ群では特発性/家族性 PAH で 2 例 (不安、呼吸不全・循環虚脱)、結合組織疾患に伴う PAH で 1 例 (肺動脈性肺高血圧症 1 例) 認められた。1.5 mg TID 群の TEAE の発現状況は用量調節群と類似しており、死亡に至った TEAE は、その他の疾患に伴う PAH で 1 例 (右室不全・肺動脈性肺高血圧症) 認められた。

試験 12934 における基礎疾患別の TEAE のうち用量調節群でプラセボ群より 5% 以上高かった TEAE は、表 16 のとおりであった。なお、いずれの基礎疾患についても、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE に関し、用量調節群と 1.5 mg TID 群で特に問題となる違いは認められなかった。

表 16：基礎疾患別の TEAE

(用量調節群でプラセボ群より 5%以上高かった TEAE：安全性解析対象集団)

		用量調節群	プラセボ群	1.5 mg TID 群
特発性/家族性 PAH	N (例数)	N=156	N=85	N=40
	下痢	14.1 (22)	7.1 (6)	10.0 (4)
	消化不良	20.5 (32)	9.4 (8)	17.5 (7)
	末梢性浮腫	17.9 (28)	10.6 (9)	20.0 (8)
	浮動性めまい	17.9 (28)	11.8 (10)	17.5 (7)
	頭痛	26.9 (42)	15.3 (13)	30.0 (12)
結合組織疾患に伴う PAH	N (例数)	N=71	N=25	N=15
	便秘	7.0 (5)	0 (0)	13.3 (2)
	消化不良	14.1 (10)	8.0 (2)	6.7 (1)
	悪心	25.4 (18)	8.0 (2)	20.0 (3)
	胸痛	7.0 (5)	0 (0)	20.0 (3)
	関節痛	7.0 (5)	0 (0)	0 (0)
	不眠症	7.0 (5)	0 (0)	0 (0)
	低血圧	12.7 (9)	4.0 (1)	0 (0)
その他の疾患に伴う PAH	N (例数)	N=27	N=16	N=8
	貧血	11.1 (3)	0 (0)	12.5 (1)
	腹痛	11.1 (3)	0 (0)	0 (0)
	消化不良	22.2 (6)	0 (0)	0 (0)
	末梢性浮腫	18.5 (5)	6.3 (1)	12.5 (1)
	気管支炎	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)
	鼻咽頭炎	14.8 (4)	6.3 (1)	0 (0)
	頭痛	25.9 (7)	18.8 (3)	25.0 (2)
	鼻出血	11.1 (3)	0 (0)	0 (0)
	低血圧	18.5 (5)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上より、6MWD 及び PVRI について、基礎疾患によらず一貫して本剤の有効性を示唆する結果が得られ、安全性に関しても、基礎疾患により特に問題となる違いは認められなかった。プラセボ群に比べて用量調節群で発現割合が高かった TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE も、基礎疾患によらず消化不良、末梢性浮腫、頭痛、低血圧といった主に本薬の薬理作用によるものであった。これらのことから、本剤の投与対象を基礎疾患によらず、すべての PAH 患者とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムで示されたニース分類 (Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 62(25): D34-41, 2013) においては、第 1 群の PAH の基礎疾患は上記の 3 疾患よりも多岐にわたっており、相談者の提示した部分集団解析結果から、全ての基礎疾患による PAH に対する本剤の有効性及び安全性が示されたとは言い難い。しかしながら、PAH が希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外を原因とする PAH 患者の数はさらに少ないため、これらの患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解できる。試験 12934 における基礎疾患毎の有効性及び安全性の成績より、特発性/家族性 PAH、結合組織疾患に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH に対する本剤の有効性及び安全性は基礎疾患によらず同様であることが示唆されること、並びに最新の第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの推奨治療アルゴリズムをはじめとする国内外のガイドラインにおいても、第 1 群

