

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベンテイビス吸入液10 μ g
[一 般 名] イロプロスト
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

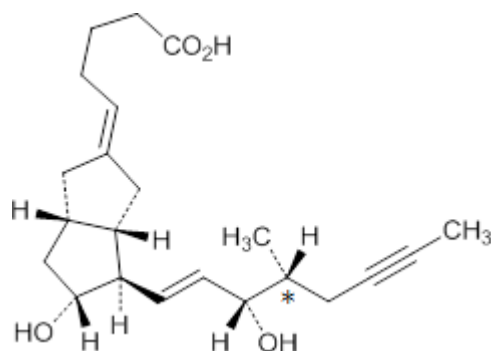
平成 27 年 8 月 10 日

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] ベンテイビス吸入液 10 µg
[一 般 名] イロプロスト
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 アンプル (1 mL) 中にイロプロスト 10 µg を含有する吸入液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{22}H_{32}O_4$

分子量 : 360.49

化学名 : (日本名) (5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-5-ヒドロキシ-4-[(1E,3S,4RS)-3-ヒドロキシ-4-メチルオクタ-1-エン-6-イン-1-イル]ヘキサヒドロペンタレン-2(1H)-イリデン}ペンタン酸

(英 名) (5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-5-Hydroxy-4-[(1E,3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]hexahydropentalen-2(1H)-ylidene]pentanoic acid

[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 8 月 10 日

[販 売 名] ベンテイビス吸入液 10 µg
[一 般 名] イロプロスト
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、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、血圧低下、失神、局所刺激症状等の発現状況、腎機能障害患者及び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] 肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量] 通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5 µg をネブライザを用いて吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0 µg に増量して 1 日 6～9 回吸入する。1 回 5.0 µg に忍容性がない場合には、1 回 2.5 µg に減量する。

[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 27 年 6 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベンテイビス吸入液 10 µg
[一 般 名]	イロプロスト
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 アンプル (1 mL) 中にイロプロスト 10 µg を含有する吸入液剤
[申請時効能・効果]	肺動脈性肺高血圧症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5 µg を吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0 µg に増量して 1 日 6~9 回吸入する。1 回 5.0 µg に忍容性がない場合には、1 回 2.5 µg に減量する。

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。

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

イロプロスト（以下、「本薬」）は、Bayer Schering Pharma AG 社（ドイツ）により創製されたプロスタグランジン（以下、「PG」）₂ 誘導体である。本薬は PGI₂ と同様、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すことにより、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）の病態を改善することが期待される。本邦では PAH の治療に用いる PGI₂ 誘導体としてエポプロステノール及びトレプロスチニル等が承認されているが、持続的な静脈内投与又は皮下投与が必要であるため、注射部位疼痛等の副作用や中心静脈カテーテルに関連する感染症等の合併症等のリスクがある。本薬の吸入用製剤であるベンテイビス吸入液（以下、「本剤」）は、携帯用ネブライザー（I-neb）を用いて患者自身が簡便に投与可能な低侵襲性の PGI₂ 製剤として開発された。

本剤の開発は 1998 年より開始され、欧州では 2003 年 9 月に「原発性肺高血圧症」、米国では 2004 年 12 月に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認され、2015 年 6 月現在、本剤は 70 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、2010 年から申請者により本剤の開発が行われ、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果として、製造販売承認申請がなされた。なお、特定非営利法人 PAH の会より本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から申請者に対して開発要請がなされた（平成 22 年 5 月 21 日付 医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、光学活性を有する2種の異性体（E（4R）-イロプロスト及びE（4S）-イロプロスト）の混合物である。原薬は油状の物質であり、性状、解離定数、分配係数、溶解性について検討されている。

原薬の化学構造は、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、円偏光二色性スペクトルにより確認されている。また、[REDACTED]-イロプロストの結晶構造についてX線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として、[REDACTED]工程、[REDACTED]及び[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程並びに[REDACTED]工程により製造される。

重要工程として、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程後に[REDACTED]を行う[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として[REDACTED]が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、旋光度、純度試験〔類縁物質（HPLC）、類縁物質A*（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、[REDACTED]（HPLC）、元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）〕、水分、光学異性体比（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、光の影響は否定されなかった。

表1：原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール各3ロット	-18℃	ガラス製容器	60ヵ月
加速試験		-20℃		48ヵ月
		6℃		6ヵ月

原薬のリテスト期間は、原薬の安定性試験の結果に基づき、ガラス製容器に入れてポリエチレン製の蓋を施し、遮光して-20℃以下で保存するとき36ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1アンプル（1mL）あたり、原薬10µgを含有する吸入液剤である。製剤には、トロマタモール、エタノール、塩化ナトリウム、[REDACTED]及び注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は[]及び[]工程、[]工程、充填工程、滅菌工程及び包装工程により製造される。なお []工程、[]工程及び[]工程が重要工程とされ、[]及び[]工程、[]工程、[]工程、[]工程に工程管理項目が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（薄層クロマトグラフィー、HPLC）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、採取容量、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25°C、60%RH	無色ガラス製アンプル	60 ヶ月
加速試験		40°C、75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、無色ガラス製アンプルにて室温保存するとき 48 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 原薬の光安定性について

原薬の光安定性試験において、イロプロスト含量の著しい低下と、

類縁物質B*

類及び未知類縁物質の著しい増加が認められていることについて、申請者は、以下のよう

に説明した。光安定性試験において認められた分解物プロファイルは原薬を []°Cで保存した場合と同様であったことから、光照射により温度が上昇したことでイロプロストが分解したと考えられるが、温度又は光による分解物プロファイルは明確に区別していない。また、原薬は、製造工程において非遮光下に数時間置かれた限りでは分解物は検出されていないが、これらの情報のみで光による影響を否定することはできない。これらに加えて、遮光条件下で実施した長期安定性試験において著しいイロプロスト含量の低下が見られなかったことから、原薬の貯蔵方法として遮光を規定した。

機構は、以下のように考える。実施された原薬の光安定性試験は、遮光した対照試料が設定されておらず、光照射時の温度の影響により分解が促進されたことを裏付ける試験成績は得られていないことから、原薬が光に対して安定と判断することはできない。したがって、低温、遮光条

* 新薬承認情報提供時に置き換え

件下で実施された長期安定性試験の結果を基に、原薬の保管条件を-20℃以下で遮光して保存するとすることは妥当である。

(2) 新添加剤について

製剤には、吸入剤において使用前例のない新添加剤であるトロメタモールが使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

トロメタモールは日本薬局方外医薬品規格適合品であるため、機構は、トロメタモールの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

機構は、トロメタモールの今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 薬理試験

①PGI₂受容体への結合性 (添付資料 4.2.1.1.1 (参考資料)、4.2.1.1.2 (参考資料))

ヒトプロスタグランジン (以下、「PG」) I₂受容体 (IP)、PGE₂受容体 (EP₁、EP₂、EP₃及びEP₄)、PGD₂受容体 (DP₁)、PGF_{2α}受容体 (FP) 又はトロンボキサン A₂受容体 (TP) を発現させた細胞 (HEK293細胞、CHO細胞、1321N1細胞) から細胞膜画分を調製し、イロprost (以下、「本薬」)、PGE₂、PGD₂、PGF_{2α}又はSQ-29548 (TPアンタゴニスト) の³H-標識体をそれぞれ添加後、種々の濃度の非標識の本薬を添加することにより、各種プロスタノイド受容体に対する本薬の結合性を評価した。IP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、DP₁、FP及びTPに対する本薬の親和性定数 (K_i) は、それぞれ 3.9~11、1.1~11、1172~1870、56~208、212~284、1016~1035、131~619 及び 3778~6487 nmol/L であった。

②アデニレートシクラーゼ活性化及び cAMP 産生作用 (添付資料 4.2.1.1.3 (参考資料)、4.2.1.1.4 (参考資料)、4.2.1.1.2 (参考資料))

健康成人から採取した血液より調製した多血小板血漿に、本薬 100 nmol/L、陽性対照のフォルスコリン 50 µmol/L 又は媒体を添加した後、さらにアデノシン三リン酸 (ATP) の³H-標識体を添加して 15 分間インキュベートし、産生された環状アデノシンリン酸 (以下、「cAMP」) の³H-標識体の濃度を測定した。本薬、フォルスコリン及び媒体添加後に産生された cAMP の³H-標識体の濃度は、それぞれ 453、838 及び 48 pmol/mg protein/分であった。

ヒト肺動脈血管平滑筋細胞 (以下、「HPASMC」) に、本薬 10 pmol/L~1 µmol/L を添加し 15 分間インキュベートした後、細胞内 cAMP 濃度を測定した。本薬の濃度依存的に cAMP 濃度は上昇し、本薬 1 µmol/L の添加前及び添加後の cAMP 濃度は、それぞれ 1.7 及び 58.7 pmol/mg protein であった。

ヒト PGI₂ 受容体を発現させた CHO 細胞に、本薬 1 pmol/L～10 μmol/L を添加し 20 分間インキュベートした後、細胞内 cAMP 濃度を測定した。本薬の濃度依存的に cAMP 濃度は増加し、その 50% 有効濃度 (EC₅₀) は 0.37 nmol/L であった。

③血管拡張作用 (添付資料 4.2.1.1.5 (参考資料)、4.2.1.1.6 (参考資料)、4.2.1.1.7 (参考資料))

肺癌患者 (12 例) の手術時に摘出した肺動脈血管を用いてらせん標本を作製し、らせん標本にヒスタミン 50 μmol/L を添加してプラトーに達するまで収縮させた後、種々の濃度の本薬又は PGI₂ を添加した。本薬及び PGI₂ はヒスタミンによる肺動脈血管の収縮を濃度依存的に阻害し、50% 阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) はそれぞれ 38 及び 470 nmol/L であった。

肺癌患者 (46 例) の手術時に摘出した肺組織における肺動脈及び肺静脈血管を用いてリング標本を作製し、AH6809 (PGE₂ 受容体アンタゴニスト) 3 μmol/L で処理した後にノルエピネフリン 10 μmol/L を添加してプラトーに達するまで収縮させた後、種々の濃度の本薬を添加した。本薬はノルエピネフリンによる肺動脈及び肺静脈血管の収縮を濃度依存的に阻害し、pD₂¹⁾ はそれぞれ 7.84 及び 8.25 であった。

雄 Wistar ラットより調製した摘出灌流肺を用い、低酸素下 (5% 二酸化炭素、95% 窒素) で本薬 0.1～30 nmol/L を添加後、肺灌流圧を測定した。本薬は低酸素による肺血管収縮に伴う肺灌流圧増加を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ は 1.91 nmol/L であった。

④血小板凝集抑制作用 (添付資料 4.2.1.1.8 (参考資料))

健康成人から採取した血液より調製した多血小板血漿に、種々の濃度の本薬を添加した後、コラーゲン、アデノシン二リン酸 (以下、「ADP」) 又はトロンビンを添加し、比濁法により血小板凝集を測定した。本薬はコラーゲン、ADP 及びトロンビン誘発血小板凝集を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ はそれぞれ 0.8、1.7 及び 0.4 nmol/L であった。

⑤平滑筋細胞増殖抑制作用 (添付資料 4.2.1.1.4 (参考資料)、4.2.1.1.9 (参考資料))

ウシ胎児血清により増殖刺激した HPASMC に、本薬 0.1 nmol/L～10 μmol/L を添加し 48 時間インキュベートした後、生細胞数を測定した。本薬は HPASMC の増殖を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ は 21 nmol/L であった。

肺又は心疾患を有する患者の肺動脈断片から調製したヒト遠位肺動脈血管平滑筋細胞に本薬 0.1～100 nmol/L を添加し、血小板由来成長因子-B ホモ二量体 (以下、「PDGF-BB」) 10 ng/mL による増殖刺激下/非刺激下で 24 時間インキュベートし、チミジンの ³H-標識体の DNA への取り込みによって細胞増殖を評価した。本薬は PDGF-BB 刺激の有無によらず、濃度依存的に遠位肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制した。

⑥炎症性サイトカイン産生抑制作用 (添付資料 4.2.1.1.10 (参考資料))

健康成人から採取した血液より調製したヒト単核球に、リポ多糖 (以下、「LPS」) 10 ng/mL 存在下で本薬 0.1～1000 nmol/L を添加した後、放射免疫測定法により腫瘍壊死因子 (以下、

¹⁾ ノルエピネフリンの最大収縮反応を 50% 抑制するのに必要な薬物モル濃度の負の対数値

「TNF」) - α を定量した。本薬は LPS により誘導された TNF- α 産生を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ は 8 nmol/L であった。

2) *In vivo* 試験

①肺血行動態及び全身血行動態に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.11、4.2.1.1.12、4.2.1.1.13)

麻酔下の雌雄のウサギ (2.7~4.1 kg) に本薬 0.1、0.33 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、又は媒体 (6.78 mg/mL トロメタモール含有生理食塩液) 30 $\mu\text{L}/\text{kg}/\text{分}$ を静脈内持続投与し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧、全身血管抵抗、左室圧最大変化率、心拍数及び心拍出量を測定した (n=6)。本薬群は各用量を漸増的に累積投与 (各 20 分間) した。平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧及び全身血管抵抗は、本薬の用量依存的に低下し、投与前値と比較して平均肺動脈圧は最大 11、21 及び 29% (本薬 0.1、0.33 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、以下同順)、肺血管抵抗は最大 24、44 及び 45%、平均動脈圧は最大 7、15 及び 37%、全身血管抵抗は最大 16、27 及び 45% 低下した。左室圧最大変化率は本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 投与時に投与前値と比較して最大 19% 低下した。本薬は心拍数及び心拍出量に明らかな影響を及ぼさなかった。

麻酔下の雄ブタ (22~67 kg) に本薬 0.033、0.1、0.333 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、又は媒体 (0.125% 炭酸水素ナトリウム含有生理食塩液) 10 $\mu\text{L}/\text{kg}/\text{分}$ を静脈内持続投与し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧、全身血管抵抗、心拍数、心収縮力及び心拍出量を測定した (n=6~7)。本薬群は各用量を漸増的に累積投与 (各 20 分間) した。平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧及び全身血管抵抗は、本薬の用量依存的に低下し、投与前値と比較して平均肺動脈圧は最大 14、29、48 及び 51% (本薬 0.033、0.1、0.333 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、以下同順)、肺血管抵抗は最大 16、28、42 及び 46%、平均動脈圧は最大 2、10、36 及び 50%、全身血管抵抗は最大 3、10、39 及び 57% 低下した。本薬は心拍数、心収縮力及び心拍出量に明らかな影響を及ぼさなかった。

麻酔下の雌雄 Wistar ラット (雌 220~260 g、雄 320~410 g) に本薬 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 又は媒体 (15.8 mg/mL トロメタモール含有精製水) 0.1 mL/kg/分を 20 分間静脈内持続投与し、平均動脈圧、全身血管抵抗、心拍数及び心拍出量を測定した (n=10~12)。雌雄ラットともに、平均動脈圧及び全身血管抵抗は投与前値と比較してそれぞれ約 20 及び約 25% 低下し、心拍数及び心拍出量は投与前値と比較してわずかに増加した。観察された血行動態の変化は、投与終了後 5 分以内に回復した。本薬の作用発現時間及び持続時間について雌雄差は認められなかった。

②肺高血圧症モデル動物における作用

i) U46619 誘発肺高血圧症モデル (添付資料 4.2.1.1.14 (参考資料)、4.2.1.1.15 (参考資料))

雌雄ウサギにトロンボキサン A₂ 類似体である U46619 を静脈内持続投与 (平均 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) し、平均肺動脈圧の増加がプラトーに達した後、本薬 40 ng/kg/分を 10 分間吸入投与し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧及び心拍出量を測定した (n=8)。平均肺動脈圧は、本薬投与により投与前値と比較して最大 25% 低下し、本薬投与終了 20 分後には投与前値と同程度まで回復した。肺血管抵抗は、本薬投与終了直後において投与前値と比較して 15~20% 低下した。本薬は平均動脈圧及び心拍出量に明らかな影響を及ぼさなかった。

麻酔下の雌ブタ（20～25 kg）に、平均肺動脈圧約 40 mmHg を 20 分間維持するような投与速度で U46619 を静脈内持続投与し、さらに本薬を 0.1 µg/kg/分の用量から漸増的に静脈内持続投与した（n=7）。各個体において、平均肺動脈圧が U46619 の投与前値付近に回復、又は平均動脈圧が U46619 の投与前値と比較して 20% 低下したときの本薬の用量を最高用量（平均 0.32 µg/kg/分）とし、当該用量で 20 分間持続投与したときの平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧、全身血管抵抗及び心拍出量を測定した。平均肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧及び全身血管抵抗は、本薬最高用量の投与により投与前値と比較してそれぞれ約 40、70、10 及び 30% 低下した。本薬は心拍出量に明らかな影響を及ぼさなかった。

ii) 低酸素誘発イヌ肺高血圧症モデル（添付資料 4.2.1.1.16（参考資料））

麻酔下の雌雄イヌを低酸素（10%酸素）下に 15 分間曝露（以下、「初回曝露」）した後正常酸素下に 15 分間戻し、その直後に本薬 0.4 µg/kg/分の静脈内持続投与を 5 分間行い、再度低酸素下に 15 分間曝露（以下、「再曝露」）した（n=6）。初回曝露 8 分後において、平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び平均動脈圧は曝露前と比較してそれぞれ約 86、100 及び 17% 増加した。本薬投与 5 分後において、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗に明らかな影響は認められなかったが、平均動脈圧及び全身血管抵抗は投与前値と比較してそれぞれ約 32 及び 35% 低下した。本薬投与後の再曝露では、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗は再曝露 15 分後まで初回曝露後と比較して有意な低値を維持した。なお、本薬は心拍出量に明らかな影響を及ぼさなかった。

3) 単一ジアステレオ異性体の効力薬理試験（添付資料 4.2.1.1.8（参考資料））

①血管拡張作用

雄 NZW ウサギより腸間膜動脈を摘出してリング標本を作製し、フェニレフリン 10 µmol/L を添加しプラトーに達するまで収縮させた後、本薬、本薬の 4*R*-又は 4*S*-メチル-ジアステレオ異性体（以下、「4*R* 体」又は「4*S* 体」）を 0.1 nmol/L～10 µmol/L 添加した。本薬、4*R* 体及び 4*S* 体はフェニレフリンによる腸間膜動脈の収縮を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ はそれぞれ 180、740 及び 62 nmol/L であった。

麻酔下の雄 Wistar-Kyoto ラット（290～320 g）に本薬、4*R* 体又は 4*S* 体を 0.1～10 µg/kg 静脈内投与した（n=5）。本薬、4*R* 体及び 4*S* 体の投与により平均動脈圧が用量依存的に低下し、投与前値と比較して平均動脈圧が 10 mmHg 低下したときの用量（ED_{10mmHg}）はそれぞれ 0.25、1 及び 0.15 µg/kg と概算された。

②血小板凝集抑制作用

健康成人から採取した血液より調製した多血小板血漿に、種々の濃度の 4*R* 体又は 4*S* 体を添加した後、コラーゲン、ADP 又はトロンビンを添加し、比濁法により血小板凝集を測定した。4*R* 体及び 4*S* 体はコラーゲン、ADP 及びトロンビン誘発血小板凝集を濃度依存的に抑制し、それらの IC₅₀ は 4*R* 体でそれぞれ 2.1、7.8 及び 1.5 nmol/L、4*S* 体でそれぞれ 0.5、1.1 及び 0.3 nmol/L であった。

4) 代謝物テトラノイロプロストの効力薬理試験 (添付資料 4.2.1.1.17)

ヒト多血小板血漿に、テトラノイロプロスト 0.1~10 µg/mL 又は媒体 (0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液) を添加した後、ADP を添加し、血小板凝集を測定した。テトラノイロプロストは 1 µg/mL (約 3 µmol/L) まで ADP 誘発血小板凝集に明らかな影響を及ぼさなかったが、10 µg/mL (約 30 µmol/L) で媒体と比較して最大 7%凝集を増加させた。

麻酔下の雄高血圧自然発症ラット (310~400 g) にテトラノイロプロスト 60 µg/kg/分を 60 分間静脈内持続投与した (n=6)。テトラノイロプロストは収縮期及び拡張期血圧、並びに心拍数に明らかな影響を及ぼさなかった。

(2) 副次的薬理試験

各種受容体に対する結合試験 (添付資料 4.2.1.2.1)

プロスタノイド以外の受容体、トランスポーター及びイオンチャネル (約 70 種類) を用いて、放射性リガンド結合試験を実施したところ、本薬、4R 体及び 4S 体 (いずれも 10 µmol/L) により 50%以上結合が阻害されるものはなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び自律神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1 (参考資料))

雌雄 NMRI マウス (20~25 g) に本薬 25~3130 µg/kg 又は媒体 (1%エタノール含有 Tris 緩衝生理食塩液) を静脈内投与又は腹腔内投与し、Irwin 試験を実施した (n=3)。静脈内投与においては 390 µg/kg 以上の用量で活動低下 (自発運動の減少、体緊張の低下、眼瞼下垂)、体温の低下、及び自律神経系又は中枢神経系に対する刺激作用 (流涙過多、散瞳、刺激時の発声、体緊張の亢進) が認められた。腹腔内投与においては、50 µg/kg 以上の用量で静脈内投与で認められた所見と同様の所見が認められた。これらの所見は投与 4 時間後と比較して 30 分後において顕著であった。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (添付資料 4.2.1.3.2 (参考資料)、4.2.1.3.3 (参考資料)、4.2.1.3.4 (参考資料))

イヌの摘出プルキンエ線維及び心室筋をそれぞれ 1 及び 0.25 Hz で刺激し、本薬 1 pmol/L ~10 µmol/L を添加して 50 及び 95%再分極時における活動電位持続時間 (以下、「APD₅₀」及び「APD₉₅」)、並びに最大立ち上がり速度 (以下、「V_{max}」) を測定した。本薬は 10 µmol/L まで活動電位に明らかな影響を及ぼさなかった。

雌雄モルモットの摘出乳頭筋を 1 Hz で刺激し、本薬 0.01、0.1 及び 1 µmol/L を添加して静止膜電位、活動電位振幅、APD₅₀、APD₉₅ 及び V_{max} を測定した。本薬は 1 µmol/L まで活動電位に影響を及ぼさなかった。

雌雄モルモットの拍動摘出心房に本薬 1 nmol/L~2.15 µmol/L 又は媒体 (0.125%炭酸水素ナトリウム含有生理食塩液) を添加した。心拍数は本薬 4.64 nmol/L 以上で濃度依存的に増加し、媒体群と比較して最大 15%増加した。本薬は心収縮力に明らかな影響を及ぼさなかった。

②In vivo 試験（添付資料 4.2.1.3.5（参考資料））

麻酔下の雌チンチラウサギ（2.4～3.4 kg）に本薬 5 及び 20 µg/kg、PGI₂ 1 及び 4 µg/kg 又は媒体（Tris 緩衝生理食塩液）を静脈内投与し、拡張期及び収縮期血圧、並びに心拍数を投与後 30 分間測定した（n=6）。本薬により用量依存的に拡張期及び収縮期血圧が低下し、5 µg/kg 投与群において投与前値と比較してそれぞれ最大約 50 及び 25%、20 µg/kg 投与群において投与前値と比較してそれぞれ最大約 65 及び 40%低下した。心拍数は本薬 20 µg/kg 投与群において投与前値と比較して最大約 10%低下した。PGI₂ も用量依存的に拡張期及び収縮期血圧を低下させ、1 及び 4 µg/kg 投与群においてそれぞれ本薬 5 及び 20 µg/kg と同程度の拡張期及び収縮期血圧の低下が認められた。心拍数は PGI₂ 4 µg/kg 投与群において本薬 20 µg/kg と同程度の低下が認められた。これらの変化は 30 分間の観察期間内にほぼ投与前値まで回復した。

3) 呼吸系に及ぼす影響

①In vitro 試験（添付資料 4.2.1.3.6（参考資料））

雌 Pirbright White モルモットより摘出した気管を用いてリング標本を作製し、リング標本に本薬 2 及び 4 µg/mL、並びに PGI₂ 0.002～2 µg/mL を添加した。本薬 4 µg/mL 及び PGI₂ 2 µg/mL により気管は収縮し、その張力は投与前値と比較してそれぞれ 24 及び 20%増加した。雌ノウサギより摘出した気管を用いてリング標本を作製し、アセチルコリン 2 µg/mL を添加後、本薬 2 及び 4 µg/mL、並びに PGI₂ 2 及び 4 µg/mL を添加した。本薬及び PGI₂ はいずれの濃度においてもアセチルコリン誘発収縮を阻害し、アセチルコリン単独投与時と比較してそれぞれ 3～4 及び 14%阻害した。

②In vivo 試験（添付資料 4.2.1.3.5（参考資料））

麻酔下の雌チンチラウサギ（2.4～3.4 kg）に本薬 5 及び 20 µg/kg、並びに PGI₂ 1 及び 4 µg/kg、又は媒体（Tris 緩衝生理食塩液）を静脈内投与し、呼吸数、呼吸気量、コンプライアンス及び呼吸抵抗を被験薬投与後 30 分間測定した（n=6）。本薬 20 µg/kg 投与群において一過性の呼吸数の増加及び呼吸気量の低下が認められ、投与前値と比較してそれぞれ最大約 50%増加及び 25%低下した。PGI₂ 4 µg/kg 投与群においても一過性の呼吸数の増加及び呼吸気量の低下が認められ、投与前値と比較してそれぞれ最大約 35%増加及び 20%低下した。本薬及び PGI₂ はコンプライアンス及び呼吸抵抗に明らかな影響を及ぼさなかった。

