

痛、浮動性めまい、低酸素症、食欲不振、呼吸困難、起坐呼吸、胸痛、疲労、動悸、虚脱、発熱、失神、チアノーゼ、心不全、頻脈、発汗、喀血)であった。治験期間中における重篤な有害事象(除外指定有害事象を除く)の発現率は、本薬群とプラセボ群間でほぼ等しかった(本薬群 23/144 例 16.0%、プラセボ群 12/69 例 17.4%)。これら重篤な有害事象のほとんどは、治験責任医師により治験薬投与とは「関連なし」、もしくは「多分関連なし」と評価された。重篤な有害事象の発現によって、1 例で治験薬の投与が中止され(敗血症/肺炎)、6 例で用量が減量された(腸管閉塞、嘔吐/腹痛、徐脈/低血圧症、便秘、心筋梗塞、末梢性虚血)。また、2 例は治験期間中に死亡した(前述の 250mg 群の 1 例(敗血症/肺炎)及び 125mg 群の心不全の 1 例(末梢性虚血))。重篤な有害事象の発現率は、本薬 125mg 群(11/74 例 14.9%)に比べ、250mg 群(12/70 例 17.1%)でやや高かったが、用量依存性を示唆する事象はなかった。

併用抗凝固療法について、本薬がワルファリン曝露を約 30%低下させるという結果が示されているため(へ項参照)、治験開始前の最低 2 週間にワルファリン投与を受け安定していた症例を対象に、治験終了時におけるベースラインからのワルファリン用量の変更及び INR の変化について評価した。治験期間を通じた本薬(63 例)及びプラセボ群(36 例)のワルファリン用量の平均値の変化は、それぞれ 0.1 mg/日及び 0.2 mg/日であった。INR の平均値の変化はそれぞれ 0.12 及び -0.02 であった。治験期間終了後 28 週以上におけるワルファリン用量もしくは抗凝固療法に変化のあった症例の割合も両投与群で同様であった(ワルファリン用量:本薬群 44.4%、プラセボ群 44.4%、抗凝固療法:本薬群 37.5%、プラセボ群 40.5%)。

臨床検査値のベースラインからの変化については、ほとんどの検査項目で平均の変化は小さく、投与群間に著明な差はなかった。AST は本薬 125mg 群で平均 20 ± 7 から 25 ± 15 U/L へ、250mg 群で 23 ± 10 から 43 ± 82 U/L へ、プラセボ群で 21 ± 7 から 22 ± 8 U/L へと変化した。本薬群で用量に関連して増加する傾向にあった。同様に ALT も本薬 125mg 群で平均 22 ± 11 から 30 ± 25 U/L へ、250mg 群で平均 23 ± 11 から 53 ± 109 U/L へ、プラセボ群で平均 22 ± 9 から 25 ± 14 U/L へと本薬群で用量に関連して増加する傾向にあった。赤血球系の検査については本薬群全体で低下する傾向にあった(ヘモグロビン $16.2 \pm 2.6 \rightarrow 15.2 \pm 2.3$ g/dL、ヘマトクリット $47 \pm 5 \rightarrow 45 \pm 5\%$ 、赤血球数 $500 \pm 70 \rightarrow 480 \pm 60$ 万/ μ L)。プラセボ群では低下傾向を認めなかった(ヘモグロビン $15.7 \pm 1.8 \rightarrow 15.7 \pm 1.9$ g/dL、ヘマトクリット $47 \pm 5 \rightarrow 47 \pm 4\%$ 、赤血球数 $490 \pm 60 \rightarrow 500 \pm 50$ 万/ μ L)。

臨床検査値の異常変動については、本薬群、プラセボ群とも、血液学的及び生化学的検査で異常変動を示したものは少なかった。肝機能検査の顕著な異常を示した症例の割合(安全性解析対象)は下表の通りであった。

		本薬 125mg 群 N=74	本薬 250mg 群 N=70	プラセボ群 N=69
AST	HH	10 / 73 13.7%	12 / 70 17.1%	1 / 68 1.5%
	> 正常上限の 3 倍	7 / 73 9.6%	8 / 70 11.4%	0 / 68
	> 正常上限の 8 倍	1 / 73 1.4%	4 / 70 5.7%	0 / 68
ALT	HH	14 / 73 19.2%	13 / 70 18.6%	2 / 68 2.9%
	> 正常上限の 3 倍	9 / 73 12.3%	10 / 70 14.3%	0 / 68
	> 正常上限の 8 倍	2 / 73 2.7%	5 / 70 7.1%	0 / 68
ALT/AST	> 正常上限の 3 倍	10/73 13.7%	10/70 14.3%	0/68
ALP	HH	2 / 73 2.7%	3 / 70 4.3%	0 / 68
ビリルビン	HH	0 / 73	2 / 70 2.9%	0 / 68

HH：申請者の設定した marked reference range (AST: 0-50、ALT: 0-60 U/L、ALP: 0-190 U/L、ビリルビン: 0-34.2 μ mol/L=0.2mg/dl) を超え、且つ significant shift from baseline (50%上昇) の要件を満たしたもの

ALT 又は AST 異常変動発現率は、本薬群全体でプラセボ群に比べ高かった (ALT: 本薬群 18.9%、プラセボ群 2.9%、AST: 15.4%、1.5%)。本薬群の 14.0% (各用量群 10 例) に臨床的に重要とみなされる ALT 又は AST の正常値上限の 3 倍を超える増加が認められた。正常値上限の 8 倍を超える増加は 125mg 群 2 例、250mg 群 5 例であった。ALT、AST の増加により投与を中止した症例は 250mg 群のみであり (3/70 例 4.3%)、また有害事象とされた率も 250mg 群で高かった (125mg 群 3/74 例 4.1%、250mg 群 10/70 例 14.3%)。

ALT 又は AST の 3 倍を超える上昇が認められた症例での減量については、本薬 125mg 群の 10 例中 7 例では上昇は一過性 (治験薬を中止せずに基準値上限の 2 倍以下に減少した) と判断され、減量されなかった。残りのうち 2 例は減量後に低下したが正常化しなかった。もう 1 例は減量されず基準値上限の 4 倍を超えていた。本薬 250mg 群の 10 例中 2 例では上昇は一過性と判断され、減量されなかった。1 例は一過性と判断されたが減量された。残りの 7 例中 3 例は 8 倍を越えており、治験中止となり、4 例は投与継続 (1 例)、減量 (2 例)、投与中止 (1 例) で値は低下した。

治験終了時における脈拍数、血圧 (収縮期/拡張期)、呼吸数及び体重は、両群ともベースラインから若干の変化が認められた。プラセボ群と比較すると、本薬群の脈拍数 (平均) はやや減少し (本薬群 -0.8 bpm、プラセボ群 3.4 bpm)、また、拡張期血圧がやや低下した (本薬群 -2.7 mmHg、プラセボ群 0.6 mmHg)。

(2)-5. 長期投与試験 (AC-052-357 試験、ト-5)

PPH あるいは強皮症や全身性紅斑性狼瘡に伴う PAH で、WHO 機能分類クラス III 又は IV の患者を対象として、本薬の長期投与 (3 ヶ月以上) における安全性及び薬物動態を検討するために実施された。

本薬 62.5 mg 錠 1 日 2 回 4 週間投与後、125 mg 錠 1 日 2 回が投与された。用量は、忍容性の問題があれば、62.5 mg 錠 1 日 2 回まで漸次減量するか、一時的に中止することができ、また臨床上悪化が認められれば、250 mg 1 日 2 回まで漸次増量出来るとされた。

115例の被験者が組み入れられたが、途中20例が有害事象の発現等により試験を中止した。なお、本試験被験者のうち13例が、薬物動態試験に組み入れられた。

組み入れ患者背景は、10～80歳の男性27例(23.5%)及び女性88例(76.5%)、体重36.3～139.0kg、身長124.5～208.0cm、PPHの患者が81/115例(70.4%)であり、WHO機能分類クラスⅢの患者が101/115例(87.8%)であった。