の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることを考慮すると、基礎疾患によらず同様の治療効果は期待できると考えられる。以上より、臨床試験への組入れが極めて困難な疾患による PAH も本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であると判断するが、その是非については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) WHO 機能分類

機構は、試験 12934 における、WHO 機能分類のクラス毎の本剤の有効性及び安全性を説明した上で、本剤の投与対象を WHO 機能分類のクラスによらず全ての PAH 患者とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、試験 12934 における、ベースライン WHO 機能分類のクラス別の 6MWD 及び PVRI のベースラインからの変化量を表 17 に示す。

表 17：試験 12934 のベースライン WHO 機能分類のクラス別の 6MWD 及び PVRI の変化量 (ITT)

WHO 機能分類		6MWD (m)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
		用量調節群	プラセボ群	用量調節群	プラセボ群
	例数	5	4	5	4
クラス I	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	366.4 (53.7)	397.8 (21.5)	1071.27 (393.00)	2028.3 (772.79)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	42.6 (25.7)	-10.0 (59.5)	-337.07 (199.96)	-187.34 (386.83)
	中央値	50.0	-3.0	-316.34	-199.52
	例数	108	60	100	54
クラス II	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	391.9 (51.1)	393.4 (61.0)	1341.40 (704.25)	1307.88 (715.90)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	29.4 (68.5)	19.4 (63.1)	-379.64 (425.09)	-31.49 (413.70)
	中央値	30.0	15.5	-319.01	-40.83
	例数	140	58	127	46
クラス III	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	338.4 (70.2)	346.6 (77.6)	1329.30 (725.80)	1510.30 (816.21)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	30.5 (63.6)	-27.2 (97.6)	-370.28 (423.75)	42.97 (634.35)
	中央値	29.5	-3.0	-297.71	-27.70
	例数	1	3	0	2
クラス IV	ベースライン				
	平均値 (標準偏差)	268.0 (—)	226.3 (38.8)	—	1474.27 (756.13)
	12 週時 ^a までの変化量				
	平均値 (標準偏差)	-136.0 (—)	-88.7 (139.4)	—	-874.08 (906.58)
	中央値	-136.0	-51.0	—	-874.08

a: 6MWD の測定値は、治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

PVRI の測定値は、ベースライン後の最終測定値

6MWD に関して、クラス I～III の被験者では、用量調節群でプラセボ群と比較し改善の傾向がみられた。クラス I 及び IV の被験者は少数のため、結果の解釈には限界があるが、クラス I については、用量調節群に組み入れられた 5 例全員に改善傾向がみられ、クラス IV については、用量調節群に組み入れられた 1 例でベースラインに比べて悪化していた。

PVRI に関して、クラス I～III の被験者では、用量調節群でプラセボ群と比較し改善が認め

られた。クラス I の被験者は少数のため、結果の解釈には注意が必要だが、用量調節群の 5 例全例で改善傾向がみられた。クラス IV の用量調節群に組み入れられた被験者からは治験薬投与後の PVRI は得られなかった。

安全性について、試験 12934 における WHO 機能分類のクラス毎の TEAE に関して、クラス I 及び IV の被験者は少数例であり比較することは困難であるが、用量調節群では高度及び重篤な TEAE は認められず、1.5 mg TID 群のクラス I の被験者で 2 例（胃炎、胃腸炎）に重篤な TEAE が認められた。クラス II の被験者では、治験薬と関連のある TEAE の発現割合 [用量調節群 61.1% (66/108 例)、プラセボ群 46.7% (28/60 例)、1.5 mg TID 群 52.6% (10/19 例)] で用量調節群においてプラセボ群より高い傾向にあった。また、用量調節群において、死亡に至った TEAE が 1 例（喀血）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。1.5 mg TID 群の TEAE の発現状況は用量調節群と概ね同じであり、死亡に至った TEAE や治験薬投与中止に至った TEAE はみられなかった。クラス III の被験者では、用量調節群及びプラセボ群において、TEAE の発現割合、重症度及び重篤度に不均衡は認められなかった。死亡に至った TEAE は、用量調節群で 1 例、プラセボ群で 4 例であった。1.5 mg TID 群の TEAE の発現状況は用量調節群と同様であった。

