

>300mg/mL の溶解性を確認している。

機構は、ボセンタン Na 塩の水に対する溶解性が低く、水溶液の調製には加温調製と投与時の溶解の確認が必要であることから、その手順が確認できない場合、高濃度水溶液 (>10mg/mL) による投与は計画した投与量に達していない可能性は否定できないと考える。10mg/mL を超える濃度の水溶液による投与が実施されていた試験は、脊髄破壊雄性ラットにおける ET-1 前駆体誘発昇圧反応 (ホー1、最大 30mg/mL)、覚醒ラットにおけるスマトリプタンとの相互作用による循環器系への影響 (ホー16、30mg/mL) の 2 試験があるものの、これらの試験の評価が変わっても、本薬の薬理作用に対する評価全般に与える影響は少ないと考え、以下の検討をおこなった。

機構は、本薬の作用であるエンドセリン受容体拮抗作用が、PAH に有効であるとする根拠について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

肺高血圧症患者において血漿中 ET-1 濃度が増大することが報告されているが (Lancet 352: 719-725, 1998, N Engl J Med 336: 111-117, 1997)、ET-1 濃度の上昇が PAH の原因であるのか、結果であるのかは不明である。しかし、①ET-1 は、肺高血圧症で認められる血管収縮、細胞増殖、繊維化及び炎症を引き起こすこと (Br J Pharmacol 115: 227-236, 1995, Am J Physiol 271(4 Pt 1): L538-546, 1996, Basic Res Cardiol 95: 98-105, 2000, Hypertension 30(1 Pt 1): 22-28, 1997, Biochem Biophys Res Commun 286: 968-972, 2001, Am J Respir Cell Mol Biol 23: 19-26, 2000)、②ET-1 血漿中濃度と肺高血圧症患者の重症度に関連性が認められること (N Engl J Med 328:1732-1739, 1993, Chest 120: 1562-1569, 2001) などから ET-1 は PAH の病態の進展に深く関わっていると推察する。また、ET-1 はヒト肺血管において、ET_A 及び ET_B を介して血管収縮作用を示す (Pharmacol Res 43: 111-126, 2001) ことから、その拮抗作用は PAH に対して有効であると考え。

機構は、PAH の成因は不明であるものの、PAH の病態において、ET-1 が重要な役割を果たしており、ヒト肺血管において、ET-1 は ET_A 及び ET_B 受容体を介して血管収縮作用を示すことから、ET 受容体拮抗作用が PAH に対して有効であると考え。しかし、低酸素曝露肺高血圧症ラットにおいて、本薬が作用を示している投与量は 100mg/kg/日であり (ホー9)、ヒトにおける臨床用量 (最大 250mg/日) とかけ離れていることから、ヒトにおける作用が期待できるのか、投与量、作用部位における薬物濃度、ET 受容体を介する生体反応における種差などから説明することを求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の作用部位は血管であるので、血漿中薬物濃度を比較することが適切と考える。日本人健康成人での本薬 1 回 125mg 1 日 2 回 8 日間反復投与試験 (トー9) においては、投与開始 5 日目から投与 24 時間後のトラフ値は定常状態となり、最終投与時の平均 C_{max} は 1212ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 9280ng•h/mL (250mg 投与換算) である。一方、雄性ラット (n=4) に 100mg/kg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの平均 C_{max} は 3220ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 18100 ng•h/mL であった。低酸素曝露肺高血圧症ラットにおける投与期間 (2 日~4 週間) を考慮すると、ヒトの臨床用量における血漿中濃度と大きく解離していないと考える。ET 受容体を介する生体反応の種差については、ラットの肺動脈は主に ET_B 受容体を介して収縮する (J Cardiovasc Pharmacol 26(Suppl.3): S385-388, 1995) のに対し、ヒトでは ET_A 受容体が有意である (J Appl Physiol 76: 1976-1982, 1994) と報告されている。肺高血圧症モデル動物はラットであるため、種差が考えられるが、本薬は ET_A 及び ET_B 受容体双方の拮抗薬であることから、ET_A 及び ET_B の寄与の割合が変化しても、ラットの肺高血圧症モ

デルの成績からヒトでの効果を推察することは可能であると考える。

機構は、低酸素誘発肺高血圧症ラットにおける投与量、投与期間、血漿中薬物濃度から本モデルで観測された本薬の作用が、そのままヒトに外挿できるものではないと考える。しかし、本薬は ET-1 拮抗作用を有し、ET-1 は PAH の発症・進展への関与が示唆されていることから、臨床試験において認められた本薬投与による肺動脈血管抵抗の低下等の作用の少なくとも一部は、本薬の ET 受容体拮抗作用によるものと考えられる。

また、肺高血圧症モデルでの検討に関し、参考としてモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットにおける検討結果 (J Appl Physiol 83: 1209-1215, 1997) が提出され、高投与量 (200mg/kg) では左室収縮期圧上昇の抑制作用が認められている。

以上の検討を踏まえて、機構は、本薬は ET 受容体拮抗作用により PAH における有効性が期待できると考える。しかし、臨床試験で発現した肝機能障害は、本薬の薬理作用からも用量依存的に起きることが支持されていることから、臨床使用においては十分な注意が必要と考える。

へ。 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

本薬の薬物動態は、動物 (マウス、ラット、イヌ、マーモセット、カニクイザル) 及びヒトを対象に非標識体及び ^{14}C -標識体を用いて検討された。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

①吸収

本薬をマウス、ラット、イヌ、マーモセット及びカニクイザルに単回経口投与 (2.1~10.7mg/kg) したときの T_{\max} は 0.5~3.0 時間であり、本薬は速やかに吸収されると推察された。ラットでは経口投与時の吸収率は 69%と算出された。マウス、ラット及びイヌの絶対バイオアベイラビリティ (BA) は平均 46~67%であったが、マーモセット及びカニクイザルでは 10%未満と低い値であった。反復経口投与時には、いずれの動物種においても C_{\max} 及び AUC_{0-24} の増加の割合は投与量増加の割合よりも小さく、本薬による酵素誘導あるいは消化管からの吸収の飽和が示唆された。マウス及びラットでは血漿中濃度に雌雄差を認め、雌の C_{\max} 及び AUC_{0-24} は雄に比較して高値を示した。p-糖蛋白 (p-gp) の発現に関与する遺伝子をノックアウトしたマウスにおける経口投与時の BA は 67%であり、野生型における値 (46%) より高く、一方、静脈内投与時の薬物動態は野性型と類似し、p-gp による能動的排出機構が本薬の吸収過程に関与していると推察された。

②分布

ラットに ^{14}C -標識体 5mg/kg を単回経口投与した時、大部分の組織で投与後 4 時間 (雄) 及び 1.5 時間 (雌) に放射能が最大となった。放射能の最高値は投与後 4 時間の肝でみられ、雌雄それぞれで 31.62 及び 23.93 $\mu\text{g eq./g}$ であり、エンドセリン受容体の分布が知られている大動脈壁、心臓、肺、腎臓及び副腎では比較的高濃度の放射能が確認された。放射能は投与後 24 時間までに速やかに体内から消失し、投与 48 時間後には雌の肝臓及び消化管粘膜以外の組織では殆ど検出されなかった。

本薬の血漿蛋白結合率 (*in vitro*、0.22~356 $\mu\text{g/mL}$) は、動物で 93.6~98.5%、ヒトで 98.1%であり、

主な結合蛋白はアルブミンであった。代謝物 (Ro 47-8634、Ro 48-5033 及び Ro 64-1056) のヒト血漿蛋白結合率は 93.4~98.8%であった。本薬の血漿蛋白結合率はフェニトイン、トルブタミド及びジギトキシンにより軽度に低下したが、この変化は臨床的に重要な変化を及ぼす可能性が低いと考察し、グリベンクラミド及びワルファリンとは相互に影響を及ぼさないと考察している。ヒトにおける血球分配率は 13%であった。

本薬の胎児及び乳汁への移行に関しては検討していないが、ラットを用いた生殖発生毒性試験で認められた催奇形性は、胎盤から胎児への本薬の移行を示唆する結果であるとしている。

③代謝

ラット及びイヌへの単回経口投与後の血漿中には主として未変化体 (86%以上) が検出され、主代謝物としてメトキシフェノキシ残基の脱メチル化による Ro 47-8634 が最も多く、*t*-ブチル残基の一つのメチル基の水酸化による Ro 48-5033 及びこれら両反応による Ro 64-1056 も検出された。ラットに ¹⁴C-標識体 5mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中の主代謝物は Ro 48-5033 (60%以上)、その他 Ro 47-8634(9.7%)及び未変化体(6.4%)が検出された。イヌの 40mg/kg/日群以上の投与量では、肝ミクロソーム中の CYP3A 量の増加及び CYP3A4 に特異的なミダゾラムの水酸化活性の増加が認められた。

④排泄

ラット及びイヌに ¹⁴C-標識体 5.2~7.0mg/kg を単回経口又は静脈内投与した時、投与 96 時間までに投与放射能の約 95%以上が糞中に、約 1~3%が尿中に回収され、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬のヒトにおける薬物動態は、海外において、日本人及び外国人健康成人、外国人患者 (肺動脈高血圧症、重度腎機能及び軽度肝機能障害) を対象に検討された。肝薬物代謝酵素に関する検討はヒト生体由来試料を用いて検討された。

①ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (〜22、24、25、28)

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、Ro 48-5033 の生成に CYP2C9 及び 3A4、Ro 47-8634 の生成に CYP3A4 の関与が示され、また本薬による CYP2C9 の阻害 (K_i : 約 22 μ M) が認められた。ヒト肝細胞を用いた検討において、本薬による CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の誘導が認められた。

