

無処置で回復した。また、空腹時投与では、有害事象は認められなかった。

180 μ g 投与時に発現した有害事象は、食後投与では 12 例中、「熱感」1 例 (8.3%) 1 件、「頭痛」2 例 (16.7%) 3 件、「悪心」1 例 (8.3%) 1 件、空腹時投与では「頭痛」1 例 (8.3%) 1 件、「傾眠」1 例 (8.3%) 1 件であった。いずれも軽度であり、無処置で回復した。

4) 1 日 2 回又は 1 日 3 回反復投与試験 (100P1S03 試験、添付資料 5.3.3.1-4<19■■年■■月～20■■年■■月>)

健康成人男性 12 例を対象に、本剤の食後反復投与時における薬物速度論的特性及び安全性を本薬速放錠と比較検討する目的で、非盲検クロスオーバー比較試験 (休薬期間 14 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、被験者は A 及び B 群に各 6 例割付けられ、各群に本剤 60 μ g 錠 1 回 2 錠、1 日 2 回又は本薬速放錠 20 μ g 錠 1 回 2 錠、1 日 3 回がクロスオーバー法により 7 日間経口投与され (7 日目の投与は朝食後 1 回のみ)、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「頭痛」が 2/12 例 (16.7%) 2 件、本薬速放錠投与後では「ALT 増加」が 2/12 例 (16.7%) 2 件に認められたが、いずれも軽度であり無処置で回復した。2 件の「頭痛」はいずれも初回投与後に発現しており、継続投与による増悪又は再発、新たな有害事象の発現はなかったとされた。

5) 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<20■■年■■月～■■月>)

健康成人男性 32 例を対象に、本剤又はプラセボを食後単回経口投与した時の血小板凝集抑制作用による推奨用量の検討並びに薬物動態及び安全性の検討を目的として、単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 32 例 (各群 2 例、各期 8 例) であり、本剤 60、90、120 μ g 及びプラセボ の 4 群が設定され、各群 2 名ずつ 8 名を 1 組として 4 組に被験者を無作為に割り付け、4 期に分けて食後単回経口投与され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は認められなかった。

6) 血小板凝集抑制作用に関するプラセボ対照比較試験 (100P1S06 試験、添付資料 5.3.3.1-6<20■■年■■月～■■月>)

健康成人男性 16 例を対象に、本剤 120 μ g 又はプラセボを食後単回経口投与した時の血小板凝集抑制作用の比較検討並びに薬物動態及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照単盲検クロスオーバー比較試験 (休薬期間 20 日間) が国内 1 施設にて実施された。総登録症例数は 16 例 (各群 8 例) であり、被験者 16 例が A 及び B 群各 8 例に分けられ、さらに各群 4 例ずつ 8 例を 1 組 (A 及び B 群各 4 例) として 2 組に割付けられた後、ステップ I では、本剤 120 μ g を各組 A 群、プラセボが各組 B 群に食後単回投与され、ステップ II では、プラセボを各組 A 群、本剤 120 μ g が各組 B 群に食後単回投与され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は認められなかった。

7) 1日3回反復投与試験 (100P1S07 試験、添付資料 5.3.3.1-7<20■■年■■月>)

健康成人男性 12 例を対象に、本剤 1 回 120 μ g 1 日 3 回反復経口投与した時の薬物速度論的特性及び安全性の検討を目的とした試験が国内 1 施設において実施された。総登録症例数は 12 例であり、本剤 1 回 120 μ g が 1 日 3 回、食後に 5 日間経口投与され (5 日目の投与は朝食後 1 回のみ)、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 8/12 例 (66.7%) に 16 件認められた。その内訳は、「頭痛」4 例 (33.3%) 9 件、「ほてり」及び「腹痛」各 2 例 (16.7%) 2 件、「熱感」、「咽喉頭疼痛」及び「単球百分率増加」各 1 例 (8.3%) 1 件であった。いずれも軽度であり、無処置で回復した。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (100PHS01 試験、添付資料 5.3.5.2-1<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人 PPH 及び CPH 患者を対象として、本剤 120、240 及び 360 μ g/日を 85 日間経口投与した時の有効性及び安全性の検討を目的として、任意漸増法による多施設共同非盲検試験が、国内 19 施設 (計 23 診療科) において実施された。選択基準は、「1) 右心カテーテルで測定した肺動脈平均圧が 25mmHg 以上の患者」、「2) 同意取得時の年齢が 17 歳以上の患者」の基準を満たし、なおかつ「3) 原発性肺高血圧症患者：厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班による原発性肺高血圧症の診断基準において新規申請時の診断基準に該当する患者」もしくは「4) 膠原病に伴う肺高血圧症患者：混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎の診断基準のいずれかに該当する肺高血圧症患者」に該当する患者とされた。