試験 12934 における WHO 機能分類のクラス毎の TEAE のうち用量調節群でプラセボ群より 5%以上高かった TEAE は、表 18 のとおりである。クラス II 及び III いずれについても、用量調節群と 1.5 mg TID 群で特に問題となる違いはなかった。なお、クラス I 及び IV は例数が限られており、投与群間での比較は困難だった。

表 18 : WHO 機能分類のクラス毎の TEAE

(用量調節群でプラセボ群より 5%以上高かった TEAE : 安全性解析対象集団)

		用量調節群	プラセボ群	1.5 mg TID 群
クラス II	N (例数)	N=108	N=60	N=19
	腹部不快感	5.6 (6)	0 (0)	0 (0)
	消化不良	22.2 (24)	3.3 (2)	10.5 (2)
	低血圧	7.4 (8)	0 (0)	5.3 (1)
クラス III	N (例数)	N=140	N=58	N=39
	貧血	10.0 (14)	1.7 (1)	0 (0)
	動悸	9.3 (13)	1.7 (1)	7.7 (3)
	下痢	16.4 (23)	10.3 (6)	12.8 (5)
	消化不良	17.1 (24)	10.3 (6)	15.4 (6)
	悪心	23.6 (33)	17.2 (10)	17.9 (7)
	末梢性浮腫	20.0 (28)	12.1 (7)	23.1 (9)
	浮動性めまい	21.4 (30)	15.5 (9)	28.2 (11)
	頭痛	30.0 (42)	15.5 (9)	35.9 (14)
	低血圧	11.4 (16)	5.2 (3)	2.6 (1)

% (例数)

以上より、試験 12934 に組み入れられた被験者の大部分はクラス II 又は III であり、いずれのクラスの被験者においても本剤の有効性が示され、安全性にも大きな問題は認められなかった。一方、クラス I で診断が確定される PAH 患者は少なく、また、最も重症であるクラス IV の PAH 患者ではプラセボ対照試験への組入れには制約があるため、試験 12934 において組み入れられたクラス I 及び IV の患者は非常に限られていた。肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂

版)に記載されている治療アルゴリズムでは、PAH 治療薬の選択に関してクラス I については特段の言及がなく、クラス I については、PAH 治療薬による治療の要否は患者毎に判断されるべきと考えるが、試験 12934 では、クラス I のすべての患者で 6MWD 及び PVRI の改善が示されており、本剤の有効性は、本剤の安全性プロファイルから想定されるリスクを上回ると考えられる。クラスIVについては、上述のガイドラインにおいて、第一選択薬としてエポプロステノール(推奨度: Class I)、ERA 及び PDE-5 阻害薬(推奨度: Class II a)が推奨されている。臨床現場においては、重症例に対して異なる作用機序の PAH 治療薬の併用が一般的に行われており、新規の作用機序を有する本剤を、クラスIVの患者に対する治療選択肢として提供することは重要と考える。なお、2013 年の第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの推奨治療アルゴリズムにおいて、本剤はクラスIVに対して他の ERA、PDE-5 阻害薬、エポプロステノール以外の PGI₂ 製剤と同様の位置付けで推奨されており(推奨度: Class II a)、エポプロステノールが使用できない症例や効果不十分例について単独又は併用による使用が提案されている。これらのことから、本剤の投与対象を WHO 機能分類のクラスによらず、すべての PAH 患者とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象となる WHO 機能分類のクラスについて、試験 12934 に組み入れられた患者の大部分を占めたクラス II 及び III においては、本剤の有効性及び安全性は同様であることが示唆されている。クラス I の患者については、自覚症状がなく発見されにくいこと及び専門医でなければクラス I の状態で PAH と診断を確定することは困難であること、また、クラスIVの患者については、他の PAH 治療薬の併用の制限に関する規定が設定されている試験 12934 の選択基準に適合する症例が限られること及びプラセボ対照試験への組入れには制約があったことを考慮すると、試験に組み入れられたクラス I 及びIVの PAH 患者が少数例であったことは理解できる。クラス I の患者では、症例数は少ないものの、プラセボ群と比較して用量調節群において 6MWD 及び PVRI は改善傾向が認められており、有効性は期待できるものと考ええる。クラスIVの患者は、症例数が少なく、用量調節群に組み入れられた 1 例では、治験薬投与後の 6MWD は悪化しており、治験薬投与後の PVRI は得られなかったことから、臨床試験成績からの検討は困難と考える。しかしながら、PAH は致死的で進行性の疾患であり、第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、早期からの積極的な治療開始、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、PGI₂ 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC) 刺激薬である本剤のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されていることや、治療や病態の変化により患者の WHO 機能分類が変動すること等を考慮すると、重症であるクラスIVの患者に対する治療薬の一つとして、クラス II ~ III で有効性が示されている本剤を選択できる可能性を残す意義はあるものと考ええる。