②健康成人における検討 (ト-1、2、8、9、追参〜1)

健康成人男性を対象に 3mg~2400mg (懸濁液) を漸増により単回経口投与した時、全ての投与群において T_{max} の平均値は投与後 2~3 時間であった。600mg 以上では用量に比例した $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の増加は認められなかった (ト-1)。

健康成人男性を対象に 100mg、200mg、500mg 及び 1000mg (錠剤) を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した時、血漿中未変化体濃度は全被験者において 3~5 日以内に約 40~50%低下し、高用量ほど血漿中濃度の減少の程度は大きい傾向にあった。*in vitro* 試験結果 (〜28) を踏まえると、この現象は本薬による肝薬物代謝酵素の誘導によると考えられた (ト-2)。

日本人及び外国人健康成人に単回投与した時 (錠剤、31.25mg より投与を開始し、62.5、125 及び

250mg へと漸増)、検討した範囲において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例した。 C_{max} は日本人と外国人の間で有意差はみられなかったが、日本人では 10.5~27.3%高い値であった。Ro 48-5033 (活性代謝物) の C_{max} は 125mg 以外の用量において外国人より有意に高値を示した。一方、 $AUC_{0-\infty}$ については、未変化体及び Ro48-5033 とともに日本人と外国人で有意差は認められなかった (ト-8)。日本人及び外国人健康成人に 125mg 錠を 1 回 2 錠 1 日 2 回 8 日間反復経口投与した時、最終回投与後の外国人における血漿中未変化体及び Ro 48-5033 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は日本人と比べやや高いものの有意差は認められなかった。また、投与 24 時間後毎の平均血漿中未変化体濃度は減少し、投与 5 日目に定常状態に達した (ト-9)。以上より、単回投与時に Ro48-5033 の C_{max} に日本人と外国人で有意差が認められたものの、Ro48-5033 の血漿中濃度及び薬理活性は未変化体の 1/10 及び 1/2 であること、 AUC には有意差は認められなかったことを踏まえ、日本人と外国人における本薬の薬物動態について、用量調節が必要とされるほどの差は認められないと考察された。

健康成人男性を対象に本薬の ^{14}C -標識体 500mg (3.7MBq) 含有懸濁液を経口投与又は 250mg (3.7MBq) 含有溶液を静脈内投与した時、血漿中放射能の大部分は未変化体であり、Ro 48-5033 及び Ro 47-8634 由来の放射能は合計 10~17%であった。投与放射能の大部分は代謝物 Ro 48-5033 及び Ro 47-8634 として糞中に回収され、尿中への回収は 10%未満であった。(追参へ-1)。

③食事の影響についての検討 (へ-34)

健康成人男女を対象にクロスオーバー法により、本薬 125mg 含有懸濁液を空腹時、125mg 錠 1 錠を空腹時、125mg 錠 1 錠又は 62.5mg 錠 2 錠を食後にそれぞれ投与した時、食事により錠剤投与時の BA は 10~22%上昇したが、この変動は临床上重要な影響を及ぼさないと考えられた。また、食後投与時の 125mg 錠 1 錠に対する 62.5mg 錠 2 錠の AUC 比は 1.02 (90%信頼区間:0.89~1.15)であった。

④重度腎機能障害患者における検討 (ト-6)

重度腎機能障害患者 (15<クレアチニンクリアランス \leq 30mL/min) 及び健康成人男性 (同>80mL/min) に本薬 125mg を食事と共に単回経口投与した時、腎機能障害患者における血漿中未変化体濃度の C_{max} は健康成人に比較して約 39%低かったが、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康成人と類似した値を示した。腎機能障害患者における Ro 48-5033 の $t_{1/2}$ は健康成人と比較して遅延し、 $AUC_{0-\infty}$ は増大した。

⑤軽度肝機能障害患者における検討 (ト-7)

軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類で grade A) 及び健康成人に 125mg を空腹時単回経口投与又は 1 日 2 回 5 日間反復経口投与した時、血漿中未変化体濃度は反復投与により低下傾向を示した。健康成人と軽度肝機能障害患者において、単回及び反復投与時の血漿中未変化体及び Ro 47-5033 濃度に有意差はみられなかった。

⑥肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者における検討 (ト-5)

PAH 患者 13 例を対象に 62.5mg 錠を 1 日 2 回 4 週間続いて 125mg 錠を 1 日 2 回 3 カ月以上反復経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 2~3 時間で C_{max} に達し、62.5 及び 125mg で 1187 及び 2286ng/mL (幾何平均、以下同様)、 AUC_t は 6232 及び 8912ng \cdot hr/mL であった。Ro 47-5033 の AUC_t は 2460 及び 2573ng \cdot hr/mL であった。本試験の対象患者においては基礎疾病 (原発性肺高血圧症、強皮症を伴う肺高血圧症) 及び性別による薬物動態の違いは認められなかった。本試験結果を健康成人における試験結果 (へ-35、36) と比較した時、PAH 患者における本薬の C_{max} 及び AUC_t は約 2 倍高

かった。

⑦薬物相互作用の検討（～35、参考～4、～36、参考～1、参考～3、参考～2）

本薬 62.5mg とケトコナゾール 200mg、本薬 125mg とグリベンクラミド 2.5mg 又はシンバスタチン 40mg、本薬 500mg とジゴキシシン 0.375mg、ワルファリン 26mg 又はシクロスポリン A300mg の単回又は反復投与による薬物相互作用の検討が健康成人を対象に実施された。

ケトコナゾール併用時、血漿中未変化体及び Ro 48-5033 の AUC_0-t はそれぞれ 2.2 倍及び 1.6 倍に増大し、ケトコナゾールの CYP3A4 阻害によると考えられた（～35）。

グリベンクラミド併用時、未変化体の C_{max} 及び AUC_0-t は単独投与時と比較してそれぞれ 29 及び 24%減少し、代謝物についても同様な挙動を示した。また、本薬併用時のグリベンクラミドの C_{max} 及び AUC_0-t は 40 及び 22%減少した（参考～1）。

シンバスタチン併用時、本薬及び代謝物の薬物動態に影響はみられなかったが、シンバスタチン及び β -ヒドロキシ酸シンバスタチンの AUC_0-t はそれぞれ 34 及び 46%減少し、本薬による CYP3A4 の誘導に起因するものと考えられた（～36）。

ジゴキシシンの薬物動態は、本薬との併用において有意な変化はみられなかった（参考～2）。

ワルファリン併用時、本薬未変化体のトラフ濃度（最終の本薬投与 12 時間後）は、ワルファリン投与前と比較して有意に低下した。本薬併用時の R-及び S-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ は、プラセボ投与群と比較して 38 及び 29%減少し、ワルファリンの抗凝固作用は減弱した。（参考～3）。

シクロスポリン A 併用時、シクロスポリン A 初回投与時には本薬未変化体のトラフ濃度は、単独投与時と比較して約 30 倍上昇した後に減少傾向を示し 5 日目に定常状態に達した。定常状態時濃度は単独投与時の約 3～4 倍高い値であった。シクロスポリン A 反復投与 8 日目に本薬を併用した時、シクロスポリン A の C_{max} 、トラフ濃度及び AUC_0-t （それぞれ投与量で補正）はプラセボ投与群と比較して減少した（参考～4）。

2. 機構における審査の概要

本申請では、添付資料において得られた知見が資料概要等に正確に反映されておらず、提出された申請時資料概要及び添付文書案中に誤記載、不明確な記述及び不適切な考察が多数認められた。機構は申請者に対し審査の過程で申請資料の再確認及び再整備を求めた。

機構は、本薬は主に肝臓において代謝を受けた後に殆どが代謝物として胆汁を介して糞中に排泄されること、さらに肝薬物代謝酵素を誘導することから、実施されている肝障害患者（Child-Pugh A）を対象とした薬物動態試験あるいは臨床薬物相互作用試験の結果を踏まえ、肝障害患者への投与及び薬物相互作用に関する注意喚起の妥当性を中心に検討を行った。

(1) 肝障害の影響について

機構は、肝障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬は、CYP2C9 及び 3A4 により代謝され、軽度肝障害患者に本薬を単回又は反復投与したとき、健康成人と比較して、未変化体及びその代謝物の薬物動態に変化はみられなかった。肝疾患が CYP 酵素活性に及ぼす肝疾患の影響の有無に関する報告、肝疾患による肝臓への薬物の取り込みの減少及び胆汁排泄の減少等に関する報告があり（Hepatology 21:120,1995、Clin Pharmacokinet 29:370,1995）、本薬の薬物動態プロファイルから、中等度もしくは重度の肝障害患

者においては本薬が蓄積されることが予想されるものの、重度の肝障害患者における蓄積の程度は薬物により様々であることから (Clin Pharmacokinetics 37:399,1999)、本薬について蓄積の程度を予測することは困難である。本薬の薬物動態試験及び各種報告を検討し、肝障害時における蓄積の可能性を考慮して、中等度及び重度の肝障害患者には本薬を投与すべきでなく、添付文書上でも禁忌に設定した。