被験者は、治験薬投与開始日 (0 日目) の前日 (-1 日目) から投与 21 日目の朝食後まで、治験実施医療機関に入院し、本剤は、0 日目の夕食後から 7 日目の朝食後までは 1 日 120 μ g、7 日目の夕食後から 14 日目の朝食後までは 1 日 240 μ g、14 日目の夕食後から 21 日目の朝食後までは 1 日 360 μ g が 1 日 2 回朝夕食後に経口投与された (増量期)。被験者は、21 日目朝食後に退院することとし、21 日目の夕食以降は被験者在宅のまま最長 85 日目 (85 日目又は投与中止時の右心カテーテル検査の際には再度入院) まで維持用量として 1 日 360 μ g が投与された (維持期)。増量期に、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与を継続できないと判断した場合は、1 段階減量した用量が維持用量として 85 日目まで投与され、用量の増量期及び維持期に有害事象が認められる等、治験責任医師、治験分担医師により投与を継続できないと判断された場合は投与中止とされた。

目標登録症例数 50 例 (PPH 患者 25 例、CPH 患者 25 例) に対し、47 例 (PPH 患者 27 例、CPH 患者 20 例) が組み入れられ、治験薬投与前に左下肺野異常影を認めたために治験への参加を取りやめた CPH 患者の 1 例を除く 46 例 (PPH 患者 27 例、CPH 患者 19 例) が安全性解析対象とされた。さらに、不適格例 (PPH として登録されたが、治験終了後に肺毛細血管腫症と診断された) 1 例、本剤投与後の 6 分間歩行距離データがない PPH 患者の 1 例を除く 44 例 (PPH 患者 25 例、CPH 患者 19 例) が Full Analysis Set (以下、FAS) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である 6 分間歩行距離の 0 週に対する 12 週 (または中止時) の差を表に示す。

表：6分間歩行距離（m）の0週及び12週（又は中止時）の基本統計量（FAS）（資料概要一部改変）

解析対象	基本統計量	測定時期		0週に対する12週 または中止時の差
		0週	12週または中止時	
全症例 (n=44)	平均±標準偏差	402.1±124.6	435.6±121.0	33.4±66.0
	95%信頼区間	[364.2, 440.0]	[398.8, 472.4]	[13.4, 53.5]
PPH (n=25)	平均±標準偏差	428.2±119.3	442.6±123.4	14.4±49.8
	95%信頼区間	[378.9, 477.4]	[391.6, 493.5]	[-6.2, 35.0]
CPH (n=19)	平均±標準偏差	367.9±126.3	426.4±120.5	58.5±77.0
	95%信頼区間	[307.0, 428.8]	[368.3, 484.5]	[21.4, 95.6]

全症例、PPH及びCPH患者における6分間歩行距離の0週に対する12週（または中止時）の差の平均値はそれぞれ33.4、14.4及び58.5m、95%信頼区間は[13.4、53.5]、[-6.2、35.0]及び[21.4、95.6]mであった。全症例及びCPHでは、有意な6分間歩行距離の延長が認められた。

副次評価項目である6分間歩行距離の変化率について、全症例における投与12週後（または中止時）の変化率の平均値は13.5%で、95%信頼区間は[0.8、26.3]%であり、6分間歩行距離の増加が示された。対象疾患ごとの投与12週後（または中止時）の変化率の平均値はPPH患者で3.6%、CPH患者で26.6%、95%信頼区間はそれぞれ[-4.1、11.3]%, [-1.5、54.7]%であった。呼吸困難度（BORG指数）、下肢疲労度（BORG指数）、心拍数、血圧及び動脈血酸素飽和度の平均値に関しては、6分間歩行前後で本剤投与中、大きな変動はみられなかったとされた。