平均投与期間は15.8週間であり97/115例(85.1%)は12週間、46/115例(40.4%)の症例は16週間の投与を受けた。

安全性—有害事象のため115例中22例で本薬の投与が中止あるいは減量された。投与中止されたのは22例中10例であり、内訳は、肺高血圧症の増悪3例、肝機能異常2例、その他心不全/腎不全、水分過負荷、肝炎、嘔吐及び腎不全が各1例であった。本薬を減量したのは12例であり、その内訳は、肝機能異常2例、呼吸困難2例、肝機能異常/体液貯留、肺高血圧症増悪、心房頻脈/動悸/心拍数増加、疲労、低血圧/下肢浮腫、末梢浮腫、腎障害及び失神が各1例であった。250mg1日2回まで漸増した症例は1例のみであった。原疾患に起因する有害事象を除き、本薬の減量又は中止後、ほとんどの症状は回復した。なお、肺高血圧症増悪の4例中3例は、本薬投与と関係ないと考えられた。

重篤な有害事象は30例に42件発生した。肺高血圧症増悪12例(10.4%)が最も頻度の高い有害事象であった。失神が5例(4.3%)報告され、それ以外の重篤な有害事象は2例以下であった。肺高血圧症増悪12例のうち5例(試験中4例、試験終了16日後1例)は死亡した。いずれの死亡例も試験責任医師により本薬との関係が否定された。その他の重篤な有害事象は、原疾患に起因するものと顔面麻痺の1例を除き回復した。

臨床検査値に関して、ヘモグロビン濃度はベースライン16.0g/dLから平均 -0.9 g/dL減少した。4例にヘモグロビン濃度及び/又はヘマトクリットの著明な減少が認められた。臨床検査値の異常変動は、正常値上限(ULN)の3倍を超えるALT上昇は8/112例(7.1%)、ULN \times 3を超えるAST上昇は7/112例(6.3%)、ALT又はASTのULN \times 3を超える上昇は8/112例(7.1%)に発生した。この8例のうち3例は、最高値が \leq ULN \times 5であり、3例はULN \times 5とULN \times 8の間の値であり、残り2例は $>$ ULN \times 8であった。最高値が $>$ ULN \times 8の2例(症例番号ト-5A、ト-5B*)では、本薬投与は中止され、2例とも19日と45日以内に投与前のレベルに回復した。ULN \times 3とULN \times 8の間の6例では、本薬投与量を減量した。そのうち1例(症例番号ト-5C*)では低体重のため、規定通りの増量が行なわれず、ALT及び/又はASTは低下した。試験の最終評価時まで、これら症例のうち4例で、ALT及び/又はASTがほぼ投与前値まで低下し、1例(症例番号ト-5D*)では試験終了時に低下しつつあった。症例番号ト-5E*では、減量と共に最初は低下したが、減量した用量で再度上昇が見られ投薬を中止した。投薬を中止した3症例(症例番号ト-5A、ト-5B、ト-5E*)ではビリルビンの著明な上昇を伴っていた。2例にアルカリフォスファターゼの著明な上昇が認められた(症例番号ト-5A、ト-5F*)。これら症例に肝障害の症状は認められなかった。

心拍数や体重について臨床的に問題のある変動は認められなかったが、収縮期血圧と拡張期血圧でわずかな減少が認められた(それぞれ -4.3 ± 15.7 mmHg、 -3.9 ± 14.3 mmHg)。

薬物動態についてはへ項参照のこと。

(2)-6. 重度腎機能障害患者における薬物動態試験(AC-052-104試験、ト-6)

重度腎機能障害患者群（15<クレアチニンクリアランス \leq 30 ml/min、透析患者は除く）と正常腎機能被験者群（クレアチニンクリアランス>80 ml/min）に本薬 125 mg を単回経口投与したときの両群間の薬物動態の比較と安全性の評価を目的に実施された。

本試験には 8 例の白人男性腎機能障害患者（年齢 47.6 \pm 7.5 歳、体重 83.4 \pm 9.9kg、Ccr 23 \pm 4 mL/min）と 8 例の白人健康成人男性（年齢 23.1 \pm 1.6 歳、体重 73.5 \pm 7.4kg、Ccr 116 \pm 14 mL/min）が参加した。

有害事象について、腎機能障害患者ではなかったが、健康成人男性の 1 例で脱力及び頭痛の 2 件が報告された。死亡及び重篤な有害事象はなかった。

スクリーニング時のヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の平均値は、健康成人男性（14.6g/dL、44.1%及び 513 \times 10⁴/ μ L）に比較して、重度腎機能障害患者（13.2g/dL、39.8%及び 436 \times 10⁴/ μ L）では低かった。スクリーニング時のクレアチニン、尿素及び尿酸の平均値は、健康成人男性（0.86mg/dL、28mg/dL 及び 4.9mg/dL）に比較して、重度の腎機能障害患者（5.22mg/dL、149mg/dL 及び 8.1mg/dL）で高かった。

腎機能障害患者ではスクリーニング時に、平均収縮期血圧（健康成人男性 131mmHg に対して 142mmHg）、拡張期血圧（健康成人男性 74mmHg に対して 90mmHg）、及び心拍数（健康成人男性 67 回/分に対して 73 回/分）が高い傾向が認められた。本薬投与後、健康成人男性で収縮期血圧及び拡張期血圧は最も変化の大きな時点で平均それぞれ 9mmHg（薬剤投与後 8 時間）及び 5mmHg（薬剤投与後 4 時間）低下した。一方、腎機能患者ではそれぞれ 18mmHg（薬剤投与後 12 時間）及び 13mmHg（薬剤投与後 12 時間）の低下が見られた。これらの血圧低下は、臨床症状もなく、また、起立性低血圧の臨床徴候も認められなかった。

薬物動態についてはへ項参照のこと。

(2)-7. 肝機能障害患者における薬物動態試験（AC-052-107 試験、ト-7）

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で A のアルコール性の肝硬変）と健康成人に本薬を単回（125 mg）又は反復投与（25 mg 日 2 回、5.5 日間経口投与）したときの薬物動態を比較検討するために実施された。

健康成人 9 例（年齢 51.0 \pm 8.4 歳、体重 75.6 \pm 11.6kg）と肝機能障害患者 8 例（年齢 51.4 \pm 8.3 歳、体重 77.3 \pm 12.0kg）が組み入れられたが、単回投与試験の終了後、健康成人 1 例が同意撤回により脱落したため、健康成人を 1 例組み入れて反復投与試験を実施した。組み入れ症例は全て白人であり、肝機能障害患者の Child-Pugh 点数は 5 ないし 6 であった。

有害事象は、単回投与では健康成人 4/8 例 8 件、肝機能障害患者 2/8 例 3 件、反復投与では健康成人 4/8 例 4 件、肝機能障害患者 1/8 例 1 件が認められた。単回、反復投与試験を通して最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛であった（健康成人計 4 件、肝機能障害患者 1 件）。また、有害事象の程度は、全て軽度ないし中等度であり、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象計 16 件のうち 10 件は、治験責任医師によって治験薬と関連がないと判断された。有害事象に対する治療が実施された 2 例（頭痛・咳嗽、頭痛 2 件）以外の有害事象はすべて自然消失した。

血小板数は、健康成人と比較して肝機能障害患者で平均して低値を示した。多くの被験者において、ヘモグロビンとヘマトクリット以外の検査指標で正常範囲より逸脱した値が認められたが、偶発的であり、治験薬と関連するパターンは認められず、治験責任医師により臨床的には問題がないと判断さ

れた。

ALT、AST、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP は健康成人に比較して肝機能障害患者で平均して高値を示した。全ての肝機能検査値で本薬の単回投与または反復投与後に異常変動は認められなかった。

大部分の被験者で生化学的検査パラメータにおいて、正常範囲より逸脱した値が見られたが、これらの所見は、偶発的で治験薬と関連するパターンは認められず、治験責任医師により、関連性がないと判断された。

肝機能障害患者における AST、ALT については、1 例が単回及び反復投与後に AST が 36 U/L（基準値 5-18）、1 例が単回投与直前に ALT 24 U/L（基準値 5-22）となった以外は基準値からの逸脱はなかった。

仰臥位の拡張期血圧と収縮期血圧は、投与前と比較して投与後 1～8 時間に一時的低下が認められた。この低下は反復投与時に比し単回投与時でより顕著であった。肝機能障害患者と健康成人との間に低下の差は認められなかった。反射性の頻脈は両群に認められず、健康成人 3 例で収縮期血圧の顕著な低下（ ≥ 20 mmHg）が認められたが、臨床的には起立性低血圧の徴候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. 機構での審査の概要