4) その他の器官・機能に及ぼす影響

①腎機能（添付資料 4.2.1.3.7（参考資料））

雄 Wistar ラット（140～160 g）に本薬 1～8 µg/kg/分、PGI₂ 0.1～1 µg/kg/分、又は媒体（Tris 緩衝液又は 0.2%NaCl/4.3%グルコース水溶液）を 3 時間静脈内持続投与し、尿量、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量を測定した（n=8～10）。本薬投与により、ほぼ用量依存的な尿量、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の低下が認められ、投与前値と比較してそれぞれ最大 50～100、90～100 及び 70～100%低下した。PGI₂ 投与においても、ほぼ用量依存的な尿量、尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の低下が認められ、投与前値と比較してそれぞれ最大 30～70、90～100 及び 60～100%低下した。これらのパラメータの低下は、被験薬投与後 3 時間の媒体投与期間中に回復する傾向が認められた。

②胃腸管系 (添付資料 4.2.1.3.6 (参考資料)、4.2.1.3.8 (参考資料)、4.2.1.3.9 (参考資料)、
4.2.1.3.5 (参考資料))

雌 Pirbright white モルモットより摘出した回腸に、本薬 0.5~500 ng/mL 及び PGI₂ 5~5000 ng/mL を添加した。本薬及び PGI₂ により回腸が濃度依存的に収縮し、作用の強さは本薬と PGI₂ で同程度であった。

麻酔下の雄 Wistar ラット (約 270 g) にヒスタミンを静脈内持続投与 (1.5 mg/kg/時) し、ヒスタミン投与開始 60 分後に本薬 4 µg/kg/分、並びに PGI₂ 2 及び 20 µg/kg/分を 60 分間静脈内持続投与した (n=5~6)。本薬はヒスタミンにより誘発された胃酸分泌を抑制し、投与前値と比較して約 30% 分泌が低下した。PGI₂ もヒスタミンにより誘発された胃酸分泌を抑制し、PGI₂ 2 及び 20 µg/kg/分の投与によりそれぞれ約 30 及び 55% 分泌が低下した。

雄 Wistar ラット (200 g) に本薬 10~250 µg/kg 及び PGI₂ 10~1000 µg/kg を皮下投与し、投与 10 分後にフェノールレッド含有メチルセルロース溶液を経口投与した (n=6)。フェノールレッド含有メチルセルロース溶液の投与 20 分後に胃内に残存するフェノールレッド量から胃内容排泄速度を評価したところ、本薬 250 µg/kg 投与により胃内容排出がほぼ完全に抑制された。PGI₂ も 1000 µg/kg 投与により胃内容排出がほぼ完全に抑制された。

雄 Wistar ラット (190~200 g) に本薬 10~500 µg/kg 及び PGI₂ 100~1000 µg/kg を皮下投与し、投与 10 分後に寒天グラファイト懸濁液を経口投与した (n=6~12)。寒天グラファイト懸濁液の投与 30 分後に寒天グラファイトの腸管内移動距離を測定したところ、本薬は腸管内輸送を用量依存的に抑制し、本薬 100 µg/kg 投与により、媒体対照群 (エタノール含有 0.15 mol/L Tris 塩酸緩衝液) と比較して約 90% 移動距離が低下した。PGI₂ も腸管内輸送を用量依存的に抑制し、PGI₂ 500 µg/kg 投与により、媒体対照群と比較して約 90% 移動距離が低下した。

雄 Wistar ラット (約 200 g) に本薬 500~1000 µg/kg 及び PGI₂ 1000 µg/kg を皮下投与し、投与 10 分後にヒマシ油を経口投与した (n=10)。ヒマシ油投与後に下痢が発現するまでの時間を測定したところ、ヒマシ油のみ投与の対照群ではすべての動物で 1 時間以内に下痢が発現したのに対し、本薬群では下痢の発現が用量依存的に遅延 (2~4 時間に発現) した。PGI₂ 群においても下痢の発現が用量依存的に遅延 (1~2 時間に発現) した。

雄 Wistar ラット (200 g) に本薬及び PGI₂ 8~1000 µg/kg を皮下投与し、投与 10 分後にヒマシ油を経口投与した (n=6)。ヒマシ油の投与 30 分後に小腸内液量を測定したところ、本薬 50 µg/kg 投与によりヒマシ油投与による小腸内液量の増加がほぼ完全に抑制された。PGI₂ も 250 µg/kg 投与によりヒマシ油投与による小腸内液量の増加がほぼ完全に抑制された。

麻酔下の雌チンチラウサギ (2.4~3.4 kg) に本薬 5 及び 20 µg/kg、並びに PGI₂ 1 及び 4 µg/kg、又は媒体 (Tris 緩衝生理食塩液) を静脈内投与し、腸内圧を被験薬投与後 30 分間測定した (n=6)。本薬 20 µg/kg 投与により腸内圧が一過性に増加し、投与前値と比較して 0.10 kPa 増加した。PGI₂ 4 µg/kg 投与によっても腸内圧が一過性に増加し、投与前値と比較して 0.11 kPa 増加した。

③雌性生殖器（添付資料 4.2.1.3.10（参考資料）、4.2.1.3.11（参考資料）、4.2.1.3.6（参考資料）、4.2.1.3.5（参考資料）、4.2.1.3.12（参考資料））

子宮摘出術を実施した閉経前の患者より得た非妊娠子宮筋に、本薬 0.028~28 nmol/L 及び PGI₂ 0.014~140 nmol/L を添加した。本薬により濃度依存的に子宮筋が弛緩し、その最大弛緩時間は 7.6 分間であった。また、本薬は子宮筋の収縮作用も示し、被験薬添加前の自発収縮の背景データと同程度の収縮作用が示された濃度（以下、「ED₁」）は 2.74 nmol/L であった。PGI₂ も子宮筋の弛緩及び収縮作用を示し、その最大弛緩時間及び ED₁ は、それぞれ 11.7 分間及び 3.65 nmol/L であった。

帝王切開術を実施した妊婦より得た妊娠子宮筋に、本薬 0.139~13.9 nmol/L を添加した。本薬により濃度依存的に子宮筋が弛緩し、その最大弛緩時間は 11.7 分間であった。また、高濃度の本薬の添加により、子宮筋の収縮作用も認められた。

雌 Pirbright White モルモットより摘出した子宮に、本薬 1.25~125 ng/mL、及び PGI₂ 62.5 ng/mL を添加した。本薬により濃度依存的に子宮が収縮し、PGI₂ も子宮の収縮作用を示した。

麻酔下の雌チンチラウサギ(2.4~3.4 kg)に本薬 5 及び 20 µg/kg、並びに PGI₂ 1 及び 4 µg/kg、又は媒体（Tris 緩衝生理食塩液）を静脈内投与し、子宮内圧及び子宮運動を被験薬投与後 30 分間測定した（n=6）。本薬及び PGI₂ は子宮内圧及び子宮運動に影響を及ぼさなかった。

妊娠 Pirbright White モルモット（900~1250 g）に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg（試験 1）、又は 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg（試験 2）を妊娠後 43 及び 44 日目に皮下投与した（試験 1：n=3、試験 2：n=5）。試験 1 において、1 及び 3 mg/kg 群の全動物が流産せずに死亡し、0.3 mg/kg 群で流産が認められた。試験 2 において、0.1 mg/kg 以上の群で流産及び死亡が認められ、0.3 mg/kg 群の全動物が死亡した。

(4) 薬力学的薬物相互作用

資料は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

申請者は、本薬による肺高血圧症の改善効果について、以下のように説明した。*In vitro* 試験において、本薬は PGI₂ 受容体に高い結合親和性を示し、濃度依存的に cAMP 産生を促進させ、摘出血管及び摘出灌流肺に対する弛緩作用、並びにコラーゲン、ADP 及びトロンビンによる血小板凝集に対する抑制作用を示した。また、種々の肺高血圧症モデル動物を用いた *in vivo* 試験において、本薬は肺動脈圧及び肺血管抵抗の低下作用を示した。以上より、本薬は PGI₂ 受容体を介して cAMP 産生を促進させることにより血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示し、それによって肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺高血圧症の病態を改善させるものとする。なお、本薬は平滑筋収縮に関与する EP₁ にも結合親和性を有し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることが確認されているが（添付資料 4.2.1.1.2）、EP₁ は主に腎臓に分布しているのに対し、PGI₂ 受容体は主に肺、心臓や動脈に分布していることが報告されていることから（Watanabe A et al. *J Biol Chem* 268: 20175-20178, 1993、Nakagawa O et al. *Circulation* 90: 1643-1647, 1994）、肺高血圧症治療における標的部位である肺血管においては、本薬は PGI₂ 受容体への結合を介して薬理作用を発揮するものとする。本薬は吸入投与されることから、肺局所の濃度は高くなる可能性があるものの、

血漿中では速やかに代謝を受け、尿糞中に排出されることから、EP₁ を介した全身作用が引き起こされる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験において、本薬が肺血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すことが確認されており、ウサギ肺高血圧症モデルにおいて、本薬の吸入投与により肺動脈圧及び肺血管抵抗低下作用が認められている。また、ラット及びイヌを用いた薬物動態試験においては、本薬を静脈内投与することで肺組織中へ分布することが確認されており（添付資料 4.2.2.3.3、4.2.2.3.4）、静脈内投与による検討が行われたウサギ以外の肺高血圧症モデルにおいても同様の作用が認められていることを考慮すると、ヒトにおいて本薬の吸入投与による肺高血圧症に対する有効性が期待できる。しかしながら、全身の血圧低下や出血等の本薬の薬理作用による有害事象が生じる可能性が懸念されることから、本薬の適正使用のために必要な注意喚起について、臨床試験の成績も踏まえて検討する必要がある（「4. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項参照）。

(2) 母体及び妊娠・出産への影響について

ヒト及びモルモットの摘出子宮筋を用いた *in vitro* 試験において子宮筋への影響が認められており、モルモットを用いた *in vivo* 試験において流産や死亡例が認められていることから、機構は、モルモットで認められた流産及び死亡と本薬の関連性、並びに本薬の臨床用量を妊産婦に投与した場合に想定される母体及び妊娠・出産への影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。モルモットを用いた *in vivo* 試験において認められた流産及び死亡については、モルモット摘出子宮筋を用いた *in vitro* 試験において、検討した最低濃度 1250 ng/L (3.5 nmol/L) より子宮筋の収縮作用が認められていること、並びに生殖発生毒性試験のうち、ウサギに本薬を経口及び静脈内投与した試験、並びにサルに本薬を静脈内投与した試験において、血圧低下によると推定される死亡が認められていることから、本薬の過度の薬理作用が原因である可能性があると考え。また、モルモットを用いた *in vivo* 試験においては、生殖発生毒性試験に比べて低用量より流産及び死亡が認められた。静脈内投与による生殖発生毒性試験においては、ラットでは 0.9~1.0 mg/kg/日で流産及び死亡は認められなかったが、ウサギでは 1.0 mg/kg/日で死亡が認められ、サルでは 0.17 mg/kg/日で死亡が認められたことから、動物種間で本薬に対する感受性が異なることが示されている。したがって、モルモットは本薬に対する感受性が高く、本薬 0.1 mg/kg/日によって過度の薬理作用が発現した可能性があると考え。

本薬の臨床用量を妊産婦に投与した場合に想定される母体及び妊娠・出産への影響については、安全性薬理試験は本薬の急性の影響を評価する目的で実施したこと、ヒトにおいて本薬の吸入投与後の吸収及び血漿からの消失は速やかであり、2 時間以上の投与間隔が設定されていることから、ヒトに本薬の臨床用量 (5 µg) を 1 回投与したときの最高血漿中濃度 (以下、「C_{max}」) と各試験で所見が認められた際の本薬の濃度又は C_{max} との比較に基づき検討した。ヒトの摘出子宮筋を用いた *in vitro* 試験において、本薬の ED₁ 及び 4 分間の弛緩作用を示した濃度はそれぞれ 988 ng/L (2.74 nmol/L) 及び 339 ng/L (0.94 nmol/L) であり、ヒトに臨床用量 (5 µg) を 1 回投与したときの C_{max} (142 ng/L) と比較して高かった。また、モルモットを用いた *in vivo* 試験において所

見が認められた 0.1 mg/kg 投与時の C_{max} ²⁾ は 1700～4750 ng/L と推定され、ヒトに臨床用量を 1 回投与したときの C_{max} と比較して 12～33 倍高かった。所見が認められなかった 0.03 mg/kg 投与時においても、その推定 C_{max} (510～1425 ng/L) はヒトに臨床用量を 1 回投与したときの C_{max} と比較して 4～10 倍高かった。以上より、ヒト摘出子宮筋を用いた *in vitro* 試験で影響が認められた濃度及びモルモットにおいて所見が認められた際の推定血中濃度は、ヒトの臨床用量における C_{max} と比較して少なくとも数倍程度の安全域があると推定される。また、生殖発生毒性試験において、ウサギ及びサルで流産や死亡が認められた用量はヒトの臨床用量の 100 倍以上に相当すること、及び本薬はヒトに対して全身投与ではなく吸入投与されることから、本薬を妊婦に吸入投与した場合に母体及び妊娠に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

海外の市販後安全性情報では、本薬が吸入投与された妊婦は 36 例であり、そのうち 33 例の妊娠及び分娩後の情報が収集されている。流産及び死産は計 6 例に認められたが、そのうち 5 例はアイゼンメンゲル症候群を基礎疾患とする妊婦であり、当該基礎疾患が原因と考えられ、本薬吸入投与との因果関係は否定されている。他の 1 例は先天性心疾患に起因する肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）の妊婦であり、妊娠 10 週目での早期流産であった。当該症例は右心不全等の複数の合併症を有しており、これらの疾患により胎児に合併症が生じたことで早期流産に至った可能性が考えられること、及び当該症例の報告者は被疑薬としてボセンタンを挙げていることから、本薬吸入投与との因果関係は否定できると考える。妊娠中の死亡は認められず、出産後の母体の死亡が 2 例認められた。1 例はアイゼンメンゲル症候群を基礎疾患とする妊婦であり、基礎疾患による死亡と考えられることから、本薬吸入投与との因果関係は否定できると考える。他の 1 例は特発性 PAH の妊婦であり、出産後に本薬を含む全ての薬剤の投与を拒否し、病状が悪化した後も来院せず、4 週間後に死亡した症例であった。当該症例は基礎疾患である特発性 PAH の悪化による死亡と考えられ、本薬吸入投与との因果関係は否定できると考える。以上より、妊婦に本薬を吸入投与した際に流産及び死産並びに出産後の母体の死亡が認められているものの、全症例において本薬吸入投与との明らかな因果関係は認められておらず、妊婦の肺高血圧症及びその他の重篤な基礎疾患が原因である可能性が考えられることから、妊婦が本薬を吸入投与したことにより流産や死亡が生じる可能性は低いものと考えられる。しかしながら、患者の肺高血圧症及びその他の重篤な基礎疾患に起因すると考えられる流産・死産及び死亡が認められたこと、及び肺高血圧症患者の妊娠はそれ自体が危険であることを踏まえると、患者が妊娠の維持を強く望み、医師が妊娠の維持と治療が可能と判断できる場合以外は妊婦へ投与するべきではないと考える。したがって、妊産婦に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を添付文書に記載し、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。モルモットを用いた *in vivo* 試験では本薬の投与回数は 2 回と少なく、流産や死亡が認められた際の正確な曝露量も不明であることから、結果の解釈には限界があり、本薬の影響がないとも判断できない。提出された薬理試験成績、及びヒト妊婦に本薬を吸入投与した際に流産・死産及び出産後の母体の死亡が認められていることを考慮すると、本薬の臨床用量を妊産婦に投与した際に母体及び妊娠・出産に影響が生じる可能性は否定できない。したがって、妊産婦への投与の是非については、肺高血圧症患者の妊娠自体の危険性に加え、本薬

²⁾ マウス及びラットの単回経口投与後の C_{max} と同程度と仮定。

による母体及び妊娠・出産への影響の可能性も考慮した上で判断する必要があることから、添付文書において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する旨注意喚起する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の血漿中濃度は、ラジオイムノアッセイ (RIA) 法により測定され、定量下限はラットで 25 ~500 pg/mL であった。本薬の ³H-標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定された。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2.1~4.2.2.2.7、4.2.2.3.5、4.2.2.5.1)

雌マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の ³H-標識体を単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3：本薬の ³H-標識体を単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (µg/kg)	n	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	t _{1/2γ} (h)	t _{1/2δ} (day)	AUC ^a (ng eq·h/mL)	CL (mL/min/kg)
マウス	200	5 ^b	—	20	—	—	146	35
ラット	200	3 ^b	—	41	—	1.0	209	16
イヌ	200	3	3±0	46.0±7.5	—	3.6±3.4	18.6±4.3 ^c	—
サル	2	2	—	45	3.45	1.8	15.85 ^c	—
	200	1	—	45	6.1	1.6	22.36 ^c	—

t_{1/2}：消失半減期、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、—：算出せず

a：マウス及びラットでは AUC_{0-t}、イヌでは AUC_{0-24h}、サルでは AUC_{0-48h}

b：測定時点あたりの例数

c：単位は% of dose·h/mL

雌マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の ³H-標識体又は非標識の本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4：本薬の ³H-標識体又は非標識の本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (µg/kg)	n	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	AUC ^a (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)
マウス	200 ^b	5 ^d	3	14	21.9	152
ラット	200 ^c	3 ^d	5	180	27.1	100
イヌ	200 ^b	3	14±3	—	—	—
サル	2 ^b	2	12	—	—	—
	200 ^b	1	14	—	—	—

—：算出せず

a：マウスでは AUC_{0-t}、ラットでは AUC_{0-∞}

b：本薬の ³H 標識体

c：非標識体

d：測定時点あたりの例数

2) 反復投与（添付資料 4.2.2.3.2、4.2.3.2.2、4.2.3.2.4）

本薬を反復吸入投与したときの薬物動態のデータとして、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。

雌雄ラットに本薬を 28 又は 182 日間反復吸入投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：本薬を 28 又は 182 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間 (日間)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	吸入時間 (min)	n ^a	測定時点 (日目)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-tlast} (pg·h/mL)
28	9.15	135	4	1	617	1.5	961
			4	26	453	0.25	910
	22.6		4	1	766	2.25	1309
			4	26	677	2.25	1409
182	3.6	135	2	1	497	1.6	783
			2	182	712	1	1075
	27.8		2	1	1929	1.9	3308
			2	182	1954	1.9	2983
	48.7	240	2	1	1966	1.0	4900
			2	182	2233	2.5	7500

—：算出せず

a：測定時点あたりの例数

雄ラット (n=3) に本薬の ³H-標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し、血液中放射能濃度を検討したとき、初回投与後の終末相における消失半減期は 29 時間であり、投与 24 時間後における血液中放射能濃度は投与 4 日目に定常状態に達した。

(2) 分布

1) 組織分布（添付資料 4.2.2.3.1～4.2.2.3.6）

雄白色ラットに本薬の ³H-標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、投与 0.25、7 及び 24 時間後の放射能を全身オートラジオグラフィーにより測定した (n=3/時点)。投与 0.25 時間後において、肝臓、腎皮質及び小腸（特に上部）において高い放射能が認められたが、その他の臓器及び組織における放射能は血液中放射能と比較して低い傾向が認められた。投与 7 時間後において、消化管内容物、肝臓及び腎臓にやや高い放射能が認められ、投与 24 時間後では大腸及び小腸における放射能が増加した。

雌白色ラットに本薬の ³H-標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき (n=5/時点)、投与 5 分後において、特に高い放射能が認められた組織は肝臓及び腎臓であった（それぞれ 1478 及び 2122 ng eq./g）。血漿中放射能の消失半減期は 42 分であり、肝臓、腎臓、肺及び筋肉における放射能の消失半減期（それぞれ 45、36、45 及び 54 分）と同程度であった。特定の臓器及び組織に放射能が残留する傾向は認められなかった。

雄白色ラットに本薬の ³H-標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき (n=3/時点)、初回投与時における放射能の分布パターンは、雌ラットを用いた検討と同様であった。また、7 回目投与時における放射能濃度の分布パターンは初回投与時と同様であり、投与 96 時間後には、ほとんどの臓器及び組織（消化管を含む）で放射能濃度が減少し、高い放射能は認められなかった。

雄イヌに本薬の ³H-標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき (n=1/時点)、投与 0.5 時間

後における放射能濃度は胆汁 (36909 ng eq./g)、腎皮質 (4943 ng eq./g)、肝臓 (3760 ng eq./g)、十二指腸 (401 ng eq./g)、胃 (307 ng eq./g)、肺 (252 ng eq./g) の順に高かった。投与 24 時間後において、ほとんどの臓器及び組織で放射能は検出下限未満となったが、肝臓及び腎皮質では投与 120 時間後においても放射能が検出された (それぞれ 13 及び 20 ng eq./g)。

妊娠ラット (妊娠 18 日目) に本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、投与 0.25、0.5、1、3、7 及び 24 時間後の放射能を全身オートラジオグラフィにより測定した (n=1/時点)。静脈内投与後、放射能は速やかに全身に分布した。肝臓、腎臓及び胃において最も高い放射能が認められ、肺、心臓及び胎盤にも放射能が認められた。脳及び胎児に認められた放射能はわずかであった。

妊娠ラット (妊娠 18 日目) に本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき (n=3/時点)、胎児における放射能濃度は、母動物の肝臓、腎臓及び消化管における放射能濃度と比較して低値を示したが、母動物の血液中放射能濃度と比較して同程度又はやや高かった。

妊娠ウサギ (妊娠 18 日目) に本薬の ^3H -標識体 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき (n=1/時点)、投与 10 分後において、母動物の血漿中放射能濃度に対する胎児中の放射能濃度比は 0.02 であり、投与 2 時間後以降の測定時点では、胎児中の放射能濃度はいずれも検出下限 (100 pg eq./g) 未満であった。

雌白色ラットに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき (n=3/時点)、投与 5 分後において、脳放射能濃度は最も高値を示したが、脳放射能濃度は投与 1 時間後まで血漿中放射能濃度の約 6% であり、血液脳関門を通過した放射能はわずかであった。脳放射能に対する未変化体の割合は、投与 5 分後では約 45% であり、投与 1 時間後では約 5% であった。脳における未変化体の消失半減期は約 10 分と推定された。

2) その他の分布試験 (添付資料 4.2.2.4.3)

ウサギ摘出肺灌流試験において、本薬の ^3H -標識体 75 ng をエアロゾルとして気管支肺胞内に投与し、灌流液、気管支肺胞洗浄液及び肺中放射能濃度を測定した。気管支肺胞内にエアロゾルを投与した際、灌流液中放射能は速やかに上昇し、吸入投与した際に循環血液中へ本薬が速やかに移行することが示唆された。3 時間の灌流終了時において、灌流液中からは投与放射能の 88% に相当する放射能が回収され、気管支洗浄液中及び肺ホモジネートから回収された放射能はそれぞれ投与放射能の 1% 未満及び約 5% であった。

3) 血球移行性 (添付資料 4.2.2.3.2、4.2.2.3.4、4.2.2.3.5)

雌ラットに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内又は経口投与したとき、血液中放射能濃度に対する血漿中放射能濃度比は、静脈内投与 0.25~2 時間後では 2.09~3.79、経口投与 0.25~8 時間後では 1.45~3.15 であった。また、妊娠ラット (妊娠 18 日目) に本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与、又は雄ラットに本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、いずれの測定時点においても、血液中放射能濃度に対する血漿中放射能濃度比は雌雄ともに約 2 であった。

雄イヌに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後における血液中放射能濃度に対する血漿中放射能濃度比は 1.7 であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4.1、4.2.2.4.3、4.2.2.4.6)

ラットの摘出肝臓に、本薬の ^3H -標識体を添加した灌流液 (本薬濃度 : 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 90 分間灌流したとき、灌流液中の未変化体は経時的に減少し、灌流開始 15 分後において、総放射能に対する未変化体の割合は 15% であった。灌流液中に認められた主な代謝物はジノルイロプラスト及びテトラノルイロプロストであり、ラット灌流肝において、本薬はカルボキシル側鎖の β 酸化により代謝された。

ウサギの摘出肺に、本薬の ^3H -標識体を添加した灌流液 (本薬濃度 : 0.1 ng/mL) を 180 分間灌流、又は本薬の ^3H -標識体 75 ng を気管支肺胞内にエアロゾルとして投与後に 180 分間灌流したとき、いずれの場合も、灌流液中の代謝物としてジノルイロプラスト及びテトラノルイロプロストが認められた。本薬の ^3H -標識体を灌流液に添加した場合に対するエアロゾルとして投与した場合の相対バイオアベイラビリティは 63% であった。

2) *In vivo* 代謝

① 血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5)

雌雄マウスに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内又は経口投与したとき、血漿中には未変化体に加えて、代謝物としてジノルイロプラスト及びテトラノルイロプロストが認められた。また、ジノルイロプラスト及びテトラノルイロプロストのジアステレオマーが複数検出された。

雌ラットに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内又は経口投与したとき、主な血漿中代謝物はテトラノルイロプロストであり、テトラノルイロプロストの抱合体も認められたが、ジノルイロプラストは認められなかった。投与後、未変化体は血漿中から速やかに消失し、静脈内投与 60 分後において血漿中に未変化体は認められなかった。

② 尿及び糞中代謝物 (添付資料 4.2.2.4.1、4.2.2.4.4、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8)

雌雄マウスに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内又は経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中にはテトラノルイロプロストのジアステレオマー (投与量の約 40~50% に相当) が認められた。尿中に未変化体及びジノルイロプラストは認められなかった。また、投与 24 時間後までの糞中には主な代謝物としてテトラノルイロプロストのジアステレオマー (静脈内及び経口投与時ともに糞中放射能の約 31% に相当) が認められ、その他の代謝物としてジノルイロプラスト (静脈内及び経口投与時でそれぞれ糞中放射能の約 8 及び 11% に相当) が認められた。糞中に認められた未変化体はわずかであった。