さらに、右心カテーテル検査における平均肺動脈圧及び肺血管抵抗係数の変化を下表に示す。

表：右心カテーテル検査における平均肺動脈圧（mmHg）及びその0週に対する差の基本統計量（FAS）（資料概要一部改変）

解析対象	基本統計量	測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時
全症例	例数	44	36	39	36	39
	平均±標準偏差	46.8±14.2	43.0±14.1	44.0±14.3	-3.3±5.4	-2.8±5.5
	95%信頼区間	[42.5, 51.1]	[38.2, 47.8]	[39.3, 48.6]	[-5.1, -1.5]	[-4.6, -1.0]
PPH	例数	25	22	24	22	24
	平均±標準偏差	52.6±14.4	48.7±13.3	49.5±13.5	-2.5±6.1	-2.2±6.0
	95%信頼区間	[46.6, 58.5]	[42.8, 54.6]	[43.8, 55.3]	[-5.2, 0.2]	[-4.7, 0.4]
CPH	例数	19	14	15	14	15
	平均±標準偏差	39.2±9.7	33.9±10.4	35.1±10.9	-4.6±4.0	-3.9±4.7
	95%信頼区間	[34.5, 43.9]	[27.9, 39.9]	[29.0, 41.1]	[-6.9, -2.2]	[-6.5, -1.2]

表：右心カテーテル検査における肺血管抵抗係数（mmHg/L・min・m²）及びその0週に対する差の基本統計量（FAS）（申請者回答一部改変）

解析対象	基本統計量	測定時期			0週に対する差	
		投与開始前	投与終了後	投与終了後 又は中止時	投与終了後	投与終了後 又は中止時
全症例	例数	41	34	37	33	36
	平均±標準偏差	15.0±7.6	12.4±6.5	13.3±7.6	-1.4±3.6	-1.2±3.9
	95%信頼区間	[12.6, 17.4]	[10.1, 14.6]	[10.8, 15.8]	[-2.6, -0.1]	[-2.5, 0.1]

PPH	例数 平均±標準偏差 95%信頼区間	23 17.7±7.6 [14.4, 20.9]	20 15.0±6.6 [11.9, 18.1]	22 16.0±7.9 [12.5, 19.5]	20 -1.0±3.0 [-2.4, 0.4]	22 -1.2±3.1 [-2.5, 0.2]
CPH	例数 平均±標準偏差 95%信頼区間	18 11.6±6.3 [8.5, 14.7]	14 8.5±4.1 [6.2, 10.9]	15 9.3±4.9 [6.6, 12.0]	13 -2.0±4.4 [-4.6, 0.7]	14 -1.2±5.0 [-4.1, 1.7]

全症例における平均肺動脈圧の平均値は、投与開始前では46.8mmHgであったが、投与終了後（または中止時）には44.0mmHgと低下した。0週に対する投与終了後（または中止時）の差の平均値は-2.8mmHgで、95%信頼区間は[-4.6, -1.0]mmHgであった。PPH及びCPH患者それぞれの0週に対する投与終了後（または中止時）の差の平均値は、-2.2及び-3.9mmHg、95%信頼区間は[-4.7, 0.4]及び[-6.5, -1.2]mmHgであった。また、全症例における肺血管抵抗係数の平均値は、投与開始前では15.0mmHg/L·min·m²であったが、投与終了後（または中止時）では13.3mmHg/L·min·m²と低下した。なお、0週に対する投与終了後（または中止時）の差の平均値は-1.2mmHg/L·min·m²、95%信頼区間は[-2.5, 0.1]mmHg/L·min·m²であった。PPH及びCPH患者それぞれの平均値は、投与開始前では17.7及び11.6mmHg/L·min·m²であったが、投与終了後（または中止時）では、16.0及び9.3mmHg/L·min·m²であった。なお0週に対する投与終了後（または中止時）の差の平均値は、-1.2及び-1.2mmHg/L·min·m²、95%信頼区間は、[-2.5, 0.2]及び[-4.1, 1.7]mmHg/L·min·m²であった。