機構での審査の過程において、資料概要、総括報告書、照会事項回答などの申請者側提出資料に多数の誤記載、欠落等が発見された。申請者からも、提出資料の訂正文書が度々提出された。機構はこれらの状況を踏まえて、申請時に提出された資料及び審査中に追加提出された資料の信頼性は極端に低いと考えざるを得ず、全提出資料についての見直し、訂正、再整備を実施するよう求めた。また、本件についての申請者の見解を求めた。

申請者は、要求された改訂資料の作成を行った。また、今後、信頼性の点で問題のある資料を提出するような事態が発生しないように、社内 SOP を改訂し申請資料の信頼性確保のためのプロセスの明確化、各部署における QC・レビューの徹底等を実施すると回答した。

機構は、審査中に申請者から提出された資料に数多くの不備が発見されたことは問題であり、また、信頼性の低い資料に基づき審査を実施することは困難であり、この問題は、審査の障害になったと考える。以上のような経緯はあるが、本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、優先審査の対象であることを考慮し、臨床試験成績及び海外での承認状況から、本邦の肺動脈性肺高血圧症治療における選択肢となり得ると考えられることから、資料の不備については、その都度、事実関係の確認及び訂正を求め、審査を継続し、評価を進めることとした。

なお、海外試験ト-3、4、5の安全性に関する資料概要の記載は、総括報告書での AST/ALT 上昇、フルファリンとの相互作用の考察など、重要な記述が大幅に削除されていたため、総括報告書の当該部分を改訂資料概要に掲載させた。

以上を踏まえた機構での審査の概要については、以下のとおりである。

(1) 本薬の臨床的位置づけについて

(1)-1. 診療ガイドラインにおける記載

本薬の pivotal trial の論文発表 (BREATHE-1、N Engl J Med 346: 896-903, 2002、資料ト-4) が現在の国内外の診療ガイドラインの改訂後のため、将来的なエンドセリン受容体拮抗剤に対する期待が記載されているのみである。該当部分の抜粋を以下に記載する。

肺高血圧症治療ガイドライン (Japanese Circulation Journal Vol. 65, Suppl. V: 412-462, 2001、循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999-2000 年度合同研究班報告)) においては、「Ⅲ-2 膠原病性肺高血圧症、7. 今後の展望、課題、3) その他の治療薬の開発」として、以下の記載がある。

「一部の施設では一酸化窒素 (NO) 吸入療法が試みられている。この療法が可能な施設が増えることと共に、その有用性についてのさらなる検討が望まれる。また、一酸化窒素 (NO) 以外にも、血管攣縮作用のつよいエンドセリン-1 の受容体に対する拮抗薬などの開発も将来期待される。」

海外の診療ガイドラインとしては、Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice (Heart 86 (Suppl I): i1-i13, 2001、British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology) に、「NEW THERAPIES」として、以下の記載がある。

「There are many new treatments which are entering trials or are being investigated in prospective studies. These include new methods of delivering prostaglandins, endothelin antagonists, and sildenafil. Inhaled nitric oxide has received approval in the USA for use in persistent pulmonary hypertension of the newborn and its role in adults is being evaluated. 」

(1)-2. 教科書等における記載

代表的なオンライン型教科書である UpToDate (<http://www.uptodate.com/index.asp>) には、論文 (Lancet 358:1119,2001. 資料ト-3 及び N Engl J Med 346:896-903, 2002. 資料ト-4) の結果を引用して、推奨治療の一部としてエンドセリン受容体拮抗薬について以下の記載がある。(Rubin LJ. Prognosis and treatment of primary pulmonary hypertension-II. In: UpToDate, Rose, BD (Ed 12.2), UpToDate, Wellesley, MA, 2004)

「RECOMMENDATIONS

Patients who fall into NYHA classes III and IV and who are "nonresponders" to acute testing, or patients that deteriorate while taking chronic oral vasodilator therapy should be considered candidates for continuous infusion epoprostenol therapy, oral endothelin-receptor antagonists, and/or transplantation.]

(1)-3. 海外における使用状況

平成 16 年 8 月現在、米国、カナダ及び EU 諸国などをあわせて 35 ヶ国で承認上市されている。米国で最初に承認され(平成 13 年 11 月 20 日)、その効能・効果、用法・用量は以下のようなものである。

効能・効果

WHO 機能分類Ⅲ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者の運動耐容能改善及び臨床症状悪化の抑制

用法・用量

一般的な用法用量：

Tracleer の投与は、1 回 62.5 mg、1 日 2 回から開始し 4 週間後、維持用量一回 125 mg、1 日 2 回に

増量する。1回125mg、1日2回を超える用量は、肝障害のリスク上昇に十分見合うだけの治療効果があるとは考えられない。

錠剤は朝夕に食事と共にあるいは単独で投与する。

トランスアミナーゼの異常を認めた患者の用量調節とモニタリング

ALT/AST 値	推奨する投与法とモニタリング
3 及び $\leq 5 \times \text{ULN}$	再度検査し、確認された場合は、1日投与量を減量するか、投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にトランスアミナーゼを検査する。トランスアミナーゼが治療前値に回復した場合は、適宜、投与を継続するか、又は投与を再開する。
5 及び $\leq 8 \times \text{ULN}$	再度検査し、確認された場合は、投与を中止し、少なくとも2週間毎にトランスアミナーゼを検査する。トランスアミナーゼが治療前値に回復した場合は、投与の再開を考慮する。
$> 8 \times \text{ULN}$	投与を中止し、Tracleer を再投与してはならない。この状況下で Tracleer を再投与したデータは得られていない。

Tracleer の再投与は必ず開始用量から行うこと。トランスアミナーゼ値を必ず3日間以内に確認し、その後は上記の指示に従うこと。

海外でも本薬の使用経験が十分に蓄積されたとは言えない状況であり、評価は必ずしも定まっていない。他の経口血管拡張剤が無効な症例に対して、肝機能障害の副作用に特段の注意を払いながら使用されているのが現状と判断される。

(2) 有効性及び効能・効果

(2)-1. 効能・効果に関して

機構は本申請が原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症を対象に実施された臨床試験の成績に基づいて行われ、他の肺動脈性肺高血圧症を含んだ「肺動脈性肺高血圧症」全般に対する有効性・安全性が担保できるのか、欧州では臨床試験の対象となった疾患に限って適応としている（「肺動脈性肺高血圧症クラスⅢの患者の運動機能と症状の改善のための治療であり、有効性は原発性肺動脈性肺高血圧症、及び重症の間質性肺疾患を除く強皮症による二次性肺動脈性肺高血圧症に示されている」、Summary of Product Characteristics、Therapeutic indications）ことも踏まえて、申請者の見解を示すことを求めた。申請者は以下のように回答した。

先天性短絡性心疾患、門脈圧亢進症、HIV 感染症に続発して起こる肺動脈性肺高血圧症に関しては、患者数が極めて少なく、それら患者を対象とした臨床試験は極めて困難であるのが現状である。しかしながら、少数例であるがために臨床試験対象外となった当該基礎疾患患者への適応の機会を除外すべきではないと考え、効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」として申請した。EU の添付文書の適応症は、本薬の使用が原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症に制限されているということではないと解釈されている。

機構は、エポプロステノールナトリウムの審査で同様の議論が行われことも踏まえ（「静注用フローラン 0.5mg、1.5mg」審査報告書、<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r04/0502/>

34027800_21100AMY00016_Q100_2.pdf)、本申請資料では原発性肺高血圧症と膠原病に伴う肺高血圧症に対する有効性・安全性しか評価できないと考えるが、その他の肺動脈性肺高血圧に関して、今後臨床試験が実施される可能性は殆どないと判断する。従って、本薬についても肺動脈性肺高血圧症全体を効能・効果として承認し、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していないことについて注意喚起する方針であるが、最終的な判断は専門委員の意見を参考にした上で行いたい。

(2)-2. 重症度に関して

機構は、申請効能・効果では重症度に関する規定を設けられていないが、臨床試験の組み入れ基準は WHO 機能分類クラスⅢ/Ⅳを限定していること、既承認の外国における本薬の適応対象は限定され、とりわけ欧州においては審査の結果クラスⅢに限定されていることも踏まえて、重症度を限定しないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は当初、臨床試験においては、クラスⅠ/Ⅱの患者では本薬の有効性を確実に評価できないと判断し、対象をクラスⅢ/Ⅳに限定して実施したが、投与中にクラスⅠ/Ⅱに改善した症例の予後を検討していること、また一部臨床試験において組み入れ基準に反してクラスⅡの患者が組み入れられていること（長期投与試験ト-5における7例など）を理由に、クラスⅠ/Ⅱに対する本薬投与の検討は行われているとして、重症度の限定は必要ないと回答した。

