

本剤投与時の1及び7日目における本薬の $C_{max}$ は $170.4 \pm 63.1$  pg/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $214.7 \pm 89.1$  pg/mL、 $AUC_{0-12hr}$ は $810 \pm 295$  及び $1,225 \pm 344$  pg $\cdot$ hr/mLであり、本薬速放錠投与時では、 $C_{max}$ は $228.4 \pm 94.6$  及び $242.2 \pm 81.4$  pg/mL、 $AUC_{0-6hr}$ は $462 \pm 144$  及び $550 \pm 148$  pg $\cdot$ hr/mLであった。また、本剤投与時の1及び7日目におけるBPS-314dの $C_{max}$ は $46.7 \pm 17.7$  及び $45.3 \pm 18.0$  pg/mL、 $AUC_{0-12hr}$ は $190 \pm 84$  及び $221 \pm 51$  pg $\cdot$ hr/mLであり、本薬速放錠投与時では、 $C_{max}$ は $67.6 \pm 32.8$  及び $66.7 \pm 24.8$  pg/mL、 $AUC_{0-6hr}$ は $105 \pm 38$  及び $115 \pm 35$  pg $\cdot$ hr/mLであった。

本薬速放錠に対する本剤の相対的BAは、最終採血時点までの血漿中本薬濃度から算出した場合、投与1及び7日目でそれぞれ59及び76%、血漿中BPS-314d濃度から算出した場合、それぞれ68及び69%であった。本剤投与開始後の血漿中BPS-314d濃度は投与2日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。本剤投与7日目の $C_{max}$ 及び最低血漿中濃度(以下、 $C_{min}$ )は、本剤120 $\mu$ gを食後に単回投与した第I相単回投与試験(試験100P1S02試験)の結果から求めたシミュレーションの予測範囲内にあり、反復投与により本剤の体内動態は変動しないことが示唆された。

## 2) 1日3回反復投与試験(100P1S07試験、添付資料5.3.3.1-7)

健康成人男性12例に、本剤120 $\mu$ gを1日3回、食後30分に5日間反復経口投与した。1及び5日目における本薬の $C_{max}$ はそれぞれ $149.2 \pm 79.9$  pg/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $193.4 \pm 66.8$  pg/mL、 $AUC_{0-6hr}$ は $576 \pm 309$  及び $809 \pm 210$  pg $\cdot$ hr/mLであり、BPS-314dの $C_{max}$ は $46.8 \pm 20.9$  及び $49.7 \pm 14.5$  pg/mL、 $AUC_{0-6hr}$ は $164 \pm 67$  及び $182 \pm 48$  pg $\cdot$ hr/mLであった。血漿中BPS-314d濃度は投与2日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。また、本剤投与5日目最終投与後の $C_{max}$ 及び $C_{min}$ は、本剤120 $\mu$ gを食後に単回投与した第I相単回投与試験(試験100P1S02試験)の結果から求めたシミュレーションの予測範囲内にあり、反復投与により本剤の体内動態は変動しないことが示唆された。

## (5) 薬物動態/薬力学

### 1) 血小板凝集抑制作用に関する単回投与試験(100P1S05試験、添付資料5.3.3.1-5)

健康成人男性32例(各群8例)に、プラセボ、本剤60、90及び120 $\mu$ gを食後30分に単回経口投与した。BPS-314dの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24hr}$ は、本剤の投与量にほぼ比例して増加したが、最高濃度到達時間(以下、 $t_{max}$ )は本剤の投与量によらず2.8~3.3時間とほぼ一定であった。

また、プラセボ、本剤60、90及び120 $\mu$ g投与後0~12時間の血小板一次凝集抑制率-時間曲線下面積は $58 \pm 90$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 $188 \pm 188$ 、 $191 \pm 116$ 及び $321 \pm 246$ 、0~24時間では $-149 \pm 269$ 、 $164 \pm 340$ 、 $175 \pm 222$ 及び $304 \pm 478$ であり、本剤120 $\mu$ g群とプラセボ群との間に有意差が認められた。一方、血小板二次凝集抑制率-時間曲線下面積(0~12時間)は、薬剤投与群とプラセボ群との間で有意差が認められなかったが、本剤120 $\mu$ g群の平均値がいずれの投与群よりも高値であった。したがって、本剤120 $\mu$ gの食後投与によって、抗血小板作用が認められることが明らかになった。しかしながら、血小板凝集抑制作用及び薬物動態パラメータとの関係をXYプロットにより検討した結果、血小板凝集抑制率と血漿中本薬濃度及び血漿中BPS-314d濃度、血小板凝集抑制率の最大値と $C_{max}$ 並びに血小板凝集抑制率-時間