安全性について、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は5/46例（10.9%）5件認められた。その内訳は、「肺高血圧症」4件、「肺血管障害」1件で、いずれも医師から原疾患の悪化として報告され、「肺高血圧症」はPPH及びCPH患者各2例、「肺血管障害」は肺毛細血管腫症であった。本剤との因果関係は、5例中4例では「なし」とされたが、PPH患者の1件（原疾患の悪化発現後3日目に本剤の投与が中止され本薬速放錠に切り替えた後、中止後1ヵ月目には原疾患の悪化が回復した）では「不明」とされた。

安全性解析対象46例の全例に391件の有害事象が認められた。10%以上の発現率であった有害事象は、「頭痛」73.9%（34/46例）、「潮紅」67.4%（31/46例）、「ほてり」56.5%（26/46例）、「倦怠感」34.8%（16/46例）、「下痢」、「悪心」及び「鼻咽頭炎」各28.3%（13/46例）、「動悸」26.1%（12/46例）、「腹痛」19.6%（9/46例）、「浮動性めまい」17.4%（8/46例）、「胃不快感」15.2%（7/46例）、「胸部不快感」、「四肢痛」、「不眠症」及び「咽喉頭疼痛」各13.0%（6/46例）、「嘔吐」、「発熱」、「筋痛」、「背部痛」、「傾眠」及び「そう痒症」各10.9%（5/46例）であった。臨床検査値については、最も発現率が高かった臨床検査値の異常変動は「白血球数減少」及び「白血球数増加」6.5%（3/46例）であった。また、ALT増加による減量例、白血球数減少による増量非実施例が1例ずつみられたが、いずれもその後の投与は12週まで継続され、有害事象はいずれも軽度で、投与中に回復した。バイタルサインの推移については、「血圧低下」6.5%（3/46例）、「体温上昇」2.2%（1/46例）がみられたものの、治療を必要としなかった。

重篤な有害事象以外による本剤の投与中止が1例、休薬が1例、減量が14例、増量非実施が1例の計17例44件にみられ、内訳は、「頭痛」が10件で最も多く、次いで「ほてり」及び「悪心」が6件、「潮紅」が5件であった。これらは「頭痛」の2件を除きいずれも回復が確認された。

(3) 長期投与試験、治験薬の継続提供（100PHS02 試験、添付資料 5.3.5.4-1、<20■年■月～継続中>、治験薬の継続提供<20■年■月～継続中>）

平成4年12月24日厚生省 新医薬品課、医療機器開発課、監視指導課合同申し合わせ「治験薬及び治験用具の治験以外への提供についての取扱い」に従い、第Ⅱ相試験を終了した患者のうち、他の代替薬、代替療法がなく、人道上治療のため供給が不可欠であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者に対し本剤が継続供給され、安全性及び有効性について、長期投与試験に準じて可能な限り調査された。

第Ⅱ相試験において、治験薬が投与された46例のうち、治験を完了した症例（治験期間において77～85日まで投与し、終了時の調査・観察及び検査を実施した症例）は41例であり、未完了症例5例の内訳は、副作用による中止が2例（原疾患の悪化1例、頭痛・嘔気1例）、有害事象（原疾患の悪化）3例であった。国内第Ⅱ相試験を終了し、引き続き長期投与試験又は治験薬の継続投与へ移行した被験者は40例（長期投与試験4例、継続提供36例）であり、継続提供36例のうち18例は長期投与試験の開始に伴い、当該試験へと移行した。

長期投与試験において治験薬が投与された22例のうち、^{長期投与試験開始から7ヶ月後*}の集計時点で投与中であった被験者は21例で、有害事象（原疾患の悪化）のために1例で中止された。治験薬の継続提供から長期投与試験に移行しなかった18例のうち、集計時点で投与中（休薬を含む）であったのは14例で、4例で中止（原疾患の悪化2例、治療方針の変更による1例、死亡による終了1例）された。本剤の投与期間（第Ⅱ相試験期間を含む）は、平均347.8日であり、22例においては本剤を1年以上投与された。最も長い症例の投与期間は598日であった。