以上より、本剤の適応を PAH の WHO 機能分類のクラスによらず全ての PAH 患者とすることは可能であると判断するが、本剤の効能・効果、並びにクラス I 及びIVの患者に対する有効性及び安全性に関する添付文書上の記載の要否については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 用法・用量について

機構は、試験 12934 では 6MWD のベースラインからの変化量は、用量調節群と 1.5 mg TID 群でほぼ同程度であるが、PAH 患者における用法・用量として 1 回 1.5 mg TID を超える量（1 回 2.5 mg TID）まで投与可能とすることが妥当といえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 12934 では、1.5 mg TID 群は探索的な用量群として設定しているため、1.5 mg TID 群の結果の解釈には限界があると考えるが、試験 12934 では、12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、中央値、以下同様）は、用量調節群（n=254）で 29.6±65.8、30.0 m、1.5 mg TID 群（n=63）では 31.1±79.3、32.0 m と、ほぼ同程度であった。一方、6MWD 以外の評価項目である PVR 及び PVRI については、12 週時におけるベースラインからの変化量は、1.5 mg TID 群と比較し、用量調節群においてより大きな改善を示しており、1 回 2.5 mg 投与まで増量することでより高い有効性を期待できる結果となっている（表 3 及び 4）。

本薬のクリアランス及び消失半減期は、個々の代謝活性によって大きな個体間変動を示し、結果的に本薬の血漿中濃度が大きく変動する。また、本薬の血漿中濃度と血行力学的効果の強い相関が示されている一方で、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験（本剤の既承認時資料、試験 11260）において、1 回用量として 2.5 mg を超えた用量では忍容性が良好でないことが確認された。このため、収縮期血圧を指標とし、各被験者の忍容性、安全性を確認しながら最大 1 回用量を 2.5 mg とし開始用量の 1 回 1.0 mg から 0.5 mg ずつ漸増することにより、各被験者における有益性を最大限にすることが期待できると考える。

さらに、長期継続試験である試験 12935 において、多くの被験者に対して 1 回 2.5 mg の本剤が投与されており〔試験 12935 の第 8 週時点で 80.4%（311/387 例）、第 36 ヶ月時点で 83.8%（145/173 例）〕、現時点までに良好な忍容性が示されている。PAH は進行性の疾患であり、病状の悪化の際には患者の状態に合わせた用量調整が必要となる場合が想定され、被験者毎の忍容性を確認しながら、長期的な忍容性及び安全性が良好な 1 回 2.5mg TID まで漸増する用量調節を行うことは有用であると考ええる。

また、表 19 に示すように、試験 12934 では、用量調節期終了時（8 週時）において、用量調節群では 74.4%（177/238 例）、1.5 mg TID 群では 94.7%（54/57 例）の被験者が、それぞれの群の最高用量である 1 回 2.5 mg TID、1 回 1.5 mg TID に達していた。