曲線下面積とAUCの間に明確な相関は見出せなかった。

## 2) 血小板凝集抑制作用に関するプラセボとの比較単回投与試験 (100P1S06 試験、添付資料 5.3.3.1-6)

健康成人男性 16 例を 2 組に分け (各組 8 例)、それぞれ (各群 4 例) に、本剤 120 $\mu$ g 及びプラセボを食後 30 分に、クロスオーバー法 (休薬期間 20 日間) にて単回経口投与した。本剤による血小板凝集抑制は、二次凝集及び一次凝集ともに投与後 12 時間まで認められたが、24 時間後では認められなかった。本剤投与 9 及び 12 時間後の二次凝集抑制率及び一次凝集抑制率、並びに投与後 0~12 時間の二次凝集抑制率及び一次凝集抑制率-時間曲線下面積は、いずれもプラセボ投与時より有意に高かった。また、本剤 120 $\mu$ g 投与 12 時間後の血漿中 BPS-314d 濃度の平均値は 7.7 $\pm$ 3.2pg/mL であった。血小板凝集抑制作用と薬物動態パラメータとの関係について、血漿中本薬濃度及び血漿中 BPS-314d 濃度と血小板凝集抑制率、血小板凝集抑制率の最大値と  $C_{max}$ 、並びに血小板凝集抑制率-時間曲線下面積と AUC を XY プロットにより検討した結果、明確な相関は見出せなかった。

### <審査の概要>

本剤の申請効能・効果は本薬速放錠の効能・効果と一部重複するため、本薬速放錠が投与されている患者において、本剤への切り替え投与も予想されうることから、機構は、徐放化による薬物動態特性の変化及び用法・用量の変更による本薬の有効性及び安全性への影響、並びにそれらに伴う新たな注意喚起の必要性を中心に検討を行った。

#### (1) 徐放性製剤とすることの利点について

##### 1) 製剤設計について

徐放性製剤の製剤設計時に調査、検討すべき事項、最終製剤について検討すべき事項、及び投与法の設定について、「徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計及び評価に関するガイドラインについて (昭和 63 年 3 月 11 日薬審 1 第 5 号、以下、徐放性製剤のガイドライン)」を踏まえた申請者の検討内容を確認した。

申請者は、製剤設計時に調査、検討すべき事項のうち、「対象薬物固有の性質」について、以下のように説明した。本薬の消失半減期、初回通過効果及び吸収部位に関しては、徐放化が好ましくない薬物にはあたらないと考える。また、徐放化に伴う副作用発現の可能性に関して、「薬物の血中あるいは作用部位と臨床効果との関連性について」は後述 (「4. (i) <審査の概要> (2) 2) 血漿中濃度と本薬の有効性及び安全性の関係について」参照) するが、本薬による酵素誘導及び酵素阻害は *in vitro* 試験にて観察されておらず、また、蛋白結合を介した薬物相互作用の可能性については、健康成人に本薬速放錠と fludione (ビタミン K アンタゴニスト、蛋白結合率 99%) を併用投与した時、fludione の血漿中濃度は上昇せず、本薬の抗血小板作用の増強も観察されないこと (Fundam Clin Pharmacol 14: 231-236, 2000)、本薬速放錠の市販後及び本剤を用いた 100PHS01 試験において、蛋白結合率の高い薬剤 (ワーファリン、フロセミド及びニフェジピン) との併用の有無で副作用発現頻度に大きな違いが認められなかったことから、薬物相互作用が生じる可能性は高くないと考える。本薬の生物薬剤学的特性については、ラットにおいて十二指腸及び空腸で良好な吸収性を示したこと

(「本薬速放錠初回承認時資料概要へ項」参照)、ヒトへの本薬速放錠投与時の成績から、本剤投与時に吸収の飽和、吸収過程における非線形性、及び薬物代謝の飽和等による消失過程に非線形性が生じる可能性並びに pH に起因する分解の可能性は低いと考える。

機構は、以上の点について以下のように考える。本薬の消失半減期、初回通過効果及び吸収部位並びに薬物代謝酵素の誘導又は阻害の観点からは、本薬は徐放化が好ましくない薬物にはあたらないという申請者の説明は理解できる。一方、蛋白結合性の観点からは、「薬物相互作用の検討方法について (医薬発第 813 号)」において、血漿蛋白結合率が約 90%以上で、治療域が狭く、かつ分布容積が小さい被験薬又は主に腎排泄され、腎クリアランスが大きい被験薬については、血漿蛋白と強く結合する薬物との併用により重要な結果をもたらす可能性がある旨記載されていることを踏まえると、本薬の蛋白結合率は 90%であり、ヒトでの本薬の分布容積は不明であることから、これに関連した他の薬物との相互作用についての予測は困難である。しかしながら、本薬の市販後の情報も併せ、現時点までに蛋白結合を介した薬物相互作用が示唆されていないとの申請者の説明から、この点に大きな問題が生じる可能性は低いと判断した。また、本薬の生物薬学的特性に関する申請者の説明については、特段の問題はないと考える。ただし、薬物の血漿中濃度と臨床効果との関連性については後述するような点 (4. (i) <審査の概要> (2) 2\*) 血漿中濃度と本剤の有効性及び安全性の関係について) 参照) に留意が必要である。