安全性について、本剤の継続提供又は長期投与試験へ移行した40例において、移行後新たに発現した有害事象のうち、発現例数が多かったものは、「肺高血圧症」6例、「鼻咽頭炎」5例、「発熱」3例、「顎痛」3例、「咳嗽」3例であり、いずれも第Ⅱ相試験でみられた有害事象であった。第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）でみられなかった新たな重篤な有害事象は、「気管支肺炎」、「心不全」、「全身性エリテマトーデス」、「多発ニューロパシー」、「大腿骨頸部骨折」、「吐血」、「変色便」及び「咯血」の各1例であった。

中間情報収集時（^{長期投与試験開始から7ヶ月後*}）までに、原疾患（PAH）の悪化により死亡した症例がPPH患者で1例（本剤服用中；心肺停止により緊急入院し、右心不全により翌日死亡）みられたが、PH患者では突然死が認められることから本剤との因果関係は否定された。さらに、中間情報収集後に情報を入手したため集計には入っていないが、右室不全により死亡した別の症例がCPH患者で1例見られた。この症例では、本剤を4ヶ月半休薬しボセンタンによる治療を行っていたが、心不全の増悪・寛解を繰り返していたため本剤の併用を開始したところ、呼吸困難感を訴え、その後の処置により症状は回復したが3日後に死亡した。BNPの値等から、死亡はPAHの進行の影響が大きいと考えられたが、本剤を服用した後に呼吸困難感を訴えていたことから、因果関係は「不明」とされた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、他の治療法又は類薬（エポプロステノール、ボセンタン）との比較並びに使い分け及び併用についても含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH：Pulmonary Arterial

*新薬承認情報公表時に置き換え

Hypertension) に関する治療薬を表に示す。

表：PAH に対する承認治療薬およびガイドライン上の治療薬（申請者回答一部改変）

WHO 機能分類		クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
PAH	PPH	本薬速放錠 エポプロステノール	本薬速放錠 エポプロステノール	本薬速放錠 エポプロステノール ボセンタン	本薬速放錠 エポプロステノール ボセンタン
	特定疾患に関連して起こる PH (CPH 他)	エポプロステノール 【本薬速放錠】	エポプロステノール 【本薬速放錠】	エポプロステノール ボセンタン	エポプロステノール ボセンタン

【 】は未承認、■ はガイドライン上の推奨薬

本薬速放錠は、厚生労働科学研究費補助金分担研究「膠原病合併肺高血圧症ガイドライン(案)」及び日本循環器学会「肺高血圧症治療ガイドライン」(Jpn Circ J. 65 suppl. V: 1077-1118, 2001) に示されるように、適応を有していない WHO 機能分類クラス I 及び II の CPH 並びに先天性心疾患に伴う PH に対しても治療薬として推奨され、PPH 及び CPH 治療の第一選択薬の一つとされている。エポプロステノールはクラス I～IV の適応を有しているにもかかわらず、持続静脈内投与する必要があるため、携帯型点滴装置（持続注入ポンプの操作等）、薬剤の安定性の確保、カテーテル刺入部位の感染及び副作用（食事時の顎痛）等の問題があること、在宅治療の場合、複雑な用法・用量設定及び非専門家による医療行為を自己責任のもと実施せざるをえないことから、上記ガイドラインにおける推奨治療対象は、主にクラス III 及び IV とされている。また、添付文書に「本剤は他の血管拡張薬で十分な効果が得られない場合に適応を考慮すること」との記載がある。ボセンタンは国内臨床試験におけるクラス I 及び II の PAH 患者を対象とした成績がないため、クラス III 及び IV の PAH 患者に対する治療で推奨されている。なお、肝障害を合併する患者への使用には十分注意しなければならないとされている。一方、本剤については本薬速放錠に比べ高用量でかつ安定した血中濃度の持続が可能であり、クラス I 及び II において本薬速放錠及びエポプロステノールに比べ、患者のコンプライアンス及び Quality of Life の向上が見込まれる。さらに、クラス I～III の患者を対象とした第 II 相試験（100PHS01 試験）にてクラス III の患者においても本剤の有用性が示されたことから、本剤は、PAH の WHO 機能分類クラス I～III の患者に、新たな治療の選択肢として使用されると考えられる。