雌ラットに本薬の ^3H -標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後までの尿中には主な代謝物としてテトラノルイロプロストのジアステレオマー (尿中放射能の約 73% に相当) が認められた。その他の尿中代謝物として、テトラノルイロプロストの 17 位水酸化体及び抱合体がわずかに認められた。尿中に未変化体は認められなかった。

雌イヌに本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内又は経口投与したとき、投与 12 時間後までの尿中に未変化体はほとんど認められず、本薬は尿中には主に代謝物として排泄された。

雌サルに本薬の³H-標識体 2 又は 200 µg/kg を単回静脈内又は 200 µg/kg を経口投与したとき、投与 12 時間後までの尿中に認められた代謝物のプロファイルはラットと異なり、サルにおいて、ラットと比較してより多くの代謝物が認められた。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄 (添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.3.2、4.2.2.3.4、4.2.2.5.1)

雌雄マウスに本薬の³H-標識体 200 µg/kg を単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与では雄及び雌で投与 7 日後までの尿中にそれぞれ 41 及び 59% (投与放射能に対する割合、以下同様)、糞中にそれぞれ 32 及び 18%が排泄され、経口投与では投与 7 日後までの尿中にそれぞれ 35 及び 47%、糞中にそれぞれ 36 及び 25%が排泄された。

雌雄ラットに本薬の³H-標識体 10 µg/kg を単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与では雄及び雌で投与 7 日後までの尿中にそれぞれ 66.3 及び 66.0%、糞中にそれぞれ 28.6 及び 20.5%が排泄され、経口投与では投与 7 日後までの尿中にそれぞれ 50.7 及び 62.8%、糞中にそれぞれ 35.9 及び 29.2%が排泄された。雄性ラットに本薬の³H-標識体 20 µg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、最終投与 96 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ 60.8 及び 39.1%が排泄された。

雌イヌに本薬の³H-標識体 200 µg/kg を単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与では投与 7 日後までの尿及び糞中にそれぞれ 54.6 及び 18.9%が排泄され、経口投与では投与 5 日後までの尿及び糞中にそれぞれ 61.3 及び 22.4%が排泄された。また、雄イヌに本薬の³H-標識体 200 µg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 日後までの尿及び糞中にそれぞれ 60.1 及び 43.8%が排泄された。投与 5 日後までに尿及び糞中に排泄された放射能のうち、それぞれ 87.7 及び 60.3%が投与 24 時間後までに排泄された。

雌サルに本薬の³H-標識体 2 又は 200 µg/kg を単回静脈内投与、もしくは 200 µg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与では投与 7 日後までの尿及び糞中にそれぞれ 56.9 及び 9.3%が排泄され、経口投与では投与 10 日後までの尿及び糞中にそれぞれ 59.6 及び 12.4%が排泄された。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環 (添付資料 4.2.2.5.2)

胆管カニューレを施した雌ラットに本薬の³H-標識体 200 µg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び胆汁中にそれぞれ 49.5 及び 32.8%が排泄された。また、回収した胆汁を別の雌ラットの十二指腸内に投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び胆汁中にそれぞれ 33.0 及び 25.1%が排泄され、本薬及び代謝物は腸肝循環を受けることが示唆された。

3) 乳汁移行性 (添付資料 4.2.2.3.2)

授乳中の雌ラットに本薬の³H-標識体 20 µg/kg を単回静脈内投与したとき、新生児ラットの胃内容物中の放射能濃度は投与 2 時間後に最も高値を示した (1.12 ng eq./mL)。投与 24 時間後までの新生児ラットの胃内容物中の放射能、及び乳汁分泌量の理論値 (Grigor MR et al. *J Nutr* 117: 1247-1258, 1987) に基づき算出した放射能の乳汁中排泄率は 1%未満であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 代謝酵素誘導作用 (添付資料 4.2.2.6.1)

雄ラットに本薬 20、100 及び 500 µg/kg 又は生理食塩液を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、肝重量、ミクロソームタンパク含量、シトクロム P450 含量、シトクロム b5 含量及び種々の薬物代謝酵素活性 (ベンズフェタミン *N*-デメチラーゼ活性、*p*-ニトロアニソール *O*-デメチラーゼ活性、及びアニリンヒドロキシラーゼ活性) に投与群間で有意差は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織中への残留性について

機構は、本薬の³H-標識体を静脈内投与したときの放射能の組織分布を検討した試験において、肝臓、腎臓、胃及び小腸に高い放射能の分布が認められていることから、当該臓器への本薬又はその代謝物の分布がヒトで安全性上問題となる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の³H-標識体を静脈内投与した試験においては、上記のような組織への放射能分布が認められているが、ラットを用いた 26 週間反復吸入投与毒性試験において、ヒトに本薬を吸入投与した際の AUC の 16~33 倍の曝露量となる用量を投与した場合にも肝臓、腎臓、胃及び小腸に毒性所見は認められなかった。

胃及び小腸について、海外第Ⅲ相試験 (ME97218 試験) の主要投与期において、胃腸障害 (器官別大分類) の発現割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 35.6% (36/101 例) 及び 35.3% (36/102 例) であり、そのうち高度の有害事象の発現割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 5.0% (5/101 例) 及び 3.9% (4/102 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 21.8% (22/101 例) 及び 22.5% (23/102 例) であり、いずれも本薬群とプラセボ群と同程度であった。また、国内第Ⅲ相試験 (15503 試験) の主要投与期において、胃腸障害の発現割合は 29.6% (8/27 例)、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 25.9% (7/27 例) であり、国内外で同程度であった。ME97218 試験及び 15503 試験ともに、長期投与時における胃腸障害の発現割合は主要投与期と同程度であった。

腎臓及び肝臓について、臨床検査値 (アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス) の推移は、ME97218 試験の主要投与期では本薬群とプラセボ群と同様であり、15503 試験では試験期間を通じてベースラインから変化は認められなかった。また、ME97218 試験の主要投与期において、肝胆道系障害 (器官別大分類) の発現割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 4.0% (4/101 例) 及び 6.9% (7/102 例) であり、腎および尿路障害 (器官別大分類) の発現割合は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 2.0% (2/101 例) 及び 7.8% (8/102 例) であった。肝胆道系障害について、治験薬と関連のある有害事象は本薬群のみで認められたが、その発現割合は低く (2.0% (2/101 例))、軽度又は中等度の事象であった。腎および尿路障害について、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群及びプラセボ群ともに認められなかった。さらに、15503 試験の主要投与期において、肝胆道系障害の発現割合は 0% (0/27 例)、腎および尿路障害の発現割合は 3.7% (1/27 例) であり、国内外で同程度であった。15503 試験において、肝胆道系障害並びに腎および尿路障害の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められず、ME97218 試験及び 15503 試験ともに、長期投与時における肝胆道系障害並びに腎および尿路障害の発現割合は主要投与期と同程度であった。

以上より、胃腸障害の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であり、発現した事象に高度のものは認められなかったこと、また肝胆道系障害や腎および尿路障害の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はいずれも低く、高度の事象は認められなかったことから、肝臓、腎臓、胃及び小腸への本薬又はその代謝物の分布が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、組織分布試験の成績より、肝臓、腎臓、胃及び小腸への本薬又はその代謝物の分布が認められているが、国内外臨床試験における有害事象の発現状況を考慮すると、これらの組織への分布が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

(2) トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

本申請において、本薬のトランスポーターに対する基質特性及び阻害作用に関する検討結果が提出されていないことから、機構は、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用が生じる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本薬のトランスポーターに対する基質特性及び阻害作用に関する検討は実施していないが、以下の理由から、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えると説明した。

- 本薬 5 µg を吸入投与したとき、未変化体は血漿中から速やかに消失し（消失半減期：0.121～0.182 時間）、尿及び糞中に未変化体はほとんど排泄されないことから、本薬は主に代謝物として消失すると考えられる。したがって、生体内において、肝臓の胆管側膜又は腎尿細管上皮細胞の尿細管側膜に発現するトランスポーターは本薬の未変化体の消失に寄与しないと考えられること。
- PG 誘導体及び天然型 PGE2 は、肝臓又は腎臓の血管側膜に発現している有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び 1B3 並びに有機アニオントランスポーター (OAT) の基質になることが報告されていること (Takashima T et al. *J Nucl Med* 53: 741-748, 2012、Sekine T et al. *FEBS Lett* 429: 179-182, 1998、Sekine T et al. *J Biol Chem* 272: 18526-18529, 1997) から、PG 誘導体である本薬についても、当該トランスポーターを介して肝臓及び腎臓に取り込まれる可能性は否定できない。しかしながら、本薬の主代謝経路である β 酸化は肝臓及び腎臓以外の全身でも起こることから、他剤との併用により、肝臓及び腎臓への本薬の取込みが阻害された場合でも、代謝による本薬の消失過程が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられること。
- 臨床用量である本薬 5 µg を吸入投与した際の血漿中濃度は極めて低く (C_{max}: 142 pg/mL)、また、本薬の血漿中からの消失は速やかであることを考慮すると、本薬がトランスポーターを阻害することにより、併用薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

機構は、以下のように考える。トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用が生じる可能性について検討するために、本来であれば、本薬のトランスポーターに対する基質特性及び阻害作用に関する検討を実施すべきである。一方で、本薬の薬物動態プロファイル及び申請者の説明を考慮すると、本薬の臨床使用において、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考えられるため、現時点で追加の非臨床試験又は臨床試験を実施する必要まではないと考えるが、当該薬物動態学的相互作用に関する情報については、今後も公

表論文等から情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（皮膚感作性試験、抗原性試験、不純物の毒性評価）が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1～4.2.3.1.5、4.2.3.1.6～4.2.3.1.9（参考資料））

げっ歯類の単回投与毒性試験として、マウス及びラットにおける経口投与及び静脈内投与毒性試験が実施された。経口投与及び静脈内投与による概略の致死量は、マウスでそれぞれ 100 mg/kg 超及び 125～150 mg/kg、ラットでそれぞれ 100 mg/kg 超及び 50～100 mg/kg と申請者は判断した。

非げっ歯類の単回投与毒性試験として、ウサギ及びサルにおける静脈内投与毒性試験が実施された。概略の致死量はウサギで 5～15 mg/kg、サルで 3.75 mg/kg と申請者は判断した。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（4 週間及び 26 週間）における吸入投与毒性試験、ラット（28 週間）、イヌ（53 週間）及びサル（14～15 日間）における経口投与毒性試験、イヌ（26 週間）における皮下投与毒性試験並びにラット（4 週間及び 28 週間）及びサル（11 日間及び 4 週間）における静脈内投与毒性試験が実施された。本薬の主な所見は過度の薬理作用（血圧低下、血管拡張及び血小板機能の阻害）による変化であり、本薬の投与に関連する病理組織学的所見は認められなかった。ラット 26 週間反復吸入投与時及びイヌ 53 週間反復経口投与時の無毒性量（それぞれ 48.7 µg/kg/日及び 50 µg/kg/日）における C_{max} は、ヒトの 1 日臨床用量（5.0 µg を 1 日 9 回投与）における C_{max} のそれぞれ 10～21 倍及び 2～5 倍、AUC は、ヒトの 1 日臨床用量における AUC のそれぞれ 16～33 倍及び 8～10 倍であった。また、ラット 26 週間反復吸入投与毒性試験における肺到達量は、ヒトの 1 日臨床用量における肺到達量と比較して、22.9 倍と推定されている。

1) ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.1（参考資料）、4.2.3.2.2）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（媒体：0.9%塩化ナトリウム水溶液）、0.84、3.55 及び 9.15 µg/kg（以上、投与濃度は 10 µg/mL）又は 1.05 及び 22.6 µg/kg（以上、投与濃度は 20 µg/mL）を 1 日 1 回 135 分かけて 4 週間投与したとき（雌雄各 n=5）、0.84 µg/kg/日以上群の雄で血漿中ビリルビンの低下、1.05、9.15 及び 22.6 µg/kg/日群の雌で血漿中総脂質、コレステロール及びリン脂質の低下、22.6 µg/kg/日群の雌で肺の絶対重量増加が認められた。肺の絶対重量増加について、申請者は、肺組織の病理組織学的所見は認められず、本薬の血管拡張作用に関連した変化と考えられたことから毒性所見とは判断せず、無毒性量を 22.6 µg/kg/日と判断した。

2) ラット 26 週間反復吸入投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.3（参考資料）、4.2.3.2.4）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（投与時間（以下同様）：135 又は 240 分）（媒体：0.9%塩化ナトリウム水溶液）、3.55、27.8（135 分）及び 48.7 µg/kg（240 分）を 20 µg/mL の濃度で 1 日 1

回 26 週間投与したとき（雌雄各 n=20）、27.8 µg/kg/日以上以上の群の雌雄で肺の絶対又は相対重量増加が認められたが、肺の病理組織学的変化は認められなかった。以上より、申請者は無毒性量を 48.7 µg/kg/日と判断した。

3) ラット 28 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.12～4.2.3.2.15）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（ブランク飼料及びプラセボ製剤含有飼料）、約 0.6、1.8 及び 6.0 mg/kg/日を 27～28 週間投与したとき（雌雄各 n=20）、6.0 mg/kg/日群の雄 1 例が投与開始 2 週目に死亡し、本薬の過度の薬理作用によるものと申請者は判断した。この個体において皮膚の発赤、るいそう、アパシー及び重度失調性歩行が認められた。生存例においては、1.8 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で顎下腺の分泌終末部肥大、雄で血清ナトリウム濃度の低下、雌で血清カルシウム濃度の増加、顎下腺の重量増加、6.0 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の減少、尿中ナトリウム及びカルシウム濃度の上昇、膵臓の重量増加、雄で尿量の増加、尿中塩素イオン濃度の上昇、雌で胸腺の重量増加が認められた。以上より、申請者は無毒性量を 0.6 mg/kg/日と判断した。

4) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.17）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（媒体：トロメタモール水溶液）、0.124、0.9 及び 4.3 mg/kg/日を 4 週間持続投与したとき（雌雄各 n=10）、4.3 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 3 例が投与開始 4～9 日目に死亡し、本薬に起因するものと申請者は判断した。これらの個体において一般状態の変化、肺、肝臓、腺胃粘膜、胸腺及び副腎皮質の充血が認められた。生存例においては、0.9 mg/kg/日群の雌雄で血漿中フィブリノーゲンの上昇、雄で腎臓の重量減少、雌で赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、トロンビン時間の延長、胃粘膜の微小出血、4.3 mg/kg/日群の雄で精巣及び腎臓の重量減少、前立腺及び精嚢腺の萎縮、雌で肝臓の重量増加が認められた。以上より、申請者は無毒性量を 0.124 mg/kg/日と判断した。

5) ラット 28 週間反復静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.18、4.2.3.2.19）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（媒体：トロメタモール水溶液）、0.02、0.06（雄）又は 0.05（雌）及び 0.5 mg/kg/日を 28 週間持続投与したとき（雌雄各 n=26～40）、0.02 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で皮膚の発赤、胸腺の限局性発赤、胸部リンパ節の反応性変化、0.06 又は 0.05 mg/kg/日群の雌雄で胸腺及び膵臓の重量増加、0.5 mg/kg/日群の雌雄で赤血球吸収の増加が認められた。申請者は、これらの所見は本薬の薬理作用に起因したもの及び注入ポンプを背部皮下に埋植する外科処置に起因した軽度な出血が本薬により増強したものと推察し、動物の一般状態や摂水量等に影響を及ぼさなかったことから毒性所見とは判断せず、無毒性量を 0.5 mg/kg/日と判断した。

6) イヌ 53 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.22、4.2.3.2.23）

雌雄ビーグルイヌに本薬 0（空カプセル又はプラセボ製剤含有カプセル）、50 及び 150 µg/kg/日を 53 週間投与したとき（雌雄各 n=4）、150 µg/kg/日群の雌 1 例が投与開始 7 週目に腸（空腸一回腸―盲腸）捻転のため死亡し、消化管の平滑筋に対する本薬の薬理作用に基づく影響と申請者は判断した。生存例においては、150 µg/kg/日群の雌雄で下痢、便中粘液、血清総蛋白の低下、グルコースの上昇、雌で血清カルシウム濃度の低下が認められた。以上より、申請者は無毒性量を 50 µg/kg/日と判断した。

7) イヌ 26 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.25、4.2.3.2.26)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.024、0.047 (雄) 又は 0.049 (雌) 及び 0.097 (雄) 又は 0.096 (雌) mg/kg/日を 26 週間持続投与したとき (雌雄各 n=4)、0.024 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で血清 γ -グロブリンの上昇、0.047 又は 0.049 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で下痢、0.096 mg/kg/日群の雌で尿量減少が認められた。 γ -グロブリンの上昇は持続注入用ポンプ設置時の外科手術に起因した炎症反応に関連した変化、下痢及び尿量減少は本薬の薬理作用と申請者は判断し、無毒性量を雄で 0.097 mg/kg/日、雌で 0.096 mg/kg/日と判断した。

8) サル 14~15 日間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.28)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (媒体: 塩化ナトリウム/トロメタモール/エタノール水溶液)、0.02、0.2 及び 1.0 mg/kg/日を 14~15 日間投与したとき (雌雄各 n=2)、0.02 mg/kg/日群の雌 1 例が投与開始 5 日目に死亡した。この個体においては消化管出血及び脾臓壊死が認められ、本薬に対する過度の感受性に起因したストレスが脾臓の自然発生性病変を悪化させたことによるものと申請者は判断した。また、0.2 mg/kg/日群の雌 1 例及び 1.0 mg/kg/日群の雄 1 例がそれぞれ投与開始 15 及び 7 日目に死亡し、これらの個体においては血圧の低下が認められたため、本薬の薬理作用に関連した所見であると申請者は判断した。0.02 mg/kg/日群において、死亡例で認められた所見以外に本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上より、申請者は無毒性量を 0.02 mg/kg/日と判断した。

9) サル 11 日間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.29)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (媒体: 塩化ナトリウム/Tris 緩衝液/エタノール水溶液)、0.002、0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg/日をそれぞれ 0.011、0.111、1.11 及び 11.1 μ g/kg/分の投与速度で 11 日間持続投与したとき (雌雄各 n=2)、0.02 mg/kg/日群の雄が投与開始 10 日目に死亡し、血圧低下による一般状態の悪化によるものと申請者は判断した。この個体において肝細胞の空胞変性を伴う類洞の充血及び類洞周囲の浮腫が認められた。また、0.2 及び 2.0 mg/kg/日群の雄各 1 例が投与開始 1 日目に死亡したため、これらの投与群に対する投与を中止した。これらの個体においては、0.02 mg/kg/日群の死亡例と類似した所見が認められ、更に、2.0 mg/kg/日群の死亡例においては、急性心筋症 (心筋癒痕) が認められた。これらの個体の死亡は、急激な血圧低下に関連したものであると申請者は判断した。0.002 mg/kg/日群において、本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上より、申請者は無毒性量を 0.002 mg/kg/日と判断した。

10) サル 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.30)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.0124、0.17 及び 1.41 mg/kg/日をそれぞれ 0.009、0.118 及び 0.979 μ g/kg/分の投与速度で 4 週間持続投与したとき (雌雄各 n=2)、0.17 及び 1.41 mg/kg/日群の全例が投与開始 2 週間以内に死亡した。これらの個体においては、血圧の低下、アパシー、姿勢異常、しゃがみこみ姿勢、易刺激性、平衡失調、意識消失、歯ざしり、下痢、摂餌量及び摂水量の減少、体重減少、骨髄の変化 (有核細胞、赤血球造血細胞、好中球、顆粒球及び形質細胞数の減少並びに未分化細胞及び細網細胞数の増加)、白血球数の減少、血清中の尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びカリウム濃

度の上昇、 γ -グロブリン、コレステロール、グルコース、カルシウム濃度の低下、トロンボプラスチン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、胃粘膜の発赤及び出血性びらん、肝臓、副腎皮質及び膵島における類洞の充血、肝細胞小葉中心性脂肪変性及び壊死が認められた。0.0124 mg/kg/日群において、本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上より、申請者は無毒性量を 0.0124 mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.1.5 (参考資料)、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（ヒトリンパ球又はチャイニーズハムスターV79 細胞）を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットにおける混餌投与及び強制経口投与によるがん原性試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、申請者は、本薬はがん原性を示さないと判断した。混餌投与によるがん原性試験では動物の栄養状態に影響しない混餌 10%までに最高用量が制限されることから、より高用量での影響を検討するために強制経口投与によるがん原性試験が実施された。

1) 混餌投与によるマウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.2)

雌雄 NMRI 系マウスに本薬 0 (ブランク飼料又はプラセボ製剤含有飼料)、3.1 及び 10.3 (雄) 又は本薬 3.7 及び 13.3 mg/kg/日 (雌) を 95~97 週間混餌投与したとき、本薬投与に関連した腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。以上より、申請者は、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断した。

2) 強制経口投与によるマウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.3、4.2.3.4.1.7)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (媒体: Tris 緩衝液)、0.65、6.5 及び 16.25 mg/kg/日を 104 週間強制経口投与したとき、本薬投与に関連した腫瘍性及び非腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。以上より、申請者は、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断した。

3) 混餌投与によるラットがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.4、4.2.3.4.1.5)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (ブランク飼料又はプラセボ製剤 10%含有飼料)、1.3 及び 4.2 mg/kg/日 (雄) 又は本薬 1.6 及び 5.3 mg/kg/日 (雌) を 104~108 週間混餌投与したとき、プラセボ及び 4.2 mg/kg/日群 (10%混餌投与) の雄で膵島細胞腫瘍の発生頻度の上昇が認められたが、申請者は、本薬 10%混餌飼料による栄養バランスの不十分な飼料又は混餌飼料に含有される賦形剤中のラクトース過剰摂取が原因であり、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断した。

4) 強制経口投与によるラットがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.6、4.2.3.4.1.7)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (媒体: Tris 緩衝液)、0.65、6.5 及び 16.25 mg/kg/日を 105 週間強制経口投与したとき、16.25 mg/kg/日群において死亡率の増加が認められたため、当該用量群では投与 26 週目以降 13 mg/kg/日に減量された。本薬投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、申請者は、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断した。非腫瘍性病変として、6.5 mg/kg/日以上群で脾臓実質変性、16.25/13 mg/kg/日群で肺の急性炎症の発生率及び重症度の上昇が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、ウサギ及びサル胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、ラット受胎能及び初期胚、胚・胎児、出生前及び出生後発生を併合した試験が実施された。本薬投与に関連した変化として、妊娠期間の延長、胎児の前肢の異常 (指の短小)、頭骨及び椎体の骨化遅延、波状肋骨、胸骨分節変異、子宮内及び出産後死亡児の増加 (以上、ラット)、子宮内死亡率の増加 (ウサギ) が認められた。胚・胎児発生に関する試験において、ラットで前肢の異常が認められた最低用量並びにウサギ及びサルの胎児に対する無毒性量における本薬の曝露量 (AUC) は、臨床用量における曝露量と比べてラットで 1.6 倍、ウサギで 101 倍及びサルで 30~116 倍であった。なお、ラットにおいて本薬の胎盤及び乳汁への移行が認められている。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.1.2)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.0024、0.048 及び 0.8 mg/kg/日 (雄) 又は本薬 0、0.003、0.06 及び 1.0 mg/kg/日 (雌) を、雄では交配 66 から 70 日前から交配期間中、雌では交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで反復静脈内持続投与したとき (雌雄各 n=30)、0.06 及び 1.0 mg/kg/日群において胎児での前頭骨の骨化遅延が認められたが、本薬投与終了後の妊娠後期の偶発的な体重増加抑制に関連したものと申請者は判断した。親動物の一般毒性及び生殖能について、投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、申請者は一般毒性及び生殖能に対する無毒性量を、雄で 0.8 mg/kg/日、雌で 1.0 mg/kg/日と判断した。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.1)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.003、0.06 及び 1.0 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日目まで反復静脈内持続投与したとき (n=44~48)、0.003 mg/kg/日群で頭頂骨の骨化遅延並びに胸骨分節の 3 及び 4 箇所の変異の増加、0.003 mg/kg/日以上群で前肢の異常 (指の短小)、胸骨分節 4 箇所の変異の増加、頭頂骨の骨化遅延、0.06 mg/kg/日以上群で前頭骨の骨化遅延、1.0 mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制を伴う全胚吸収の顕著な増加、波状肋骨、胸骨分節 2 及び 3 箇所の変異、椎体の骨化遅延並びに未骨化肢骨の増加が認められた。以上より、申請者は母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量を 0.06 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 0.003 mg/kg/日未満と判断した。

3) 経口投与によるウサギ胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (媒体: Tris 緩衝液)、1.3、2.6 及び 5.2 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 20 日目まで反復経口投与したとき (n=20)、5.2 mg/kg/日群の 4 例が死亡し、血圧低下によるものと申請者は判断した。2.6 及び 5.2 mg/kg/日群で流産、耳の発赤、糞便頻度の増加、体重増加抑制、摂餌量の減少、5.2 mg/kg/日群で子宮内死亡率 (吸収胚及び着床後胚死亡) の増加が認められた。以上より、申請者は母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量を 1.3 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 2.6 mg/kg/日と判断した。

4) 静脈内投与によるウサギ胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.5)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.006、0.1 及び 0.5 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 28 日目まで反復静脈内持続投与したとき (n=20~21)、0.1 mg/kg/日群で椎骨椎弓の不完全骨化の増加、0.5 mg/kg/日群で平均胎児体重の軽度減少傾向、椎骨椎弓及び頭頂骨の軽度かつ可逆性の不完全骨化の増加が認められたが、0.1 mg/kg/日群の所見については、施設の背景データ範囲内の値であること、他の骨に影響はなかったこと、及び対照群の値が低いことから、申請者は本薬投与に関連する変化とは判断しなかった。以上より、申請者は母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量を 0.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 0.1 mg/kg/日と判断した。

5) サル胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.6、4.2.3.5.2.7)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.004、0.012 及び 0.04 mg/kg/日を妊娠 20 日目から 50 日目まで反復静脈内持続投与したとき (n=12)、いずれの用量においても投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、申請者は母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量をともに 0.04 mg/kg/日と判断した。

6) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.3.1)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (媒体: トロメタモール水溶液)、0.003、0.054 及び 0.9 mg/kg/日を妊娠 15 日目から分娩後 22 日目まで反復静脈内持続投与したとき (n=30~33)、0.003 及び 0.9 mg/kg/日群で前肢の異常 (短指節骨又は短屈曲指節骨)、0.9 mg/kg/日群で体重減少、体重増加抑制、妊娠期間延長、胎児体重の低下及び生後死亡児の増加が認められた。以上より、申請者は母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量を 0.054 mg/kg/日、新生児に対する無毒性量を 0.003 mg/kg/日未満、離乳後の出生児に対する無毒性量を 0.9 mg/kg/日と判断した。

7) ラット受胎能及び初期胚、胚・胎児、出生前及び出生後発生を併合した試験 (添付資料 4.2.3.5.3.2、4.2.3.5.3.3、4.2.3.5.3.4 (参考資料))

雌性 SD ラットに本薬 0 (媒体: Tris 緩衝液)、約 0.7、7 及び 35 mg/kg/日を交配 14 日前から分娩後最長 21 日目まで反復経口投与したとき (n=60)、7 mg/kg/日群の 2 例及び 35 mg/kg/日群の 1 例が死亡し、7 mg/kg/日群の 2 例については、一般症状の変化並びに体重及び摂餌量への影響は認められなかったことから偶発的なものであり、35 mg/kg/日群の 1 例については、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたことから本薬投与に関連した過度の血圧低下によるものと申請者

は判断した。生存例においては、35 mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制、子宮内胎児及び出生児の死亡が認められた。以上より、申請者は母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に対する無毒性量とともに7 mg/kg/日と判断した。

(6) その他の毒性試験

1) 皮膚感作性試験 (添付資料 4.2.3.7.1.1)

皮膚感作性試験として、モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施され、本薬の皮膚感作性は示されなかった。

2) 抗原性試験 (添付資料 4.2.3.7.1.2 (参考資料))

抗原性試験として、モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験、受動皮膚アナフィラキシー試験及び本薬に対する特異抗体の酵素結合免疫吸着試験が実施され、本薬の抗原性は示されなかった。

3) 不純物の毒性評価

安全性確認の必要な閾値を超えて原薬中の規格値が ■■■% と設定されている不純物である

類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、
類縁物質F*、類縁物質G*、類縁物質H*、
類縁物質I*、類縁物質J* 及び類縁物質K*

について、申請者は、製剤の1日投与量に含まれる原薬の量は ■■■ µg 未満であり、原薬に ■■■% の不純物が含まれている場合、不純物の摂取量は ■■■ ng に満たないこと、また、EMA ガイドライン (EMA, Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, 2006) 及び FDA ドラフトガイドライン (FDA, Guidance for Industry: Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches. Draft Guidance, 2008) に示されている毒性学的懸念の閾値 (threshold of toxicological concern, TTC) の概念によると、不純物の1日摂取量が 1.5 µg 未満の場合は安全と考えられていることから、安全性は確認されているものと判断した。

<審査の概略>

(1) 臨床投与経路による毒性評価について

本申請にあたり、臨床投与経路による毒性試験としてラットを用いた反復吸入投与毒性試験の成績のみが提出されたことから、機構は、非げっ歯類を用いた反復吸入投与毒性試験及び吸入投与がん原性試験を実施しなくとも本薬の毒性は十分評価されている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。本薬の毒性試験は、吸入投与以外に静脈内、皮下及び経口投与により実施された。ラット及びイヌに本薬を長期反復投与した場合の主な毒性所見はラットでは軽度な組織所見 (顎下腺分泌終末部の肥大の増強)、イヌでは血清電解質変化を伴う下痢であり、毒性所見に軽度な種差があると考えられる。しかしながら、いずれの動物種においても、無毒性量での曝露量 (AUC) は、ヒトに臨床最大用量 (5 µg/回×9 回/日) を吸入投与したときの全身曝露量と比較して、イヌで 125~164 倍 (26 週間皮下持続投与) 又は 8~10 倍 (53 週間経口

投与)、ラットでは274~391倍(28週間静脈内持続投与)又は33~37倍(28週間混餌投与)の安全域が得られており、2種の動物で長期反復投与時の全身毒性が明らかになっていることに加えて、いずれの動物種においても、全身投与時の無毒性量での曝露量がヒトに臨床最大用量を吸入投与した際の全身曝露量より大きいことが示されている。

また、イヌ26週間反復皮下投与及び53週間反復経口投与毒性試験並びに強制経口投与によるマウス及びラットがん原性試験における最高用量における全身曝露量(AUC)は、ヒトに臨床最大用量を吸入投与したときの全身曝露量と比較して、それぞれ125~164倍、18~20倍、450倍(雄マウス)、570倍(雌マウス)、639倍(雄ラット)及び749倍(雌ラット)であったこと、ラットに本薬を単回静脈内投与したときの肺組織中濃度は血漿中濃度の53.7%であることが示されていること、ウサギの摘出灌流肺を用いた分布及び代謝試験から、肺表面に到達した本薬は速やかにかつほぼ完全に吸収され、長時間残留又は蓄積することはないと考えられることから、吸入以外の経路による反復投与試験及びがん原性試験における肺の組織中本薬濃度は十分高いと考えられ、本薬の長期吸入曝露時の肺を含む呼吸組織への影響は評価可能と考える。さらに、吸入投与後の局所での安全性を検討するために実施したラット26週間反復吸入投与毒性試験において、技術的に適用可能な最大用量を6ヵ月にわたって気道・肺表面の細胞に曝露させても、気道・肺表面の細胞に局所刺激性を示唆する細胞・組織反応や増殖性変化は認められず、他の投与経路で実施した毒性試験でみられない毒性所見が発現することはなかった。

吸入投与時に薬剤が直接接触する気道・肺表面における薬剤濃度は吸入投与時が最も高いと推察されることから、薬剤が吸収される前後の気道・肺胞上皮への影響の検討を含め、その局所刺激性は吸入投与試験においてのみ妥当な評価が可能と考える。しかしながら、上記の説明に加え、国内第Ⅲ相試験(15503試験)及び国外第Ⅲ相試験(ME97218試験)並びに海外市販後データにおいて、本薬が器質的障害を惹起することを示唆するデータは得られていないことから、ヒトに本薬を吸入投与したときに気道及び肺において今まで予期されなかった重度の副作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。吸入用製剤の毒性を評価する上では、基本的には、吸入投与によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験及びがん原性試験を実施する必要がある。しかしながら、本薬のラット反復吸入投与毒性試験において気道及び肺に毒性所見が認められないこと、分布試験の結果からは、吸入投与以外の投与経路で実施された毒性試験において肺での本薬の組織中濃度は高いと考えられる一方で、本薬を吸入投与したときの肺への蓄積性は低いと考えられるとの申請者の説明も考慮すると、本薬については、提出された試験成績から本薬の毒性を評価することは可能と判断した。ただし、ヒトにおける本薬の気道及び肺への影響については、臨床試験成績を踏まえて引き続き検討する必要がある。

(2) 前肢の異常について

ラット胚・胎児発生に関する試験及びラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において前肢の異常(指の短小)が認められていることから、機構は、ヒトに本薬を投与したときに当該所見が発現する可能性はない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。ラット胚・胎児発生に関する試験において、帝王切開群では、0.003 mg/kg/日群で1母動物の1胎児及び1.0 mg/kg/日群の2母動物のそれぞれ1胎児に、また、自然分娩群では、0.06 mg/kg/日群で1母動物の3胎児及び1.0 mg/kg/日群で1母動物の2胎児

に前肢の異常が認められた。また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、0.003 mg/kg/日群で1母動物の5出生児及び0.9 mg/kg/日群の2母動物の4出生児に前肢の異常が認められた。以上の所見は対照群では認められない所見であり、本薬投与との関連があると考えられる。この異常は、妊娠15日目（器官形成完了後）に本薬の静脈内持続注入を開始した出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においても認められたことから、手指の分化過程に対する直接的な催奇形性というより、既に分化が完了した手指に対する二次的な作用（発育遅延）の結果であると考えられる。妊娠13～15日目のラットの子宮血管を結紮することにより、同様の手指の異常が認められることが報告されている（Leist KH et al. *Teratology* 8: 227-228, 1973, Leist KH et al. *Teratology* 10: 55-67, 1974）ことから、本薬により母体の胎盤への血液供給が障害され、前肢遠位部に低酸素状態が生じた可能性が推測される。また、ウサギ及びサル胚・胎児発生に関する試験においては、同様の所見は認められず、ウサギ及びサルにおける安全域は臨床最大曝露量のそれぞれ131及び3～10倍（C_{max}）並びに101及び30～116倍（AUC）であった。さらに、ラット併合生殖発生試験においても、胎児に前肢の異常は認められず、その安全域は臨床最大曝露量の273倍（C_{max}）及び237倍（AUC）であった。一方、2011年3月1日時点の社内安全性データベースから抽出された症例の解析において、本薬が吸入投与された妊婦36例のうち33例で妊娠及び分娩後の転帰情報が収集されており、少なくとも26児が出生し、奇形や手指の異常は報告されていない。このように、ヒトにおいて投与例は少ないもののラットでみられた前肢の異常と関連するような異常は認められていない。しかしながら、ヒトの妊婦に本薬を吸入投与した際のリスクは明確にはなっていないことから、ラット持続静注による試験では前肢の異常がみられた旨を添付文書に記載し、情報提供する予定である。

機構は、ラットでみられた前肢の異常と関連するような手指の異常はヒトで認められていないものの、胎児及び新生児への影響は明らかではないことから、これらの所見について添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。

4. 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

<提出された資料の概略>

臨床試験で用いられたイロプロスト（以下、「本薬」）の吸入液はいずれも申請製剤と同一処方である。また、主要な臨床試験で用いたネブライザーは表6のとおりであり、本邦で市販予定のネブライザーはI-nebである。

表6：主要な臨床試験で用いたネブライザー

臨床試験	使用したネブライザー
国内第I相試験（15266試験）	I-neb
海外第II相試験（ME98008試験）	Ilo-neb
国内第III相試験（15503試験）	I-neb
海外第III相試験（ME97218試験）	HaloLite
海外第III相長期継続試験（303045試験）	HaloLite
海外QTc評価試験（C200-004試験）	ProDose

本薬の血清又は血漿中濃度は、ガスクロマトグラフィー-質量分析法（GC/MS法）、ラジオイムノアッセイ法（RIA法）、シンチレーション近接アッセイ法（SPA法）又は液体クロマトグラフィー

-タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）により測定され、定量下限はそれぞれ 0.25～5.0、25、20 及び 10～21.1 pg/mL であった。

(1) 外国人健康成人を対象としたネブライザー比較試験（310932 試験、添付資料 5.3.1.2.2）

外国人健康成人 20 例を対象に、2 種類のネブライザー（I-neb 及び ProDose）を用いて、本薬 5 µg を単回吸入投与したときの本薬の薬物動態に及ぼすネブライザーの影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：24 時間以上）。

ネブライザー別の本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。ProDose 使用時に対する I-neb 使用時の本薬の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）の平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.49 [1.28～1.73] 及び 1.54 [1.34～1.78] であった。

表 7：ネブライザー別の本薬の薬物動態パラメータ

ネブライザーの種類	例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} ^a (h)	AUC_{0-last} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
I-neb	20	119 (41.2)	0.147	28.9 (47.4)	0.121 (22.7) ^b
ProDose	20	80.0 (46.7)	0.183	18.7 (50.5)	0.135 (25.6) ^c

幾何平均値（変動係数%）

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

a：中央値、b：12 例、c：11 例、

(2) 外国人肺高血圧症患者を対象としたネブライザー比較試験（ME98051 試験、添付資料 5.3.1.2.1）

外国人肺高血圧症（以下、「PH」）患者 13 例を対象に、3 種類のネブライザー（HaloLite、Ventstream 及び Ilo-neb）を用いて、本薬 5 µg を単回吸入投与したときの本薬の薬物動態に及ぼすネブライザーの影響を検討する目的で、6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 時間以上）。

ネブライザー別の本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。Ilo-neb 使用時に対する HaloLite 使用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値の比 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.98 [0.76～1.26] 及び 0.92 [0.66～1.30]、Ventstream 使用時に対する HaloLite 使用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値の比はそれぞれ 1.00 [0.78～1.29] 及び 0.92 [0.65～1.29]、Ventstream 使用時に対する Ilo-neb 使用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の平均値の比はそれぞれ 1.02 [0.81～1.30] 及び 0.99 [0.72～1.37] であった。

表 8：ネブライザー別の本薬の薬物動態パラメータ

ネブライザーの種類	例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} ^a (min)	AUC_{0-last} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (min)
HaloLite	12	157±64	11	42.7±35.5	7.91±3.16 ^b
Ventstream	11	155±65	10	48.7±45.1	11.28±6.78 ^c
Ilo-neb	12	158±70	12	42.5±30.7	7.36±2.11 ^b

a：中央値、b：11 例、c：7 例

また、Ilo-neb 使用時に対する HaloLite 使用時の肺血管抵抗（以下、「PVR」）の最大変化率

の差 [95%信頼区間] は-0.002 [-0.1059~0.1018]、Ventstream 使用時に対する HaloLite 使用時の PVR の最大変化率の差は-0.008 [-0.1119~0.0958]、Ventstream 使用時に対する Ilo-neb 使用時の PVR の最大変化率の差は-0.006 [-0.1096~0.0977] であった。

<審査の概略>

ネブライザーの違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響について

PH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ME97218 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (15503 試験) ではネブライザーとしてそれぞれ HaloLite 及び I-neb が使用されていたこと、並びに本邦で市販予定のネブライザーは I-neb のみであることから、機構は、HaloLite 及び I-neb を用いて本薬を吸入投与した際の肺局所及び全身における本薬の曝露量の類似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。一般に、吸入投与時における肺への薬物送達にはエアロゾルの粒子径が重要であると考えられ (Byron PR. *J Pharm Sci* 75: 433-438, 1986)、HaloLite 及び I-neb のエアロゾルの特性を比較した結果、HaloLite と I-neb で噴霧量、噴霧速度及び液滴粒子径は類似していた。したがって、本薬の肺局所への到達速度及び量はネブライザー間で同程度であると推測される。また、本薬について、液滴粒子径と薬物動態の関連は検討していないものの、一般に、3 µm 未満の粒子径の薬物はほとんどが肺胞に到達すると考えられていること (Heyder J et al. *J Aerosol Sci* 17: 811-825, 1986、Stahlhofen W et al. *J Aerosol Med* 2: 285-308, 1989)、並びに HaloLite 及び I-neb のエアロゾルの平均液滴粒子径はそれぞれ 1.4 及び 2.1 µm であったことを考慮すると、HaloLite 及び I-neb を用いて吸入投与された本薬のほとんどが肺胞に到達すると考えられる。さらに、外国人 PH 患者を対象に HaloLite を用いて本薬を吸入投与した ME98051 試験、及び日本人 PH 患者を対象に I-neb を用いて本薬を吸入投与した 15503 試験において、血漿中本薬の AUC はそれぞれ 52.6±36.5 及び 47.7±13.4 ng·h/mL であり、ネブライザー間で同程度であった。

以上より、HaloLite と I-neb でエアロゾルの特性は類似していること、及び PH 患者における本薬の血漿中濃度は HaloLite 使用時と I-neb 使用時で同程度であったことから、HaloLite 及び I-neb を用いて本薬を吸入投与した際の肺局所及び全身における本薬の曝露量はネブライザー間で類似していると考えられる。

機構は、申請者の説明を考慮すると、HaloLite 及び I-neb を用いて本薬を吸入投与した際の肺局所及び全身における本薬の曝露量に大きな差異はなく、ME97218 試験と 15503 試験で使用されたネブライザーの差異が、ME97218 試験及び 15503 試験での本薬の有効性及び安全性の比較に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿タンパク結合 (添付資料 4.2.2.3.7)

ヒト血漿又は 4%ヒト血清アルブミン溶液に本薬の ³H-標識体 0.03~30 ng/mL (最終濃度、以下同様) を添加したとき、タンパク結合率の平均値はそれぞれ 58.9~68.6 又は 45.3~49.5%で

あり、結合タンパクの約 75%がアルブミンであった。

2) *In vitro* 代謝

①本薬の代謝 (添付資料 4.2.2.4.2)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加、及びヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 分子種発現系 (CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4) に本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cでインキュベートしたとき、ヒト肝ミクロソーム並びに CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 発現系において、2 種類の代謝物がわずかに認められたが、CYP2A6、2C8、2D6 及び 2E1 発現系において代謝物は認められなかった。

②本薬による CYP 阻害作用 (添付資料 4.2.2.6.2)

ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 分子種発現系 (CYP2C8 又は 2C19) 及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬 5~300 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討された。本薬は、パクリタキセル 6 α -水酸化 (CYP2C8) 活性及び S-メフェニトイン 4'-水酸化 (CYP2C19) 活性に対する阻害作用を示し、50%阻害濃度 (IC_{50}) はそれぞれ 195.2 及び 55.6 $\mu\text{mol/L}$ であったが、その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人及び白人を対象とした単回投与試験 (15266 試験、添付資料 5.3.3.1.1)

日本人及び白人健康成人 24 例に、ネブライザーとして I-neb を用いて、本薬 2.5 μg を単回吸入投与し、少なくとも 2 日間休薬後に、本薬 5 μg を単回吸入投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (μg)	例数	C_{max} (ng/L)	t_{max} ^a (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/L)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)
日本人	2.5	9	133 (23.5)	0.08	25.7 (34.7)	97.4 (34.7)	0.121 (41.3)	17.0 (29.3)
白人		8	133 (32.3)	0.08	27.5 (33.5)	90.9 (33.5)	0.133 (19.0)	17.5 (28.8)
日本人	5	7	142 (75.2)	0.12	34.1 (73.2)	147 (73.2)	0.153 (34.6)	32.4 (68.5)
白人		8	214 (32.1)	0.10	48.8 (27.2)	103 (27.2)	0.182 (31.9)	26.9 (25.6)

幾何平均値 (変動係数%)

CL/F：みかけの全身クリアランス、 V_z/F ：みかけの分布容積

a：中央値

2) マスバランス試験 (82076 試験、添付資料 5.3.3.1.3)

外国人健康成人 8 例に本薬の ^3H -標識体を 2 ng/kg/min で 4 時間静脈内投与 (総投与量：480 ng/kg) したとき、血漿中放射能の C_{max} は 408 ± 79 pg eq./mL、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 2027 pg eq.·h/mL、CL は 3.9 ± 0.9 mL/min/kg であった。血漿中放射能の消失は三相性を示し、 α 、 β 及び γ 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ 24 ± 11 分、 1.7 ± 0.2 時間及び 5.0 ± 1.3 時間であった。また、投与された放射能は、静脈内投与 7 日後までに尿及び糞中にそれぞれ 68.3 及び 12.4% 排泄された。尿中には主にテトラノイロプロストが検出され、テトラノイロプロストのグルクロン酸抱合体も検出されたが、未変

化体は検出されなかった。

(3) 患者における検討

1) 日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (15503 試験、添付資料 5.3.5.2.1)

日本人肺動脈性肺高血圧症 (以下、「PAH」) 患者 27 例を対象に、本薬 1 回 2.5 又は 5 µg を 2 時間以上の間隔をあけて 1 日 6~9 回、12 週間吸入投与 (使用ネブライザー : I-neb) した非盲検非対照試験において、本薬の薬物動態及び薬力学が検討された。

12 週間反復吸入投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 : 本薬を 12 週間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (µg)	例数	C _{max} (ng/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/L)	AUC _{0-last} (ng·h/L)	t _{1/2} (h)
2.5	4	56.7 (74.8)	0.092	25.0 (49.1) ^b	12.4 (77.7) ^c	0.152 (9.58) ^b
5	19	101 (68.5)	0.150	45.9 (30.5) ^d	22.7 (69.8) ^e	0.136 (37.3) ^d

幾何平均値 (変動係数%)

a : 中央値、b : 2 例、c : 3 例、d : 9 例、e : 18 例

PVR、肺血管抵抗係数 (以下、「PVRI」) 及び平均肺動脈圧 (以下、「PAPmean」) について用量依存的な低下が認められた。

2) 外国人 PH 患者を対象とした血行力学に及ぼす影響試験 (104-10 試験、添付資料 5.3.4.2.1)

外国人 PH 患者 11 例を対象に、開始用量として本薬 0.1 ng/kg/min で静脈内投与し、忍容性が認められた場合、5~10 分間隔で 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 及び 10.0 ng/kg/min まで増量したとき、最大耐量の平均値 (範囲) は 4.82 ng/kg/min (3~8 ng/kg/min) であり、最大耐量投与時において、全身血管抵抗 (以下、「SVR」) 及び PVR の平均値はそれぞれ 30.5 及び 40.0% 低下し、心拍出量の平均値は 36.2% 増加した。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害患者を対象とした試験 (88038 試験、添付資料 5.3.3.3.1)

外国人肝機能障害被験者 8 例 (Child-Pugh 分類 A、B 及び C の肝機能障害を有する被験者それぞれ 1、5 及び 2 例) に、本薬 1 ng/kg/min を 60 分間かけて単回静脈内投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 : 本薬を肝機能障害被験者に投与したときの薬物動態パラメータ

肝機能障害の重症度	例数	C _{ss} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	CL (mL/mL/min)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)
Child-Pugh 分類 A	1	66	62.8	15.9	—	10
Child-Pugh 分類 B	5	99.6±37.7	140±67.6	8.88±5.05	5.00 ^a	36.2±27.8
Child-Pugh 分類 C	2	91.5	122	8.90	—	14.5

C_{ss} : 定常状態の血漿中濃度、— : 算出せず

a : 2 例

2) 腎機能障害患者を対象とした試験 (87015 試験、添付資料 5.3.3.3.2)

外国人の腎機能障害被験者 21 例 (透析患者及び非透析患者それぞれ 11 及び 10 例) に、本薬 1 ng/kg/min を 60 分間かけて単回静脈内投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。なお、非透析患者及び透析患者におけるクレアチニンクリアランス (以下、「CL_{CR}」) はそれぞれ 0.29±0.12 及び 0.16±0.05 mL/min/kg であった。

表 12: 本薬を腎機能障害者に投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	C ₆₀ (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	CL (mL/min/kg)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	t _{1/2γ} (h)
非透析患者	7	51±11	53.7±22.4	17.0±5.0	0.06±0.01	0.64±0.35	—
透析患者	8	193±77	230±103	5.2±2.2	0.055±0.005	0.59±0.16	7.0 ^a

C₆₀: 投与開始 60 分後の血漿中濃度、—: 算出せず

a: 2 例

(5) 薬物相互作用の検討

1) ジゴキシシン (89206 試験、添付資料 5.3.3.4.1)

外国人末梢動脈閉塞性疾患患者 11 例を対象に、ジゴキシシン 0.25 mg を第 1～31 日目まで 1 日 1 回経口投与、本薬を第 8～28 日まで 1 日 6 時間静脈内投与する非盲検試験が実施された。なお、本薬の投与は 0.5 ng/kg/min で開始し、忍容性が確認された場合は最大 2 ng/kg/min まで 30 分ごとに 0.5 ng/kg/min ずつ増量し、被験者ごとに最大耐量を決定した後、第 11～28 日は本薬の最大耐量で 1 日 6 時間静脈内投与した。

ジゴキシシン単独投与時 (第 4 日目) 及び本薬併用投与時 (第 24 日目) におけるジゴキシシンの C_{max} はそれぞれ 2.57±1.34 及び 2.50±1.26 ng/mL、AUC_{0-24h} はそれぞれ 30.10±12.25 及び 31.92±16.51 ng·h/mL、t_{max} はそれぞれ 3.14±3.24 及び 3.86±2.85 時間であり、本薬の併用によるジゴキシシンの薬物動態への影響は認められなかった。

2) ニフェジピン、メピンドロール硫酸塩及びペントキシフィリン (87123 試験、添付資料 5.3.3.4.2)

外国人健康成人男性 13 例を対象に、ニフェジピン、メピンドロール硫酸塩、ペントキシフィリン又はプラセボ (単回経口投与) と、本薬 (静脈内投与) を併用したときの薬力学的薬物相互作用を検討する目的で 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 1 週間)。各投与期において、ニフェジピン 20 mg、メピンドロール硫酸塩 5 mg、ペントキシフィリン 400 mg 又はプラセボの単回経口投与の 1 時間後に、生理食塩液を 1 時間かけて静脈内投与し、その後、本薬 1 ng/kg/min を 1 時間かけて静脈内投与し、さらに本薬 2 ng/kg/min を 1 時間かけて静脈内投与した。

心拍数、血圧、起立反応及び末梢血流について、本薬とニフェジピン、メピンドロール硫酸塩又はペントキシフィリンを併用したことによる臨床的に意義のある影響は認められなかった。

3) カプトプリル (88004 試験、添付資料 5.3.3.4.3)

外国人健康成人 10 例を対象に、カプトプリル 12.5 mg を単回経口投与し、その 1 時間後から生理食塩液を 30 分間かけて静脈内投与した後、本薬を静脈内投与する期間、及びプラセボを単回経口投与し、その 1 時間後から生理食塩液を 30 分間かけて静脈内投与した後、本薬を静脈内

投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：1 週間）。本薬の投与は 0.5 ng/kg/min で開始し、最大 2 ng/kg/min まで 30 分ごとに 0.5 ng/kg/min ずつ増量した。

本薬との併用投与により、プラセボとの併用投与と比較して血圧及び心拍数が低下する傾向は認められなかった。末梢血流量については試験期間を通して変化は認められなかった。

4) アスピリン (ME91029 試験、添付資料 5.3.3.4.4)