申請者は、「最終製剤について検討すべき事項」のうち、本剤及び本薬速放錠の薬物速度論的特性の比較について、以下のように説明した。本剤は、本薬速放錠に比べ 1 日当たりの投与量を 2 倍にしても、BPS-314d の平均  $C_{max}$  は約 2/3 に抑えられており、平均 AUC は約 1.3 倍であった。さらに、平均  $C_{min}$  については、本薬速放錠では定量限界未満であるのに対して、本剤では約 7pg/mL となっており、本薬の *in vitro* 及び *ex vivo* 試験から推定される最小有効濃度 5~10pg/mL 付近を維持できていることから、目標とした治療域内に制御できていると判断した。本剤最高用量である 180 $\mu$ g の食後反復投与試験は実施していないが、100P1S02 試験及び 100P1S05 試験で本剤 60~180 $\mu$ g において投与量と  $C_{max}$  の間に線形性が認められることから、100P1S02 試験の 180 $\mu$ g 食後単回投与時の血漿中濃度から、反復投与時のシミュレーションを行った結果、BPS-314d の  $C_{max}$  は目標治療域内であることが推定できた。

また、本剤のかみ砕き等による薬物の過量放出を避けるため、添付文書 (案) の「適用上の注意」で注意喚起を行っている。PAH 患者においては薬物療法に対する忍容性が患者毎に異なるため、「用法・用量に関連する使用上の注意」においてその旨を注意喚起している。併用薬剤への対処法については、本薬と CYP で代謝される薬物との併用による薬物動態学的相互作用の可能性は低いと推察されるが、本薬は抗血小板作用、血管拡張作用等を有していることから、抗凝血剤、抗血小板剤及び血栓溶解剤の併用が出血傾向を助長する可能性は否定できないため、それらの薬剤との併用は「併用注意」として注意喚起した。また、他の PGI<sub>2</sub> 製剤、エンドセリン受容体拮抗剤は、PAH に関する効能・効果を有し、エンドセリン受容体拮抗剤は製造販売後に併用されることも予想されるが、本剤とこれらの製剤との併用により相互に作用を増強することが考えられることから、PGI<sub>2</sub> 製剤及びエンドセリン受容体拮抗剤について併用を注意する薬剤に設定した。

機構は、以下のように考える。徐放性製剤のガイドラインでは、徐放性製剤の臨床上の有有用性については、速放性製剤を対照として明らかにすることが必要であるとされているもの

の、本剤の適応疾患は希少疾病に該当し、本剤と本薬速放錠の厳密な比較を目的とした患者対象の臨床試験の実施が困難であったことは理解できる。しかし、同ガイドラインでは、臨床試験において、最低有効濃度、最適治療濃度等を明らかにすること及び中毒濃度、副作用濃度等を調査することが望ましいとされているにもかかわらず、第II相試験（100PHS01試験）では患者における本薬又はBPS-314dの血漿中濃度が測定されておらず、本薬速放錠から本剤への切り替え時に必要と考えられる情報提供等の根拠とすべきデータが不足している点については、添付文書における具体的な注意喚起や製造販売後に収集すべき情報を検討する際に留意すべきである。なお、本剤の徐放性製剤としての利点については、後段にて引き続き記載する。