(2) 薬物相互作用について

①Bile Salt Export Pump (BSEP) について

機構は、グリベンクラミドとの相互作用の機序として胆汁酸の排泄に関与する輸送担体 (Bile Salt Export Pump : BSEP) が示唆されていることから、BSEP を介した薬物相互作用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。非臨床試験 (ホ-22、申請時ニ-39) において、ATP 依存性タウロコール酸輸送系において、本薬 (10 μ M) は BSEP 活性を約 40%阻害した。本薬を投与した患者の一部でみられた肝トランスアミナーゼ上昇についての機序の考察として、本薬が BSEP を阻害することにより、肝毒性をもつ胆汁酸塩の蓄積を引き起こす可能性が示唆されている (Clin Pharmacol Ther 69:23,2001)。また、同様に BSEP を阻害するグリベンクラミドと本薬を併用した患者において、肝酵素上昇の発現率が約 2 倍高いとの知見がある (本薬投与例 209 例中 33 例 16%、本薬とグリベンクラミド併用例 35 例中 10 例 29%、追参考ト-4 及び Circulation 98(suppl):12,1998)。しかし、グリベンクラミド以外に BSEP を阻害する薬物と本薬を併用した場合に、肝トランスアミナーゼの上昇を引き起こすかどうかは不明であり、グリベンクラミド以外の BSEP を阻害する薬物すべてを併用禁忌とする明確な根拠はないと考える。

これに対し、機構は、グリベンクラミド以外の BSEP を阻害する薬物を併用した症例における肝機能検査値について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬の臨床試験 (ト-3、追参ト-3、4) において、肝酵素上昇 (AST/ALT : 基準値上限の 3 倍以上) の発現頻度は特定の薬物を併用しない患者の場合には 6.8~10.3%であった。グリベンクラミド併用例では 34 例中 9 例 (26.5%) で肝酵素が上昇し、これは本薬のみの発現率 (480 例中 45 例、9.4%) より明らかに高かった。しかし、グリベンクラミド以外の薬物を併用した場合には肝酵素の上昇は観察されていない。ATP 依存性タウロコール酸輸送系において、ロスアルタン (10 μ M) は BSEP 活性を約 70%阻害し、これはグリベンクラミドの値 (約 80%) と同程度であったが、臨床試験 (ト-3、4、追参ト-3、4) において、併用例での肝酵素上昇は 166 例中 19 例 (11.4%) であり、非併用例 1268 例中 131 例 (10.3%) と比較してほとんど変わらなかった。それ以外の薬物の併用 (シンバスタチン、高脂血症薬、レニンアンジオテンシン系に作用する薬物) での発現頻度は 12.8~15.4%であった。したがって、グリベンクラミド以外の薬物について併用禁忌とする必要はないと考える。

②ワルファリンについて

機構は、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に及ぼす本薬の影響を検討した試験において、ワルファリン光学異性体の AUC が減少し、抗凝固作用の減弱が認められたこと、また、ワルファリン投与中の国内患者において明確な INR への影響が認められていること等から、その機序の考察及び国内症例の転帰について確認するとともにワルファリンとの併用については十分な注意が必要と考え対応を求めた。

申請者は、肺動脈性高血圧症において、抗凝固療法としてワルファリンが併用される可能性があること、国内外臨床試験において本薬との相互作用によると考えられるワルファリンの作用減弱がみられたことから、添付文書において、新たに慎重投与としてワルファリンとの併用を設定すると回答した（ト項参照）。

③CYP3A4 阻害、酵素誘導について

機構は CYP3A4 の強力な阻害剤、臨床で併用される可能性がある Ca 拮抗薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬及び酵素誘導を起こす薬物との併用についてそれぞれ説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

HIV 治療薬のうち、最も強力な CYP3A4 阻害剤と考えられるリトナビルについては、ケトコナゾールと CYP3A4 阻害活性を比較した種々の報告 (Eur J Clin Pharmacol 56:259,2000, Clin Pharmacol Ther 64:237,1998, 67:335,2000) から、本薬との併用により、本薬の曝露は最大約 2 倍に増加する可能性があると考えられる。また、Ca 拮抗薬はほぼ全ての薬物が CYP3A4 の基質となり、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は薬物ごとに代謝及び排泄挙動が異なる。ワルファリン、シクロスポリン A 及びシンバスタチンと本薬の併用により、本薬はこれら薬物の曝露を 30～50%減少させることが示され、これは本薬の酵素誘導の成績 (B-159037 試験) とよく一致した結果であると考えられる。したがって、これら Ca 拮抗薬及び一部のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬並びに CYP2C9 及び 3A4 の基質である他の薬物と本薬を併用投与した際には、同様にこれら薬物の曝露量の減少が予想される。一方、リファンピシンによる CYP2C9、2C19 及び 3A4 誘導能との比較から、本薬は軽度～中等度の誘導物質であると考えられ、これらの酵素を誘導する薬物 (リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン) との相互作用試験は実施していないが、より強力な誘導物質を本薬と併用した場合、本薬の曝露が減少することが予想される。したがって、相互作用試験は実施していないが、申請者は HIV 治療薬 (リトナビル等のプロテアーゼ阻害薬)、カルシウムチャンネル拮抗薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ロサルタン等) 及びリファンピシンとの併用により薬物相互作用が予想されると説明した。以上を踏まえ、添付文書において、個別薬剤の併用に係る記載に加え、CYP2C9 及び 3A4 を介する代謝阻害による本薬の血中濃度の上昇、CYP2C9 及び 3A4 並びに *in vitro* データから示唆される CYP2C19 の誘導による併用薬物の血漿中濃度の低下に関連した注意喚起を追加する。

以上の説明について、機構は、ワルファリンとの併用及び BSEP を介する相互作用を中心に、薬物相互作用に関する注意喚起が十分であるか専門協議において意見を伺いたい。また、本薬による肝酵素の上昇及び併用薬の影響については、市販後調査において、特に重点的に検討する必要があると考える。（ト項参照）

ト. 臨床試験に関する資料

1. 提出された資料の概要

提出された資料の概略を以下に示す。なお、この表は機構が考える Clinical Data Package であり、各試験の区分、呼称も含め申請者の主張とは異なる。

試験区分	国内及び日本人 (治験薬割付症例数)	ブリッジング/ データの外挿	海外 (治験薬割付症例数)
第 I 相	海外において日本人と白人で実施 単回投与 AC-052-110 ト-8 (日本人 10 例、白人 10 例) 反復投与 AC-052-111 ト-9 (日本人 13 例、白人 13 例)		
			単回投与 B-162282 ト-1 (64 例) 反復投与 B-159037 ト-2 (32 例)
第 II 相	該当試験なし		該当試験なし
第 II/ III 相 比較	該当試験なし	←..... 外挿	第 II/ III 相 プラセボ対照二重盲検試験 AC-052-352 ト-4 (214 例)
プラセボ 対照 比較	該当試験なし	←..... 外挿	(小規模な) 第 III 相 プラセボ対照二重盲検試験 AC-052-351 ト-3 (32 例)
一般 長期投与 特殊集団	国内一般臨床試験 AC-052-363 ト-10 (21 例)	←..... 外挿 ←.....ブリッジング	長期投与試験 AC-052-357 ト-5 (115 例) 腎機能障害患者 AC-052-104 ト-6 (8 例、8 例) 肝機能障害患者 AC-052-107 ト-7 (8 例、8 例)

(1) 国内試験及び日本人を対象に海外で実施された試験

(1)-1. 第 I 相単回投与試験 (AC-052-110 試験、ト-8)

健康成人を対象に、本薬の単回投与における忍容性、安全性及び薬物動態が、日本人 (10 例) 及び白人 (10 例) で比較評価された。本試験はドイツにて実施された。米国で承認された用法・用量を参考に、本薬 31.25mg、62.5mg、125mg 及び 250mg がいずれかの投与期にプラセボを含めた 5 段階漸増クロスオーバー法で投与された。

白人 10 例中 7 例、日本人 10 例中 7 例で少なくとも 1 件の有害事象が報告され、総件数 24 件（日本人 10 件、白人 14 件）であり、そのうち 12 件（白人 8 件、日本人 4 件）は治験責任医師により本薬と関連なしとされた。両群で最も頻度の高かった有害事象は頭痛（白人 3 件、日本人 4 件）であった。なお、有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

臨床検査値異常変動は、血液学検査でリンパ球の低下及び白血球数の上昇が白人 1 例に認められたが、偶発的な変動であり本薬との関連性はないと判断された。

バイタルサインでは収縮期血圧の一過性の低下が日本人、白人ともに観察されたが、明確な用量依存性は認められなかった。また、その他臨床症状には異常所見は認められなかった。

心電図において洞徐脈、上室性期外収縮、不完全右脚ブロックといった異常が認められたが、ほとんどが投与前から認められていたものであり、本薬との関連性はないと判断された。QTc 延長が 1 例 1 件（白人女性#1-8A）報告されているが、ボセンタン 31.25mg 投与 1 時間前に 463 msec を示し QTc 延長と評価されたもので、投与直前に行われた追加測定では 413 msec、投与 4 時間後は 415 msec を示し、病的意義はないものと判断された。

薬物動態についてはへ項参照のこと。

(1)-2. 第 I 相反復投与試験（AC-052-111 試験、ト-9）

健康成人を対象に日本人と白人各 13 例における本薬の薬物動態、忍容性と安全性が比較評価された。本試験はドイツにて実施された。米国の承認用法・用量を参考に、推定維持用量の 1 回 125mg 1 日 2 回、8 日間（計 15 回）投与された。

白人 13 例中 11 例、日本人 13 例中 11 例で、1 件以上の有害事象が報告され、総件数 47 件（日本人 28 件、白人 19 件）の有害事象が発現し、そのうち日本人で発現した 2 件は治験責任医師により本薬と関連なしとされた。

主な有害事象は頭痛と疲労であり、いずれも軽度あるいは中等度で試験期間中に処置を行わずに消失した。白人 1 例に 2 回の中等度筋肉痛、また日本人 1 例に第 I 度の房室ブロックが発現し、それぞれ 3 日目及び 8 日目に試験から脱落し、本薬との関連ありと判定されたが、いずれも投薬中止 2 日後に消失した。