この回答は、クラスⅢ/Ⅳの状態でも本薬の投与を開始しクラスⅠ/Ⅱに改善した症例と、クラスⅠ/Ⅱである患者へ本薬の投与を開始することのリスク・ベネフィットを混同したものであることから、機構は再考を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内外の臨床試験においてクラスⅠへの投与例は全くなく、クラスⅡ患者への投与例も少ない。従って、本薬の軽症肺高血圧症患者への投与は、リスク・ベネフィットを考慮して治療上の有益性が優先する場合のみ検討されることが望ましいと考える。よって効能・効果において、適応対象を肺高血圧症 WHO 機能分類のクラスⅢ又はⅣ患者に限定する旨を明記することとする。

機構はこの回答を妥当と判断する。効能・効果の具体的な記載は、専門協議の議論を参考に判断したい。

(3) 臨床データパッケージ

(3)-1. ブリッジングによる臨床データパッケージの構成

機構は、本申請では海外臨床試験成績を本薬の有効性・安全性に関する評価資料として用いていることから、ブリッジングによる海外臨床試験成績の外挿を行う臨床データパッケージの構成と考え、申請者の考える臨床データパッケージの構成を示し、日本人における薬物動態、申請用法用量の設定の妥当性、有効性及び安全性のそれぞれについて、その根拠となる試験が明らかになるよう説明することを求めた。申請者は、本邦での開発にあたってのブリッジング試験及びブリッジング対象試験に関する検討について、以下のように回答した。

人種差による本薬の薬物動態への影響及び日本人健康成人に対する本薬の忍容性・安全性を検討する目的で、海外において日本人と白人を対象とした単回投与試験 AC-052-110（ト-8）及び反復投与試験 AC-052-111（ト-9）を実施し、両人種における薬物動態の類似性および日本人での安全性を確

認した。この結果より、2つのプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-052-351、ト-3及びAC-052-352、ト-4）と同様のプロトコルによる、日本人における有効性及び安全性を検証する目的のブリッジング試験（AC-052-363、ト-10）を実施し、海外試験と同様に本薬の有効性及び安全性を確認した。

申請者が考えたデータパッケージは、機構が考えるデータパッケージ（前出）と用量設定試験の考え方を除いてほぼ同じものである。問題となる用量設定の考え方については「用法・用量」の項で述べる。

(3)-2. 国内外の比較

機構は、海外試験の外挿性を判断する根拠となる国内外の有効性の比較を求めた。申請者は、国内臨床試験（AC-052-363、ト-10）と海外臨床試験（AC-052-351、ト-3及びAC-052-352、ト-4）の有効性評価項目のベースライン値及びベースライン値からの変化量を示した上で、本薬の有効性は国内外の試験間で大きな差はなかったと回答した。

国内外臨床試験の有効性評価項目の比較

ベースラインからの変化	国内試験 (AC-052-363、ト-10)	海外試験 (AC-052-351、ト-3)		海外試験 (AC-052-352、ト-4)		
	平均値±標準偏差	平均値±標準誤差		平均値±標準誤差		
	125mg 群	125mg 群	プラセボ群	125 mg群	250 mg群	Placbo 群
6 分間歩行距離[m]	83.5±64.1 (410.1±89.5)	70.1±56.2 (360.5±86.1)	-5.8±120.5 (355.5±81.8)	26.8±75.3 (326.3±73.2)	46.5±61.7 (333.0±75.4)	-7.8±96.1 (344.3±76.4)
呼吸困難指数	-1.0±1.7 (3.2±2.4)	-0.19±1.66 (4.38±1.80)	1.36±2.69 (4.18±1.94)	-0.1±2.1 (3.3±2.2)	-0.6±1.9 (3.8±1.9)	0.3±2.0 (3.8±2.0)
肺動脈血管抵抗 [dyn·sec/cm ⁵]	-381.2±364.4 (1280.6±717.0)	-223±245 (896±425)	191±235 (942±430)	—	—	—
平均肺動脈圧 [mmHg]	-5.7±7.8 (52.4±13.8)	-1.6±5.1 (53.7±13.4)	5.1±8.8 (55.7±10.5)	—	—	—
心係数 [L/min/m ²]	0.41±0.47 (2.20±0.74)	0.50±0.46 (2.35±0.73)	-0.52±0.48 (2.48±1.03)	—	—	—
肺毛細血管楔入圧 [mmHg]	1.5±2.6 (6.3±2.7)	0.1±3.6 (9.3±2.4)	3.9±5.6 (8.3±3.3)	—	—	—

() : ベースライン値

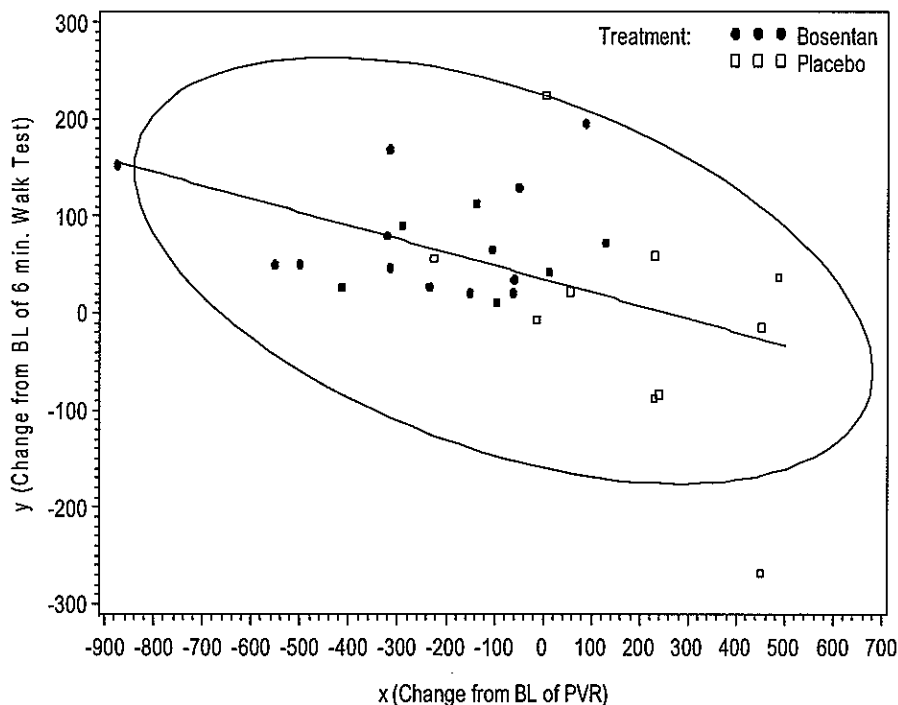
機構は、国内試験と海外試験の本薬群において、上記表に示された有効性評価項目のベースラインからの変化の比較では、国内及び海外の両方で本薬が歩行距離及び肺血行動態を改善させると判断する上で、問題となるほどの大きな差異は見られていないと考える。さらに pivotal trial であるト-4においては肺血行動態指標が測定されなかったことから、判断の参考とするため、国内外で実施された臨床試験結果において示された、肺血行動態と運動耐容能（6分間歩行試験）の間の関係について検討することを求めた。申請者は以下のように回答した。