併用に関しては、エポプロステノールは本剤と同じ PGI₂ 製剤であり、薬理作用が類似していることから、本剤と併用するメリットが少なく、エポプロステノールの減量又は離脱時等の特定の場合以外に併用されることはほとんどないと考える。本薬速放錠の第■回安全性定期報告（調査期間 2004 年 7 月 21 日～2005 年 7 月 20 日）によると本薬速放錠とエポプロステノールの併用では薬理作用の増強による有害事象は認められていないものの、本剤投与時には本薬速放錠に比べて高用量の投与が可能になることも考慮し、併用の際は血圧低下等の薬理作用が増強される可能性があるため、添付文書（案）では併用注意として記載し、注意喚起することとした。また、ボセンタンとの併用に関しては、本薬速放錠や他のプロスタノイドとの併用により有効性が向上したとの報告（Eur Respir J. 22: 330-334, 2003）もあり、実際に本剤の第 II 相試験終了後、継続投与へ移行した患者のうち 10 例でボセンタンが併用されており（第 II 相試験開始から 2 年 7 ヶ月後 * も 8 例がボセンタンと併用）、製造販売承認後は併用される可能性が十分考えられる。ボセンタン併用では、*in vitro* の非臨床試験結果から薬物動態学的な相互作用を起こす可能性は低いと見られるが、併用経験

*新薬承認情報公表時に置き換え

が少ないことを踏まえ、血圧低下等の作用を増強する可能性を考慮し、添付文書（案）では併用注意として注意喚起することとした。

機構は、本薬速放錠と本剤との臨床的な使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は、徐放化による C_{max} の低減と血中濃度の持続化を達成することにより、本薬速放錠では困難であった高用量投与においても、忍容できない副作用を回避しつつ、有効血中濃度を服用期間中連続して維持し、さらに投与回数の低減も達成できるように設計されている。本剤の1日2回の服用回数は患者にとってメリットが大きく、本剤が本薬速放錠に替わる PAH 治療薬の第一選択剤となりうると考えられる。しかしながら、本薬速放錠の第■回安全性定期報告（調査期間 2004 年 7 月 21 日～2005 年 7 月 20 日）では、117 例（転院重複症例 1 例含む）中 16 例において、本薬速放錠の投与開始 1 日用量である 60 μ g 以下（1～3 錠）で治療されている。これは、低用量により病態の維持が可能であるか、もしくは副作用により更なる増量が困難であるためと考えられ、このような患者に対しては、引き続き本薬速放錠が必要と考えられる。

機構は、以下のように考える。本邦の PAH 治療において、本薬速放錠の臨床的位置付けは確立されている。さらに、本薬速放錠と比較して、本剤は徐放化による C_{max} の低減と血中濃度の持続化が可能であることから、服用回数を 1 日 2 回へと低減できるとともに、コンプライアンスの向上が期待されることより、本剤が本薬速放錠に替わる第一選択剤となりうるとする申請者の見解は理解できるが、精緻な投与量の調節がなされている小児等以外における本薬速放錠の必要性は少なくなるものと考ええる。一方、本剤の類薬との併用に関しては、ボセンタンとの併用が想定されるものの、現時点では使用経験が少ないことを踏まえて、血圧低下等について十分に注意喚起するとともに、製造販売後に他剤併用時の有効性・安全性情報を収集する必要があると考ええる。