外国人健康成人 40 例を対象に、プラセボもしくはアスピリン 10、30、100 又は 300 mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与し、第 8 日目のプラセボ又はアスピリンの投与 1 時間後に、本薬 0.5、1.0 及び 2.0 ng/kg/min をそれぞれ 1 時間かけて静脈内投与する並行群間無作為化比較試験が実施された。

プラセボ又はアスピリンと併用投与したときの本薬の CL は、表 13 のとおりであった。

表 13：プラセボ又はアスピリンと併用投与したときの本薬の CL (mL/min/kg)

本薬の投与速度 (ng/kg/min)	プラセボ	アスピリン			
		10 mg	30 mg	100 mg	300 mg
0.5	16.8±5.4 ^a	21.5 ^b	14.6±5.2 ^c	14.9±2.8 ^d	16.0±6.5 ^d
1.0	17.3±4.6	16.4±6.9	11.7±4.4 ^c	13.9±7.6	16.9±6.0
2.0	14.4±3.6	15.1±4.4	18.8±16.9 ^c	12.0±3.2	14.8±3.2 ^d

各 8 例

a：4 例、b：2 例、c：7 例、d：6 例

5) ニフェジピン及びジルチアゼム (104-06A 試験、添付資料 5.3.4.2.2)

外国人 PH 患者 37 例を対象に、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン又はジルチアゼム）の長期投与が本薬を静脈内投与した際の血行力学に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

本薬の投与は、試験期間中に実施された 2 回の右心カテーテル検査時に行われた。1 回目の右心カテーテル検査時において、開始用量として本薬を 0.1 ng/kg/min で静脈内投与し、忍容性が認められた場合、5～10 分間隔で 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 及び 10.0 ng/kg/min まで漸増し、最大耐量を決定後、最大耐量で 15 分間投与した。1 回目の右心カテーテル検査終了後に、開始用量としてニフェジピン 20 mg 又はジルチアゼム 60 mg を経口投与し、ニフェジピン及びジルチアゼムをそれぞれ 240 及び 720 mg/day まで漸増し、最大耐量を決定後、ニフェジピン又はジルチアゼムを最大耐量で 1 日 1 回 8 週間反復経口投与した。カルシウム拮抗薬を 8 週間投与後、2 回目の右心カテーテル検査時に、本薬の 2 回目の漸増投与を 1 回目と同様の方法で実施した。

本薬の最大耐量の平均値（範囲）は 1 及び 2 回目投与でそれぞれ 4.92 ng/kg/min (2.0～8.0 ng/kg/min) 及び 5.40 ng/kg/min (3.0～8.0 ng/kg/min) であった。ベースラインと比較して、本薬 1 回目投与時に平均動脈圧及び平均肺動脈圧（以下、「PAPmean」）はそれぞれ 13 及び 6%減少し、SVR 及び PVR はそれぞれ 34 及び 31%低下した。2 回目投与時において平均動脈圧及び PAPmean はそれぞれ 10 及び 6%減少し、SVR 及び PVR はそれぞれ 19 及び 18%低下した。

(6) その他の試験

1) QTc 評価試験 (C200-004 試験、添付資料 5.3.4.1.1)

外国人健康成人 161 例を対象に、本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、①陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与、②本薬 2.5 μg を 2 時間ごとに 6 回吸入投与 (以下、「固定用量群」)、③本薬 5 μg を開始用量として 2 時間ごとに最大耐量まで漸増用量 (7.5、10、12.5、15 及び 20 μg) で 6 回吸入投与 (以下、「最大耐量群」)、又は④プラセボを 2 時間ごとに 6 回吸入投与する無作為化並行群間比較試験が実施された。なお、本薬又はプラセボの吸入投与にはネブライザーとして ProDose が使用された。

6 回目投与時における本薬の t_{max} の中央値は 5.00 及び 20.0 時間 (本薬 2.5 及び 20 μg 投与時、以下同順)、 C_{max} は 64.7 \pm 38.45 及び 94.5 \pm 35.12 pg/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は 421 \pm 342 及び 2892 \pm 1350 pg \cdot min/mL であった。

被験者ごとに補正した QTc 間隔 (以下、「QTcI」) のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (以下、「 $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 」) について、 $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の最小二乗平均値の両側 95% 信頼区間の上限は、固定用量群及び最大耐量群でそれぞれ 5.42 及び 5.88 msec であった。なお、モキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の最小二乗平均値の上限は、10.28 msec であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について以下のように説明した。日本人及び外国人健康被験者を対象に本薬 2.5 及び 5.0 μg を吸入投与した 15266 試験において、本薬の薬物動態パラメータを比較した結果、本薬 2.5 μg 投与時における薬物動態パラメータは日本人及び外国人で類似していたが、本薬 5.0 μg 投与時については、本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値は外国人と比較して日本人で低値を示した。本薬 5.0 μg 投与時における曝露量が日本人で低い傾向が認められたことについて、日本人 2 例における 5.0 μg 投与時の曝露量が他の被験者と比較して顕著に低値を示したことに起因すると考えられた。当該 2 例において本薬の曝露量が低値を示した理由について、他の被験者と比較して吸入時間が短かったことが影響した可能性が考えられることから、当該 2 例のデータを除外して比較した結果、5.0 μg 投与時における本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、日本人ではそれぞれ 195 ng/L 及び 47.6 ng \cdot h/L、外国人ではそれぞれ 214 ng/L 及び 48.8 ng \cdot h/L であり、日本人と外国人で同程度であった。

以上より、本薬を吸入投与した際の薬物動態に大きな国内外差は認められないものとする。

機構は、本薬を吸入投与した際の曝露量の個体間変動は日本人及び外国人いずれでも大きく、本薬の薬物動態における国内外差を厳密に評価することには限界があると考えられるが、提出された資料からは、本薬の薬物動態に明らかな国内外差は認められないものと判断した。

(2) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬の投与について以下のように説明した。

肝機能障害患者を対象とした 88038 試験、並びに健康被験者を対象とした 83250 試験及び 82076 試験における本薬の薬物動態パラメータを基に、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検

討した結果、本薬の終末相の消失半減期は、肝機能障害患者（28分）と健康被験者（20～31分）で類似していたが、肝機能障害患者における本薬のCLは健康被験者の約50%であった。なお、肝機能障害の重症度（Child-Pugh分類）と本薬のCLに明確な関連は認められなかった。

また、腎機能障害患者を対象とした87015試験、及び健康被験者を対象とした83250試験における本薬の薬物動態パラメータを基に、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討したところ、透析患者における本薬のCLは非透析患者の約1/3であった。さらに、非透析患者7例のうち、中等度の腎機能障害被験者（CL_{CR}：30 mL/min以上60 mL/min未満）2例、及び重度の腎機能障害被験者（CL_{CR}：30 mL/min未満）5例における本薬のCLはそれぞれ19.6及び15.9±3.6 mL/min/kg、t_{1/2}はそれぞれ28及び42.6±24分であり、健康被験者6例を対象とした83250試験で得られた本薬のCL（本薬1及び3 ng/kg/min投与時でそれぞれ21.0±2.98及び20.1±5.18 mL/min/kg、以下同順）及びt_{1/2}（20.1±7.2及び26.0±7.2分）と比較した結果、中等度の腎機能障害患者と健康被験者で本薬のCL及びt_{1/2}に明確な差異は認められなかったが、重度の腎機能障害患者では健康被験者と比較してCLが減少し、t_{1/2}が延長する傾向が認められた。また、投与量で補正した本薬のAUC_{0-∞}は、重度の腎機能障害患者では健康被験者と比較して23～33%高値を示した。

以上より、肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者及び透析患者において、本薬の消失が健康被験者と比較して遅延すると考えられる。しかしながら、肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者及び透析患者における本薬のt_{1/2}を考慮すると、吸入間隔を3～4時間あけて投与した場合には反復投与に伴う本薬の血漿中濃度の著しい蓄積は起こらないと考える。したがって、当該患者に対して本薬を投与する場合には、本薬を3～4時間の間隔で吸入し、患者の状態を観察しながら徐々に吸入間隔を短くする旨を添付文書において注意喚起することが適切であると判断した。

機構は、以下のように考える。本薬を静脈内投与した88038試験及び87015試験の結果を基に、本薬を吸入投与した際の薬物動態に及ぼす肝機能障害及び腎機能障害の影響の程度を厳密に評価することには限界があるが、これらの試験結果に基づくと、肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者及び透析患者に対して通常の吸入間隔で本薬を反復投与した場合には、肝機能及び腎機能が正常な患者よりも多く本薬が蓄積する懸念がある。しかしながら、肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者及び透析患者に対して、申請者が提示している吸入間隔で本薬を投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の吸入間隔として3～4時間が適切であるかについては不明である。したがって、88038試験及び87015試験の結果について添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、やむを得ず肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者及び透析患者に対して本薬を投与することを選択する場合には、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意するとともに、吸入間隔を通常よりも長くあけることを考慮するよう注意喚起することが適切と判断する。

(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、国内で実施された第I相試験1試験、第III相試験1試験、海外で実施された第I相試験1試験、第II相試験1試験、第III相試験2試験の成績が提出された（薬物動態については

「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人及び白人を対象とした第 I 相試験 (15266 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月～ 月)

日本人及び白人における本薬単回吸入投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、健康成人 24 例 (日本人及び白人各 12 例 (本薬群 9 例、プラセボ群 3 例)) を対象に無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、前投与期では生理食塩液、第 1 期では本薬 2.5 µg 又はプラセボ、第 2 期では本薬 5.0 µg 又はプラセボをネブライザー (I-neb) で単回吸入投与することとされた。白人 1 例が治験薬投与開始前に、日本人 2 例が第 2 期の治験薬投与開始前に治験を中止した。中止理由は、有害事象 (白人本薬群 1 例、日本人本薬群 1 例)、同意撤回 (日本人本薬群 1 例) であった。

有害事象は、本薬群 5 例 (日本人 22.2% (2/9 例)、白人 37.5% (3/8 例))、プラセボ群 1 例 (日本人 0% (0/3 例)、白人 33.3% (1/3 例)) に認められ、複数例で認められた有害事象は頭痛 (日本人本薬群 2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサインについて、臨床的に意義のある変動は認められず、本薬群とプラセボ群、又は日本人と白人で類似していた。

(2) 第 II 相試験

1) 原発性肺高血圧症又は二次性肺高血圧症患者を対象とした第 II 相試験 (ME98008 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 1998 年 7 月～2001 年 5 月)

外国人原発性肺高血圧症 (以下、「PPH」) 及び二次性肺高血圧症 (以下、「SPH」) 患者における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 10 施設で実施された (目標症例数: 各群 30 例)。

投与開始後 3 ヶ月間が主要投与期とされ、本薬群では一般的治療 (抗凝固剤、利尿薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、酸素療法又はプロスタグランジン (以下「PG」) I₂ 製剤を除く他の医療管理) に加えて本薬の吸入投与、対照群では一般的治療のみが行われた。本薬の用法・用量は、名目上³⁾ 1 日 50～200 µg (マウスピース位置で換算した投与量では約 10～45 µg) を 6～12 回に分けてネブライザー (I-neb) で吸入投与するとされた。主要投与期終了後は長期継続投与期 (主要投与期を含め 24 ヶ月) とされ、全被験者に本薬を主要投与期と同様の用法・用量で吸入投与するとされた。

主な選択基準は、18～70 歳の PPH 又は SPH 患者で、適切な一般的治療において、安静時 PAPmean が 30 mmHg 以上の患者 (血栓塞栓症を有し、心臓、肺、肝臓、その他臓器の障害に由来して二次性に発症した SPH 患者の場合、PAPmean が 40 mmHg 以上の患者) とされた。

主要投与期及び長期継続投与期の成績は以下のとおりであった。

³⁾ ネブライザーに充てんした量

①主要投与期

肺高血圧症の分類（PPH、SPH）、カルシウム拮抗薬の使用の有無、6分間歩行距離（150m未満、150m以上500m未満、500m以上）を因子とした層別割付けが行われた。無作為化された63例（対照群33例、本薬群30例、以下同順）全例がIntent-to-treat（以下、「ITT」）とされ、ITTが有効性及び安全性の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15例（7例、8例）であり、主な中止理由は、同意撤回4例（0例、4例）、有害事象3例（3例、0例）、死亡（1例、2例）、有効性の欠如（0例、1例）、治験実施計画書違反1例（0例、1例）であった。ITTにおけるベースラインでのNYHA機能分類（再評価法⁴⁾）の内訳は、クラスⅡ21例（10例、11例）、クラスⅢ30例（17例、13例）、クラスⅣ12例（6例、6例）であり、クラスⅠの患者は登録されなかった。

本薬群の1日投与量（名目上）³⁾の中央値は100 µg（範囲：50～150 µg）であった。

本試験では本薬の有効性を探索的に検討することが目的とされたことから、有効性の主要評価項目は設定されなかった。本試験の有効性評価項目として、運動耐容能（NYHA機能分類（再評価法）、Mahler呼吸困難指標、6分間歩行距離（以下、「6MWD」））、死亡及び肺/心肺移植、血行力学的パラメータ（PAPmean、全身動脈圧（SAP）、PVR等）、QOL（EuroQOL（EQ-5D）等）が評価された。また、事後的な解析により、複合エンドポイント（以下の基準をすべて満たす被験者をレスポnderとした：①NYHA機能分類（再評価法）の1クラス以上の改善、②6MWDがベースラインに対して10%以上改善、③所定の評価時点において被験者が生存していること）及び肺血管抵抗係数（以下、「PVRI」）が評価された。その主な結果を以下に示す。

最終評価時におけるNYHA機能分類（再評価法）のベースラインからの変化は、表14のとおりであった。

表14：最終評価時におけるNYHA機能分類（再評価法）のベースラインからの変化（ITT）

	対照群（30例）	本薬群（24例）
改善	6.7（2）	25.0（6）
不変	80.0（24）	58.3（14）
悪化	13.3（4）	16.7（4）
％（例数）		

最終評価時における6MWD、PVR及びPVRIのベースラインからの変化量及び変化率は、表15及び表16のとおりであった。

⁴⁾ 当初、被験者のNYHA機能分類は各治験責任（分担）医師により評価され、症例報告書に入力されたが、すべての被験者で標準化されたNYHA機能分類を評価し、かつ、治験実施施設間での偏りをなくすために、全被験者のNYHA機能分類が再評価された。

表 15：最終評価時における 6MWD (m) のベースラインからの変化量及び変化率 (ITT)

	対照群	本薬群
ベースライン		
例数	33	30
平均値±標準偏差	330.4±131.6	352.8±128.5
中央値	338.0	371.0
最終評価時		
例数	29	20
平均値±標準偏差	390.9±169.3	402.7±152.7
中央値	430.0	424.0
変化量		
例数	29	20
平均値±標準偏差	41.5±117.0	48.7±135.3
中央値	34.0	33.5
変化率 (%)		
例数	29	20
平均値±標準偏差	12.4±57.6	21.6±52.8
中央値	8.5	11.2

表 16：最終評価時における PVR 及び PVRI のベースラインからの変化量 (ITT)

	PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
	対照群	本薬群	対照群	本薬群
ベースライン				
例数	33	30	32	27
平均値±標準偏差	1065.25±403.28	1094.33±467.67	1891.463±693.425	1875.637±814.573
中央値	1081.500	1104.000	1886.800	1655.600
最終評価時 ^a				
例数	28	18	28	18
平均値±標準偏差	1039.143±459.109	933.556±553.396	1860.621±782.595	1570.978±906.180
中央値	1009.500	937.500	1832.900	1545.100
変化量 ^a				
例数	27	18	27	18
平均値±標準偏差	-23.30±340.19	-216.56±326.54	-50.178±566.928	-400.633±579.033
中央値	-	-163.50	-21.000	-281.800

-: データなし、a: 第 12 週のカテーテル検査時に急性効果を測定するために本薬が投与されたため、対照群は第 12 週の吸入前の測定値 (トラフ)、本薬群は第 12 週の吸入直後の測定値を用いて算出

安全性について、有害事象は対照群 75.8% (25/33 例)、本薬群 83.3% (25/30 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17：いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (ITT)

	対照群 (33 例)	本薬群 (30 例)
咳嗽	18.2 (6)	26.7 (8)
潮紅	12.1 (4)	26.7 (8)
末梢性浮腫	18.2 (6)	13.3 (4)
頭痛	9.1 (3)	13.3 (4)
悪心	6.1 (2)	10.0 (3)
胸痛	3.0 (1)	10.0 (3)
顎痛	3.0 (1)	10.0 (3)
死亡	9.1 (3)	6.7 (2)
上気道感染	9.1 (3)	6.7 (2)
右室不全	9.1 (3)	6.7 (2)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は対照群 36.4% (12/33 例)、本薬群 70.0% (21/30 例) であり、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は潮紅 (対照群 9.1%、本薬群 26.7%、以下同順)、咳嗽増加 (12.1%、23.3%)、頭痛 (6.1%、13.3%) 及び顎痛 (3.0%、10.0%) であった。

死亡は対照群 6.1% (2/33 例)、本薬群 6.7% (2/30 例) に認められ、いずれも死亡理由はうつ血性心不全であった。全例が治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は対照群 21.2% (7/33 例)、本薬群 23.3% (7/30 例) に認められ、いずれかの群で 10%以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は死亡 (対照群 3.3%、本薬群 6.7%、以下同順) 及び出血性膀胱炎 (対照群 0%、本薬群 3.3%) であり、出血性膀胱炎の転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、対照群で 0% (0/33 例)、本薬群で 3.3% (1/30 例 (頭痛・潮紅)) であった。

②長期継続投与期

主要投与期を完了した 48 例及び主要投与期に対照群で一般的治療を中止した 4 例を合わせた計 52 例が長期継続投与期に移行した。長期継続投与期における中止例は 14 例であり、主な中止理由は有効性の欠如 5 例、同意撤回 3 例、有害事象 2 例、死亡 2 例であった。

長期継続投与期における 1 日投与量 (名目上)³⁾ の中央値は 100 µg (範囲: 50~150 µg) であった。

有効性について、主要投与期と同様の有効性評価項目が設定された。

試験終了時 (ベースラインから 630 日間) における NYHA 機能分類 (再評価法) のベースラインからの変化は、改善 34.3% (12/35 例)、不変 51.4% (18/35 例)、悪化 14.3% (5/35 例) であった。

試験終了時における 6MWD、PVR 及び PVRI のベースラインからの変化量は、表 18 のとおりであった。

表 18: 試験終了時における 6MWD、PVR 及び PVRI のベースラインからの変化量 (ITT)

	6MWD (m)	PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)
ベースライン			
例数	63	63	59
平均値±標準偏差	341.1±129.6	1078.56±430.33	1884.220±744.652
中央値	365.0	1086.000	1770.800
変化量			
例数	31	28	28
平均値±標準偏差	88.1±96.6	-388.64±352.69	-705.014±607.803
中央値	116.0	-299.500	-570.400

安全性について、長期継続投与期における有害事象は 98.1% (51/52 例) に認められ、10%以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19：全試験期間（主要投与期及び長期継続投与期）に 10%以上認められた有害事象（ITT）

	本薬群（52 例）
頭痛	40.4（21）
咳嗽	36.5（19）
末梢性浮腫	32.7（17）
浮動性めまい	25.0（13）
気管支炎	23.1（12）
潮紅	23.1（12）
悪心	21.2（11）
胸痛	19.2（10）
鼻咽頭炎	19.2（10）
右室不全	17.3（9）
浮腫	17.3（9）
動悸	15.4（8）
背部痛	15.4（8）
失神	15.4（8）
回転性めまい	13.5（7）
疲労	13.5（7）
上気道感染	13.5（7）
下痢	11.5（6）
顎痛	11.5（6）
口腔咽頭痛	11.5（6）

%（例数）

長期継続投与期における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 82.7%（43 例）であり、10%以上に認められた有害事象は咳嗽 30.8%、頭痛 28.8%、潮紅 19.2%、浮動性めまい 13.5%、回転性めまい 11.5%及び顎痛 11.5%であった。

長期継続投与期における死亡は 7.7%（4/52 例）に認められ、死亡理由はうっ血性心不全 3 例、心停止 1 例であった。長期継続投与期における重篤な有害事象は 53.8%（28/52 例）に認められ、10%以上に発現した重篤な有害事象は、右室不全 17.3%であった。

長期継続投与期における投与中止に至った有害事象は 13.5%（7/52 例）に認められ、認められた有害事象は右室不全 2 例、運動耐性低下、全身健康状態低下、突然死、呼吸困難・腹水及び胃腸炎・丹毒・末梢性浮腫・右室不全各 1 例であった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) PPH 又は SPH 患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ME97218 試験、添付資料 5.3.5.1.5、実施期間 1999 年 8 月～2001 年 4 月)

外国人 PPH 及び SPH 患者における本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 37 施設で実施された（目標症例数：各群 100 例、計 200 例）。

投与開始後 12 週間が投与期とされ、プラセボ又は本薬を 1 回 2.5 又は 5 µg、1 日 6 又は 9 回ネブライザー (HaloLite) で吸入投与することとされた。投与初日に各被験者の忍容性に応じて 1 回忍容用量が 2.5 又は 5.0 µg に設定された後、吸入回数 1 日 6 回から投与が開始され、2 日間忍容性が良好な場合は吸入回数を 9 回に増加、忍容性が認められない又はコンプライアンス不良の場合は 1 回用量を 2.5 µg に減量又は吸入回数を 1 日 6 回に減量され、投与期 7 日目までに 1 日投与量は 15、22.5、30 又は 45 µg のいずれかに決定された。

主な選択基準は 18～70 歳の PPH 又は SPH 患者で、一般的治療（抗凝固療法、利尿薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬、酸素療法）により組み入れ時の NYHA 機能分類はクラスⅢ又はⅣ、かつ PAPmean が 30 mmHg 以上の患者とされた。

肺高血圧症の分類（PPH、SPH）、NYHA 機能分類（クラスⅢ、Ⅳ）を因子とした層別割付けが行われた。無作為化された 203 例（プラセボ群 102 例、本薬群 101 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び ITT とされた。ITT が有効性の主要な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 32 例（23 例、9 例）であり、主な中止理由は、治験薬の投与中止（10 例、5 例）、死亡（6 例、2 例）、同意撤回（2 例、0 例）、追跡不能（1 例、0 例）であった。安全性解析対象集団におけるベースラインでの NYHA 機能分類の内訳は、クラスⅢ 119 例（59 例、60 例）、クラスⅣ 84 例（43 例、41 例）であった。対象に含まれていた PAH 患者は、クラスⅢ 86 例（46 例、40 例）、クラスⅣ 60 例（32 例、28 例）であった。本薬群における 1 日投与量の中央値は 30 µg（範囲：12.5～45.0 µg）であった。

有効性について、複合エンドポイント（以下の①～③の基準を全て満たす被験者をレスポonderとした：①第 12 週の運動耐容能（6MWD）がベースラインと比較して 10%以上改善、②第 12 週の NYHA 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善、③第 12 週までの間に PH の臨床的悪化⁵⁾ 又は死亡が認められない）が主要評価項目とされた。

レスポonderの割合はプラセボ群 4.9%（5/102 例）、本薬群 16.8%（17/101 例）であり、本薬群でプラセボ群に対する優越性が認められた（ $p=0.007$ 、PH の分類（PPH、SPH）及び NYHA 機能分類（クラスⅢ、Ⅳ）を層とした Mantel-Haenszel 検定）。

また、副次評価項目である 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 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20：6MWD（m）のベースラインから第 12 週までの変化量（ITT）

	プラセボ群	本薬群
ベースライン		
例数	102	101
平均値±標準偏差	315.199±96.235	332.386±92.755
中央値	320.500	340.000
最終評価時 ^a		
例数	85	95
平均値±標準偏差	324.840±111.655	357.254±104.241
中央値	310.000	365.000
変化量 ^a		
例数	85	95
平均値±標準偏差	-3.319±74.204	22.202±71.441
中央値	0	20.000

a：第 12 週の吸入直後の測定値を用いて算出

⁵⁾ ①収縮期血圧 85mmHg 未満の低血圧が持続する場合、②適切な治療にもかかわらず、心原性の浮腫、腹水、胸水が発現し、右心不全が悪化した場合、③心原性の肝不全が急速に進行した場合、④心原性の腎不全が急速に進行した場合、⑤PH に起因して、6 分間歩行距離がベースライン値から 30%以上減少した場合、⑥新たにカテコラミンの持続静脈内投与が必要になる場合（3 日間以上）、⑦適切な利尿薬による治療にもかかわらず、中心静脈圧（CVP）が 22 mmHg 以上の場合（留置カテーテルからの測定値）、⑧酸素療法にもかかわらず、右心カテーテルで混合中心静脈血酸素飽和度（SvO₂）が 45%以下の場合

表 21 : PVR 及び PVRI のベースラインから第 12 週までの変化量 (ITT)

	PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン				
例数	96	91	96	91
平均値±標準偏差	1041.073±493.435	1029.143±389.912	1831.750±774.774	1819.198±665.691
中央値	971.500	977.000	1761.000	1852.000
最終評価時 ^a				
例数	79	72	77	72
平均値±標準偏差	1090.165±609.587	784.069±339.464	1939.104±962.190	1400.899±597.066
中央値	1024.000	802.000	1831.000	1423.500
変化量 ^a				
例数	77	70	75	70
平均値±標準偏差	96.169±322.631	-238.743±278.568	169.827±531.611	-426.343±503.574
中央値	43.000	-243.000	65.000	-428.500

a : 第 12 週のカテーテル検査時に急性効果を測定するために本薬が投与されたため、プラセボ群は第 12 週の吸入前の測定値 (トラフ)、本薬群は第 12 週の吸入直後の測定値を用いて算出