海外試験（AC-052-351、ト-3）の主要評価項目である6分間歩行試験（6MWT）の歩行距離の変化

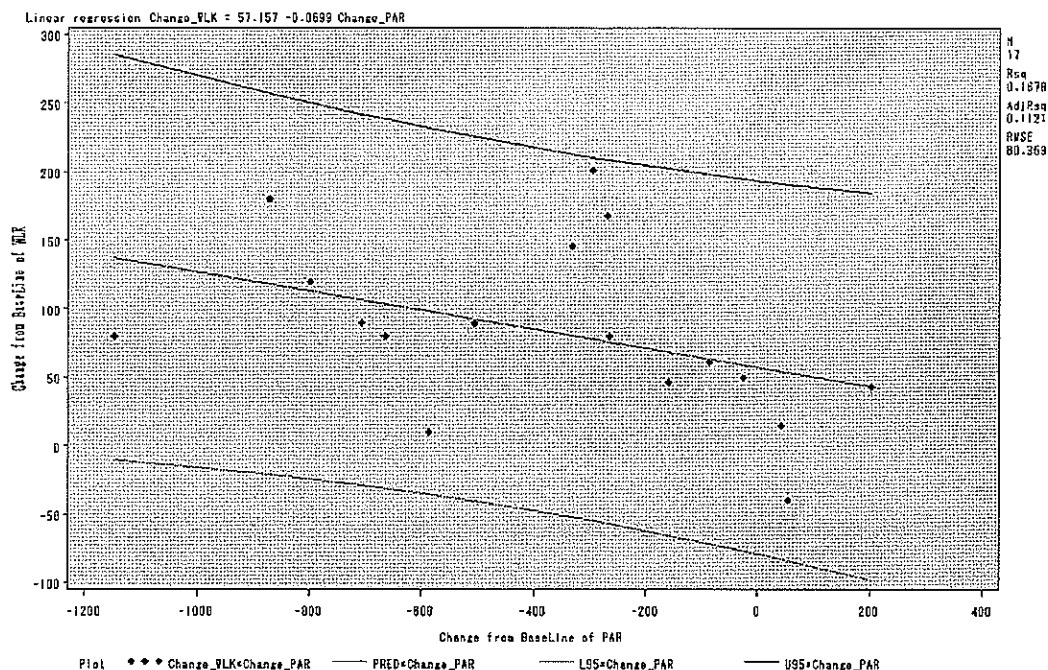
(ベースラインから12週目における変化)と、肺血行動態の中でより重要な指標とされている肺血管抵抗(PVR)の関係を検討した(次図上、Pearson相関係数=-0.46、 $p(H_0)=0.0119$ 、Spearman相関係数=-0.38)。また、国内試験(AC-052-363、ト-10)の有効性解析対象例のうち、12週後における肺動脈血管抵抗及び6分間歩行距離のベースラインからの変化量が得られた17例について上記と同様の解析を行なった(次図下、Pearson相関係数=-0.41、Spearman相関係数=-0.58)。

Study AC-052-351

Correlation between changes from BL to end of Period-1 of 6 min. Walk Test and PVR
Scatter Plot, Linear Regression, and 95% Confidence Ellipse.



Linear regression: $y = 35.372 - 0.1375 x$
 Pearson correlation coefficient: $r = -0.46$, $p(H_0) = 0.0119$
 Spearman correlation coefficient: $\theta = -0.38$, $p(H_0) = 0.0436$



機構は、海外ト-4 試験においては肺血行動態が測定されておらず、また事後的な解析の結果ではあるが、海外ト-3 試験及び国内試験の両方で肺血管抵抗と 6 分間歩行試験の変化は同程度の相関を持ち、本薬群においては共に改善する方向にあることが示されていることから、国内及び海外における両評価項目の変化には海外試験成績の外挿の妨げになるような大きな差異はないと考える。

(4)用法・用量

(4)-1. 用法・用量の設定根拠

機構は、本薬の臨床データパッケージには、用法・用量を検討するための探索的な位置づけの試験が含まれていないことから、用法・用量の妥当性について、その根拠となる試験の成績を示した上で、詳細に説明することを求めた。申請者は以下のように回答した。

ト-3 (AC-052-351) 並びにト-4 (AC-052-352) 試験の開始用量は、高血圧患者対象試験（追加参考ト-3、NC-15020C）並びに慢性心不全患者対象試験（追加参考ト-4、NC-15462B）で得られた以下の結果に基づいて設定された。

- ①高血圧患者に本薬 100mg、500mg 及び 1000mg を 1 日 1 回投与した時、収縮期及び拡張期血圧の日中及び夜間の血圧で類似の血圧低下が認められた。
- ②慢性心不全患者に本薬 500mg を 1 日 2 回投与した場合と 125mg を 1 日 2 回投与した場合の肝酵素上昇の発現頻度に用量相関性が認められた。
- ③慢性心不全患者に本薬 125mg 1 日 2 回 1 週間、その後 250mg 1 日 2 回 1 週間投与した後に 500mg 1 日 2 回 24 週間投与した場合と、250mg 1 日 2 回 1 週間投与後に 500mg 1 日 2 回 25 週間投与した場合を比較した試験では、肝酵素上昇の発現率に用量相関性が認められ、初期用量を低用量とし、そ

の後目標用量に増量する方法が望ましいと考えた。

以上①～③の結果より、開始用量は 62.5mg 1 日 2 回とし、その用量を 4 週間維持し、増量は肝酵素上昇を考慮して 1 日 2 回 500mg までとし、プラセボ対照の 2 試験を実施した。

この回答は全く異なる被験者集団の試験から、本来は用量探索試験の結果に基づいて設定すべき用量範囲を推定する過程を説明したものであり、本申請の臨床推奨用量設定の説明にはならない。機構はデータパッケージの構成において、日本人においては推奨用量を設定できる結果が得られていないため、外挿が可能である海外試験成績から用量設定の妥当性を説明することを求めた。申請者は以下のように回答した。

AC-052-352 (ト-4) 試験は AC-052-351 (ト-3) 試験で推奨された用量、及びさらに高用量との用量相関性を検討するため、プラセボを対照とした 3 群による二重盲検法で実施された。この試験の結果、安全性を考慮すると、低用量 (125mg) 群が推奨され、また、十分な有効性が得られたことより、1 回 62.5mg 1 日 2 回投与から開始し 4 週間後、維持用量 1 回 125mg 1 日 2 回投与に増量する用法・用量が欧米で設定された。

機構は、他の対象疾患患者の試験から推定された用量範囲から選択された用量群を用いて、ト-4 試験において 2 用量間ではあるがプラセボ群も含めた比較試験が実施され、この結果に基づいて臨床推奨用量が選択された、海外における臨床推奨用量の設定は妥当と考える。また、国内臨床試験成績から、当該用量は国内においても使用可能な用量であると考ええる。

(4)-2. 開始用量

機構は、海外プラセボ対照試験 (ト-3、4) と異なり、国内試験 (ト-10) のみ投与開始 1 週間は 62.5mg 1 日 1 回投与とされ、また心不全の悪化徴候及び肝酵素異常変動が認められないことを確認してから増量するとされていたことが、本薬の用法・用量の設定に与える影響について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

日本人と白人を対象とした薬物動態比較試験の結果より人種間の体内動態に類似性を認めたことから、用法・用量を海外のものと同様とした一般臨床試験を実施することとした。ただし、日本人の患者に初めて投与することから安全性を考慮し、62.5mg 1 日 1 回を 1 週間服用後、心不全及び肝機能異常に対する安全性を確認し 62.5mg 1 日 2 回に増量し 3 週間服用することとした。その結果、62.5mg 1 日 1 回での投与期間及び 62.5mg 1 日 2 回への増量時において問題が認められなかったことから、患者の重篤度を考慮し、より早く有効性が確認される投与量で治療すべきと考え、海外と同様の開始用量を設定した。

機構は日本人において 62.5mg 1 日 2 回投与から開始したデータが収集されていないことになり、むしろ 62.5mg 1 日 2 回投与から開始しても問題ないとする理由について説明が必要と考え、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験では、1 回 62.5mg、1 日 1 回で 1 週間服用した後、安全性を確認後 1 回 62.5mg、1 日 2 回で 3 週間服用し、その後 1 回 125mg、1 日 2 回で継続し、その用法・用量で十分な有効性及び安全性が確認されている。そこで、投与開始時の患者への安全性を十分に配慮し、国内臨床試験と同様の開始用量とすることが適切であると考え、用法・用量については投与開始から 1 週間は 62.5mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝または夕食後に経口投与する旨を規定することとする。

機構は本邦における用法・用量の設定について、以下のように考える。投与開始から1週間の62.5mg 1日1回投与は、国内臨床試験（ト-10）でわずか21例検討されたのみで、申請者の回答のように、十分な有効性及び安全性が確認されているとは考えられない。また、1週間の低用量時期を設けて観察することによって、肝機能障害などの有害事象発現の低下が保証されるかには疑問がある。従って、日本人患者においてのみ投与開始から1週間は62.5mg 1日1回投与とする根拠には乏しく、前述のようにPKの比較、有効性、安全性との比較において海外試験と総合的に類似すると判断するのであれば、海外と同じく開始用量も62.5mg 1日2回とすることが妥当と考える。用法・用量に関しては、専門協議の議論も参考に最終的に判断したい。