なお、同一疾患に対して、用法・用量の異なる本薬速放錠と本剤が存在することを臨床現場に適切に情報提供する方法については、専門協議の議論も参考に検討したい。

(2) 有効性について

機構は、第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）における主要評価項目である 6 分間歩行距離の変化と、右心カテーテル検査に基づく各血行動態パラメータ（肺動脈平均圧及び全肺血管抵抗）の変化との関係について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅱ相試験（100PHS01 試験）結果において、本剤投与後で 6 分間歩行距離が延長し、かつ平均肺動脈圧が低下した症例は 39 例中 21 例であり、6 分間歩行が短縮し、かつ平均肺動脈圧が上昇した症例は 6 例であった。また 6 分間歩行距離が延長し、かつ全肺血管抵抗が低下していた症例は 38 例中 20 例、6 分間歩行距離が短縮しかつ全肺血管抵抗が上昇していた症例は 5 例であった。6 分間歩行距離は延長しなかったが、右心カテーテル検査の指標は改善した症例もあり、本剤が心血行動態を改善したにも関わらず、必ずしも 6 分間歩行距離に反映されなかった症例も 2 例（①0 週時に自覚症状がなく、6 分間歩行距離が 460m と比較的長いことに加え、心拍出量も維持されており、本剤投与により心血行動態は改善したが 6 分間歩行距離は延長しなかった。②左股関節症を合併していたことから、歩行に影響した可能性があった。）みられた。一方、6 分間歩行距離が延長したにも関わらず右心カテーテル検査の指標に明確な改善がみられなかった症例も 1 例（治験開始前より心機能が維持されており、本剤投

与により更なる改善は認めなかったが、6分間歩行距離が延長し、息切れが改善した。)みられ、6分間歩行距離に影響を及ぼす要素が、治験開始前の心機能や合併症の関与等、心行動態以外にもあったことが示唆された。

機構は、さらに、6分間歩行距離の変化量を主要評価項目として本剤の有効性を評価することの妥当性について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅱ相試験(100PHS01試験)の主要評価項目である6分間歩行距離はPHの重症度や生命予後と相関があり(Am J Respir Crit Care Med. 161: 487-492, 2000)、PHの治療ガイドラインにおいても評価項目として推奨されている(CHEST. 126: 78S-92S, 2004)ほか、海外臨床試験においても一般的に主要評価項目とされている(Lancet. 358: 1119-1123, 2001)。副次評価項目とした右心カテーテル検査に基づく指標は、心行動態の状態を鋭敏に感知し得る指標ではあるものの、侵襲性が高いため、全例で実施することは困難であった。第Ⅱ相試験(100PHS01試験)では、6分間歩行検査のマニュアルの作成や、練習の実施を定め、統一した条件で検査が実施できるよう可能な限りの対策を講じた。本治験はWHO機能分類でクラスⅠ～ⅢのPAH患者を対象として実施しており、参加したクラスⅡ(6例)及びⅢ(28例)の患者の治験開始時の6分間歩行距離(平均値±標準偏差)はそれぞれ441.9±97.0及び279.8±148.7mであり、公表論文(Am J Respir Crit Care Med. 161: 487-492, 2000)におけるNYHAⅡ及びⅢの患者による成績とほぼ同様の結果であった。この結果より、本治験に参加した患者の6分間歩行距離は一般的なPH患者の歩行距離と同様であり、評価対象として適切な集団であったと考えられる。さらに、6分間歩行距離の差と、右心カテーテル検査の血行動態パラメータの変化とは多くの症例で相関しており、相関しない症例については、前述したように被験者毎の個別の理由があったことから、6分間歩行距離の差は主要評価項目として妥当であった。

機構は、米国心臓病学会(ACC: American College of Cardiology)ではPAH治療薬の主要評価項目として6分間歩行距離を推奨していること(J Am Coll Cardiol. 43: 48S-55S, 2004)、類薬の評価においても同様に6分間歩行距離を主要評価項目としていることも踏まえ、6分間歩行距離の差と、右心カテーテル検査の血行動態パラメータの変化が相関しない患者が存在したことが、直ちに6分間歩行距離を主要評価項目とすることの妥当性を損なう程の問題とはならないと考える。その上で、第Ⅱ相試験(100PHS01試験)における6分間歩行距離の0週に対する12週(または中止時)の差について、全症例の平均値に有意な延長が認められたことから、本剤の一定の有効性は示されたものと判断する。一方、副次評価項目ではあるものの、重要な評価項目と位置付けられる右心カテーテル検査項目(肺動脈平均圧、肺血管抵抗係数)については、6分間歩行距離が改善した患者において、必ずしも改善しているわけではなく、また、本剤投与がPAH患者の長期的な予後の改善に寄与し得るのかは不明であることから、日常診療の範囲であっても、本剤の有効性に関する情報を製造販売後に網羅的に収集する必要があると考える。本剤の長期的な有効性については専門協議の議論を踏まえて総合的に判断したいと考える。