血液学的検査において、日本人及び白人のほとんどでヘモグロビンの低下（日本人 $14.3 \pm 1.3 \rightarrow 13.5 \pm 1.3$ 、白人 $14.1 \pm 1.0 \rightarrow 13.9 \pm 1.2$ g/dL）が認められた。また、生化学的検査において、ALT 上昇が日本人 13 例中 4 例（29.3-66.6 U/L）、白人 13 例中 2 例（20.4、23.4 U/L）に見られ、日本人 1 例に正常範囲上限の 3 倍を超える値（66.6 U/L）が認められたが、治験責任医師により、臨床的に重篤ではないと判断された。ALT 上昇例のうち、白人 2 例は、それぞれ投与終了 79、97 日後に、他の治験に組み入れられ、ALT 正常化の情報が得られたが、日本人 4 例中 2 例は、投与終了 1 日後に ALT 上昇のままであると情報が得られた以外は、被験者が再検査を拒否したため転帰は不明である。なお機構では、総括報告書の記載（p35/491）「At the screening examination for a subsequent study (not sponsored by Actelion), the ALAT values of both Caucasian subjects and of one Japanese subject(#1-9A) had returned to within the normal range.」について、日本人被験者(#1-9A)が実際には他の臨床試験に参加しておらず、治験依頼者が未確認のまま記載していたことを確認した。

尿検査では特に問題となる所見は認められなかった。

バイタルサインにおいて収縮期血圧の低下が認められ、その低下の程度は平均で日本人 5mmHg、白人 7mmHg であり、両群ともに起立性低血圧の兆候は認められなかった。

心電図において、前述の日本人 1 例が投与 8 日目に第 I 度の房室ブロックにより脱落した以外は、ECG パラメータに本薬投与による影響を示すようなパターンは認められなかった。

薬物動態についてはへ項参照のこと。

(I)-3. 肺高血圧症患者に対する一般臨床試験 (AC-052-363、ト-10)

原発性肺高血圧症 (PPH) 及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者における本薬の肺血行動態に及ぼす効果、運動耐容能等の評価を目的に非盲検非対照試験が実施された。

対象は 20 歳以上の PPH 又は膠原病を合併している PAH の患者であり、主な選択基準は以下のよう

- ・ 間質性肺疾患を伴う膠原病を合併している PAH では、全肺気量が 70%を超える患者
- ・ 1 ヶ月以上の最適治療にもかかわらず、WHO 機能分類がクラス III または IV の患者
- ・ 投与開始前の 6 分間歩行試験が、150m 以上 500m 以下の患者
- ・ 投与開始 2 ヶ月以内に実施された侵襲的血行動態検査において、安静時平均肺動脈圧 > 25mmHg、肺毛細血管楔入圧 < 15mmHg、肺動脈血管抵抗 > 3mmHg/l/min (240 dyn \cdot sec/cm⁵) に該当する患者
- ・ 女性においては、妊娠していない女性でかつ妊娠の意思がない患者

なお、エボプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウムは併用禁止とされた。

主要評価項目は肺血行動態 (肺動脈血管抵抗、平均肺動脈圧、心拍出量、心係数) の投与開始前から 12 週間後の変動とされた。

治験薬は、投与開始時から 1 週間は、朝または夕に 1 回 62.5mg 1 日 1 回食後経口投与、2 週目からの 3 週間は、朝、夕にそれぞれ 1 回 62.5mg 1 日 2 回食後経口投与、5 週目からの 8 週間は、朝、夕にそれぞれ 1 回 125mg 1 日 2 回食後経口投与された。また、増量時 (1 週間後、4 週間後) には問診、心電図、体重、血圧、心拍数及び臨床検査等により、心不全の悪化の兆候及び肝酵素検査値異常変動の有無を確認し、両所見で異常が認められないときに増量することとされた。

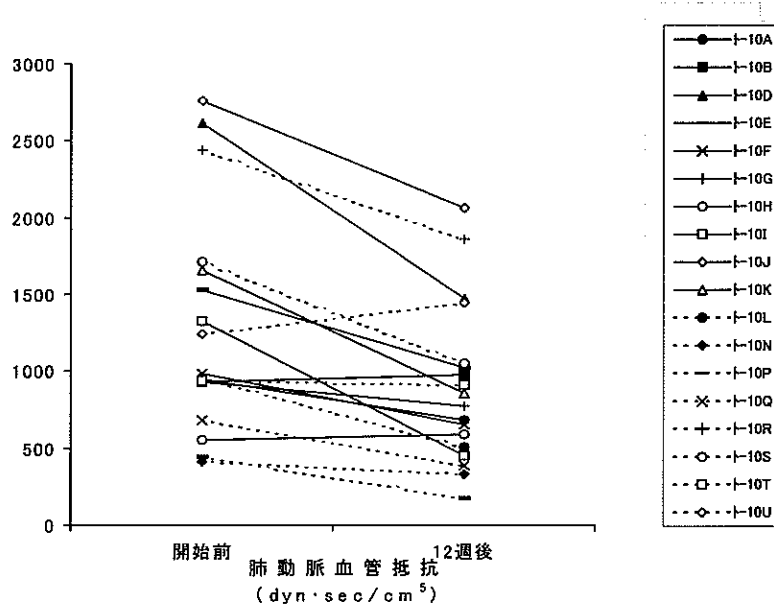
本試験に組み入れられた総投与症例は 21 例であった。このうち、重篤な副作用 (肝機能障害・発熱) の発現により本薬投与を中止した 1 例 (症例ト-10C*) は、主要評価項目である肺血行動態検査が投与中止時に未実施であったため、有効性解析対象から除外された。また、肺血行動態検査手技の信頼性に欠けると判断された 2 例 (症例ト-10M* : 投与終了時の肺毛細血管楔入圧が異常高値、症例ト-10O* : 投与開始時の心拍出量が異常高値) が有効性解析対象から除外され、これらを除く 18 例が有効性評価対象となった。また、組み入れ全 21 例が安全性評価対象となった。

有効性解析対象症例の患者背景は、男性 2 例、女性 16 例、年齢は 30 代が 6 例、20 代及び 40 代が各々 5 例と多く、平均 35.9 \pm 10.3 歳であった。疾患の内訳は PPH が 13 例、膠原病を合併している PAH が 5 例 (全身性エリテマトーデス 4 例、混合性結合組織病 1 例) であった。重症度は WHO 機能分類クラス III が 17 例、IV が 1 例であった。罹病期間は 2 年未満が 13 例と多かった。

投与開始からの 1 日平均投与量は以下のようであった。

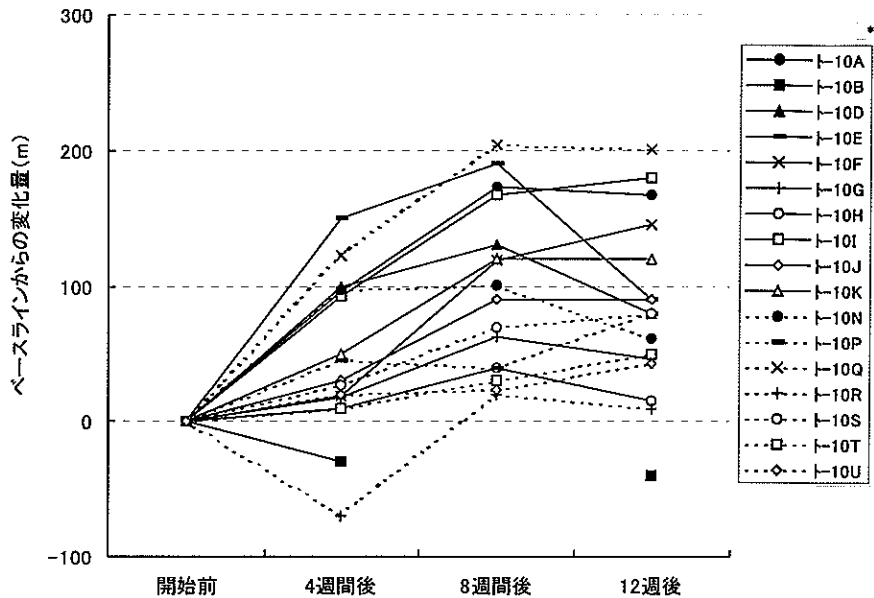
週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
平均値 (mg)	62.5	124	125	125	237	238	242	247	238	243	244	244
標準偏差	0	3.2	2.3	2	31.9	38.5	28.7	10.1	35.8	27.9	28	28
症例数	21	21	21	20	20	20	20	20	20	20	20	20

有効性—主要評価項目である肺血行動態パラメータ（投与前と投与12週後に右心カテーテル）については、肺動脈血管抵抗（平均値±S.D.）は、投与前 1280.6±717.0 dyn·sec/cm⁵から、投与12週後は 899.4±520.4 dyn·sec/cm⁵と変化し、変化量は-381.2±364.4と有意に減少した（符号付順位検定：p=0.0004）。また、平均肺動脈圧は投与前 52.4±13.8 mmHg から、投与12週後 46.8±13.8 mmHg と変化し、変化量は-5.7±7.8と有意な減少が見られ（符号付順位検定：p=0.0034）、心拍出量及び心係数は投与前が各々3.4±1.2 L/min、2.2±0.7 L/min/m²に対し、投与12週後には各々4.0±1.2 L/min、2.6±0.7 L/min/m²、変化量は各々0.6±0.8、0.4±0.5と有意な増加が認められた（符号付順位検定：p=0.0047、p=0.0021）。なお、組み入れ症例のうち5例（症例10B、10F、10H、10O、10T）は中等度以上の三尖弁閉鎖不全症があるにもかかわらず、熱希釈法で心拍出量が測定されていたが、内1例（症例10O）のみが「異常高値を示した」として、有効性解析対象から除外された。（除外されていない4例は、下の図では症例10B^{*}—■—、10F^{*}—×—、10H^{*}—○—、10T^{*}—□—に当たる。）