(5) 安全性

(5)-1. ヘモグロビン減少について

機構は、本薬投与によるヘモグロビン減少について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬を肺高血圧症、慢性心不全、高血圧症及びくも膜下出血の被験者に対し投与した8つの臨床試験（AC-052-351 [ト-3]；AC-052-352 [ト-4]；BD14884 (Part II) [非提出資料：原発性肺高血圧症患者における本薬の探索的試験。投与症例数4]；BC15064 (Part II) [非提出資料：慢性心不全に対する本薬の安全性、血行動態、薬物動態試験。投与症例数24]；NC15018 [非提出資料：うっ血性心不全に対する安全性、忍容性試験。投与症例数25]；REACH-1 (NC15462B) [追加参考ト-4]；NC15020C [追加参考ト-3]；NN15031 [非提出資料：くも膜下出血に対する安全性、忍容性、薬物動態試験。投与症例数21]）において、本薬群の5.6%（36/640）、プラセボ群の2.6%（7/272）にヘモグロビン減少（11g/dL以下かつ15%以上のベースラインからの減少）が観察されている。本薬群でヘモグロビン減少が発現した36例のうち13例が自然回復し、12例が輸血または本薬の投与中止により回復し、2例はヘモグロビン濃度が低下したまま安定し、1例が悪化、5例が貧血により本薬の投与を中止した。8例について追跡データを入力することができなかった。また、本薬群36例のうち32例（88.9%）は最初の16週以内にヘモグロビン濃度の減少が観察されている。以上の結果より、検査間隔は投与開始時及び投与初期4ヵ月間は毎月、その後は年に4回（3ヵ月ごと）検査することが望ましいと考える。

機構は本薬投与によるヘモグロビン減少の機序について考察を求めた。

申請者は、ラットを用いた非臨床試験で、本薬投与により血漿量を増加させ、相対的にヘマトクリットが低下したことから、臨床試験においても同様の現象が起こったと推察した。また、B-159037(ト-2)試験における本薬群でのヘモグロビン濃度の低下は、薬物動態及び薬力学測定のための採血も関与したと説明した。

機構は、非臨床試験で投与されている量は、10mg/kg 静脈内投与及び100mg/kg 経口投与と臨床試験での投与量に比べてはるかに高用量であり、臨床試験での副作用を説明できないと考える。また、B-159037(ト-2)試験では、薬物動態及び薬力学測定のための採血はプラセボ群と本薬群で同等に行われており、プラセボ群と本薬の間にあるヘモグロビン濃度の低下の差が説明できない。よって、申請者は、本薬によるヘモグロビン減少の機序につき合理的な説明を示せてはいないと考える。

機構は、ヘモグロビン減少について、出血によるものではないと判断するものの、その機序は未だ明らかではなく、定期的検査が必要と考える。添付文書などにおける定期的検査の推奨と市販後調査

における検討が必要であるが、その具体的な内容については、専門協議の議論を参考に検討したい。

(5)-2. 肝機能障害：血中の肝酵素値に基づく用量調節について

機構は臨床試験（本申請に添付されていない試験も含む）と海外市販後調査の結果、血中の肝酵素値に基づき、本薬の投与を中止あるいは減量した症例を調査し、各症例の肝酵素値、本薬投与量、投与期間、安全性等について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

現在までに実施された肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（BD14884(Part II) [非提出資料：原発性肺高血圧症患者における本薬の探索的試験。投与症例数 4]、AC-052-351 [ト-3]、AC-052-352 [ト-4]、AC-052-355 [追加参考ト-1]、AC-052-356 [追加参考ト-2] 及び AC-052-357 試験 [ト-5]) 並びに本態性高血圧症及び慢性心不全の試験（NC15020 [追加参考ト-3] 及び NC15462 [追加参考ト-4] 試験）の肝酵素値上昇例における本薬の減量または中止症例について調査した。全 8 試験 756 症例中 80 例に肝酵素値の上昇（AST 又は ALT が正常値上限 3 倍以上の上昇）が認められ、そのうち 50 例が本薬の投与中止（25 例）、減量後中止（4 例）、減量（20 例）または中断（1 例）している。いずれの場合においても臨床症状の悪化を示す兆候は認められていない。一方、国内一般臨床試験で、肝酵素異常を認めた各患者は海外試験と同様、用量維持（規定通りの増量を行わない）もしくは半減により、低下または正常化している。

海外市販後調査については米国承認以降の第 1 回(2001 年 11 月 20 日～2002 年 2 月 19 日)及び第 2 回(2002 年 2 月 20 日～2002 年 5 月 19 日)米国定期報告 (USPR)、第 1 回(2002 年 5 月 15 日～2002 年 11 月 19 日)及び第 2 回(2002 年 11 月 20 日～2003 年 5 月 19 日)定期的安全性最新報告 (PSUR) を基に肝酵素値に基づく本薬の中止あるいは減量した症例を調査した。米国での発売開始後、第 2 回定期的安全性最新報告期間である 2003 年 5 月 19 日時点までの間に把握された症例数は約 17,000 例である。上記報告に基づいて把握できた肝酵素値異常発現例数は 431 例であり、発現時の本薬投与量は、125 mg (90 例 20.9%) に比べ 250 mg (212 例 49.2%) の方が多く、投与期間は本薬の投与開始より 4 週間 (28 日) 以上たってからの発現が多い傾向 (1～4 週 45 例 10.4%、5～8 週 57 例 13.2%、9～12 週 61 例 14.2%) であった。本薬を中止することにより、約半数の症例が軽快もしくは回復 (第 1 回 PSUR 53 例中 29 例 54.7%、第 2 回 PSUR 81 例中 44 例 54.3%) にいたった。

	肝酵素異常の程度 (ULN)	合計症例数 (n)	中止例			
			症例数 (n)	回復・軽快	未回復・不明	該当せず
第1回 USPR	報告なし					
	≤3	1	1	1		
	3<, ≤5					
	5<, ≤8					
	8<	2	2	2		
合計	3	3	3	0	0	
第2回 USPR	報告なし	3	3	3		
	≤3	4	4	4		
	3<, ≤5	6	5	3	2	
	5<, ≤8	3	3	3		
	8<	4	3	3		
合計	20	18	16	2	0	
第1回 PSUR	報告なし	13	12	4	6	2
	≤3	13	10	7	3	
	3<, ≤5	7	5	2	3	
	5<, ≤8	11	10	8	2	
	8<	21	16	8	6	2
合計	65	53	29	20	4	
第2回 PSUR	報告なし	8	7	2	4	1
	≤3	12	11	7	3	1
	3<, ≤5	16	14	4	9	1
	5<, ≤8	23	18	12	5	1
	8<	41	31	19	10	2
合計	100	81	44	31	6	
	肝酵素異常の程度 (ULN)	合計症例数 (n)	減量継続例			
			症例数 (n)	回復・軽快	未回復・不明	該当せず
第1回 USPR	報告なし					
	≤3					
	3<, ≤5					
	5<, ≤8	1	1	1		
	8<					
合計	1	1	1	0	0	
第2回 USPR	報告なし					
	≤3	1	1		1	
	3<, ≤5					
	5<, ≤8	1	1		1	
	8<					
合計	2	2	0	2	0	
第1回 PSUR	報告なし					
	≤3					
	3<, ≤5	2	2	2		
	5<, ≤8	1	1		1	
	8<					
合計	3	3	2	1	0	
第2回 PSUR	報告なし					
	≤3					
	3<, ≤5	6	5	2	3	
	5<, ≤8	5	4	1	3	
	8<	2	2	1	1	
合計	13	11	4	7	0	

機構は、この報告の肝酵素値の基準（正常値上限の3倍、5倍及び8倍）設定が、CDERの報告書で使用されている基準（正常値上限の3、5、10、20倍）と異なることから、根拠とした論文や成書を明らかにすることを求めた。申請者は以下のように回答した。

肝酵素値の基準は、FDA ワーキンググループによる肝毒性に対する報告書（CDER-Pharma-AASLD Conference 2000, Clinical White Paper, November 2000, FDA）に基づき、薬剤起因による肝毒性領域の3名の専門家（Willis C. Maddrey, MD, Paul B. Watkins, MD and Professor Jürgen Reichen）から助言された