## 2) 本剤により本薬を高用量投与できることの利点について

機構は、本薬速放錠と比較して、本剤の方が高用量投与できることが患者の利益になるとの申請者の見解に対し、健康成人男性では、本薬速放錠1日120 $\mu$ g投与時の $C_{max}$ 及びAUCが本剤1日240 $\mu$ g投与時より高かったこと及びPAH患者において本剤と本薬速放錠投与時の薬物動態を比較した臨床試験成績はないことを踏まえて、本剤投与により、本薬速放錠投与時に比べて本薬を高用量投与できるようになることの利点について、薬物動態の観点から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。本剤を空腹時に単回投与した第I相単回投与試験（100P1S01試験）において、本薬速放錠120 $\mu$ g/日投与時の $C_{max}$ 及びAUCが本剤240 $\mu$ g/日投与時より高かったが、本薬速放錠の承認用法・用法は食後投与であること、及び本剤の単回投与時における食事の影響を検討した結果、空腹時と食後では薬物動態パラメータに差が認められたことから、第I相反復投与試験（100P1S03試験）では食後反復投与時の薬物動態を比較した。血漿中濃度が定常状態にあると考えられる投与7日目の薬物動態を比較した結果、本剤の用量（1回120 $\mu$ g、240 $\mu$ g/日）が本薬速放錠（1回40 $\mu$ g、120 $\mu$ g/日）の1回用量の3倍、1日用量では2倍であるのに対して、BPS-314dの平均 $C_{max}$ は本薬速放錠の約2/3倍、平均AUCは本薬速放錠の約1.3倍であり、1日投与量を同一とした場合、本薬速放錠に対する相対的BAが低下（食後投与時68%）すると考えられた。また、BPS-314dの平均 $C_{min}$ は、本薬速放錠では定量限界未満であったのに対し、本剤では約7pg/mLであり、*in vitro*及び*ex vivo*試験から推定した最小有効濃度5~10pg/mLを維持していた。一方、治療域上限は本薬の特性上 $C_{max}$ に依存した副作用発現により100pg/mLと設定した（「4. (i) <審査の概要> (2\*) 2) 血漿中濃度と本剤の有効性及び安全性の関係について」参照）。PAHの治療効果に結びつく本剤の主な薬理作用は、血漿中BPS-314d濃度に依存することから（3. (i) <審査の概要>参照）、PAHに対する本薬の有効性の向上させるためには、本治療域範囲内でできるだけ高い血中濃度を24時間にわたって維持することが重要である。本薬速放錠の場合、吸収及び消失速度が極めて速いため、60 $\mu$ g投与で本治療域を6時間以上維持することは困難であり、1日3回投与（1日最高用量の180 $\mu$ g投与）としても18時間未満の維持しかできず、100 $\mu$ g/回以上を投与した場合には、忍容できない副作用の発現が懸念される。一方、本剤では1日2回投与によって、治療域内血漿中BPS-314d濃度を24時間維持することが可能であると推定されたことから、有効性及びコンプライアンスの両面において医療上の有用性は大きいものと判断している。

\*新薬承認情報公表時誤記修正

機構は、以下のように考える。血漿中濃度の持続化には、本薬速放錠では高用量投与が必要であったが、副作用のため困難であったのに対して、本剤では本薬速放錠に対する相対的 BA は低下するものの、忍容できない副作用を回避しつつ有効血漿中濃度を服用期間中維持し、投与回数の低減が達成できるという点で、徐放化による一定の臨床的意義はある。

以上を踏まえ、機構は、本剤の相対的 BA の算出法についても確認し、申請者の回答を了承した。しかしながら、本剤投与後の薬物動態が患者を対象として検討されていないこと等から、申請者の主張には一定の限界があるものとする（「4. (i) <審査の概要> (2) 1) 血漿中濃度と本剤の血小板凝集抑制率との関係について、2) 血漿中濃度と本剤の有効性及び安全性の関係について」参照）。

## (2) 薬物動態/薬力学の関係について

### 1) 血漿中濃度と本剤の血小板凝集抑制率との関係について

機構は、薬理の項等における血漿中濃度と血小板凝集抑制作用の関係についての回答と、第 I 相単回投与試験（100P1S05 試験及び 100P1S06 試験）における血小板凝集抑制作用と薬物動態との間に明確な相関は見出せなかった旨の考察には\* 齟齬があることから、再度、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。血小板凝集抑制作用に関する第 I 相単回投与試験（100P1S05 試験）において、サンプリング時点毎の血小板凝集抑制率（一次凝集及び二次凝集）と血漿中 BPS-314d 濃度の関係、及び全時点の血小板凝集抑制率（一次凝集及び二次凝集）と血漿中 BPS-314d 濃度の関係を、XY プロットにより検討した結果、明らかな相関はなかったが、第 I 相単回投与試験（100P1S05 試験）における本剤投与 12 時間後までの血漿中 BPS-314d 濃度と血小板凝集抑制率のピアソンの相関係数は、一次凝集で  $r=0.44$ 、二次凝集で  $r=0.40$  であった。また、クロスオーバー法で実施した血小板凝集抑制作用をプラセボと比較した第 I 相単回投与試験（100P1S06 試験）では、血漿中 BPS-314d 濃度と血小板凝集抑制率の相関係数は、一次凝集で  $r=0.60$ 、二次凝集で  $r=0.47$  であり、血小板凝集抑制作用が 12 時間持続したことを血漿中 BPS-314d 濃度と関連づけて考察することは妥当と考える。

機構は、第 I 相単回投与試験（100P1S05 試験）における、用量、血漿中 BPS-314d 濃度及び血小板凝集抑制率-時間曲線下面積の相互の関連について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。各用量群の平均血漿中 BPS-314d 濃度-時間曲線下面積は、用量にほぼ比例して増加していた。血小板凝集抑制率-時間曲線下面積は、一次凝集ではプラセボ、60、90 及び 120 $\mu$ g 投与群の順に増加したが、60 及び 90 $\mu$ g 投与群ではほとんど差が認められなかった。二次凝集では、120 $\mu$ g 投与群で最も高い値を示したものの、プラセボ群も含めてバラツキが大きく、明確な用量反応性が認められなかった。血小板凝集能抑制率-時間曲線下面積と血漿中 BPS-314d 濃度-時間曲線下面積の相関係数は、一次凝集で  $r=0.33$ 、二次凝集で  $r=0.43$  であった。