副次的評価項目である6分間歩行距離（平均値±S.D.）は、投与前 410.1±89.5mに対し、4週後 456.4±74.7m、8週後 505.8±84.0m、12週後 493.6±86.0mであった。また、変化量はそれぞれ 46.3±56.7、98.8±61.8、83.5±64.1であり、いずれの時点も投与前に対し、有意な増加（Bonferroni補正した符号付順位検定、それぞれp=0.0040、p<0.0001、p<0.0001）が認められた。

<0-12週間推移>



6分間歩行試験後の呼吸困難指数 (Borg scale) (平均値±S.D.) は、投与前 3.2 ± 2.4 に対し、4週後 3.0 ± 3.0 、8週後 2.4 ± 2.6 、12週後 2.2 ± 1.7 と経時的に減少し、身体活動能力指数 (SAS) (平均値±S.D.) は、投与前 2.9 ± 0.8 mets に対し、4週後 3.9 ± 1.5 mets、8週後 4.4 ± 2.0 、12週後 4.6 ± 1.9 と経時的な増加が見られた。肺高血圧症のWHO機能分類は、投与前クラスIII 17例、IV 1例に対し、4週後クラスII 6例、III 12例、8週後クラスII 9例、III 9例、12週後クラスI 1例、II 9例、III 8例と、12週後にはクラスII以下が半数以上を占めた。

PAHの疾患ごと (PPH、膠原病に伴うPAH) のサブグループでの12週後の肺動脈血管抵抗及び歩行距離のベースラインからの変化は下表のようであった。

評価指標	原発性肺高血圧症	膠原病に伴う肺高血圧症
PVR ($\text{dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$)	13例	5例
	-341.05(-531.17~-150.94)	-485.52(-1104.54~133.50)
歩行距離(m)	12例	5例
	70.7 (32.9~108.5)	114.4 (26.6~202.2)

結果は上段が症例数、下段が平均値 (95%信頼区間) を示す。

安全性—解析対象 21 例において認められた有害事象 (随伴症状) の発現件数は 73 件であり、のうち本薬投与による副作用と判断されたのは、21 例中 14 例 (66.7%) 35 件であった。いずれも軽度ないし中等度であり、入院となった 1 例 (症例-10C*、発熱及び肝機能検査値異常) を除くすべての症例で本薬が継続投与された。また、主な副作用は、頭痛 8 件 (38.1%)、倦怠感 4 件 (19.0%)、筋痛 3 件 (14.3%)、ほてり 2 件 (9.5%)、体位性めまい 2 件 (9.5%)、背部痛 2 件 (9.5%) であった。

重篤な有害事象は、卵巣障害・出血（卵巣出血）1例、発熱1例、低血圧1例並びに帯状疱疹1例の計4例に認められた。帯状疱疹の症例は、基礎疾患にSLEを有し、ステロイドを使用していることから因果関係はないとされた。また、低血圧症例は、6分間歩行試験後の急性循環不全とされ、関連なしと判断された。発熱症例（症例 -10C^* ）は、同時に肝機能検査値異常も発現しており、原疾患の重篤性を考慮し、本薬を中止後入院となった。発熱は、本薬中止後すみやかに消失し、他の原因が認められないことから、本薬とは「多分関連あり」と判断された。卵巣障害・出血（卵巣出血）症例は、入院後、併用していたワルファリンの中止、止血剤投与などがなされた。本薬の投与は継続され、ワルファリン中止2日後にはヘモグロビンの改善傾向が認められたことより、止血したと考えられた。本症例は卵巣障害・出血（卵巣出血）の既往を有しており、併用薬ワルファリンによる可能性も高いが、本薬との関連性を完全には否定できないため、本薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

臨床検査値異常変動の発現件数は53件（12例）であり、このうち本薬投与による副作用と判断されたのは、47件10例（47.6%）であった。いずれも軽度ないし中等度であり、発熱と肝機能検査値異常が発現した1例（症例 -10C^* ）を除くすべての症例で本薬が継続投与された。主な臨床検査値異常は、AST増加8件（38.1%）、ALT増加8件（38.1%）、 γ -GTP増加6件（28.6%）、ALP増加4件（19.0%）、ヘモグロビン減少3件（14.3%）、白血球数減少3件（14.3%）であった。重篤と判定された臨床検査値異常変動は、肝機能検査値異常（ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇、直接ビリルビン上昇、間接ビリルビン上昇）1例（症例 -10C^* ）及び顆粒球減少1例、計2例に発現した。肝機能検査値異常の1例（症例 -10C^* ）は、重症度は中等度ではあるものの、原疾患の重篤性を考慮し入院が必要と判断されたため、また、顆粒球減少がみられた1例（症例 -10I^* ）は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日、薬安第80号）」の基準でグレード3に分類されるため、いずれも重篤と判断された。

ALT、ASTの上昇が認められた8例のうち、症例 -10C^* は125mg/日でALT、ASTが正常値上限の3倍以上に上昇、総ビリルビンが正常値上限の2倍以上に上昇したため本薬投与を中止したが、中止3週間後には正常値に復した。症例 -10D^* は250mg/日でALTが正常値上限の3倍以上に上昇したため、125mg/日に減量され、125mg/日で投与を継続中に正常値上限の2倍以内に復した。症例 -10E^* は125mg/日でALT、ASTが正常値上限の3倍以上に上昇したため、250mg/日に増量せずに125mg/日で投与を継続した。6週時臨床検査で正常値上限の2倍以内に復したため250mg/日に増量したが、その後ALT、ASTの上昇は認められず、12週時臨床検査ではALT、ASTとも正常に復した。症例 -10B^* は250mg/日の用量でALT、ASTが正常値上限の2倍以上に上昇したため、一旦125mg/日に減量された。その後正常値上限の2倍以内に復したため、再度250mg/日に増量したがALT、ASTの上昇は認められず、8週時臨床検査ではALT、ASTとも正常に復した。症例 -10J^* 、 -10L^* 、 -10N^* 及び -10P^* はいずれも正常値上限の2倍以内の上昇であったため、規定通りの用法・用量で投与が継続され、投与中にほぼ正常に復した。

臨床検査値の変化（平均値）に関しては、白血球数（投与前 $6039 \pm 1457 \rightarrow 12$ 週後 $4879 \pm 1271/\text{mm}^3$ ）、赤血球数（ $460 \pm 43 \rightarrow 438 \pm 48 \times 10^4/\text{mm}^3$ ）、ヘモグロビン（ $13.5 \pm 2.2 \rightarrow 12.8 \pm 2.2/\text{mm}^3$ ）が有意に低下していた。AST（ $25 \pm 11 \rightarrow 29 \pm 19 \text{ IU/L}$ ）、ALT（ $24 \pm 14 \rightarrow 31 \pm 33 \text{ IU/L}$ ）には大きな変化を認めなかった。プロトロンビン活性（%）は、投与前 $70.9 \pm 24.2 \rightarrow 12$ 週後 79.8 ± 22.1 %と低下傾向を認めた（ $p=0.1$ 、

符号付順位和検定)。INR (プロトロンビン時間国際標準比) は、 $1.33 \pm 0.38 \rightarrow 1.20 \pm 0.35$ と低下傾向を認めた ($p=0.07$, 符号付順位和検定)。なお総括報告書では、プロトロンビン活性 (%) で報告された 10 例とプロトロンビン時間で報告された 11 例が別々に集計、解析され、両者が全く異なる結果となっていたので、機構の指摘により、プロトロンビン活性 (%) で統一し再集計したデータが提出された。INR は、再調査された結果のうち INR として投与前後の対応のある 17 例の平均を示した。併用薬のワルファリンは評価期間中 2 週間までは 14 例、その後は 13 例に投与されていたが、評価期間を通して、平均投与量に有意な変化はなかった。しかし、1 例 (症例 10E) では、本薬投与開始時ワルファリン 2mg/日、INR2 前後で良好にコントロールされていたものが、投与開始後 INR1.18 まで低下したためワルファリンの増量を行い、最終的には本薬投与期間中はワルファリン 3.5mg/日、INR1.5~1.6 程度でコントロールされた。本薬投与中止 22 日後に INR3.23 まで上昇したため、3.0mg/日まで減量され、さらに中止 50 日後には、2.0mg/日に減量され、中止 78 日後にはプロトロンビン時間の改善(14.2 秒)が確認された。担当医師は因果関係を「明らかに関連あり」と判定した。

(2) 海外で外国人を対象に実施された試験

(2)-1. 第 I 相単回投与試験 (B-162282 試験、ト-1)

健康成人男性を対象に本薬を単回経口投与したときの忍容性、安全性、及び薬力学の検討を主目的とし、薬物体内動態の測定を副次目的として実施された。

全 64 例が 8 群に分けられ、それぞれ 3、10、30、100、300、600、1200、2400mg (各群：本薬 6 例、プラセボ 2 例) が経口投与された。

各投与群における血圧及び脈拍の変動は、30、100 及び 1200 mg で立位収縮期血圧が低下する傾向を示したが、他の用量では低下傾向は認めなかった。また、仰臥位の収縮期血圧の低下は、全投与群で認められなかった。立位の脈拍数ではプラセボを含む全ての投与量群で、投与後 4 時間の増加が観察されたが、本薬 1200、2400mg 群を除き、プラセボ群に比べ著明な増加ではないとされた。仰臥位の脈拍数はプラセボ群で不変であり、本薬群では増加傾向の群があったものの、ベースラインからの変化の平均値が 10bpm を超えた群はなかった。