ものである。正常値上限の 8 倍の基準は、FDA に報告されたジクロフェナク投与に伴う肝障害 180 例の調査研究 (Hepatology 22:820-7, 1995) でもカットオフ値として用いられている値であり妥当と考える。

機構は、以上の回答を了承した。肝機能障害に関しては、添付文書における適切な注意喚起と市販後調査での投与量との関連も含めた調査が必須と考える。これらの具体的な内容、計画については、専門協議の議論を参考に検討したい。なお、肝機能障害発現時の減量、投与中止方法については、「(8) 投薬中止の対応について」においてさらに述べることとする。

(6) 特別な対象での安全性の検討

(6)-1. 小児患者

機構は評価資料となった臨床試験において対象とされていなかった小児患者における本薬の使用経験について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

AC-052-356 試験 (追加参考ト-2) では、肺動脈性肺高血圧症を有する小児患者に対し非盲検試験にて有効性及び安全性を評価した。本試験では原発性肺高血圧症 10 例、先天性心疾患 9 例の計 19 例 (開始時 WHO 機能分類はクラス II 15 例、クラス III 4 例) の 3-15 歳までの小児患者に対し、体重別に本薬 3 用量 (維持用量として 62.5、125、250mg/日) が 12 週間投与された。また、各用量群の半数の症例はエポプロステノール投与例 (但し、エポプロステノール投与量は治験中一定量を維持) とされた。小児患者においても有効性が示唆され、安全性でも、開始時 WHO 機能分類 II の 1/15 例に中心静脈カテーテル留置、浮動性めまい (回転性除く)、高血圧 NOS、頻脈 NOS、振戦 NEC が、1/15 例に肝機能異常 NOS が発現したほか、臨床検査値異常変動として AST (開始時 WHO 機能分類 III の 1/4 例)、ALT (開始時 WHO 機能分類 II 及び III の各 1/15、1/4 例)、尿潜血 (開始時 WHO 機能分類 II の 1/15 例) 以外に問題となる有害事象は認められておらず、これらは成人症例でも認められた事象である。

機構は、限られた症例数の非盲検非対照試験での結果から、小児における本薬の有用性について結論は出せないものの、小児を禁忌とすべきような事象もこれまでに認められていないと判断する。小児の PAH については、PPH やシャント性先天性心疾患に伴う PH など相当数の症例が想定されるため、添付文書に小児における使用経験が十分でない旨を注意喚起し、市販後調査において有用性について調査することが妥当と判断する。

(6)-2. 低体重患者

機構は、海外試験 (ト-4) において過量投与を避けるために体重 40kg 以下の患者の増量目標投与量は通常の半量とされていたことから、比較的体重が軽い集団である日本人における安全性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回答した。

国内試験ト-10 (AC-052-363) の症例で、投与前の体重が 40kg 以下の症例はなかった。海外のト-3 (AC-052-351) 試験及びト-4 (AC-052-352) 試験では、体重 40kg 以下の症例はト-3 試験では存在せず、ト-4 試験で 1 例 (35.8kg) であり、本症例はプロトコルに従い 1 回 62.5mg 1 日 2 回で 121 日間投与され、その間に 4 件の有害事象 (軽度の浮動性めまい及び低血圧 NOS、重篤かつ重度の腹痛 NOS 及び下痢 NOS) が発現したが、いずれも一過性で、消失している。また、いずれの有害事象も本薬との因果関係が否定された。

国内試験（ト-10）の全有害事象（随伴症状 19/21 例(90.5%)、臨床検査値異常変動 12/21 例(57.1%)）が発現した最小投与量と体重との関係について検討を行った。体重は、安全性解析対象集団の中央値 55kg（平均値も同値）で分けした。

体重別の随伴症状が発現した最小投与量の度数分布

体重 (中央値で区分)	随伴症状が発現した最小投与量(mg/日)			発現例数	総例数
	62.5	125	250		
55kg 未満	7 (70.0%)*	2 (20.0%)	1 (10.0%)	10	11
55kg 以上	5 (55.6%)	4 (44.4%)	0 (0%)	9	10
合計	12	6	1	19	21

体重別の臨床検査値の異常変動が発現した最小投与量の度数分布

体重 (中央値で区分)	臨床検査値の異常変動が発現した最小投与量(mg/日)			発現例数	総例数
	62.5	125	250		
55kg 未満	4 (57.1%)*	2 (28.6%)	1 (14.3%)	7	11
55kg 以上	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	5	10
合計	6	4	2	12	21

*()内は発現例数に対する割合

上表のように国内試験において、体重が安全性に強く影響することは認められなかった。

以上より、国内の患者は比較的体重が軽いこと、本薬投与時の体重が 40kg 未満の症例への使用経験が国内外含め 2 例であることを考慮すると、40kg 未満の症例への本薬の投与に安全性の問題がある結果はこれまで得られていないものの、投与量の増量時には慎重投与が推奨されると考える。よって、用法・用量に関する使用上の注意に、40kg 未満の患者では忍容性を考慮し、投与 5 週目以降も 62.5mg 錠 1 錠を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与することが望ましい旨の記載を加えることとする。

機構はこの回答を妥当と判断する。

(7) 薬物相互作用、併用薬

(7)-1. エポプロステノールとの併用

機構は、市販後に想定されるエポプロステノールとの併用時の有効性、安全性について考察を求めた。申請者は以下のように回答した。

海外において、エポプロステノールの投与を開始した重症肺動脈性肺高血圧症患者の心肺血行動態に対する本薬の併用効果を評価することを目的として、プラセボ対照二重盲検試験（AC-052-355、追加参考ト-1）が実施されている。ベースラインに対する 16 週後の本薬併用群、プラセボ併用群の全肺抵抗（TPR）変化率（平均±S.D.）は、それぞれ-36.6±20.1%（22 例）、-22.6±20.4%（11 例）であり、6 分間歩行距離の変化はそれぞれ 72.4±64.2m（19 例）、43.1±128.6m（10 例）と、群間で統

計的な有意差は見られなかったものの、本薬併用群での改善傾向が認められた。

安全性については、最も頻度の高かった有害事象は顎痛であり（本薬群 59.1%、プラセボ群；90.9%）、これはエポプロステノールの副作用として知られているものである（静注用フローラン 0.5mg 及び 1.5mg 添付文書では発現頻度 10～25%未満の副作用として記載）。また、下肢浮腫が本薬群に多く認められた（本薬群 27.3%、プラセボ群 9.1%）。重篤な有害事象を発現した症例、又は有害事象のため投与を中止した症例は両群にほとんど見られなかった。治験中に本薬群の 2 症例が病状進行のため、もう 1 例が治験中止後 36 日に病状悪化のため死亡した。治験責任医師により、死亡は薬剤投与とは関係なく、病状の自然悪化によるとされた。臨床上問題となるヘモグロビン濃度の減少（10g/dL 以下で marked reference range 以下）及び肝酵素の上昇（ALT か AST が正常値上限の 3 倍以上）は、プラセボ併用群でやや多く発現していた（それぞれ本薬群；0 例 0%、2/21 例 9.5%、プラセボ群；1/11 例 10.0%、2/11 例 18.2%）。

機構は、エポプロステノールは強力な肺血管拡張薬であり、それを使用している PAH 患者に対する本薬の上乗せ効果を検証するのは困難が伴うことを理解する。また、本試験ではエポプロステノールの用量が特にコントロールされておらず、本薬併用群 14.1±3.2 ng/kg/min、プラセボ併用群 15.4±1.5 ng/kg/min と平均値はわずかながら本薬群が低く、この差が結果にどのように影響したかを考察することは困難である。従って、少ない症例での検討からは、エポプロステノールとの併用について、問題となるほどの安全性の懸念は見出されていないが、さらに市販後調査などで検討されるべきと考える。

(7)-2. ワルファリンとの併用

海外臨床試験（ト-4）における、ワルファリン用量及び INR の用量別のベースラインからの変化（下表）からは、250mg 群ではワルファリン使用量がやや増える傾向にあるにもかかわらず、INR はわずかに短縮か不変と、ワルファリンの効果を減弱する傾向があるように見える。対してプラセボ群では使用量、INR ともほぼ不変であった。

治験終了時におけるワルファリン用量のベースラインからの変化	本薬 125mg 群 N=31	本薬 250mg 群 N=32	プラセボ群 N=36
N	28	31	35
平均値	-0.2	0.4	-0.2
平均値の 95%信頼区間	-1.2, 0.7	-0.2, 0.9	-0.5, 0.1
最小値, 最大値	-10.0, 3.0	-4.0, 2.5	-2.5, 1.0