機構は、以下のように判断した。各患者の血小板凝集能のベースライン値により血小板凝集抑制率が持つ意味が異なることも考えられ、更に、「血小板凝集能抑制率-時間曲線下面積」と「血漿中 BPS-314d 濃度-時間曲線下面積」の関係は必ずしも明確ではない。しかしながら、血小板凝集抑制率の平均値の時間的推移が平均血漿中 BPS-314d 濃度の時間的推移に連動していること（CTD2.7.2.2.2 図 2.7.2-7~12）から、血漿中濃度に依存した本剤の薬理

作用についてある程度推定可能である。本剤投与後の薬物動態は患者を対象として検討されておらず、また、1回180 $\mu$ g反復投与時の検討もされておらず、あくまでも健康成人に対する1回120 $\mu$ gまでの用量による検討からの推測であるという限界があるものの、血漿中本薬濃度と薬理作用の関係から、本剤投与により血小板凝集抑制作用が12時間持続するとする申請者の見解は、了承できると機構は判断した。

## 2) 血漿中濃度と本剤の有効性及び安全性の関係について

申請者は、以下のように説明した。血漿中BPS-314*d*濃度と本剤の有効性の関係については、本剤120 $\mu$ g投与によって、肺高血圧症の発症及び増悪に深く関わる血小板凝集抑制作用を指標とした場合の最小有効濃度5~10pg/mL (BPS-314*d*換算)以上の血漿中BPS-314*d*濃度、及び血小板凝集抑制作用が少なくとも12時間持続することが確認されており(100P1S06試験)、本剤1日2回投与により本治療域範囲以内でできるだけ高い血中濃度を持続させることが有効性の向上に重要であると考ええる。

一方、血漿中濃度と本剤の安全性の関係については、本薬の1回最大用量が主に血管拡張作用に基づく $C_{max}$ に依存的な副作用発現によって規定され、PPHに対する本薬速放錠による治療では、1回60 $\mu$ gが最大用量として使用されている。健康成人に本薬速放錠60 $\mu$ gを食後投与した時の平均 $C_{max}$ は約100pg/mL (BPS-314*d*換算：100P1S03試験より算出)と推定された。また、本薬速放錠100 $\mu$ gを健康成人に食後投与した際には、主に血管拡張に基づく中等度の副作用がみられ(臨床薬理 20: 515-527, 1989)、このときのBPS-314*d*の $C_{max}$ は130pg/mL (BPS-314*d*換算：本薬速放錠初回承認時資料概要へ. II.1より算出)と推定されることから、血漿中BPS-314*d*濃度の上限を100pg/mLとすることで $C_{max}$ 由来の副作用についての安全性の確保が可能であると判断した。本剤の1日最大用量(360 $\mu$ g)投与時のAUCを、健康成人を対象とした100P1S02試験成績に基づいて算出すると、本薬速放錠の1日最大用量(180 $\mu$ g)投与時の約1.3倍になると推定され、AUCの上昇に伴う副作用発現の可能性は否定できないが、本剤の $C_{max}$ 又はAUCのどちらに依存するか不明な副作用のうち、原疾患(PAH)の悪化と心窩部不快感以外は軽度又は中等度であり、重篤なものはなかったことから(100PHS01試験)、 $C_{max}$ に依存しない副作用についても、本投与量の範囲内では、忍容可能であると考ええる。

以上のことから、本剤において安全性を確保しつつ有効性を向上させるためには、血漿中BPS-314*d*濃度として5~100pg/mLの範囲内で、できるだけ高い血漿中濃度を24時間にわたって維持させることが重要である。

機構は、以下のように考える。申請者の考察は、様々な試験成績からの推察に基づく検討ではあるが、本剤の投与により有効血中濃度を維持できる時間が延長し、本薬の効果を裏付ける薬理作用の一つと考えられる血小板凝集抑制作用が本薬速放錠より長く持続することが示唆されることから、本剤の臨床的有用性に一定の意義は認められる。また、安全性については、本薬速放錠の承認取得時の臨床試験において、 $C_{max}$ に依存した副作用の発現が示唆されていることから、 $C_{max}$ を低く抑えた本剤の有用性はある程度期待できる。しかしながら、申請者が本剤の血漿中濃度と有効性との関係の説明で用いた血漿中濃度の数値は、健康成人の薬物動態パラメータから算出したもので、患者における本剤投与時の血漿中濃度推移は不明であり、本剤での血漿中濃度と有効性及び安全性の関係は検討されていない。更に、本薬