安全性について、有害事象はプラセボ群 88.2% (90/102 例)、本薬群 90.1% (91/101 例) に認められ、いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22 : いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (102 例)	本薬群 (101 例)
咳嗽	23.5 (24)	37.6 (38)
頭痛	19.6 (20)	29.7 (30)
潮紅	8.8 (9)	22.8 (23)
悪心	7.8 (8)	11.9 (12)
顎痛	2.9 (3)	11.9 (12)
下痢	10.8 (11)	8.9 (9)
末梢性浮腫	14.7 (15)	7.9 (8)
回転性めまい	10.8 (11)	6.9 (7)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 54.9% (56/102 例)、本薬群 71.3% (72/101 例) に認められ、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は、咳嗽 (プラセボ群 15.7%、本薬群 31.7%、以下同順)、頭痛 (13.7%、27.7%)、潮紅 (8.8%、21.8%) 及び顎痛 (2.9%、11.9%) であった。

死亡は、プラセボ群 4 例 (心原性ショック、冠動脈血栓、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に伴う急性肺塞栓症の再発、呼吸不全・肺炎の疑い・心停止)、本薬群 1 例 (急性非代償性肺性心) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象はプラセボ群 24.5% (25/102 例)、本薬群 28.7% (29/101 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、右室不全 (7.8%、4.0%)、失神 (0%、5.0%) であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 9.8% (10/102 例)、本薬群 5.0% (5/101 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (1 例、2 例)、右室不全 (2 例、1 例)、運動耐性低下 (2 例、0 例) であった。

2) PPH 又は SPH 患者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験 (303045 試験、添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 1999 年 8 月～2005 年 8 月)

外国人 PPH 及び SPH 患者における本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、ME97218 試験を完了した被験者を対象に非盲検非対照試験が海外 17 施設で実施された。

用法・用量は、ME97218 試験の完了後 24 ヶ月間もしくは本薬が PH 治療薬として承認される又は薬価収載されるまでの間、本薬 1 回 2.5 又は 5 µg を 1 日 6 又は 9 回 (1 日投与量 15、22.5、30 又は 45 µg) ネブライザー (HaloLite) で吸入投与することとされた。被験者毎の 1 日投与量及び 1 日あたりの吸入回数は、ME97218 試験での用法・用量を考慮して治験責任医師又は治験分担医師が決定し、随時調整可能とされた。

ME97218 試験が完了した 170 例のうち、71 例が本試験へ移行し、移行した全例に治験薬が投与され、FAS とされた。中止例は 56 例であり、主な中止理由は有効性の欠如 25 例、有害事象 10 例、死亡 9 例、同意撤回 3 例であった。

1 日投与量の中央値は 30.00 µg (範囲：10.0～45.0 µg) であった。

有効性について、ME97218 試験と同様の複合エンドポイントが評価項目の一つとされ、ME97218 試験完了時にレスポンドとされた 22 例のうち 11 例が本試験に移行し、24 ヶ月時に 3 例がレスポンドであった。

また、48 ヶ月時点における NYHA 機能分類の変化は、改善 75.0% (12/16 例)、不変 18.8% (3/16 例)、悪化 6.3% (1/16 例) であった。

安全性について、有害事象は 94.4% (67/71 例) に認められ、10%以上に認められた有害事象は表 23 のとおりであった。

表 23：10%以上に認められた有害事象 (FAS)

	本薬群 (71 例)
右室不全	33.8 (24)
咳嗽	29.6 (21)
末梢性浮腫	23.9 (17)
気管支炎	19.7 (14)
顎痛	16.9 (12)
呼吸困難	16.9 (12)
頭痛	14.1 (10)
肺動脈性肺高血圧症	11.3 (8)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、59.2% (42/71 例) に認められ、5 例以上に認められた有害事象は咳嗽 23.9% (17 例)、顎痛 16.9% (12 例)、頭痛 9.9% (7 例)、咽頭刺激感 7.0% (5 例) 及びほてり 7.0% (5 例) であった。

死亡は 15 例 (うっ血性心不全 4 例、敗血症 3 例、ショック、反応増悪、心停止、心不全、過量服薬以外の自殺企図、消化器癌、感染、ショック・呼吸障害・浮腫各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 70.4% (50/71 例) であり、10 例以上に認められた有害事象は、右室不全 22.5% (16 例) であり、1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 32.4% (23/71 例) に認められ、複数例に認められた有害事象は、右室不全 7 例、全身健康状態低下 3 例、肺動脈性肺高血圧症 3 例、失神及び呼吸困難各 2 例であった。

3) 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (15503 試験、添付資料 5.3.5.2.1、5.3.5.2.7、実施期間 2012 年 6 月～2014 年 12 月)

日本人 PAH 患者における本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で非盲検非対照試験が国内 18 施設で実施された (目標症例数: 20 例)。

投与開始後 12 週間が主要投与期とされ、本薬 1 回 2.5 又は 5 µg を 1 日 6～9 回、ネブライザー (I-neb) を用いて吸入投与することとされた。主要投与期終了後は長期継続投与期 (40 週間、ただし、被験者が継続投与を希望した場合は本薬が市販及び保険償還されるまで) とされ、可能な限り主要投与期と同一の 1 回用量を維持して吸入投与された。

主な選択基準はベースライン時に以下の条件を満たす 18～75 歳の NYHA/WHO 機能分類がクラスⅢ又はⅣの PAH 患者 (特発性 PAH 患者、遺伝性 PAH 患者、薬物又は毒性に伴う PAH 患者、結合組織病に伴う PAH 患者、先天性心疾患に伴う PAH 患者) とされた。

- PAPmean が 25 mmHg 超
- 肺毛細血管楔入圧 (PCWP) 又は左室拡張末期圧 15 mmHg 以下
- PVR が 240 dyn·sec·cm⁻⁵ 以上
- 6MWD が 100 m 以上 500 m 以下

主要投与期では、エンドセリン受容体拮抗薬 (以下、「ERA」) 又はホスホジエステラーゼ-5 (以下、「PDE-5」) 阻害薬のいずれか 1 剤、又は ERA と PDE-5 阻害薬の 2 剤の投与が可能とされ、医療上の緊急な場合を除き、ERA 及び PDE-5 阻害薬の用法・用量は変更しないこととされた。長期継続投与期では、ERA 又は PDE-5 阻害薬の追加投与、もしくはこれらの用法・用量の変更が可とされた。

主要投与期及び長期継続投与期の成績は以下のとおりであった。

① 主要投与期

組み入れられた 34 例のうち 27 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、投与後の PVR が利用可能ではない 6 例を除く 21 例が最大の解析対象集団 (FAS) とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 4 例であり、中止理由は有害事象 2 例、プロトコルの逸脱 2 例であった。安全性解析対象集団におけるベースラインでの WHO 機能分類は、すべての患者がクラスⅢであり、クラスⅣの患者は組み入れられなかった。

平均 1 日投与量 (平均値±標準偏差 (中央値)) は 28.27±7.07 (29.97) µg であった。

有効性について、主要評価項目とされた第 12 週における PVR のベースラインからの変化量は表 24 のとおりであった。

表 24：第 12 週における PVR (dyn·sec·cm⁻⁵) のベースラインからの変化量 (FAS)

	本薬群 (21 例)
ベースライン	
平均値±標準偏差	601.61±268.59
中央値	515.46
最終評価時 ^a	
平均値±標準偏差	477.29±250.36
中央値	454.90
変化量 ^a	
平均値±標準偏差	-1244.31±115.32
中央値	-84.19

a：吸入後の最良値を用いて算出

また、副次評価項目とされた第 12 週の PVRI 及び 6MWD のベースラインからの変化量は表 25 のとおりであった。

表 25：第 12 週における PVRI (dyn·sec·cm⁻⁵·m²) 及び 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (FAS)

	本薬群 (21 例)	
	PVRI	6MWD
ベースライン		
平均値±標準偏差	927.14±442.10	403.3±77.1
中央値	797.68	428.0
最終評価時 ^a		
平均値±標準偏差	732.44±405.11	439.3±87.6
中央値	681.03	448.0
変化量 ^a		
平均値±標準偏差	-194.70±179.42	36.0±46.4
中央値	-131.46	39.0

a：PVRI は吸入後の最良値を用いて算出

安全性について、有害事象の発現割合は 92.6% (25/27 例) であり、複数例に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26：複数例に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (27 例)
頭痛	37.0 (10)
咳嗽	18.5 (5)
腹部不快感	11.1 (3)
下痢	11.1 (3)
鼻咽頭炎	11.1 (3)
血圧低下	11.1 (3)
浮動性めまい	11.1 (3)
潮紅	11.1 (3)
ほてり	11.1 (3)
悪心	7.4 (2)
口腔咽頭不快感	7.4 (2)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 74.1% (20/27 例) に認められ、複数例で認められた有害事象は、頭痛 37.0% (10 例)、咳嗽 14.8% (4 例)、腹部不快感 11.1% (3 例)、血圧低下 11.1% (3 例)、浮動性めまい 11.1% (3 例)、潮紅 11.1% (3 例)、ほてり 11.1% (3 例)、下痢 7.4% (2 例)、悪心 7.4% (2 例) 及び口腔咽頭不快感 7.4% (2 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (頭痛、急性心筋梗塞) に認められた。頭痛は治験薬との因果関係ありとされ、転帰は未回復であった。急性心筋梗塞は治験薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は 2 例 (浮動性めまい、呼吸困難) に認められた。

②長期継続投与期

主要投与期を完了した 23 例のうち、長期継続投与期への参加を希望しなかった 1 例を除く 22 例が長期継続投与期に移行し、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 5 例であり、中止理由は有害事象 2 例、効果不十分 2 例及び同意撤回 1 例であった。

最終来院時における 6MWD は 443.9 ± 89.7 (450.5) m (平均値 \pm 標準偏差 (中央値)、以下同様) であり、ベースラインからの変化量は 38.6 ± 50.4 (26.0) m であった。

安全性について、有害事象は 100.0% (22/22 例) に認められ、3 例以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎 45.5% (10 例)、頭痛 45.5% (10 例)、咳嗽 18.2% (4 例)、下痢 13.6% (3 例)、顎痛 13.6% (3 例)、潮紅 13.6% (3 例) 及びほてり 13.6% (3 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、77.3% (17/22 例) に認められ、3 例以上に認められた有害事象は頭痛 40.9% (9 例)、咳嗽 13.6% (3 例)、紅潮 13.6% (3 例) 及びほてり 13.6% (3 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (大腸ポリープ・処置による出血、肺炎) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 2 例 (舌炎、鼻咽頭炎) に認められた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、PAH 治療におけるベンテイビス吸入液 (以下、「本剤」) の臨床的位置付けについて、類薬との比較、切り替え及び使い分け等も含めて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 WHO 機能分類⁶⁾ クラス III の初期治療に対して Class I (Is recommended, Is indicated) として推奨されており、新たに PAH 治療を行う場合には第一選択薬の一つとして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が Class I で推奨されており、本剤は、ERA、PDE-5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ (以下、「sGC」) 刺激薬、トレプロスチニルと同様に Class II a (Should be considered) の推奨とされている。また、併用療法では本剤を含む PGI₂ 製剤を他の 2 系統の PAH 治療薬 (ERA 及び PDE-5 阻害薬又は sGC 刺激薬) と組み合わせることが推奨されている。

⁶⁾ 肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、NYHA 機能分類と WHO 機能分類の両者が用いられ、それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一であることから、以降は「WHO 機能分類」の用語を用いて記載する。

本剤は吸入投与であるため、既存の他の PGI₂ 製剤に比べて、全身性の副作用の発現抑制や持続静脈内又は皮下注入に関連する合併症（疼痛、血栓症及び敗血症等）がないといったメリットがある一方で、咳嗽等の局所刺激症状の発現割合が上昇するといったデメリットがある。

既存の PGI₂ 製剤からの切り替えについては、既に PGI₂ 製剤の持続静注又は持続皮下注療法を受けており臨床的に安定した、主に WHO 機能分類クラス II 又は III の 37 例の PAH 患者において、平均 10.5 日間の治療移行期間（PGI₂ 製剤から本剤への切替え期間）を設けて本剤による吸入療法に切り替えたところ、切替え後 1 年まで 78.4%（29/37 例）の患者は本剤による吸入療法が継続できたこと、81.1%（30/37 例）の患者で臨床的悪化を認めなかったこと、また、PAH 治療薬である ERA 及び PDE-5 阻害薬を併用（2 剤又は 3 剤併用）した患者の方が併用しなかった患者より高い割合で本剤による吸入療法を長期間継続可能であったことが報告されている（Channic RN et al. *Pulm Circ* 2: 381-388, 2013）。以上のように、移行期間や患者集団を適切に選択することで、既存の PGI₂ 製剤からの切り替えが安全で効果的に実施可能であることが示唆されている。

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（Galie N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013）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おらず、CHEST ガイドライン（2014 年）（Taichman DB et al. *Chest* 146: 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。第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムでの議論を受けて改訂された最新の治療アルゴリズムにおいて、本剤の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、吸入剤である本剤の推奨度については、WHO 機能分類クラス III の患者に対しては Class I、クラス IV の患者に対しては Class II a とされている。また近年、比較的自覚症状が軽度であるクラス II の患者に対する早期からの積極的な治療開始が推奨され（Galie N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013）、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 sGC 刺激薬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。本邦におけるガイドラインは、従来これら欧米の最新ガイドラインに準拠した形で作成又は改訂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。本剤と類薬の有効性及び安全性を厳密に比較することは困難であるものの、エポプロステノールやトレプロスチニルは持続静脈内又は皮下注入による投与であるため、持続注入ポンプの携帯が必要であること、疼痛やカテーテル刺入部位の感染の問題があること等を考慮すると、吸入剤である本剤を選択することにより患者の Quality of Life (QOL) が向上することが期待できる。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 ERA

及び PDE-5 阻害薬との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。

なお、既存の PGI₂ 製剤からの切り替え、及び本剤と他の PAH 治療薬を併用した場合における情報は限られていることから、日本人 PAH 患者において既存の PGI₂ 製剤から本剤に切り替えたとき、又は本剤と既存の PAH 治療薬を併用したときの有効性及び安全性については、製造販売後に適切な情報収集を行うとともに、得られた情報を医療現場へ提供する必要がある。

(2) 海外の臨床試験成績の利用について

1) PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について

機構は、日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を説明するにあたり、海外臨床試験成績を利用可能と考えた根拠について、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同（PAH の治療方法や医療環境の異同を含む）を考慮して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因について、PAH の罹患率は、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 PAH は特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されており、2014 年度における同事業の「呼吸不全に関する調査研究班」による調査では PAH 総登録症例数は 2299 例である（特定疾患治療研究事業・難病情報センター）。日本の人口（1 億 2 千万人）をもとに算出すると、国内の罹患率は 100 万人あたり 19 人程度と推定され、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（伊藤浩ら. *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*, 21-26）、国内外で明らかな差は認められなかった。WHO 機能分類の分布は、海外で I 度（7.6%）、II 度（36.7%）、III 度（50.0%）、IV 度（5.6%）（Badesch DB et al., *CHEST* 137: 376-387, 2010）、国内で I 度（6.3%）、II 度（44.9%）、III 度（41.7%）、IV 度（7.2%）であり（伊藤浩ら. *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*, 70-88）、国内外で類似していた。また、薬物動態学的特性について、明らかな国内外差を認めなかった（「(ii) < 審査の概略 > (1) 本薬の薬物動態の国内外差について」の項参照）。

一方で、国内試験（15503 試験）と海外試験（ME97218 試験）では、ベースライン特性に差異が認められた（表 27）。

表 27：国内外臨床試験におけるベースライン特性

		15503 試験 (FAS)	ME97218 試験 (ITT)
PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	例数	21	187
	平均値±標準偏差	601.61±268.59	1035.267±444.923
	中央値	515.46	977.000
PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	例数	21	203
	平均値±標準偏差	927.14±442.10	1825.642±721.843
	中央値	797.68	1787.000
6MWD (m)	例数	21	187
	平均値±標準偏差	403.3±77.1	323.750±94.678
	中央値	428.0	330.000
WHO 機能分類 (% (例数))	例数	21	203
	クラスⅢ	100 (21)	58.6 (119)
	クラスⅣ	0 (0)	41.4 (84)

これらの差異は試験を実施した当時の医療環境の差、特に利用可能な PAH 治療薬の差によるものと考えられ、15503 試験では現在の PAH 治療に合わせ ERA 又は PDE-5 阻害薬との併用が許容され、実際に約 90%の被験者で他の PAH 治療薬と併用されていたのに対し、ME97218 試験実施時に承認されていた PAH 治療薬はエポプロステノールのみであったため、当該試験では PAH について未治療の被験者が組み入れられたことが影響していると考えられる。

外因性民族的要因に関して、ME97218 試験実施当時は、PAH の治療ガイドラインは存在せず、血管拡張薬であるカルシウム拮抗薬やエポプロステノールを用いた薬物療法が行われていたが、15503 試験が実施された近年では、PAH の治療方法は、国内では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））、国際ガイドラインとして、欧州では ESC/ERS ガイドライン（Galie N et al. *Eur Heart J* :30:2493-2537, 2009）、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、そして 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）は、基本的には最新の欧州又は米国のガイドラインに準拠している。また、欧米以外の地域においても、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。

また、国内の医療環境は欧米と同様で、主要な内科的治療法と考えられる PGI₂ 製剤、ERA、PDE-5 阻害薬及び sGC 刺激薬が承認されていることに加え、国内においても PAH に対する肺移植が施行されている。一方、治療法の国内外の相違点は、国内では PGI₂ 製剤であるベラプロストナトリウムの内服が承認されているのに対し、欧米では本剤が承認されている点である。

以上、試験実施時期の差異による医療環境の違いによって、国内外の臨床試験ではいくつかの内因性及び外因性民族的要因で異なる点がみられたが、国内外の臨床試験において併用薬は治験薬の投与開始前から用量を変更せず、安定して使用される規定となっていたこと等を踏まえると、これらの内因性及び外因性民族的要因の差異は、本剤の有効性を評価するにあたって大きな影響を及ぼさないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因について、PAHの病態に民族差はないものと考えられるが、15503試験及びME97218試験の被験者ではベースラインのPVR、PVRI、6MWD、WHO機能分類に国内外差が認められた。この差異について、国内と海外における本剤の臨床試験の実施時期の違いにより、臨床試験での経口PAH治療薬の併用状況に国内外差が生じており、未治療患者が多く組み入れられたME97218試験と比較して、複数の経口PAH治療薬が併用可能な15503試験においては一定の治療効果が得られていたためにベースラインに影響を及ぼした可能性がある。しかしながら、国内外の臨床試験で認められた各指標の変化率は国内外で大きく異なるものではなく、ベースラインの値が有効性の評価に影響を与えた可能性は低いと判断した。外因性民族的要因に関しては、ERA及びPDE-5阻害薬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8週間、種類及び1日量に変更のないよう規定されており、本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えるものではないと判断する。さらに、本剤の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に大きな差異はないと考えられたことから、本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、特段国内外差の影響を考慮すべき内因性及び外因性民族的要因はないものと判断する。

2) 海外臨床試験成績を利用することの妥当性について

機構は、国内臨床試験の実施にあたり、本剤の有効性及び安全性について国内外の類似性を比較検討することを目的としていたのであれば、基本的には実施された海外臨床試験と同一の試験デザインの国内試験を実施すべきであったと考えることから、ME97218試験と15503試験において異なる試験デザインとした理由、及び試験デザインの違いがあっても海外試験成績と国内試験成績が比較可能と判断した理由について説明した上で、海外臨床試験成績を利用して日本人PAH患者における本剤の有効性及び安全性を説明することの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。主に国内外第Ⅲ相試験の実施時期が10年以上異なったことによる時間的な医療環境の差異及び実施可能性（臨床試験への組入れ可能な症例数）に関する国内外の差異により、15503試験の計画にあたり、ME97218試験と同一のデザインで実施することが困難であった。しかしながら、評価項目については、共通の項目（複合エンドポイントの各項目⁷⁾及びPVR)を設定し、有効性の比較を行えるようにした。また、試験実施の時期が10年以上異なることにより肺高血圧症（PH）の分類の基準も異なっていたため、同一の対象患者とはできなかつたが、PAHの基礎疾患の分布は類似していた。また、ME97218試験で対象に含まれていたCTEPH患者の影響を除外するために、ME97218試験におけるPAHに相当する部分集団について事後的な解析を行ったところ、試験全体集団とPAH部分集団とで、有効性及び安全性は類似していた（表20、表21、表22、表28及び表29）。さらに、試験時期が異なるため併用薬の規定を同一とはできなかつたが、15503試験及び海外で実施された併用療法に関する試験（C200-002試験及びC200-006試験⁸⁾）と比較を行い併用薬の影響を検討した。また、1日の吸入回数の差異について、用法・用量に関する解析を行い、用法・用量に与える

⁷⁾ ①第12週の6分間歩行距離が投与開始前と比較して10%以上改善、②第12週のNYHA/WHO機能分類が投与開始前と比較して1クラス以上改善、③第12週までの間に臨床的悪化又は死亡が認められないの3つの基準をすべて満たす被験者の割合

⁸⁾ PDE-5阻害薬であるシルデナフィルを併用するPAH患者を対象とした製造販売後第Ⅲ相試験

影響について検討した。以上のように、試験デザインが異なった点については、補足的に比較可能になるような手段を講じたことから、海外試験成績と国内試験成績が比較可能と判断した。

得られた試験成績の比較について、ME97218 試験及び 15503 試験に組み入れられた PAH 患者の有効性の成績を表 28 にそれぞれ示した。PVR、PVRI について本薬吸入による効果がともにみられ、かつそのベースラインからの変化率は同程度であった。また、6MWD を含めた他の有効性の指標も、両試験で本薬の有効性を示唆するものであった。

表 28：国内外臨床試験における各評価項目のベースラインから第 12 週までの変化量

評価項目		ME97218 試験 (ITT PAH 部分集団)		15503 試験 (FAS)
		プラセボ群	本薬群	本薬群
PVR ^c	例数	61	50	21
	変化量 (dyn·sec·cm ⁻⁵) ^a	-112.525±353.561 17.000	-244.020±291.832 -243.000	-124.31±115.32 -84.19
	変化率 (%) ^b	9.401±32.197	-23.219±21.884	-21.68±20.12
PVRI ^c	例数	59	50	21
	変化量 (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²) ^a	199.085±580.793 55.000	-434.520±537.346 -428.500	-194.70±179.42 -131.46
	変化率 (%) ^b	9.901±32.093	-23.105±21.983	-22.04±19.99
6MWD	例数	65	64	21
	変化量 (m) ^a	-8.778±79.416 0.000	31.258±75.943 25.000	36.0±46.4 39.0
	変化率 (%) ^b	-1.638±27.547	14.234±32.546	10.01±17.54
WHO 機能分類	改善した被験者の割合 (%) (例数)	9.0 (6/67 例)	26.2 (17/65 例)	61.9 (13/21 例)
臨床的悪化	悪化した被験者の割合 (%) (例数)	10.3 (8/78 例)	4.4 (3/68 例)	0 (0/21 例)
死亡	死亡した被験者の割合 (%) (例数)	3.8 (3/78 例)	1.5 (1/68 例)	0 (0/21 例)

a：上段は平均値±標準偏差、下段は中央値、b：平均値±標準偏差、c：ME97218 試験では第 12 週のカテーター検査時に急性効果を測定するために本薬が投与されたため、プラセボ群は第 12 週の吸入前の測定値（トラフ）、本薬群は第 12 週の吸入直後の測定値を用いて算出、15503 試験では吸入後の最良値を用いて算出

また、安全性についても、全般的な有害事象のプロファイルは、吸入にともなう局所刺激又は血管拡張作用に関連する有害事象が多く、その発現割合は試験間で類似しており、国内外で本薬の良好な忍容性及び安全性が示された（表 29）。

表 29：国内外臨床試験における有害事象の発現割合

	ME97218 試験 (安全性解析対象集団 PAH 部分集団)		15503 試験 (安全性解析対象集団)
	プラセボ群	本薬群	本薬群
例数	78	68	27
全有害事象	89.7 (70)	92.6 (63)	92.6 (25)
頭痛	26.9 (21)	33.8 (23)	37.0 (10)
咳嗽	33.3 (26)	36.8 (25)	18.5 (5)
潮紅	14.1 (11)	23.5 (16)	11.1 (3)
鼻咽頭炎	7.7 (6)	14.7 (10)	11.1 (3)
下痢	14.1 (11)	11.8 (8)	11.1 (3)
浮動性めまい	11.5 (9)	4.4 (3)	11.1 (3)
ほてり	2.6 (2)	4.4 (3)	11.1 (3)
血圧低下	1.3 (1)	2.9 (2)	11.1 (3)
腹部不快感	1.3 (1)	1.5 (1)	11.1 (3)
悪心	10.3 (8)	11.8 (8)	7.4 (2)
口腔咽頭不快感	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)
背部痛	2.6 (2)	10.3 (7)	3.7 (1)
発疹	0 (0)	4.4 (3)	3.7 (1)
末梢性浮腫	15.4 (12)	11.8 (8)	0 (0)
不眠症	3.8 (3)	8.8 (6)	0 (0)
回転性めまい	10.3 (8)	4.4 (3)	0 (0)
血管拡張	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
開口障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上より、国内外臨床試験成績は全般的に類似しており、海外臨床試験成績も利用して、日本人 PAH 患者での有効性及び安全性を説明することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性及び安全性について国内外の類似性を比較検討する目的で 15503 試験が実施されたことを踏まえると、15503 試験の試験デザインは ME97218 試験とできる限り同一とするべきであったと考える。しかしながら、国内外第Ⅲ相試験の実施時期が 10 年以上異なっており、その間に疾患分類が変遷し、対象とする患者集団が異なったこと、及び医療環境の違いから試験デザインを同一とすることが困難であったことは理解できる。近年では、本邦の PAH 治療においては早期からの積極的な併用療法や短期間での治療薬増量が行われており、PAH 治療薬投与開始 3 ヶ月後程度で薬効評価目的の血行動態評価も行われている。このような実態を踏まえると、海外の承認用法・用量を用いて国内臨床試験を実施し、実臨床を反映して 12 週後に血行動態を評価したことは妥当である。さらに、ME97218 試験において副次評価項目とされた投与開始 12 週後の PVRI 及び 6MWD のベースラインからの変化率については同じ評価時期で試験間の比較が可能であり、両者を比較した結果、同程度の改善が認められている。以上を考慮すると、ME97218 試験の成績も参考に日本人 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