有害事象は、本薬群 63% (48 例中 30 例)、プラセボ群 25% (16 例中 4 例) で認められた。頭痛及び頭部不快感が、プラセボ群で 25% (16 例中 4 例) に認められたのに対し、600mg 群で 67% (6 例中 4 例)、1200mg 群で 67% (6 例中 4 例)、2400mg 群では全例に認められた。各臨床検査項目について特に問題となる異常変動は認められなかった。

薬物動態についてはへ項参照のこと。

(2)-2. 第 I 相反復投与試験 (B-159037 試験、ト-2)

健康成人男性を対象に本薬を反復経口投与したときの忍容性、安全性、薬力学並びに薬物体内動態の検討を主目的に実施された。

全 32 例に 100、200、500、1000mg (各群：本薬 6 例、プラセボ 2 例) が 1 日 1 回 8 日間、経口投与された。

有害事象は、プラセボ投与群 8 例中 6 例 (75%)、本薬群 24 例中 18 例 (75%) に認められた。主な有害事象は、頭痛及び頭部不快感であり、頭痛または頭部不快感が 1000mg 群 6 例中 3 例、100mg

群、200mg 群及び 500mg 群の各群の 6 例中 4 例、プラセボ投与群 8 例中 2 例に認められた。頭痛または頭部不快感は、すべての本薬投与群で投与 1 日目から発現し、試験期間を通じて再発している症例が数例認められた。なお、頭痛または頭部不快感の平均持続時間は約 6 時間であった。1000mg 群の中等度の頭痛 1 例（因果関係は、あり又はあるかもしれない）以外の全ての有害事象は、治験責任医師により軽度と判断された。また、重篤な有害事象及び中止に至るような有害事象は認められなかった。

200mg 投与群の 1 例（症例 T-2A*）で試験 8 日目の最終投与後約 24 時間後に、カテーテル挿入に伴い、約 10 秒間の失神が生じた。本事象について担当医は治験薬との因果関係を否定している。なお、本治験依頼者は、担当医が「軽度であり治験薬との因果関係が無い」と判定したものを「急激な体位変換」によると解釈し、総括報告書に記載していた。機構の指摘により、当該症例の症例報告書が点検され、実際には採血カテーテル挿入に伴って失神していることが明らかとなった。また、今回の調査に伴い、失神は、試験の 9 日目（最終薬剤服用後 1 日目）に発生し、程度は軽度と判断され、無処置で後遺症なく寛解したとの追加情報が得られた。

薬物動態についてはへ項参照のこと。

(2)-3. プラセボ対照無作為割付比較試験（AC-052-351 試験、Lancet 358:1119-1123, 2001 トー3）

原発性肺高血圧症（PPH）又は強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症患者（SSc/PAH）における運動耐容能、血行動態及び QOL に対する本薬の有効性を検証するためにプラセボを対照とした小規模の多施設共同無作為割付比較試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上の男性及び妊娠していない女性で、以下に示す条件を満たす PPH 又は SSc/PAH 患者とされた。

- ・経口血管拡張薬、強心配糖体、抗凝固薬、利尿薬及び/又は補助酸素による少なくとも 1 ヶ月間の最適治療にもかかわらず WHO 機能分類クラス III～IV の患者
- ・ベースライン時の 6 分間歩行距離が 150～500 メートルの患者

治験期間中プロスタサイクリンの使用は禁止された。

主要評価項目は、6 分間歩行試験による運動耐容能のベースラインからの変化とされた。

本薬 62.5mg 錠あるいはプラセボ錠 1 錠 1 日 2 回を 4 週間投与後、残りの治験期間は本薬 125mg 錠あるいはプラセボ錠 1 錠 1 日 2 回が投与された（忍容性によっては、62.5 mg 1 日 2 回の継続投与は可能とされた）。治験期間は投与開始 12 週までを第 1 期、12 週目以降治験終了時までを第 2 期とし、第 2 期終了は最終症例の最終来院時によって決定される可変期間とされた。

合計 32 例が本薬群（21 例）又はプラセボ群（11 例）に 2:1 の割合で無作為に割り付けられた。プラセボ群において脱落中止例が 3 例（第 1 期 2 例、第 2 期 1 例）認められた。中止理由は、2 例は肺動脈性肺高血圧症の臨床症状の悪化、残る 1 例は右室不全であった。これら 3 例とも規定された有効性解析対象の基準を満たしたため、有効性解析対象及び安全性評価対象（ITT）に含められた。

組み入れ症例の背景は、男性患者は本薬群の 4 例のみで、本薬群の 17 例とプラセボ群の 11 例は女性であった。年齢層では 50 歳代の患者が最も多かった（本薬群 52.2±12.2 歳、プラセボ群 47.4±14.0 歳）。PPH と SSc/PAH の割合は本薬群で 17:4、プラセボ群で 10:1 であった。WHO 機能分類は全員がクラス III であった。ボルグ呼吸困難指数は 2-4 の患者が多かった。両群とも多くの症例で抗凝固薬

(本薬群 15 例 71.4%(全てワルファリン)、プラセボ群 9 例 81.8%(ワルファリン 8 例 72.7%、fluidione 1 例 9.1%)) 及び利尿薬 (本薬群 18 例 85.7%、プラセボ群 10 例 90.9%) が用いられていた。酸素吸入 (本薬群 6 例 28.6%、プラセボ群 1 例 9.1%) を除き、PAH の治療に用いられた薬剤の種類に群間の差は認められなかった。

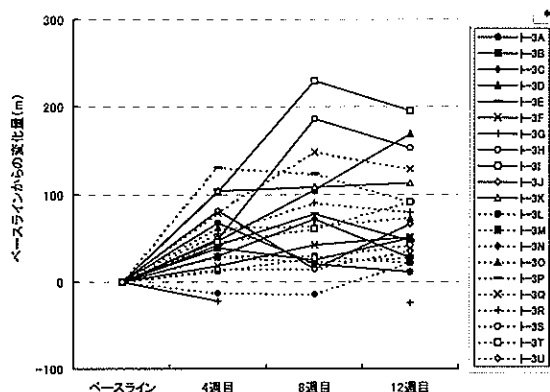
週ごとの一日平均投与量分布は下表のとおりであり、本薬群では最終的に全例が 125mg 錠 1 日 2 回投与へ増量された。

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
本薬群	平均値 (mg)	125	125	125	135	200	247	250	250	250	250	250	250
	標準偏差	0	0	0	24.9	46.9	13.7	0	0	0	0	0	0
	症例数	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
プラセボ群 (実薬等量)	平均値 (mg)	125	125	125	129.1	213.5	233.8	245.9	250	250	250	250	250
	標準偏差	0	0	0	8.3	50.1	53.8	13.5	0	0	0	0	0
	症例数	11	11	11	11	11	11	11	11	10	9	9	8

平均投与期間は、本薬群で 132 ± 36 日 (平均 \pm S.D.)、プラセボ群で 105 ± 40 日で、本薬群がプラセボ群に比べ長かった。これは、プラセボ群では 3 例の投与が中止されたのに対し、本薬群で中止例が生じなかったためである。

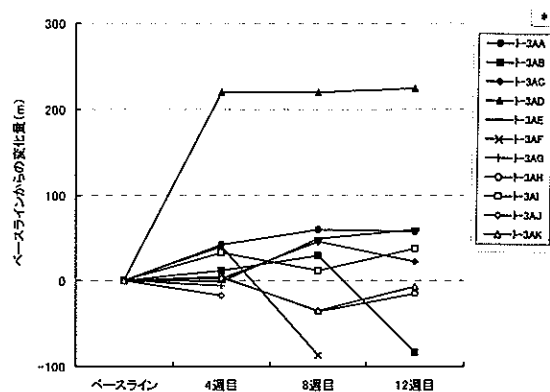
有効性—主要評価項目である 6 分間歩行試験による運動耐容能の変化については、本薬群のベースライン時 360.5 ± 86.1 m (平均値 \pm S.D.) から、12 週目 430.5 ± 66.4 m に増加したのに対し、プラセボ群はベースライン時 355.5 ± 81.8 m から 12 週目 349.6 ± 147.1 m と不変であった。変化量は本薬群 70.1 ± 12.3 m (平均値 \pm S.E.、95%信頼区間：44.5、95.6)、プラセボ群 -5.8 ± 36.3 m (平均値 \pm S.E.、95%信頼区間：-86.8、75.2) であった。

<0-12週間推移>



本薬 250mg/日投与群

<0-12週間推移>



プラセボ投与群

副次評価項目については以下のような結果となった。

①12 週目における平均肺動脈圧 (PAP)、心係数 (CI)、肺血管抵抗 (PVR)、右心房圧 (RAP) 及び肺毛細管楔入圧 (PCWP) のベースラインからの変化

12 週目の平均 PAP は、本薬群で 1.6 ± 1.2 mmHg (平均 \pm S.E.、以下同様) 低下したのに対し、プラセボ群では 5.1 ± 2.8 mmHg 上昇した。平均 CI は、本薬群で 0.50 ± 0.10 L/min/m² 増加したのに対し、プラセボ群では 0.52 ± 0.15 L/min/m² 減少した。平均 PVR は、本薬群で 223 ± 56 dyn \cdot sec/cm⁵ 低下したのに対し、プラセボ群では 191 ± 74 dyn \cdot sec/cm⁵ 増加した。平均 RAP は、本薬群で 1.3 ± 0.9 mmHg 低下したのに対し、プラセボ群では 4.9 ± 1.5 mmHg 上昇した。平均 PCWP の上昇は、本薬群で 0.1 ± 0.8 mmHg であるのに対し、プラセボ群では 3.9 ± 1.8 mmHg であった。