速放錠から切り替える際の本剤の用量及び有効性、並びに  $C_{min}$  を高く維持した場合の長期安全性については、判断の根拠となるデータが収集されていないことを踏まえ、注意深く判断する必要があると考える（「4. (ii) <審査の概要> (5) 1) 速放錠との安全性の異同について」参照）。

### (3) 用法・用量について

#### 1) 用法の設定について

機構は、PAH 患者に対する本剤の用法を本剤の血小板凝集抑制作用に基づいて設定することの妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。PAH の治療効果に関連する本剤の主な薬理作用は、血小板凝集抑制作用、肺血管拡張作用及び肺血管平滑筋細胞の増殖抑制作用であると考えられる。血小板凝集抑制作用と肺高血圧症の治療効果の関係並びに血小板凝集抑制作用、肺血管拡張作用及び肺血管平滑筋細胞の増殖抑制作用の持続性については薬理の項で回答した通りであり、本薬の血小板凝集抑制作用及び肺血管拡張作用と BPS-314d 濃度との関係は、*in vitro* と *in vivo* あるいは *ex vivo* で、ほぼ同様であると考えられた。一方、肺血管拡張作用の持続は右心カテーテル検査で評価することが可能であるものの、長時間のカテーテル留置は被験者の安全性や倫理上の問題から実施困難である。また、肺血管平滑筋細胞の増殖抑制についても臨床的に評価することが困難である。したがって、本薬の薬理作用のうち、臨床上評価が可能な血小板凝集抑制によって用法を設定することが妥当と判断した。

機構は、第 I 相反復投与試験 (100P1S07 試験) において、1 日 3 回投与も検討されたが、最終的に第 II 相試験 (100PHS01 試験) の用法として 1 日 2 回投与を選択した理由について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。投与回数に影響する主な血中濃度パラメータは  $C_{max}$  及び  $C_{min}$  である。1 日 2 回投与時 (1 回 180 $\mu$ g、360 $\mu$ g/日) 及び 3 回投与時 (1 回 120 $\mu$ g、360 $\mu$ g/日) の  $C_{max}$  は、BPS-314d として平均約 70pg/mL (健康成人に本剤 120 $\mu$ g を投与した時の血漿中濃度データを基に推定; 推定方法は 3. (i) <審査の概要>参照)、及び平均約 50pg/mL (第 I 相反復投与試験 (100P1S07 試験)) であり、ともに忍容可能な範囲内 (100pg/mL 以下) であった。一方、1 日 2 回投与時及び 3 回投与時の  $C_{min}$  は、BPS-314d として平均約 11pg/mL (第 I 相反復投与試験 (100P1S03 試験) の 120 $\mu$ g 投与時のデータを基に推定) 及び平均約 9pg/mL (第 I 相反復投与試験 (100P1S07 試験)) であり、ともに最小有効濃度を維持していた。

以上、最大 1 日用量 360 $\mu$ g の条件下では 1 日 2 回投与と 3 回投与はいずれも  $C_{max}$  は忍容可能な 100pg/mL 以下であり、また  $C_{min}$  は最小有効濃度である 5pg/mL 以上であったことより、1 日 2 回又は 3 回でも有効性は得られると推定されるが、コンプライアンスの面で優れている 1 日 2 回投与が妥当であると判断し、第 II 相試験 (100PHS01 試験) における用法とした。

機構は、本剤の適応疾患が希少疾病に該当し、患者における詳細な用法の検討が困難であったことを考慮すれば、薬物動態及び薬力学の観点からの説明を基に申請者が 1 日 2 回投与としたことは理解できる。PAH 患者を対象とした臨床試験において、1 日 2 回投与により一定の効果が認められたことも踏まえれば、本剤の用法を 1 日 2 回投与とすることは妥当と判断した。