表 19：試験 12934 の 8 週時における全体集団及び日本人集団の維持用量の分布（ITT）

1 回投与量 (mg)	全体集団		日本人集団	
	用量調節群	1.5 mg TID 群	用量調節群	1.5 mg TID 群
	N=238	N=57	N=15	N=2
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0.5	1.3 (3)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)
1.0	2.9 (7)	5.3 (3)	0 (0)	0 (0)
1.5	5.9 (14)	94.7 (54)	13.3 (2)	100.0 (2)
2.0	15.5 (37)		13.3 (2)	
2.5	74.4 (177)		60.0 (9)	

%（例数）

試験 12934 の用量調節群における 6MWD 及び PVRI のベースラインからの変化量を維持用量別に検討した結果を表 20 に示す。試験 12934 においては用量調節群の大部分の被験者が 1 回 2.5 mg TID まで増量していたため、1 回 2.0 mg TID 以下の各集団の症例数はいずれも少ないが、いずれの維持用量においても一貫して本剤の治療効果を示唆する結果であった。

表 20：試験 12934 の用量調節群における 6MWD 及び PVRI のベースラインからの変化量の維持用量別の結果 (ITT)

1 回投与量 (mg)	例数	6MWD ^a	例数	PVRI ^b
		(m)		(dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)
		平均値 (標準偏差) 中央値		平均値 (標準偏差) 中央値
0.5	3	35.3 (42.0)	3	-255.62 (246.16)
		50.0		-341.82
1.0	7	23.4 (97.8)	7	-106.54 (91.53)
		-20.0		-99.82
1.5	14	17.9 (33.6)	13	-443.57 (522.61)
		16.0		-330.93
2.0	37	31.2 (51.4)	35	-312.03 (359.81)
		23.0		-263.72
2.5	177	38.9 (51.0)	173	-394.10 (431.46)
		38.0		-328.10

a: 治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

b: ベースライン後の最終測定値

安全性については、試験 12934 の維持用量別の TEAE の全体の発現割合、重症度、及び重篤な TEAE の発現割合について、用量調節群、1.5mg TID 群で維持用量別に明らかな傾向は認められなかった。死亡に至った TEAE は全体集団のプラセボ群の 2 例のみだった。維持用量別の TEAE、治験薬と関連のある TEAE についても、用量調節群の 1 回 2.0 mg TID 以下の患者、1.5 mg TID 群の 1 回 1.0 mg TID 以下の患者はいずれも少人数であるが、用量調節群及び 1.5 mg TID 群で全体的に維持用量別に明らかな傾向は認められなかった。

以上より、1 回 1.5 mg TID では、至適用量に達しない患者が存在する可能性もあると考えられることから、PAH 患者における用法・用量として、試験 12934 の用量調節群で用いた維持用量範囲 (1 回 0.5~2.5 mg TID) で調節することは妥当と考える。

なお、試験 12934 では、日本人集団においても、用量調節群では 60.0% (9/15 例) の被験者が、1.5 mg TID 群では全例がそれぞれの最高用量に達しており、全体集団と日本人集団で問題となる安全性上の違いも認められなかったことから、日本人患者についても海外と同様の用法・用量を用いることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。試験 12934 では、既承認用法・用量と同様の用法・用量で本剤の用量調節が行われ、全体集団、日本人集団でいずれにおいても半数以上の被験者が 1 回 2.5 mg TID に到達し、各維持用量での有効性が示されており、安全性についても、各維持用量での安全性に明らかな差異は認められておらず、疾患の重篤性や既承認の PAH 治療薬の安全性も考慮すると、許容可能と考える。したがって、本剤の用法・用量を、試験 12934 で設定さ

れたように、1回 1.0 mg TID から開始し、低血圧症状の発現等の忍容性により 1回 0.5～2.5 mg TID の範囲で用量調節することは妥当であると判断する。以上より、PAH 患者に対する「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を既承認の内容と同様にすることが妥当であると判断する。