(3) 有効性について

1) 主要評価項目について

機構は、ME97218 試験において設定した複合エンドポイントの設定根拠を説明した上で、PAH 治療における真のエンドポイントとの関係を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH 治療における真のエンドポイントについて、コンセンサスが得られているものはなく、専門家によるタスクフォースでは、PH 治療薬のベネフィットの最も確かな指標は、臨床的悪化、すなわち PH による入院（外科的介入を含む）、PH の進行（6MWD の悪化と併せた PH に起因する WHO 機能分類の持続的悪化）、及び全死亡率等の臨床的なハードエンドポイントの発現までの期間である（McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S97-107, 2009）とされている。これまで 6MWD が重要な有効性指標として使用されてきたが、PAH は進行性の致死性疾患であることから PAH 治療における真のエンドポイントを「PAH の臨床的悪化」及び「全死亡」と考えた場合、真のエンドポイントの改善を検証するためには、長期の試験期間を必要とする大規模第Ⅲ相試験を実施する必要があるが、PAH は希少疾患であるため、その実施は非常に困難である。

以上を踏まえ、ME97218 試験における有効性の主要評価項目は以下の 3 つの基準をすべて満たす被験者（複合エンドポイントに基づいたレスポンド）の割合とした。

- 第 12 週の運動耐容能（6MWD）がベースラインと比較して 10% 以上改善
- 第 12 週の WHO 機能分類がベースラインと比較して 1 クラス以上改善
- 第 12 週までの間に PH の臨床的悪化又は死亡が認められない

6MWD は、PH 患者の通常的生活活動を反映する臨床的に意味のある指標であり、専門医の間で広く認知されている。医療現場でも、治療効果や患者の臨床状態を評価するために日常的に用いられている。また、6MWD は、現在承認されている治療薬の有効性を検証するために広く用いられてきた有効性評価項目でもある。6MWD は疾患の程度（WHO 機能分類）と相関し、PAH 患者の生存に対する予測指標となっており（Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 487-492, 2000）、REVEAL レジストリー（Benza RL et al. *Circulation* 122: 164-172, 2010）及びフランスのレジストリー（Humbert M et al. *Circulation* 122: 156-163, 2010）のデータからも、6MWD は転帰の予測因子になることが示されている。さらに、WHO 機能分類は、PAH の臨床症状に基づく重症度分類として国内外ガイドラインで用いられており、PH の臨床的悪化、死亡とあわせて、疾患の進行度及び重症度を反映する評価項目である。

以上より、ME97218 試験で設定した複合エンドポイントは真のエンドポイントではないものの、重症度や生命予後との相関が示唆され、PAH 患者を対象とした臨床試験で有効性の主要評価項目として広く用いられている 6MWD に、臨床症状及び予後を組み合わせることで、より厳格に本薬の臨床的有効性を評価する真のエンドポイントに近い指標であると考えられる。

機構は、以下のように考える。PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、これまで国内外で承認された PAH 治療薬の臨床試験の多くでは 6MWD が主要評価項目として用いられていた。6MWD は、PAH の重症度や生命予後と相関があること（Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 487-492, 2000）から、2004 年に改訂された ACC のガイドライン（Hooper M et al. *J Am Coll Cardiol* 43: 48S-55S, 2004）、及び 2009 年に改訂された ACC のガイドライン（McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S97-107, 2009）においては、PAH 治療薬の臨床試験の主要評価項目として推奨されていた。しかしながら、第 4 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムではエンドポイントとして臨床転帰の重要性が提唱され、PAH の有効性は臨床的悪化に至るまでの時間を評価することが推奨されており（McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S97-S107, 2009）、さらに第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいても、

PAH 治療薬の第Ⅲ相試験は無作為化試験とし、エンドポイントは morbidity/mortality イベントとする必要があると議論された（Gomberg-Maitland et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D82–91, 2013）。

ME97218 試験においては、投与 12 週における 6MWD の 10%以上の改善、WHO 機能分類の 1 クラス以上改善、PAH の臨床的悪化又は死亡が認められないという 3 基準を全て満たす被験者の割合を評価する複合エンドポイントが主要評価項目として設定された。ME97218 試験の試験実施時期を考慮すると、6MWD の改善が主要評価項目として推奨されていたと考えられるが、6MWD の改善を必須とし、さらに 12 週という短期間での評価ではあるものの、臨床症状の改善及び転帰と関連する臨床的悪化の有無を評価したことは妥当である。また、最終評価時において、上記の 3 基準を全て満たすレスポナーの割合がプラセボ群 4.9%（5/102 例）、本薬群 16.8%（17/101 例）であり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められたことにより臨床転帰の改善効果が示唆され、本薬の有効性が示されたと判断する。

また、「(2) 海外の臨床試験成績の利用について 2) 海外臨床試験成績を利用することの妥当性について」の項で示したように、15503 試験と ME97218 試験の成績の比較にあたっては、両試験の実施時期の違い等を考慮する必要があるが、これらの比較結果から海外臨床試験と同様に日本人 PAH 患者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) 失神について

機構は、国内外臨床試験における失神に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与回数、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。失神に関連する有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、国内臨床試験（15503 試験）では主要投与期（12 週間）及び長期継続投与期（40 週間）を通して認められなかったが、海外臨床試験（ME97218 試験（12 週間）、ME98008 試験の継続投与期（21 ヶ月）及び 303045 試験（最長 60 ヶ月）の併合解析（以下、「ME98008+303045」）、C200-002 試験の継続投与期（12 ヶ月）及び C200-006 試験の継続投与期（32 週間））では、主要投与期及び長期投与時のいずれにおいても失神に関連する有害事象（失神及び意識消失）が認められた。

表 30：国内外臨床試験における失神に関連する有害事象の発現割合

	主要投与期			長期投与時			
	15503 試験	ME97218 試験		15503 試験	ME98008 +303045	C200-002 試験	C200-006 試験
	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群			
例数	27	102	101	22	123	60	58
失神に関連する有害事象	0 (0)	5.9 (6)	8.9 (9)	0 (0)	10.6 (13)	10.0 (6)	12.1 (7)
失神	0 (0)	5.9 (6)	8.9 (9)	0 (0)	10.6 (13)	10.0 (6)	12.1 (7)
意識消失	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)

%（例数）

これらの有害事象について、発現した患者の背景因子（性別、体重、PAHの基礎疾患、WHO機能分類、ベースラインにおける6MWD及びPVRI、他のPAH治療薬の併用の有無）、投与回数及び1日総投与量について検討したが、リスクとなる背景因子は明らかにならなかった。

また、失神に関連する有害事象は主要投与期及び長期投与時のいずれにおいても、発現頻度は同程度であり、特定の時期に発現が偏っていることはなかった。ほとんどの有害事象は本剤の投与継続中に回復が認められ、投与中止に至った3例中2例においても回復が認められた。しかしながら、失神はPAHの症状の一つであり、データが得られた患者では、多くが効果のトラフ時と推定される吸入後2～9時間に失神が発現していたこと、臨床試験及び海外の製造販売後に認められた失神に関連する有害事象を考慮し、添付文書（案）では重要な基本的注意に「失神の既往歴のある患者では、高い負荷となる労作等を避けること。本剤の肺血管拡張作用が1～2時間と短いことから、労作前に本剤を吸入させることが望ましい。失神の頻度が増加した際には、治療不足又は疾患の悪化を疑い、治療法の切り替えを考慮すること」と注意喚起している。さらに、重大な副作用に失神を記載し、注意喚起を図っている。以上より、失神に関連する有害事象について、添付文書（案）において適切に注意喚起されていると考える。

機構は、以下のように考える。失神はPAH患者において比較的発現頻度の高い症状である。国内臨床試験（15503試験）では、主要投与期、長期投与期のいずれにおいても失神に関連する有害事象は認められなかったが、各海外臨床試験においては失神に関連する有害事象の発現割合は10%程度であった。失神が認められた患者においては、効果が減弱するトラフ時と推定される吸入後2～9時間に発現していたことから、本剤の効果が減弱したことにより失神を発現した可能性が考えられる。一方、本薬は血管拡張作用を有していることから、全身血圧の低下により失神を発現する場合もあると考えられる。いずれの場合においても、日常生活中に失神が起きたときの重大性、及びリスク因子が明確になっていないことを考慮すると、申請者が提案するような失神の既往歴のある患者のみへの注意喚起では不十分であり、投与対象となる全ての患者に対して本剤投与時の失神に関する注意喚起を行う必要がある。本剤の失神に関する注意喚起の具体的な内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 低血圧について

機構は、国内外臨床試験における低血圧に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与回数、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。低血圧に関連する有害事象の発現状況は表31のとおりであり、国内臨床試験の主要投与期（12週間）では海外臨床試験に比べて低血圧に関連する有害事象の発現割合が高かったが、いずれも軽度であり治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、長期投与時においては、国内臨床試験（40週間）では低血圧に関連する有害事象は認められず、海外臨床試験でもその発現割合は主要投与期よりも低く、高度の事象も認められず、国内外の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 31：国内外臨床試験における低血圧に関連する有害事象の発現割合

	主要投与期			長期投与時			
	15503 試験	ME97218 試験		15503 試験	ME98008 +303045	C200-002 試験	C200-006 試験
	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群			
例数	27	102	101	22	123	60	58
低血圧に関連する有害事象	14.8 (4)	7.8 (8)	8.9 (9)	0 (0)	4.1 (5)	0 (0)	3.4 (2)
血圧低下	11.1 (3)	1.0 (1)	2.0 (2)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
低血圧	3.7 (1)	6.9 (7)	6.9 (7)	0 (0)	3.3 (4)	0 (0)	3.4 (2)
起立性低血圧	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

これらの有害事象について、発現した患者の背景因子（性別、体重、PAHの基礎疾患、WHO機能分類、ベースラインにおける6MWD及びPvRI、他のPAH治療薬の併用の有無）、投与回数及び1日総投与量について検討したが、リスクとなる背景因子は明らかにならなかった。

また、国内外の臨床試験での主要投与期及び長期継続投与期のいずれにおいても、吸入直後には血圧は低下しているが、国内の臨床試験では吸入後15分でほぼ吸入前のレベルまで回復し、各来院日の吸入前値ではベースライン値あるいは投与初日の吸入前値に戻っており、平均値及び中央値ともに大きく低下することはなかった。海外の臨床試験において、治験薬投与開始後いずれかの時点で収縮期血圧が85 mmHg未満となった被験者が数例認められているが、ME97218試験ではプラセボ群と本薬群で発現数に差はなく、主要投与期に比べて、長期投与により被験者が増えることはなかった。

以上、国内外臨床試験において低血圧に関連する有害事象が認められているものの、低頻度であり、高度な事象は少なく、中止に至った症例は限られていた。しかしながら、本薬の薬理作用を考慮すると血圧低下には十分注意が必要であることから、添付文書（案）において重大な副作用として血圧低下を記載し、「過度の血圧低下があらわれ、致死的な場合もあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと」と注意喚起している。また、国内外臨床試験で除外していた血圧が特に低い患者は、更に血圧が低下する可能性があるが、原疾患の重篤性を考慮すると、医師が患者の血行動態の安定性等、患者の個々の病態を勘案したうえで可能と判断した場合は、本薬の投与を可能とすることは妥当であると考えられるため、初回吸入前の収縮期血圧が85 mmHg未満の患者を慎重投与とし、「患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と注意喚起している。以上より、低血圧に関連する有害事象について、添付文書（案）において適切に注意喚起されていると考える。また、本薬の血管拡張作用から、降圧剤及び血管拡張剤を併用注意と設定している。

機構は、以下のように考える。本剤は血管拡張作用を有しており、他の肺血管拡張薬と同様、臨床試験において低血圧に関連する有害事象が認められていることから、そのリスクを適切に管理する必要がある。低血圧に関するリスクについては、申請者が提案しているように、添付文書において本薬の血管拡張作用を踏まえて降圧剤及び血管拡張剤を併用注意とした上で、さらに初回吸入前の収縮期血圧85 mmHg未満の患者を慎重投与とし、治療上のリスク・ベネフィットを考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与することで一定の管理が可能であると判

断するが、低血圧に関する注意喚起の内容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。

3) 出血、血小板減少について

機構は、国内外臨床試験における出血及び血小板減少に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与回数、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の主要投与期及び長期投与時にいずれかの群で複数例認められた出血に関連する有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、国内外の試験間で概ね同様であった。また、ME97218 試験で認められた出血に関連する有害事象の発現割合は、本薬群、プラセボ群でほぼ同程度であった。さらに、国内外臨床試験ともに、出血に関連する有害事象の発現割合は、主要投与期と比較して長期投与時に増加する傾向は認められなかった。また、血小板減少に関連する有害事象は、本薬が投与された被験者では、ME98008+303045 において血小板減少が 1 例に認められたのみであり、その他の試験では認められなかったことから、国内外での発現状況及び主要投与期と長期投与時での発現割合に差異はみられなかった。

表 32：国内外臨床試験における出血に関連する主な有害事象の発現割合

	主要投与期			長期投与時			
	15503 試験	ME97218 試験		15503 試験	ME98008 +303045	C200-002 試験	C200-006 試験
	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群			
例数	27	102	101	22	123	60	58
出血に関連する有害事象	11.1 (3)	13.7 (14)	13.9 (14)	13.6 (3)	20.3 (25)	13.3 (8)	8.6 (5)
鼻出血	3.7 (1)	3.9 (4)	6.9 (7)	4.5 (1)	5.7 (7)	5.0 (3)	1.7 (1)
喀血	0 (0)	3.9 (4)	4.0 (4)	0 (0)	4.1 (5)	0 (0)	1.7 (1)
血腫	0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	0 (0)
くも膜下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	0 (0)
血便排泄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	3.3 (2)	0 (0)
直腸出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (2)	0 (0)

% (例数)

これらの有害事象について、発現した患者の背景因子（性別、体重、PAHの基礎疾患、WHO機能分類、ベースラインにおける6MWD及びPVRI、他のPAH治療薬の併用の有無）、投与回数及び1日総投与量について検討したが、リスクとなる背景因子は明らかにならなかった。

また、抗凝固薬の併用の有無別の出血に関する有害事象の発現割合は表 33 のとおりであった。出血に関連する有害事象の発現例数は少なく、また抗凝固薬の併用割合に偏りがあったため、抗凝固薬の併用の有無での検討は困難であり、抗凝固薬の併用をリスク因子として特定することは困難であった。

表 33：国内外臨床試験における抗凝固薬の併用有無別の出血に関連する有害事象の発現割合

	主要投与期			長期投与時	
	15503 試験	ME97218 試験		15503 試験	303045 試験
	本薬群 (27 例)	プラセボ群 (102 例)	本薬群 (101 例)	本薬群 (22 例)	本薬群 (71 例)
併用 例数 発現割合 (% (例数))	6 33.3 (2)	83 15.7 (13)	87 14.9 (13)	6 0 (0)	62 14.5 (9)
非併用 例数 発現割合 (% (例数))	21 4.8 (1)	18 5.6 (1)	14 7.1 (1)	16 18.8 (3)	9 33.3 (3)

以上、国内外臨床試験において出血に関する有害事象で重症度が高度の事象はほとんど認められなかった。主要投与期に認められた事象の多くは本薬投与開始後約 1 ヶ月以内に発現し、多くの事象は本薬の用量変更を伴わずに回復した。また、長期投与により出血に関連する有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。しかしながら、本薬は血小板凝集抑制作用を有し、出血リスクが高い患者において出血を助長するおそれがあるため、添付文書(案)では、出血している又は出血リスクが高い患者(活動性消化管潰瘍、外傷、頭蓋内出血等)を禁忌とし、抗凝固薬と血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用注意とするとともに、重大な副作用として出血を記載している。また、国内外臨床試験における血小板減少の発現頻度はきわめて低かったが、海外製造販売後において本薬との因果関係が否定できない症例が集積されたことから、血小板減少症を重大な副作用に記載している。以上より、出血及び血小板減少症に関連する有害事象について、添付文書(案)において適切に注意喚起されていると考える。

機構は、以下のように考える。PAH 患者では抗凝固薬や抗血小板薬が併用される場合が想定されることから、多くの患者で出血リスクが高まる素因を有していると想定される。抗凝固薬や抗血小板薬と血小板凝集抑制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、出血に関する重篤な有害事象が発現する可能性があることから、出血の危険性と対処法等については添付文書において注意喚起するとともに、患者に対しても、十分な説明と注意喚起が必要である。添付文書における出血に関する注意喚起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。

4) 呼吸器系の局所刺激症状について

機構は、国内外臨床試験における局所刺激症状に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与回数、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の主要投与期及び長期投与時においていずれかの群で複数例に認められた局所刺激症状に関連する有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、海外臨床試験と比較して国内臨床試験では発現割合が低い傾向がみられた。さらに、国内の臨床試験及び海外の臨床試験共に、局所刺激症状に関連する有害事象の発現割合は、主要投与期と比較して長期投与時で増加する傾向はみられず、発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 34：国内外臨床試験における局所刺激症状に関連する主な有害事象の発現割合

	主要投与期			長期投与時			
	15503 試験	ME97218 試験		15503 試験	ME98008 +303045	C200-002 試験	C200-006 試験
	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群			
例数	27	102	101	22	123	60	58
局所刺激症状 関連する有害事象	29.6 (8)	40.2 (41)	45.5 (46)	13.6 (3)	39.0 (48)	46.7 (28)	32.8 (19)
咳嗽	18.5 (5)	30.4 (31)	39.6 (40)	4.5 (1)	30.9 (38)	40.0 (24)	19.0 (11)
口腔咽頭不快感	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
発疹	3.7 (1)	2.0 (2)	4.0 (4)	0 (0)	5.7 (7)	3.3 (2)	5.2 (3)
咽喉刺激感	3.7 (1)	2.9 (3)	2.0 (2)	0 (0)	4.9 (6)	1.7 (1)	3.4 (2)
湿性咳嗽	3.7 (1)	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	2.4 (3)	3.3 (2)	1.7 (1)
咽頭障害	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)
舌痛	0 (0)	1.0 (1)	4.0 (4)	0 (0)	0.8 (1)	3.3 (2)	0 (0)
口内乾燥	0 (0)	2.9 (3)	3.0 (3)	4.5 (1)	2.4 (3)	0 (0)	10.3 (6)
口の錯感覚	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
閉塞性気道障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	1.7 (1)

% (例数)

これらの有害事象について、発現した患者の背景（性別、体重、PAHの基礎疾患、WHO機能分類、ベースラインにおける6MWD及びPVRI、他のPAH治療薬の併用の有無、気道過敏症（慢性閉塞性肺疾患又は気管支喘息）の既往歴の有無）、投与回数及び1日総投与量を確認したが、局所刺激症状に関連する有害事象に対するリスク因子は特定できなかった。

また、国内外の臨床試験において、局所刺激症状に関連する有害事象の多くは用量を変更せずに回復しており、高度の有害事象は少なかった。しかしながら、本剤が吸入剤であることを考慮すると、急性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患又は気管支喘息の合併は、局所刺激症状に関連する有害事象に対する潜在的なリスクとなる可能性は否定できないこと、海外の製造販売後においては、重篤な気管支痙攣がみられ、致命的転帰を呈した症例が1例認められていることから、添付文書（案）では急性肺感染症、慢性閉塞性肺疾患又は重度の気管支喘息を合併している患者は気道が過敏であるため気管支痙攣が誘発されるおそれがあるとして、慎重投与に設定している。また、重要な基本的注意の項において「本剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと」と注意喚起している。さらに、重大な副作用として気管支痙攣を記載し、その他の副作用に咳嗽、口腔咽頭不快感、咽頭障害、咽喉刺激感、口・舌刺激、咽頭痛の局所刺激に関する有害事象を記載している。したがって、局所刺激症状に関連する事象について、添付文書（案）において適切に注意喚起されていると考える。

機構は、以下のように考える。本剤が吸入剤であるという特性から、咳嗽や口内乾燥等の口腔内、気道に対する局所刺激症状については注意する必要がある。しかしながら、重症度が高度である局所刺激症状に関しては、15503試験では認められず、海外臨床試験においても4例でみられた高度の咳嗽が、1例は投与中止で回復、他の3例は用量の変更なく回復しており、本剤の有効性（「(3) 有効性について」の項参照）も考慮すると、本剤投与による局所刺激症状に係る安全性プロファイルは臨床的に許容できるものとする。また、リスク因子に関する検討結果において、本剤の投与により局所刺激症状に関連する有害事象が増加する背景因子は

特定されなかったが、臨床試験では除外されていた高度の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、急性肺疾患を合併している患者においては、局所刺激症状に関連する有害事象に対する潜在的なリスクとなる可能性が否定できないため、当該患者を慎重投与とするという申請者の案は妥当である。添付文書における局所刺激症状に関する注意喚起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。

5) その他の安全性について

上述した失神、低血圧、出血、血小板減少、局所刺激症状以外の安全性について、機構は以下のように考える。本剤投与により発現した頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心等は投与経路によらず既承認の PGI₂ 製剤で発現することが報告されている既知の事象であり、PGI₂ の薬理作用に起因すると考えられる。本剤の有効性（「(3) 有効性について」の項参照）も踏まえると、本剤投与によるこれら全身性の副作用に係る安全性プロファイルは臨床的に許容できるものである。これらの判断の妥当性及び関連する注意喚起等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。

(5) 効能・効果について

1) 基礎疾患について

機構は、15503 試験及び ME97218 試験において実際に組み入れられた PAH の基礎疾患毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、試験の対象とならなかった患者も含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ME97218 試験の基礎疾患毎の複合エンドポイントに基づいたレスポnderの割合は、特発性 PAH 又は遺伝性 PAH のプラセボ群 5.9% (3/51 例)、本薬群 19.6% (10/51 例) (以下同順)、結合組織病に伴う PAH で 0% (0/22 例)、7.7% (1/13 例)、その他の PAH で 0% (0/5 例)、50.0% (2/4 例) であり、いずれも本薬群でプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

15503 試験及び ME97218 試験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は表 35 及び表 36 のとおりであり、いずれの試験においても、本薬群における 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、基礎疾患によらず改善傾向を示していた。

表 35：基礎疾患毎の 6MWD (m) の 12 週時のベースラインからの変化量

基礎疾患		ME97218 試験 (ITT、PAH 患者) ^a		15503 試験 (FAS)
		プラセボ群	本薬群	本薬群
特発性 PAH 又は遺伝性 PAH	ベースライン			
	例数	51	51	16
	平均値±標準偏差	321.90±80.46	336.24±98.25	396.1±85.4
	中央値	323.00	331.00	428.0
	12 週時までの変化量			
	例数	42	48	16
平均値±標準偏差	-5.871±93.095	41.310±73.164	36.4±52.3	
中央値	6.000	30.500	39.5	

基礎疾患		ME97218 試験 (ITT、PAH 患者) ^a		15503 試験 (FAS) ^b
		プラセボ群	本薬群	本薬群
結合組織病に伴う PAH	ベースライン			
	例数	22	13	4
	平均値±標準偏差	298.45±124.11	358.54±88.49	426.3±43.7
	中央値	283.50	350.00	426.5
12 週時までの変化量	例数	18	13	4
	平均値±標準偏差	-16.111±49.010	-8.769±66.436	25.8±13.1
	中央値	-9.000	11.000	25.5
その他の疾患に伴う PAH	ベースライン			
	例数	5	4	1
	平均値±標準偏差	321.80±54.98	251.35±103.00	428.0
	中央値	300.00	261.00	428.0
12 週時までの変化量	例数	5	3	1
	平均値±標準偏差	-6.800±39.131	43.867±127.729	70.0
	中央値	-2.000	47.000	70.0

a : 12 週時までの変化量は第 12 週の吸入直後の測定値

表 36 : 基礎疾患毎の PVRI ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) の 12 週時のベースラインからの変化量

基礎疾患		ME97218 試験 (ITT、PAH 患者) ^a		15503 試験 (FAS) ^b
		プラセボ群	本薬群	本薬群
特発性 PAH 又は遺伝性 PAH	ベースライン			
	例数	48	50	16
	平均値±標準偏差	2007.771±896.439	1851.020±674.783	926.03±457.56
	中央値	1844.000	1837.000	800.64
12 週時までの変化量	例数	41	39	16
	平均値±標準偏差	220.146±602.047	-453.051±569.211	-168.45±170.21
	中央値	133.000	-439.000	-126.69
結合組織病に伴う PAH	ベースライン			
	例数	21	10	4
	平均値±標準偏差	1431.667±426.891	1616.200±780.475	805.52±389.56
	中央値	1434.000	1832.000	680.18
12 週時までの変化量	例数	13	8	4
	平均値±標準偏差	108.308±466.302	-354.750±483.645	-272.56±232.54
	中央値	-4.000	-246.000	-237.64
その他の疾患に伴う PAH	ベースライン			
	例数	5	4	1
	平均値±標準偏差	1818.200±639.124	1420.250±546.707	1431.31
	中央値	1694.000	1549.500	1431.31
12 週時までの変化量	例数	5	3	1
	平均値±標準偏差	262.400±760.196	-406.333±257.100	-303.20
	中央値	-21.000	-539.000	-303.20

a : 第 12 週のカテーテル検査時に急性効果を測定するために本薬が投与されたため、プラセボ群及び本薬群の 12 週時までの変化量はそれぞれ第 12 週の吸入前の測定値 (トラフ) 及び第 12 週の吸入直後の測定値とベースライン値との変化量

b : 12 週時までの変化量は、吸入後の最良値

また、基礎疾患毎の有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり基礎疾患毎で明らかに異なる傾向は認められなかった。