## 2) 本薬速放錠と本剤の切り替えについて

機構は、本薬速放錠と本剤を相互に切り替える場合の適切な用量選択法について、患者における本剤の薬物動態試験成績が無いことを踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH 患者における本薬速放錠及び本剤の薬物動態試験は実施していないが、PAH 患者における薬物動態は、健康成人男性と同様であると推察されることから、健康成人での薬物動態の結果より、本剤の用量を設定することは可能であると考える。本薬速放錠から本剤へ切り替えに際しては、本剤の副作用発現に影響する BPS-314d の  $C_{max}$  を考慮し、本剤投与開始時の  $C_{max}$  が本薬速放錠による前治療時の  $C_{max}$  を超えない用量から開始することが適切と考える。第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）における開始用量である本剤 60 $\mu$ g を投与した時の BPS-314d の  $C_{max}$ （23pg/mL：第Ⅰ相反復投与試験（100PIS03 試験成績）の本剤 120 $\mu$ g 投与 7 日目の  $C_{max}$  を基に推定）は、本薬速放錠の 1 回 20 $\mu$ g 投与時の BPS-314d の  $C_{max}$ （33pg/mL：第Ⅰ相反復投与試験（100PIS03 試験）の本薬速放錠 40 $\mu$ g 投与 7 日目の  $C_{max}$  を基に推定）より低値であったことから、本剤 1 回 60 $\mu$ g から投与開始する場合には、前治療時の本薬速放錠の投与量によらず、前治療時の  $C_{max}$  より低値となり、安全性を確保した上で本剤への切り替えが可能と考える。実際、第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）において本薬速放錠による前治療を受けていた 36 例では、報告された重篤な有害事象全 5 例（5 件）、高度な有害事象 2 例（3 件）中 2 例（2 件）が原疾患の悪化であり、本剤投与が中止された 4 例の中止理由はすべて原疾患の悪化によるものであった。また、本剤の休薬、減量又は増量非実施に至った重篤でない有害事象が 13 例（31 件）報告されたが、いずれも休薬、減量により投与継続が可能であった。一方、本剤を本薬速放錠へ切り替えることは基本的に無いと考える。

機構は、以下のように考える。既に本薬速放錠の適応として承認されている PPH 患者において、本薬速放錠が投与されていた場合、本剤への切り替えが想定されるが、本剤と本薬速放錠では用法・用量が異なることから、血漿中濃度等切り替えの際の目安について臨床試験成績を踏まえた具体的な情報提供を行うためには、少なくとも PPH 患者において切り替え時の薬物動態を確認しておく必要があった。また、本剤から本薬速放錠への切り替えは無いとの申請者の見解が示されているが、小児等に適用される場合に主治医の裁量で用量調節が行われる可能性を考慮すると、本剤を粉砕又は分割投与することは適切ではないことから、本薬速放錠が使用される状況も考えられる。更に、PPH は希少疾病に該当し、臨床試験に十分な症例数を集積するのは困難と考えられ、用法・用量の妥当性の判断、本薬速放錠との有効性及び安全性を比較する上でも、患者における薬物動態情報は有用であったと考えられる。本剤の薬物動態を検討した第Ⅰ相試験の対象は、すべて健康成人男性であり、本剤の適応患者との背景の違い（女性が多いこと、体格の違いが想定されること等）及び病態が薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できない。

以上を踏まえ、機構は、本薬速報錠と本剤の切り替えに関する申請者の説明には、一定の合理性が認められるものの、上述のような限界もあり、製造販売後に PPH 患者における本剤及び本薬速放錠の薬物動態を比較する必要があると考える。本剤と本薬速放錠との相互の切り替えに関する情報提供の必要性及び薬物動態評価も含めた製造販売後の検討内容については、専門協議の議論も踏まえ、検討したい。（「4. (ii) <審査の概略> (1) 本剤の臨床



的位置付け、(8) 製造販売後調査について」参照)。

#### (4) 食事の影響

機構は、本剤の薬物動態が食事により影響を受ける理由について本薬速放錠におけるデータも含めて説明した上で、食事の影響に関する添付文書上での注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬速放錠における食事の影響試験を実施していないため、第 I 相単回投与試験 (100P1S01 試験) における本薬速放錠の空腹時投与後の血漿中濃度と、第 I 相反復投与試験 (100P1S03 試験) における食後 30 分投与後の血漿中濃度を比較して以下のように説明した。本薬速放錠において、空腹時に比べ食後投与時の BPS-314d の平均  $C_{max}$  が約 1/3 に低下し、平均  $t_{max}$  は 2.5 倍延長することが示された。また、平均 AUC は、食事により約 2/3 に低下した。これらの原因は明らかではないが、一部食事内容物への吸着等が関与している可能性が考えられた。一方、本剤においては、食後投与により本薬速放錠と同様に薬物の吸収部位への到達時間は遅延するが、吸収速度は本薬速放錠とは逆にやや増大した。本剤の薬物溶出機構は、膨潤したハイドロゲルマトリックス中の薬物拡散とマトリックスの経時的浸食溶解 (エロージョン) による薬物溶出であるため、機械的攪拌強度の増大によりゲルの浸食溶解が亢進し、一方、胆汁酸及び消化液 pH の影響は受けにくい溶出特性を有している。このような溶出特性から、本剤の食事による吸収速度の増加は、食事成分の共存、消化管運動性の亢進、製剤消化管移動性の変化による、薬物の溶出・吸収環境の変化を反映しているものと推察される。しかしながら、本剤では、本薬速放錠で見られたような食事による AUC の低下は認められず、吸収量への顕著な影響は認められなかった。この原因は明確でないが、本剤中の有効成分である BPS-314d がハイドロゲル中に一定時間保持されるため、食事後の消化管内における食物との直接的接触が回避され、顕著な吸収量の低下が見られなかったことも一因と考えられる。安全性上の観点から、第 I 相単回投与試験 (食事の影響、100P1S02 試験)、第 II 相試験 (100PHS01 試験) 及び長期投与試験 (100PHS02 試験) における、本剤 1 回最大用量 180 $\mu$ g の食後投与実績から、本剤の用法・用量における忍容性は確保されていると考える。また、有効性の観点からも食事の有無が有効血漿中濃度の持続時間に大きく影響するとは考え難く、有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、食事の影響に関する添付文書上の注意喚起は、現時点では考えていない。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態は食事の影響を受けるものの、本薬速放錠及び本剤の用法・用量は食後投与とされており、食後投与で実施された、PH 患者を対象とした本剤の臨床試験 (第 II 相試験 (100PHS01 試験) 及び長期投与試験 (100PHS02 試験)) においても特段の問題がみられなかった。これらのことから、本剤の用法を食後投与と規定することにより、食事の影響は臨床上の大きな問題とはならないと判断した。