(3) 効能・効果

申請者は、本剤の申請効能・効果をWHO機能分類クラスⅠ～ⅢのPAHとした根拠について、以下のように説明している。

表16 6分間歩行距離 (m) の0週に対する12週 (または中止時) の差の部分集団解析 (FAS) (申請者回答から)

項目		全症例 (n=44)		PPH (n=25)		CPH (n=19)	
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差
投与開始前4週間の 本薬の治療歴	無	9	56.6±84.7	3	29.0±31.2	6	70.3±102.0
	有	35	27.5±60.4	22	12.4±52.1	13	53.0±66.8
WHO 機能 分類	クラス I	6	21.8±36.2	3	6.7±20.8	3	37.0±46.4
	クラス II	28	33.3±60.9	16	13.8±51.1	12	59.2±65.1
	クラス III	10	40.9±94.0	6	19.8±61.9	4	72.5±133.8
本剤の最終 1日用量	120µg	2	15.0±21.2	1	30.0	1	0.0
	240µg	14	23.1±74.8	7	0.0±70.8	7	46.3±76.7
	360µg	28	39.9±64.1	17	19.4±41.4	11	71.5±80.7

本申請において、第II相試験 (100PHS01 試験) では、PAH 患者のうち、類薬での国内臨床試験と同様に、集積可能と考えられた PPH 及び CPH 患者を対象とした。また、WHO 機能分類については、種々の治療ガイドライン等における本薬速放錠の推奨治療対象及び本薬速放錠と比較した本剤のポテンシャルから、クラス I～III の患者を対象とした。WHO 機能分類別の部分集団解析では、第II相試験 (100PHS01 試験) の全症例、PPH 及び CPH 患者のいずれにおいてもクラスの重症化に伴う効果の減弱はみられず、本剤の WHO 機能分類クラス I～III の PPH 及び CPH に対する有効性が示されたことから、更に重症な WHO 機能分類クラス IV の重症 PAH 患者についても、有効である可能性が示唆された。また、医療現場では、WHO 機能分類クラス IV の一部の患者に対し、本薬速放錠による治療が行われており、本剤も本薬速放錠と同程度にこれらの患者に有用であると考えられる。

以上のことから、添付文書 (案) の効能・効果に関する使用上の注意として、「本剤は肺高血圧症の WHO 機能分類クラス IV の患者における有効性・安全性は確立していない。また、重症度の高い患者等では効果が得られにくい場合がある。循環動態あるいは臨床症状の改善がみられない場合は、注射剤や他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。」と注意喚起した上で、申請効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とした。

機構は、さらに、第II相試験 (100PHS01 試験) の対象とされなかった PPH 及び CPH 以外の PAH 患者に対する本剤の投与について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。PPH 及び CPH 以外に PAH に分類される先天性心疾患に伴う PH、門脈圧亢進症に伴う PH、新生児遷延性 PH、HIV 感染症に伴う PH 及び薬物/毒物誘発性 PH 等についても病変の主座は肺動脈であり、いずれも共通の臨床的特徴を有しているため (Cardiac Practice. 15: 349-356, 2004)、本剤はこれらの PAH に対しても有用であると考えられる。実際に先天性心疾患に伴う PH (心臓. 34: 462-467, 2002 を含む 4 報)、門脈圧亢進症に伴う PH (心臓. 36: 687-691, 2004)、新生児遷延性 PH (Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 18: 517-518, 2002) については本薬速放錠による治療効果も報告されている。本邦における患者数が極めて少ない HIV 感染症に伴う PH や薬物/毒物誘発性 PH については、本薬速放錠による治療効果に関する報告はないが、病態そのものは PPH 及び CPH と類似しているため本剤の治療効果が期待できると考えられる。したがって、第II相試験 (100PHS01 試験) の対象は PPH 及び CPH 患者であり、それ以外の PAH 患者については有効性及び安全性に関する臨床データがないものの、添付文書 (案) の効能・効果に関する使用上の注意として、「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。」旨を注意喚起した上で、