治験終了時における INR のベースラインからの変化	本薬 125mg 群 N=31	本薬 250mg 群 N=32	プラセボ群 N=36
N	29	30	34
平均値	0.47	-0.23	-0.02
平均値の 95%信頼区間	-0.10, 1.04	-0.53, 0.08	-0.37, 0.33
最小値, 最大値	-1.70, 6.80	-2.00, 1.50	-3.10, 1.70

国内試験（ト-10）においてもプロトロンビン INR については対応のある 17 例で 1.33 ± 0.38 から 1.20 ± 0.35 と低下傾向を認めている（ $p=0.07$ 、符号付順位と検定）。又、症例によっては症例 No.105 のように、ワルファリンの大幅な増量が必要とされた例（「1. (1)-3.肺高血圧症に対する一般臨床試験（ト-10）」症例 105 参照）もあり、反応の平均だけで論議することは問題がある。そこで機構は、ベースラインから 1mg 又は 25%以上ワルファリン増量が必要であった症例の頻度を示すよう申請者に求めた。その結果、1mg 又は 25%以上ワルファリン増量が必要であった症例はともに 14 例中 5 例（35.7%）であった。本薬投与に伴い、ワルファリンの増量が必要となった原因として、本薬が CYP2C9 及び CYP 3A4 を誘導するため、ワルファリン血中濃度低下と、それに伴う抗凝固活性の減弱が起こったと申請者は考察した。

機構は、以上の回答を基本的に了承するが、大部分の症例でワルファリンが併用されると予想されるため、注意喚起の方法については、専門協議の議論を参考に、さらに検討することとしたい。

(8) 投薬中止の対応について

機構は添付文書案で示されている本薬中止時の漸減を推奨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。

突然の本薬投与中止によるリバウンド作用（突然の病態の悪化）は、これまで認められていないが、臨床試験において投与中止が必要な場合、本薬を減量することが推奨されていた。本薬投与に関連した肝酵素上昇の発現件数の増加がみられたことから、中等度の肝酵素上昇の場合、本薬漸減は合理的であると考えた。海外主要 2 臨床試験（ト-3、4）で肝酵素異常を認めた症例を検討してみると、肝アミノトランスフェラーゼの上昇が正常値上限の 5 倍以上の場合には、投与量の半減により酵素値の正常化が認められており、またそれ以下の場合には、投与用量を維持しても低下が認められている。一方、国内で実施された一般臨床試験における肝酵素異常が認められた各症例も、用量維持もしくは半減により正常化していることが認められた。

本回答から機構は、投与量漸減の必要性は安全性の観点によるものではなく、出来るだけ本薬の有効性を維持するために、副作用が見られた場合なども本薬を中止せず、減量して経過を観察することを推奨することによるものと理解した。従って、例えば肝機能障害が発現した場合に、投与を中止せず、減量して投与を継続することの安全性が重要と考え、機構は全ての臨床試験において投与中止された症例の中止方法（漸減している場合は具体的な投与量と投与期間）と、安全性と病状の推移についてまとめることを求めた。申請者は以下のように回答した。

肺高血圧症患者を対象とした試験（BD14884 [非提出資料]、AC-052-351 [ト-3]、AC-052-352 [ト-4]、AC-052-355 [追加参考ト-1]、AC-052-356 [追加参考ト-2]、AC-052-357 試験 [非提出資料]）（投与量：31.25～1000mg 1 日 2 回）、本態性高血圧症及び慢性心不全の試験（NC15020 試験 [追加参考ト-3] 及び NC15462 [追加参考ト-4]）（投与量：100～1000mg 1 日 2 回）について投与中止例の詳細を検討した。全 8 試験で 763 症例中 263 例の中止症例（うち 164 例が NC15462 試験、48 例が NC15020 試験）が認められ、そのうち、8 例は漸減後中止し、255 例は漸減せず即時中止している（255 例のうち 139 例が試験終了等による中止、27 例が死亡による中止）。なお、肺高血圧症の 6 試験（全 325 例）では、5 例は漸減後中止し、42 例は漸減せず即時中止している。いずれの中止方法においても中止後に臨床症状の悪化を示す兆候は認められず、中止後の安全性に問題はなかったと考える。

この回答から、機構は、中止例のほとんどは漸減後の中止が推奨されていた臨床試験においても漸減せず即時中止され、特に問題はなかったと理解する。特に肝機能障害などの有害事象により中止が必要になった場合は漸減を推奨する根拠に乏しく、有害事象の回復を遅延させる可能性すらある。添付文書案では、急に本薬を中止した経験は限られるとして漸減を推奨する記載をしているが、海外市販後調査においても中止例及びリバウンド現象の集積が体系的に行われておらず、むしろ漸減した症例が僅少であることを考慮するとこの記載は事実と反する。従って、機構は有害事象により中止する場合は漸減を推奨すべきではないと判断する。

これに対して、申請者は、副作用等により中止する場合には、直ちに中止し、効果減弱などにより中止する場合は、漸減が望ましいとの内容に訂正するとした。

機構は、効果減弱により中止する場合にリバウンド現象が生じやすいというエビデンスがない以上、副作用で中止する場合と効果減弱で中止する場合を取って分ける必要はないと考える。添付文書での投与中止に関する記載については、専門協議の議論を踏まえて検討したい。

(9) 米国市販後調査における問題点

米国市販後調査において、米国アクテリオン社での多数の死亡症例の把握漏れがあったことについて、平成16年1月19日に、我が国における申請者であるアクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン（株）より報告があった。本薬はその肝障害と催奇形性発現の問題から、先に承認された米国及び欧州において、付加的な市販後調査の実施が指示されていた。米国においては本薬を特別な流通システム（TAP（Tracleer Access Progm））のみから入手可能とし、アクテリオン社と契約した専門流通業者が毎月患者に電話連絡することにより、翌月の投薬が必要かを確認し、必要であれば妊娠検査及び肝機能検査を受けることを促し、不要であればその理由を確認し、アクテリオン社の安全性情報部門(Global Drug Safety)に報告することにより、投与全症例を把握することとされていた。しかし、承認後2年間（2001年11月20日～2003年11月19日）に発生した死亡症例数が、TAPとアクテリオン社の安全性データベースでは628例の相違があることが明らかとなった。その後事実関係の確認と原因の追及が行われ、628例中55例は実際には患者が死亡していないか、本薬投与前に死亡していることが判明し、アクテリオン社の安全性データベースには573例が未報告死亡症例として追加入力された。また、原因は、契約流通業者には全ての死亡症例をアクテリオン社 Global Drug Safety に報告する契約がなされておらず、業務上必要な教育システムやSOPが存在しない等のTAPシステムの欠陥であったことが判明した。

機構は、本薬は希少疾病用医薬品であり、国内患者に対する投与例は21例のみと少なく、肝機能障害等の安全性に対する懸念があることから、本邦においても本薬投与全症例を対象とした市販後調査が必要であり、かつその計画・実行にあたっては、米国市販後調査における問題点も踏まえた実効性のある計画立案が必要と考える。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、資料ニ-38及びホ-13では試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼす事項が存在し、機構としては、提出された資料に基づ

く審査は困難と判断した。(ニ-38：抗原抗体反応における陽性対照測定が未実施のため、抗体産生の有無が判断できない。ホ-13：試験実施過程の確認可能な生データが存在せず被験物質の調製及び投与が適切に実施されたことが確認できない) 両申請資料は、参考資料とされ、ホ-13 に関しては再度試験が実施された。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査が行われた結果、有害事象伝達体制、治験実施計画書改訂、モニタリング及び監査の不備（以上治験依頼者）及び個別症例における治験実施計画書からの逸脱（組み入れ基準違反、併用薬基準違反、臨床検査の未実施等、以上実施医療施設）などが指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき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。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、適切な効能・効果及び用法・用量の設定並びに市販後調査計画が提出されれば、本薬は承認可能と判断する。ただし、肝機能障害、ヘモグロビン減少、ワルファリンとの相互作用など本薬投与における問題点が医療現場に適切に情報伝達され、実効性のある市販後の安全対策がとられるとともに、投与全例を対象とした市販後調査の実施による安全性・有効性の確認が必須であると考える。