(8) 小児への投与について

機構は、小児 PAH 患者に対する本薬の開発予定について説明するよう求めた。

申請者は、

と説明した。

機構は、以下のように考える。特発性 PAH や先天性心疾患に伴う PAH、Fontan 手術を含めた開心術後の PAH 等の小児 PAH 患者が存在し、小児に適用可能な PAH 治療薬の医療上の必要性は高い。また、治療を行わない場合の小児特発性 PAH の予後は成人よりも悪いが、治療を行った場合には成人よりも治療効果が高いとされている (McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009、McLaughlin VV et al. *Circulation* 119: 2250-2294, 2009)。さらに、新生児及び乳幼児の PAH 患者も存在し、基本的に PAH 治療薬は一生涯投与の継続が必要となることから、成人に比してさらに長期間の投与が必要となると考えられる。以上より、小児 PAH を対象とした臨床試験を速やかに立案・実施し、小児の有効性及び安全性並びに適切な用法・用量について検討することが適当と考える。

(9) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤は PAH 患者に対して長期にわたって使用されることが想定され、臨床試験における日本人の例数が限られていることから、使用実態下において長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査（標準観察期間 1 年、本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 6 年間追跡調査）を全例調査方式（目標症例数：安全性解析対象集団として 600 例）で実施する。

当該調査では、現在実施中の CTEPH 患者を対象とした使用成績調査と同様の情報（特に低血圧、上部消化管運動障害、喀血・肺出血、肺うっ血・肺水腫に関する情報）を収集する。

目標症例数については以下のように設定した。2008 年度から 2012 年度の特定疾患医療受給者証交付件数に基づく、日本における PAH 患者数は 2012 年時点では 2299 人であり、年間 300 人程度の割合で増加し 2018 年には 4100 人程度となることが見込まれる。このうち本剤の治療の位置付け等から使用患者数を予測した場合、全例調査方式により 600 例を収集することとした。なお、安全性解析対象症例数を 600 例とした場合、発現率が 0.5%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出でき、本剤の重要なリスクと考える低血圧（10.0%（治験時の発現割合、以下同様））、上部消化管運動障害（26.3%）、喀血又は肺出血（2.0%）についても検出が可能である。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた日本人の例数は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とした調査を実施し、実臨床における、長期投与

時の安全性及び有効性、低血圧、上部消化管運動障害、喀血・肺出血等の発現状況、臨床試験でのデータが限られている集団（肝機能障害患者、腎機能障害患者、低血圧患者等）での安全性、並びに併用薬（特に、併用が想定される他の PAH 治療薬）の影響等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（検査の一部について実施したことが確認できなかった）

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、肺動脈性肺高血圧症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既存の肺動脈性肺高血圧症治療薬と異なる作用機序を有する薬剤であり、肺動脈性肺高血圧症の治療における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果及び関連する添付文書での注意喚起の内容、並びに製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 1 月 13 日

I. 申請品目

[販売名] アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一般名] リオシグアト
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 4 月 23 日

II. 審査内容

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

1. 全体集団と日本人集団の成績の一貫性について

試験 12934 における全体集団と日本人集団の成績の一貫性について、専門協議で議論がなされた。

日本人集団においては、用量調節群とプラセボ群における 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）のベースラインからの変化量に明確な差が認められず、全体集団と異なる傾向が認められていたが、組み入れられた日本人肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者は少数であったことから、全体集団の結果と日本人集団の結果の比較には限界があり、肺血管抵抗係数（PVRI）においては有効性が示唆されていることや、日本人の個別症例の結果等を考慮すると、全体集団で示された有効性は日本人においても期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