②12 週目におけるボルグ呼吸困難指数のベースラインからの変化

本薬群が 0.19 ± 0.36 (平均 \pm S.E.) 低下であるのに対し、プラセボ群は 1.36 ± 0.81 増加であった。

③12 週目における肺高血圧症 WHO 機能分類のベースラインからの変化

クラス III から II への改善が本薬群 9 例 (42.8%)、プラセボ群 1 例 (9.0%) に認められた。本薬群にクラス III から悪化した症例はなかったのに対し、プラセボ群では 2 例 (18.1%) が 12 週目にクラス IV に分類された。1 例は悪化によるが、残る 1 例は 12 週目 (又は中止時) の評価値が欠測であったため補完の規定 (投与中止時に結果が得られなかった場合はクラス IV とする) に従い、クラス IV とされたものであった。

安全性—有害事象の発現率は、本薬群で 20/21 例 (95.2%) 62 件、プラセボ群で 11/11 例 (100%) 47 件であった。発現率の高いものは本薬群で頭痛 6/21 例 (28.6%) 及び上気道感染 4/21 例 (19.0%)、プラセボ群では、頭痛、嘔気、失神及び肺高血圧症の増悪が各 3/11 例 (27.3%) であった。重篤な有害事象は本薬群及びプラセボ群の各 1 例に発現したが (咽頭のレンサ球菌感染及び失神)、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。また、治験期間中及び治験終了後 4 週間で死亡した症例はなかった。重症度が「重度」とみなされた有害事象は、本薬群 3 例 (14.3%) 3 件 (関節炎増悪、浮動性めまい及びインフルエンザ様疾患)、プラセボ群で 4 例 (36.4%) 5 件 (肺高血圧症増悪 3 件、頭痛及び右室不全各 1 件) であった。なお、プラセボ群 1 例で認められた肺高血圧症増悪は、重度の頭

痛も発現していた。

心拍数の平均変化（平均±S.E.）は本薬群で減少し（ -1.2 ± 2.9 拍/分）、プラセボ群で増加（ 3.2 ± 2.2 拍/分）した。

血液学的検査では、INR、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、白血球、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球及び血小板に臨床的に意味のあるとされる変化は認められなかった。ベースライン時の平均ヘモグロビン値は、本薬群で 16.5 ± 1.6 g/dL（平均±S.E.）、プラセボ群で 15.6 ± 2.0 g/dL であった。治験終了時の値はそれぞれ、 15.9 ± 1.4 g/dL、 16.2 ± 2.4 g/dL であった。患者の多くは抗凝固療法を受けていたため、両群に共通する頻度の高い臨床検査値異常はプロトロンビン時間の異常であった。血液生化学的検査ではアルブミン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム及びBUNに臨床的に意味のあるとされる変化は認められなかった。顕著な異常変動としてアルカリフォスファターゼ（本薬群 1 例）、ビリルビン（プラセボ群 1 例）の変動が認められた。AST、ALT の顕著な異常変動が本薬群にのみ 2 例見られた。1 例は ALT が最高 81 U/L まで、もう 1 例は 113 U/L まで上昇したが、治験薬を中止することなく正常範囲内に回復した。

(2)-4. 第Ⅱ／Ⅲ相無作為割付比較試験（AC-052-352 試験、N Engl J Med 346:896-903, 2002、ト-4）

AC-052-351 試験（ト-3）の結果を踏まえ、施設及び症例数を増やして無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。本試験では用量反応性を検証するために高用量群（本薬 1 回 250mg 1 日 2 回）が設定された。

対照は以下の基準を全て満たす患者とされた。

- ・ 12 歳以上の PAH（PPH 又は結合組織系疾患）の男性又は妊娠していない女性（但し、英国では 18 歳以上で体重が 40kg を超える患者）。
- ・ 1 ヶ月以上の治療（経口抗凝固薬を含む）にもかかわらず、WHO 機能分類がクラス III～IV の患者。
- ・ ベースラインの 6 分間歩行試験の結果が 150m 以上 450m 以下の範囲にある患者。
- ・ スクリーニング前 2 ヶ月以内に実施された血行動態が、平均肺動脈圧 >25 mmHg、肺毛細血管楔入圧 <15 mmHg、肺血管抵抗 >3 mmHg/l/min ($240 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$)に該当することが書面で記載されている患者。
- ・ 強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症患者については、総肺気量が $>70\%$ 又は CT スキャンの総スコアが 2 以下である患者。

アイゼンメンゲル症候群など他の原因による肺動脈性肺高血圧症は除外された。

主要評価項目は、16 週目における 6 分間歩行試験による歩行距離のベースラインからの変化とされた。

治験薬の投与量及び投与期間は、1～4 週目は、本薬 62.5 mg 錠又はプラセボ錠 1 回 1 錠を 1 日 2 回、朝晩に服用し、5～16 週目には、本薬群を 2 群とし、①高用量群（250 mg 群）は 125 mg 錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回、朝晩服用、②低用量群（125 mg 群）は 62.5 mg 錠 1 回 2 錠を 1 日 2 回、朝晩服用とした。1～16 週目が第 1 期（主要評価時期）とされ、17 週目～28 週目（第 2 期、継続期間）は、5 週目以降の投与量が継続投与された。規定投与量を最低 1 週間投与し、忍容性がない場合は、投与量は半減することができることとされた。なお体重が 40kg 以下の症例は目標用量が半量とされた。一時的又は完全に治験薬投与が中止される場合、高用量からの急激な離脱を避けるため、本薬 62.5 mg かプラセボを

1日2回朝晩1錠ずつ、3～7日間服用することとした。治験薬の投与はダブルダミー法を用いて行われた。

第1期において無作為化された全214例(125mg投与群75例、250mg投与群70例、プラセボ群69例)が「無作為化対象」とされた。患者都合で脱落した1例(症例番号 T-4A*)を除外した213例が安全性解析対象及びITT解析対象とされた。さらに本薬125mg群8例、250mg群14例及びプラセボ群15例の計37例が除外され、176例(125mg投与群66例、250mg投与群56例、プラセボ群54例)が有効性解析対象とされた。除外理由のうち、最も多かったものは、治験開始から1ヵ月以内のPAH治療薬の変更であった。

20年：月 日までに第1期に登録された症例48例(125mg投与群19例、250mg投与群16例、プラセボ群13例)のみが、第1期終了直後から第2期に継続参加することとされた。

患者背景は、プラセボ群に白人が多いことを除き3投与群間で類似し、大多数が女性(125mg群77.0%、250mg群81.4%、プラセボ群78.3%、安全性解析対象例に対する割合、以下同様)及び白人(77.0%、77.1%、85.5%)であった。また、平均年齢は125mg群50.4歳、250mg群47.0歳、プラセボ群47.2歳であり、患者の約半数が41～60歳であった。患者の大多数がPPH(77.0%、64.3%、69.6%)、残るほとんどはSSc/PAHであった(17.6%、28.6%、20.3%)。「その他」に分類された16例のうち、治験責任医師の原疾患評価で8例は全身性紅斑性狼瘡(本薬群5例、プラセボ群3例)であった。ベースライン時のWHO機能分類は、患者の大多数がクラスIIIであった(91.9%、88.6%、94.2%)。先天性心疾患(心房/心室中隔欠損)を認めた患者の率は、本薬群で7.6%、プラセボ群で4.3%であった。

割付時に心疾患を伴っていた患者は、本薬125mg群23.0%、250mg群32.9%、プラセボ群23.2%(以下同様)であった。3%以上の患者に認められた心疾患の内訳は、心房細動(8.1%、2.9%、1.4%)及び冠動脈疾患(4.1%、4.3%、5.8%)であった。また、患者の大多数が最低1種類のPAH治療薬を服用しており(87.8%、91.4%、92.8%)、多くは複数の治療薬を服用し、ほとんどの治療薬は投与群間で類似していた。また、両投与群とも、最も使用頻度の高かった薬剤は、抗血栓剤(68.9%、71.4%、72.5%)、利尿薬(45.9%、44.3%、37.7%)及びカルシウム拮抗薬(44.6%、44.3%、52.2%)であった。本薬群で最も多かった併用療法(10%以上)は、ワルファリン、フロセミド、ジゴキシン、ニフェジピン、ジルチアゼム、スピロラクトン及びacenocoumarolであったが、プラセボ群においてもほぼ同程度の率で使用されていた。抗血栓剤の内訳は(全症例に対する%、重複あり)ワルファリン(50.0%、52.9%、56.5%)、acenocoumarol(13.5%、10.0%、7.2%)、アセチルサリチル酸(2.7%、2.9%、1.4%)、fluidione(2.7%、2.9%、4.3%)、ヘパリン(0%、2.9%、4.3%)であった。