15503 試験及び ME97218 試験において、よくみられた頭痛、紅潮及び咳嗽並びに本薬の薬理作用に起因すると推定される低血圧関連の有害事象の発現頻度は表 37 のとおりであり、部分集団毎に顕著な違いはみられなかった。いずれの試験においても結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH の被験者数が比較的少ないものの、基礎疾患によらず両試験における安全性プロファイルは類似しているものと考ええる。

表 37：15503 試験及び ME97218 試験において認められた基礎疾患毎の本薬に特徴的な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

基礎疾患		ME97218 試験		15503 試験
		プラセボ群	本薬群	本薬群
特発性 PAH 又は遺伝性 PAH	例数	51	51	20
	有害事象	88.2 (45)	94.1 (48)	90.0 (18)
	咳嗽	39.2 (20)	35.3 (18)	15.0 (3)
	頭痛	27.5 (14)	31.4 (16)	45.0 (9)
	潮紅	17.6 (9)	21.6 (11)	15.0 (3)
	低血圧	5.9 (3)	7.8 (4)	5.0 (1)
	血圧低下	0 (0)	3.9 (2)	5.0 (1)
結合組織病 に伴う PAH	例数	22	13	5
	有害事象	90.9 (20)	84.6 (11)	100.0 (5)
	咳嗽	22.7 (5)	46.2 (6)	20.0 (1)
	頭痛	22.7 (5)	38.5 (5)	20.0 (1)
	潮紅	9.1 (2)	38.5 (5)	0 (0)
	低血圧	4.5 (1)	15.4 (2)	0 (0)
その他の疾患 に伴う PAH	例数	5	4	2
	有害事象	100.0 (5)	100.0 (4)	100.0 (2)
	咳嗽	20.0 (1)	25.0 (1)	50.0 (1)
	頭痛	40.0 (2)	50.0 (2)	0 (0)
	潮紅	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	低血圧	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)
	血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上より、いずれの試験においても基礎疾患によらず一貫して本薬の有効性を示唆する結果が得られた。また、安全性に関しては、いずれの試験においても結合組織病に伴う PAH 及びその他の PAH の被験者数が比較的少ないものの、吸入にともなう局所刺激と考えられる咳嗽、血管拡張作用に関連すると考えられる頭痛、潮紅等の有害事象が多く、基礎疾患によらず両試験における安全性プロファイルは類似しているものと考ええる。これらのことから、本剤の効能・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 の基礎疾患は多岐にわたっており、15503 試験及び ME97218 試験で得られた試験成績においては全ての病因による 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。15503 試験及び ME97218 試験で得られた試験成績より、第 1 群の PAH の主

な基礎疾患である特発性又は遺伝性 PAH、結合組織病に伴う PAH、先天性心疾患に伴う PAH 及び食欲抑制剤による 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ている。さらに、最新の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、第 1 群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず同様の治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。既存の PGI₂ 製剤が基礎疾患によらず PAH 全般に対して使用されており、臨床上大きな問題が認められていないことも考慮すると、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。

2) WHO 機能分類について

機構は、15503 試験及び ME97218 試験において実際に組み入れられた患者の WHO 機能分類毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、試験の対象とならなかった患者も含め、効能・効果を WHO 機能分類によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① WHO 機能分類クラスⅢおよびⅣについて

15503 試験で治験薬が投与された被験者は全例 (27 例) がクラスⅢであり、本薬の有効性及び安全性が示されている (「<提出された資料の概略> (3) 第Ⅲ相試験 3) 肺動脈性肺高血圧症患者を対処とした第Ⅲ相試験」の項参照)。また、ME97218 試験においては、クラスⅢ及びⅣの患者が組み入れられており、クラス毎の複合エンドポイントに基づいたレスポンドアの割合は、クラスⅢのプラセボ群 6.8% (4/59 例)、本薬群 16.7% (10/60 例) (以下同順)、クラスⅣで 2.3% (1/43 例)、17.1% (7/41 例) であり、いずれも本薬群でプラセボ群よりも高い傾向が認められた。クラス毎の 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表 38 のとおりであった。

表 38 : ME97218 試験における WHO 機能分類毎の
6MWD 及び PVRI の 12 週時におけるベースラインからの変化量 (ITT)

WHO 機能分類		6MWD ^a (m)		PVRI ^b (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
クラスⅢ	ベースライン				
	例数	59	60	56	55
	平均値±標準偏差	356.492±76.971	355.872±87.077	1901.232±864.502	1783.873±643.720
	中央値	368.000	355.000	1770.500	1649.000
	12 週時までの変化量				
	例数	53	58	49	40
平均値±標準偏差	-8.634±81.201	15.700±68.837	193.612±558.275	-412.875±381.831	
中央値	2.000	20.500	44.000	-446.500	
クラスⅣ	ベースライン				
	例数	43	41	40	36
	平均値±標準偏差	258.542±91.694	298.016±91.030	1734.475±625.777	1873.167±703.731
	中央値	260.000	320.000	1715.500	1870.500
	12 週時までの変化量				
	例数	32	37	26	30
平均値±標準偏差	5.484±61.088	32.393±75.162	125.000±484.683	-444.300±637.737	
中央値	0.000	19.000	121.500	-311.000	

a : 第 12 週の吸入直後の測定値

b : 第 12 週のカテーテル検査時に急性効果を測定するために本薬が投与されたため、プラセボ群は第 12 週の吸入前の測定値 (トラフ)、本薬群は第 12 週の吸入直後の測定値を用いて算出

以上、15503 試験及び ME97218 試験の結果より、クラスⅢ及びクラスⅣにおける本剤の有効性が示されたものとする。

ME97218 試験における有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、クラス毎で明らかに異なる傾向を認めなかった。また、ME97218 試験において、プラセボ群と比較して本薬群でよくみられた有害事象 (顎痛、頭痛、咳嗽、潮紅) の発現割合は、クラスⅣではクラスⅢに比べて高い傾向がみられた。原疾患の重症度の差が影響した可能性があるが、明らかな原因は不明であり、プラセボ群と比べて本薬群でこれらの有害事象の発現頻度がやや高いことは、クラスⅢとクラスⅣで同様の傾向であった。

表 39 : ME97218 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	クラスⅢ		クラスⅣ	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
例数	60	60	42	41
有害事象	88.3 (53)	91.7 (55)	92.9 (39)	97.6 (40)
高度の有害事象	25.0 (15)	18.3 (11)	33.3 (14)	34.1 (14)
重篤な有害事象	21.7 (13)	23.3 (14)	31.0 (13)	36.6 (15)
事象別の発現状況				
顎痛	6.7 (4)	13.3 (8)	11.9 (5)	14.6 (6)
頭痛	28.3 (17)	28.3 (17)	31.0 (13)	39.0 (16)
咳嗽	31.7 (19)	36.7 (22)	28.6 (12)	43.9 (18)
潮紅	11.7 (7)	18.3 (11)	21.4 (9)	31.7 (13)

% (例数)、WHO 機能分類のクラスとして、無作為化割付時の情報を用いた。

②WHO 機能分類クラス I および II について

クラス II の被験者は 15503 試験及び ME97218 試験では組み入れられていないが、他の海外臨床試験では少数例のクラス II の被験者が組み入れられており、ME98008 試験ではクラス II (再評価法) (ITT) で 21 例 (対照群 10 例、本薬群 11 例) 組み入れられた。また、C200-006 試験 (主要投与期) ではクラス II が Modified intent to treat (MITT) で 18 例 (プラセボ群 3 例、本薬 1 日 6 回群 6 例、本薬 1 日 4 回群 9 例) 組み入れられた。ME98008 試験のクラス II の集団における 6MWD 及び PVRI の変化量は表 40 のとおりであり、6MWD の 12 週時のベースラインからの平均変化量について、本薬群ではベースラインから改善の傾向がみられたが、その程度は対照群よりも小さかった。一方、PVRI の 12 週時のベースラインからの平均変化量及び変化率は、対照群と比較して本薬群で改善の傾向がみられた。なお、C200-006 試験のクラス II の集団における 6MWD の第 16 週 (ピーク値) におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 (中央値)) は、プラセボ群で 29.2±25.5 (33.0) m、本薬 1 日 6 回群で 3.7±53.1 (5.1) m、本薬 1 日 4 回群で 32.9±74.8 (42.7) m であり、両本薬群ともにプラセボを上回るという結果は得られなかったが、検討した例数が少ないことが影響した可能性が考えられる。

表 40 : ME98008 試験の WHO 機能分類クラス II 患者での 6MWD 及び PVRI の 12 週時におけるベースラインからの変化量 (ITT)

	6MWD (m)		PVRI ^a (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
	対照群	本薬群	対照群	本薬群
ベースライン				
例数	10	11	9	10
平均値±標準偏差	418.900±124.122	439.136±82.652	1694.667±656.689	1701.360±842.691
中央値	476.000	425.000	1578.800	1355.600
12 週時までの変化量				
例数	4	9	9	9
平均値±標準偏差	68.750±60.605	25.667±35.412	-24.978±484.675	-323.356±610.138
中央値	70.000	25.000	-21.000	-514.600
12 週時までの変化率 (%)				
例数			9	9
平均値±標準偏差			3.146±39.666	-25.975±35.535
中央値			-2.208	-34.677

a : 第 12 週のカテーテル検査時に急性効果を測定するために本薬が投与されたため、対照群は第 12 週の吸入前の測定値 (トラフ)、本薬群は第 12 週の吸入直後の測定値を用いて算出

ME98008 試験のクラス II の集団における有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、高度の有害事象及び重篤な有害事象が対照群と比較して本薬群で高い傾向にあったが、すべての高度の有害事象及び重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定された。また、対照群と比較して本薬群でよくみられた治験薬との関連が否定できない有害事象は顎痛、咳嗽、潮紅であり、全体集団と同様の傾向であった。

表 41：ME98008 試験における有害事象の発現状況（ITT）

	クラス II		全体集団	
	対照群	本薬群	対照群	本薬群
例数	10	11	33	30
有害事象	80.0 (8)	90.9 (10)	72.7 (24)	80.0 (24)
高度の有害事象	0 (0)	36.4 (4)	12.1 (4)	23.3 (7)
重篤な有害事象	0 (0)	18.2 (2)	18.2 (6)	20.0 (6)
事象別の発現状況				
顎痛	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)	10.0 (3)
失神	0 (0)	18.2 (2)	3.0 (1)	6.7 (2)
咳嗽	10.0 (1)	36.4 (4)	9.1 (3)	23.3 (7)
呼吸困難	0 (0)	18.2 (0)	0 (0)	6.7 (2)
潮紅	20.0 (2)	36.4 (4)	9.1 (3)	23.3 (7)

%（例数）

C200-006 試験のクラス II における有害事象の発現頻度は、プラセボ群 100%（4/4 例）、本薬 1 日 6 回群 83.3%（5/6 例）、本薬 1 日 4 回群 55.6%（5/9 例）であった。C200-006 試験における高度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0%（2/4 例）、本薬 1 日 6 回群 16.7%（1/6 例）、本薬 1 日 4 回群 0%（0/9 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0%（2/4 例）、本薬 1 日 6 回群 16.7%（1/6 例）、本薬 1 日 4 回群で 11.1%（1/9 例）であった。C200-006 試験では、本薬群とプラセボ群の間で、有害事象の発現割合に明らかな差異はみられなかった。

以上より、クラス II の患者で得られているデータは限定的であるものの、ME98008 試験では、客観的な指標である PVRI の改善が認められた。また、ME98008 試験及び C200-006 試験成績より、クラス II の患者における安全性プロファイルは、それ以外の患者と明らかに異なる傾向はないものとする。

クラス I については、クラス I と診断される PAH 患者は限られており、臨床試験への組み入れは困難と考えられた。国内外のガイドラインでも、PAH 治療薬の選択に関してクラス II～IV に対する指針は示されているが、クラス I については特段言及されていない。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であるが、PAH 治療薬が必要と判断されたクラス I の患者に対しては、本薬の期待される有効性は、本薬の安全性プロファイルから想定されるリスクを上回る可能性がある。

現在の PAH の治療としては、患者の病態や背景に合わせた併用療法のエビデンスが蓄積しつつあることがガイドライン上にも記載されており（肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版））、治療目標の到達が不十分な場合に、逐次に異なる作用機序をもつ治療薬を追加する goal-oriented therapy、又は治療初期から複数の治療薬をほぼ時間差なく併用開始する upfront combination therapy が行われ、後者は国内で多くの専門家が有用であると考え、実際に行われることが多いことが報告されている（肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）、伊藤浩ら、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, 70-88）。PAH の重篤性、及び本剤は PAH 治療薬の中で唯一の吸入投与製剤であり、単剤のみならず併用療法においても選択肢となる薬剤であることを考慮すると、有効性及び安全性が十分に評価されたクラス III 及びクラス IV だけではなく、臨床試験での投与経験があり、安全性が大きく異ならないと考えられるクラス II、及び本剤を必要とする患者もいると考えられるクラス I に対しても、本薬を治療薬の選択肢として提供すべきと考える。

以上を踏まえると、本剤の投与対象を WHO 機能分類によらず、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。15503 試験では治験薬が投与された被験者 27 例の全例が WHO 機能分類クラスⅢであり、ME97218 試験においては、クラスⅢが 119 例（プラセボ群 59 例、本薬群 60 例、以下同順）、クラスⅣが 83 例（43 例、41 例）であった。試験成績を考慮すると、クラスⅢ、Ⅳの患者に対する本薬の有効性及び安全性については 15503 試験及び ME97218 試験において示されていると判断できる。

クラスⅡの患者については、15503 試験及び ME97218 試験には組み入れられなかったが、ME98008 試験で 21 例（対照群 10 例、本薬群 11 例）、C200-006 試験で 19 例（プラセボ群 4 例、本薬 1 日 6 回群 6 例、本薬 1 日 4 回群 9 例）が組み入れられた。6MWD のベースラインからの変化量については、両試験において対照群と比較した本薬群の有効性は明確には示されなかったが、血行動態評価が可能であった ME98008 試験の 18 例（対照群 9 例、本薬群 9 例）において、投与 12 週における 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）及び変化率は、対照群で -24.978 ± 484.675 (-21.000) $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ 及び 3.146 ± 39.666 (-2.208) %、本薬群で -323.356 ± 610.138 (-514.600) $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ 及び -25.975 ± 35.535 (-34.677) % であり、対照群と比較して本薬群において改善の傾向がみられた。6MWD と比べてより客観的な評価指標である PVRI においては対照群に対し改善傾向が認められていることを考慮すると、ごく少数例での検討ではあるが、クラスⅡの患者に対する有効性が期待されると考える。一方、ME98008 試験におけるクラスⅡの集団における有害事象について、対照群と比較して本薬群でよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、顎痛、咳嗽及び潮紅等であり、クラスⅢ及びⅣの集団でみられたものと同様の傾向であった。さらに、高度の有害事象 4 例及び重篤な有害事象 2 例が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることから、クラスⅡの患者における安全性プロファイルはクラスⅢ、Ⅳの患者と大きく異なる傾向はないものと考えられる。

クラスⅠの患者については、選択基準に設定されておらず、いずれの試験においても組み入れられていないが、クラスⅠの患者では自覚症状がなく受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいことから、試験に組み入れることが困難であることは理解できる。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、 PGI_2 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は sGC 刺激薬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 機能分類クラスが変動すること等を考慮すると、比較的軽症であるクラスⅠの患者、及び中等症であるクラスⅡの患者に対する治療薬の一つとして、クラスⅢ及びⅣ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ことは妥当と判断できる。

以上より、本剤の投与対象を WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることが適切であると考えるが、本剤の効能・効果、並びにクラスⅠ及びクラスⅡ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注意喚起の要否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠、及びその妥当性について以下のように説明した。

海外では、ME98008 試験（海外第Ⅱ相試験）において患者毎の忍容性に基づき用量調節を行うことの適切性が確認されたことから、ME97218 試験（海外第Ⅲ相試験）の用法・用量を患者毎の必要性及び忍容性に基づき本薬 1 回 2.5 又は 5.0 µg を 1 日 6 又は 9 回吸入と設定し、その結果、良好な治療効果が得られた。ME97218 試験における 1 日投与量の中央値は 30 µg（範囲：12.5～45 µg）であり、被験者の約 90% では 1 回用量 5.0 µg での反復投与に忍容性を示し、残りの約 10% の被験者も 1 回用量 2.5 µg に対しては忍容性を示した。これらのことから、海外における承認用法・用量は、初回は 1 回 2.5 µg を吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0 µg に増量して 1 日 6～9 回吸入する、1 回 5.0 µg に忍容性がない場合には 1 回 2.5 µg に減量すると設定した。

国内における用法・用量については、日本人及び白人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（15266 試験）において、本薬 2.5 及び 5.0 µg を吸入投与した際の安全性及び薬物動態学的特性に人種間で大きな差がないことが確認された。また、PAH に関する臨床分類、診断や治療方法等の医療環境は国内外で類似しており、外因性及び内因性民族的要因の国内外差は少ないと考えられたこと、PAH の希少性を考慮すると、本薬の推奨用量を十分に評価できる症例数の確保は困難であったこと、及び被験者毎の用量調節を行う用法・用量であることも勘案し、国内では第Ⅱ相試験は行わず、海外における承認用法・用量と同一の用法・用量である 1 回 2.5 又は 5.0 µg、1 日 6～9 回の吸入（1 日投与量：15～45 µg）にて国内第Ⅲ相試験（15503 試験）を実施した。その結果、未治療、ERA 又は PDE-5 阻害薬のいずれか 1 剤、あるいは ERA 及び PDE-5 阻害薬の 2 剤で既に治療されている PAH 患者を対象とした 15503 試験において、主要評価項目である第 12 週における PVR についてベースラインと比較して有意な改善が認められ、副次的評価項目である PVRI 及び 6MWD 等において改善効果が認められた。また、発現した有害事象は本薬の薬理作用から予測されるものであり、既知の安全性プロファイルの範囲内であった。

以上のことから、15503 試験での用法・用量を日本人患者に適用することは妥当と判断し、申請用法・用量を「通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5 µg を吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0 µg に増量して 1 日 6～9 回吸入する。1 回 5.0 µg に忍容性がない場合には、1 回 2.5 µg に減量する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。国内外で本薬の薬物動態に大きな差はみられていないことも含む、国内外の内因性及び外因性の民族的要因に関する検討結果を踏まえ、海外における承認用法・用量と同様の用法・用量で本剤の用量調節が行われた 15503 試験では、日本人 PAH 患者においても各維持用量での有効性が示された。安全性についても、海外臨床試験から想定された範囲内であり、疾患の重篤性及び既承認の PAH 治療薬の安全性も考慮すると許容可能である。以上より、日本人 PAH 患者においても、外国人 PAH 患者に対する本剤の用法・用量と同様に、成人における本薬の初回吸入量は 1 回 2.5 µg とし、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0 µg に増量して 1 日 6～9 回吸入すること、1 回 5.0 µg に忍容性がない場合には 1 回 2.5 µg に減量することは妥当であると判断する。

(7) 小児への投与について

機構は、国内外における小児 PAH 患者に対する本剤の開発予定について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤はネブライザー (I-neb) を用いて目標とする用量を吸入し、成人では 1 日 6~9 回の吸入が行われる。したがって、小児 PAH 患者がネブライザーを用いて必要な本薬の用量を正確に吸入するためには、先ず小児 PAH 患者の各年齢層に見合ったネブライザーの検討を行う必要がある。また、良好な治療効果及びコンプライアンスを維持するためには、各年齢層に適した小児 PAH 患者に対する吸入回数の検討が必要になる。しかしながら、小児 PAH 患者は極めて少なく、これらの検討を行うことは困難であり、国内外とも本薬の小児 PAH 患者に対する開発は現在予定していない。

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、フォンタン手術を含めた開心術後の PAH 等、小児 PAH 患者は存在し、本剤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ものの、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患者も存在し、PAH 治療はほぼ永続的であることから、成人に比してさらに長期間の投与が必要となることも踏まえ、小児を対象とした適切な計画の臨床試験を速やかに立案・実施し、小児の用法・用量について検討することが望ましい。

(8) 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極めて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 4 年間の追跡調査) を全例調査方式 (目標症例数: 安全性解析対象集団として 270 例) で実施する。

当該調査では、低血圧事象、失神、局所刺激症状、出血性事象、血小板減少症及び頻脈を重点調査項目として設定する。

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、2020 年には 4699 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 5 年間で収集が見込まれる 270 例を収集することとした。なお、安全性解析対象症例数を 270 例とした場合、発現率が 1.11% の有害事象を 95% の確率で少なくとも 1 例検出でき、本剤の重要な特定されたリスクと考える低血圧事象 (14.8% (15503 試験における発現割合、以下同様))、局所刺激症状 (咳嗽 18.5%、口腔咽頭不快感 7.4%) 及び出血性事象 (結膜出血 3.7%、鼻出血 3.7%、皮下出血 3.7%) 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、低血圧事象、失神、局所刺激症状、出血性事象、血小板減少症、頻脈等の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団（小児、肝機能障害患者、腎機能障害患者等）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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

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。本剤は肺動脈性肺高血圧症の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、添付文書における各注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

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 8 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベンテイビス吸入液 10 μ g
[一 般 名]	イロプロスト
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 25 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. 効能・効果について

ベンテイビス吸入液（以下、「本剤」）の効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能とした機構の判断、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が、クラス I 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必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の「効能・効果」を申請どおり「肺動脈性肺高血圧症」とすることが妥当と判断した。また、機構は、WHO 機能分類クラス I の患者については臨床試験成績がないことを考慮し、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、WHO 機能分類クラス I 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。

2. 安全性について

(1) 失神について

失神が起きたときの転帰の重大性や国内外臨床試験において失神が認められた患者でのリスク因子が明確になっていないことを考慮し、本剤の投与対象となる全ての患者に対して本剤投与時の失神に関する注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」の項で適切に注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) 低血圧について

本剤は血管拡張作用を有することから、降圧剤及び血管拡張剤を併用注意とする申請者の提案は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、低血圧の患者に関するリスクについて注意喚起する必要があるが、血圧は個人差が大きく、投与対象を選択するための基準として収縮期血圧の値を一律に規定しないことが適切であるとの意見が出された。最終的に、初回吸入前に限らず常に患者の血圧について留意し、低血圧の患者においては、慎重な投与が必要であるとのことで専門委員の意見は一致した。

以上の議論を踏まえ、機構は、収縮期血圧の基準値を一律に規定せず、低血圧の患者全般について「慎重投与」に設定するよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 出血、血小板減少について

本剤は血小板凝集抑制作用を有することから、出血している又は出血リスクが高い患者への投与を「禁忌」とするとともに、抗凝固薬や抗血小板薬と本剤が併用される場合の出血の危険性等について注意喚起するという申請者の提案は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 呼吸器系の局所刺激症状について

本剤投与により呼吸器系の局所刺激症状に関する有害事象が発現する可能性があり、これらの有害事象に対するリスクとなる可能性が否定できないため、臨床試験では除外されていた高度の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、急性肺疾患を合併している患者を慎重投与とする申請者の提案は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、国内外の臨床試験において呼吸器系の局所刺激作用が認められていることを踏まえ、本剤投与中の患者が肺炎等の急性の呼吸器感染症を発症した場合の対処法について情報提供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、本剤投与中に肺炎等の急性の感染症を発症した場合の対処法について、海外の市販後に得られた情報等を踏まえ、医療従事者に対して情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

(5) その他の安全性について

頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心等の全身性の副作用に係る安全性プロファイルについて、本剤投与によるベネフィットを考慮すると臨床的に許容できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

3. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「II.4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（8）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 42 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 43 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 42 及び表 43 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計画（案）（骨子は表 44）が提出された。

表 42：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> ・ 血圧低下 ・ 失神 ・ 局所刺激症状 ・ 出血性事象 ・ 血小板減少症 ・ 頻脈 ・ 肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投薬過誤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児 ・ 肝機能障害患者 ・ 腎機能障害患者 ・ 長期投与時の安全性

有効性に関する検討事項
・使用実態下における有効性
・長期投与時の有効性

表 43：医薬品リスク管理計画（案）におけ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"> ・市販直後調査 ・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"> ・市販直後調査 ・患者向け資材の作成と提供

a：本剤の承認取得後に 15503 試験（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 44：製造販売後調査計画の骨子（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	本剤投与開始後 1 年間、最長で 5 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 270 例
主な調査項目	血圧低下、失神、局所刺激症状、出血性事象、血小板減少症、頻脈

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
35	表 11	CL (mL/mL/min)	CL (mL/min/kg)
43	2	咳嗽増加	咳嗽
43	9	死亡（対照群 3.3%、本薬群 6.7%、以下同順）	死亡（対照群 9.1%、本薬群 6.7%、以下同順）
49	表 24	1244.31±115.32	124.31±115.32
53	表 27 PVRI の例数	203	187
53	表 27 6MWD の例数	187	203
55	表 28 PVR の変化量	±112.525±353.561	112.525±353.561
63	表 34	局所刺激症状 関連する有害事象	局所刺激症状に 関連する有害事象
63	表 34	咽頭障害	咽頭障害の行を削除

IV. 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.7）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及び治験依頼者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及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 一部の被験者がスクリーニング時の肺血管抵抗に関する選択基準を満たしていなかったにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- 原資料と症例報告書の不整合（右心カテーテル検査で得られる拡張期肺動脈圧又は心拍出量の不整合、有害事象の未記載）

治験依頼者

- 原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

V. 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・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量] 通常、成人にはイロプロストとして初回は 1 回 2.5 µg をネブライザを用いて吸入し、忍容性を確認した上で 2 回目以降は 1 回 5.0 µg に増量して 1 日 6~9 回吸入する。1 回 5.0 µg に忍容性がない場合には、1 回 2.5 µg に減量する。

[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ずること。