#### (ii) 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>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内第 I 相試験 7 試験及び国内第 II 相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として国内第 II 相試験を終了した被験者を対象とした本剤の継続提供及び長期投与試験の成績が提出された。(薬物動態については「4. (i) 臨

(1) 国内第 I 相試験

1) 製剤スクリーニング単回投与試験 (S100STP01 試験、添付資料 5.3.3.1-1<19■■年■■月>)

健康成人男性 16 例を対象に、徐放性製剤の候補製剤 STP-1 及び STP-2 について、薬物動態学的検討及び安全性の検討を目的として、非盲検比較試験が国内 1 施設にて実施された。総登録症例数は 16 例 (STP-1 群 8 例、STP-2 群 8 例) であり、STP-1 及び STP-2 のいずれか 2 錠 (本薬 120µg) が空腹時に単回経口投与され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、STP-1 群では 3/8 例 (37.5%) に 3 件、STP-2 群では 5/8 例 (62.5%) に 5 件認められ、その内訳は、STP-1 群では「頭痛」2 件及び「熱感」1 件、STP-2 群では「頭痛」5 件であった。いずれの症状も軽度で、重篤ではなく処置を必要とせず回復した。

臨床検査値異常変動は STP-1 群で凝固時間延長が 2 件 (①投与前: 168 秒→投与 48 時間後: 204 秒→追跡: 100 秒、②投与前: 149 秒→投与 48 時間後: 204 秒→追跡: 92 秒)、STP-2 群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加 1 件 (投与前: 31 IU/L→投与 48 時間後: 54 IU/L→追跡: 38IU/L) が認められた。3 件とも軽度で特に処置を必要とせず回復した。理学的検査に関する有害事象は認められなかった。

2) 単回投与試験 (100P1S01 試験、添付資料 5.3.3.1-2<19■■年■■~■■月>)

健康成人男性 12 例を対象に、本剤と本薬速放錠についての薬物動態上の特性及び安全性の検討を目的として、クロスオーバー試験 (休薬期間 11 日間) が国内 1 施設にて実施された。総登録症例数は 12 例 (各群 6 例) であり、本剤 60µg、本薬速放錠 20µg のいずれか 2 錠が空腹時に単回経口投与とされ、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は本剤投与後では 2/12 例 (16.7%) に 2 件発現し、「頭痛」1 件、「好酸球百分率増加」1 件であった。本薬速放錠投与後では 2/12 例 (16.7%) に 4 件発現し、「赤血球数減少」、「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」1 例 3 件、「好酸球百分率増加」1 例 1 件であった。本剤及び本薬速放錠投与後の「好酸球百分率増加」は同一被験者に発現した。これらの有害事象はいずれも軽度であった。理学的検査に関する有害事象は認められなかった。

3) 食事の影響に関する単回投与試験 (100P1S02 試験、添付資料 5.3.3.1-3<19■■年■■~■■月>)

健康成人男性 24 例を対象に、本剤単回投与時の食事の影響及び安全性の検討を目的として、無作為化クロスオーバー試験 (休薬期間 13 日間) が国内 1 施設にて実施された。総登録症例数は 24 例 (各群 6 例) であり、試験 1 では、12 例が A 及び B 群に各 6 例割り付けられ、本剤 60µg 錠 2 錠が、試験 2 では、別の被験者 12 例が C 及び D 群に割付けられ、本剤 90µg 錠 2 錠が食後又は空腹時にクロスオーバー法により単回経口投与され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、120µg 投与時に発現した有害事象は、食後投与では 12 例中「ほてり」、「発熱」、「血中フィブリノゲン上昇」が各 1 例 (8.3%) 1 件であり、いずれも軽度であり、