一方で、専門委員より、日本人では 6MWD においてプラセボを上回る改善効果が認められなかったことは軽視できないため、製造販売後調査においては、アデムパス錠（以下、「本剤」）の安全性だけでなく、有効性についても適切に情報収集すべきであり、また収集したデータを適切なタイミングで医療現場に情報提供することが必要であるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、製造販売後調査において、6MWD 等の有効性評価結果についても漏らさず情報収集を行うとともに、得られた結果を医療現場に情報提供するための方策を検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、調査票の仕様を工夫する等の対応を行い、有効性評価結果を適切に収集するとともに、有効性に関する一定の評価が可能と判断された段階で製造販売後調査の中間結果を纏めた冊子を作成し、定期的に医療現場に情報提供を行うと回答した（製造販売後調査の計画（案）については、「3. 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

2. 効能・効果について

本剤の効能・効果を基礎疾患及び WHO 機能分類によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であるとした機構の判断について、専門協議で議論がなされた。

基礎疾患については、本剤の作用機序や国内外ガイドライン等も考慮すると、基礎疾患を限定しないことは妥当であるとのことで専門委員の意見は一致した。

WHO機能分類については、専門委員より、クラスⅠの患者については、試験12934において6MWD及びPVRIの改善傾向が示されていることから本剤が有効である可能性はあるが、検討された症例数には限りがあり、製造販売後調査等において情報収集が必要であるとの意見が出された。また、クラスⅣの患者については、試験12934において、組み入れられた被験者は1例であり、明確な有効性が示されていないことから、添付文書における注意喚起に加え、製造販売後調査等において情報収集が必要であるとの意見、本剤単剤での使用で有効性が期待できることを示すデータは得られておらず、海外のガイドラインに記載されているように、クラスⅣに対する使用についてはエポプロステノールナトリウムとの併用薬の候補の一つとして考えるべきとの意見が出されたが、本剤の適応をPAHのWHO機能分類のクラスによらず全てのPAH患者とすることは可能であるとした機構の意見は、最終的に専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果」を申請どおり以下のようにすることが妥当と判断した。また、機構は、クラスⅠの患者については有効性を示唆する結果が得られているのに対し、クラスⅣの患者については明確な有効性が示されていないことを考慮し、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない旨注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

- ・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- ・肺動脈性肺高血圧症

(下線部今回追加)

さらに、機構は、臨床試験において検討された症例数が限られているクラスⅠ及びクラスⅣの患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集し、得られたデータを医療現場に提供するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応する旨を回答した。

3. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告(1)の「Ⅱ.2. (iii) <審査の概略> (9) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表21に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表22に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表21及び表22を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）、並びに製造販売後調査の計画（案）（骨子は表23）が提出された。

表 21：医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血圧 ・上部消化管運動障害 ・肺静脈閉塞症 (PVOD) を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の咯血・肺出血 ・薬物相互作用 (CYP1A1 阻害薬) ・喫煙 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与 ・投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者 ・腎機能障害患者 ・肝機能障害患者 ・併用薬 (CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬) ・小児等への投与 (PAH)
有効性に関する検討事項		
使用実態下における長期投与時の有効性		

表 22：医薬品リスク管理計画における追加効能に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査 (全例調査) ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用のための患者向け資料の作成及び配布

a) 本剤の承認取得後に試験 12935 (継続中) を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 23：使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	肺動脈性肺高血圧症患者
観察期間	標準観察期間 1 年、本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 6 年間追跡
予定症例数	安全性解析対象症例数として 600 例
重点調査項目	低血圧、上部消化管運動障害、咯血・肺出血、肺うっ血・肺水腫

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	26-27	さらに、 <u>事後的に実施した解析ではあるが、客観的かつ重要な評価項目である</u>	さらに、客観的かつ重要な評価項目である (下線部削除)

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、新効能医薬品としての申請であり、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量に対する本剤の再審査期間は既承認効能・効果に係る残余期間 (平成 36 年 1 月 16 日まで) とすることが適切と判断する。

[効能・効果] ・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
・肺動脈性肺高血圧症

(下線部今回追加)

[用法・用量] 用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95 mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5 mgずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5 mgずつ減量する。

(変更なし)

[承認条件]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。