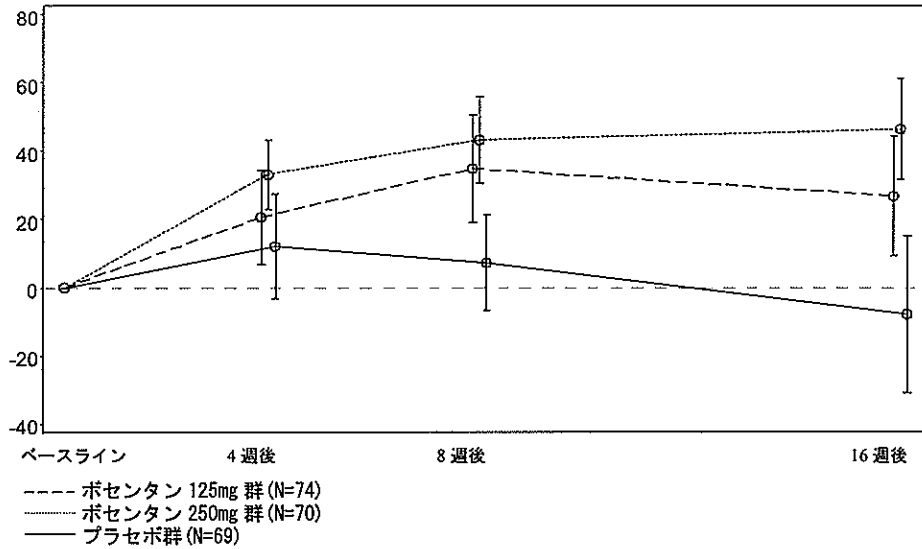
各群の週ごとの1日平均投与量分布は下記の通りであった。

週		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
本薬 125mg 群	平均値(mg)	125	123	125	133	203	243	244	243	243	242	240	239	238	237	238	239
	標準偏差	4.2	15	9.9	20	49	22	25	29	29	29	34	35	36	41	43	37
	症例数	74	74	74	74	73	72	72	72	72	72	72	72	71	71	71	67
本薬 250mg 群	平均値 (mg)	125	125	126	158	376	479	489	489	491	487	486	485	482	480	475	477
	標準偏差	0	0	7.1	83	131	69	51	51	42	55	59	59	66	70	86	85
	症例数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	69	68	68	68	68	66
プラセボ群 (125mg 群の 実薬等量)	平均値 (mg)	125	125	124	137	212	243	242	239	237	238	239	238	237	239	238	238
	標準偏差	0	0	4.4	32	46	30	30	42	43	36	36	36	39	37	37	37
	症例数	69	69	69	68	68	68	67	67	67	67	67	67	66	66	65	64

第1期中、投与が中止された症例は12例（本薬125mg群3例、本薬250mg群3例、プラセボ群6例）であり、3投与群のほとんどの症例が16週間の投与を完了した。また、3投与群の症例の80%以上が目標投与量を服用し、減量された患者は、本薬125mg群7例(9.5%)、250mg群7例(10.0%)及びプラセボ群6例(8.7%)であった。第2期への参加症例も含め、全体の平均投与日数は、本薬群で18.4週間、プラセボ群で17.7週間であった。治験期間全体で大部分の症例が目標投与量を維持したが（125mg群56例75.7%、250mg群55例78.6%、プラセボ群52例75.4%）、治験期間全体で投与が中止された率、又は、一時的に投与が中断された率は、全群とも第1期のみ比べて高かった（125mg群11例14.9%、250mg群10例14.3%、プラセボ群11例15.9%）。第2期への参加が規定された症例での投与日数は本薬及びプラセボ群でほぼ等しく、治験期間全体の平均投与日数は約25週間（本薬群175.4日間、プラセボ群174.8日間）で、症例のほとんどが目標投与量を服用した。

有効性—主要評価項目である16週目の6分間歩行試験による歩行距離のベースラインからの平均値の変化は、本薬125mg群ではベースライン326.3±73.2m→16週353.1±115.0m、250mg群では333.0±75.4m→379.5±101.2m、プラセボ群では344.3±76.4m→329.6±74.1mで、変化(平均±SD)はそれぞれ、26.8±75.3、46.5±61.7、-7.8±96.1であった。本薬2群を併せた変化は36.4±69.5でありプラセボ群よりも有意に大きかった（Mann-Whitney U検定：p=0.0002）。第1期における歩行距離のベースラインからの変化（ITT解析対象）を投与群別に下図に示す。

TOTAL WALK DISTANCE (m)



膠原病等に伴う肺高血圧症グループ（PAHの原因がSSc又はその他）でのサブグループ解析では、本薬群（41例）の歩行距離はベースライン時より平均11.9m増加したが、プラセボ群（21例）では逆に-13.5mと減少した。

副次的評価項目については以下のものであった。

①ボルグ呼吸困難指数のベースラインからの変化

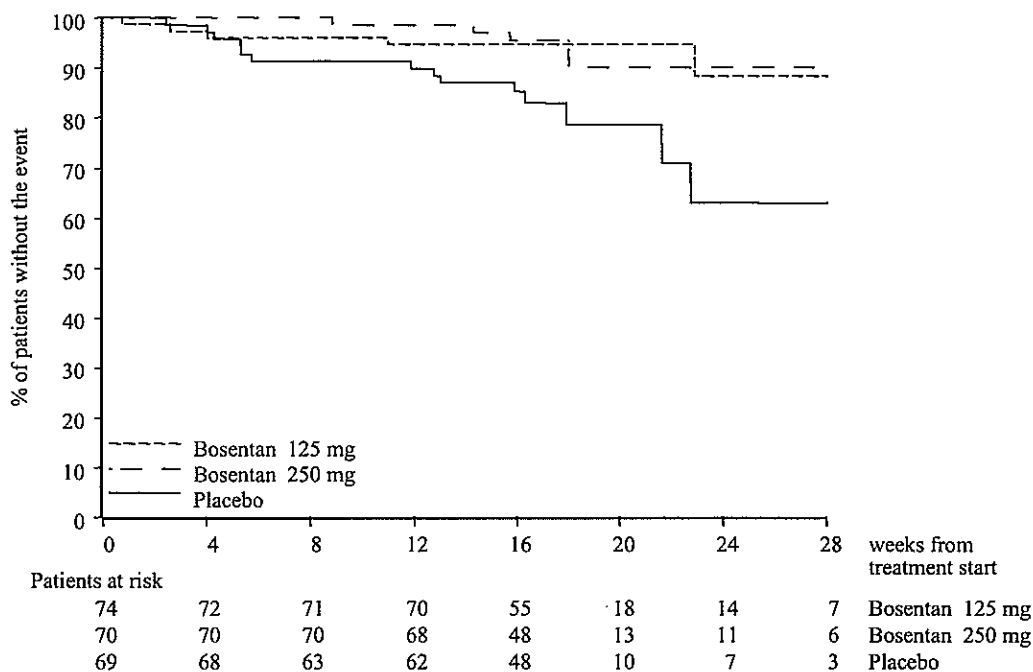
平均値の変化は、本薬125mg群ではベースライン $3.3 \pm 2.2 \rightarrow$ 16週後 3.3 ± 2.7 、250mg群では $3.8 \pm 1.9 \rightarrow 3.3 \pm 2.3$ 、プラセボ群では $3.8 \pm 2.0 \rightarrow 4.2 \pm 2.4$ となった。変化(平均 \pm SD)はそれぞれ、 -0.1 ± 2.1 、 -0.6 ± 1.9 、 0.3 ± 2.0 であった。

②WHO肺高血圧症機能分類のベースラインからの変化

第1期終了時(16週)の改善例の割合は本薬125mg群32/74例(43.2%)、250mg群29/70例(41.4%)、プラセボ群21/69例(30.4%)であった。

③無作為化から臨床症状の悪化を認めるまでの期間(治験期間)

死亡、入院、PAHの症状悪化による投与中止、エポプロステノール療法の開始、肺移植又は中隔開口術が施行された場合を臨床症状の悪化と定義した。無作為化から臨床症状の悪化を認めるまでの期間(ITT解析対象)の投与群別の成績を以下に示した。



安全性—治験期間中、有害事象が最低1回発現した症例は、本薬群全体で104/144例(94.4%)、プラセボ群で64/69例(92.8%)であり、最も頻度の高かった有害事象は頭痛であった(本薬群全体30例20.8%、プラセボ群13例18.8%、以下同様)。

本薬群全体でプラセボ群に比べ発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎(17例11.8%、5例7.2%)、潮紅(13例9.0%、3例4.3%)、肝機能異常(13例9.0%、2例2.9%)及び低血圧(10例6.9%、3例4.3%)等であった。なお、肝機能異常の発現に用量相関性(125mg群3例4.1%、250mg群10例14.3%)が認められた。プラセボ群に比べ本薬群全体で発現率が低かった有害事象は、浮動性めまい(16例11.1%、13例18.8%)、肺高血圧症増悪(11例7.6%、13例18.8%)、咳嗽(8例5.6%、8例11.6%)、気管支炎(8例5.6%、7例10.1%)及び呼吸困難(7例4.9%、7例10.1%)であった。程度が重度とされた有害事象発現率は本薬群26例18.1%、プラセボ群16例23.2%であった。プラセボ群で、肺高血圧の増悪(重度)が5例(7.2%)に報告されたが、本薬群からの報告はなかった。有害事象による投与中止率は本薬群全体9例6.3%(本薬125mg群3例、250mg群6例)、プラセボ群5例7.2%であった。肝機能異常により投与中止されたのは、本薬群のみ(3/144例2.1%、全て250mg群)であった。肺高血圧症増悪による投与中止率はプラセボ群が高かった(本薬群2例1.4%、プラセボ群4例5.8%)。

治験期間中(第1期及び第2期)又は投与終了後28日以内に生じた6例の死亡例(本薬125mg群1例(心不全)、250mg群3例(敗血症/肺炎、心不全、肺出血)、プラセボ群2例(肺高血圧症増悪))について、すべて治験薬との因果関係はないと判断された。

本治験においては、規制当局の定義で重篤と考えられる有害事象のうち数種類はこの患者集団で発現することが予想されたため、規制当局への報告対象(expedited report)から除外され、本試験での定義では重篤な有害事象から除外された。除外重篤有害事象は、突然死、以下の原因による入院(腹