

(以下、20mgTID)又は10mg 1日6回(以下、10mgQQH)に減量して8日間反復経口投与(ただし、8日目は1回投与)された。試験期間中、試験前日、6日目及び7日目にニトログリセリン0.5mg/mLを1.25 μ g/minの注入速度で静脈内投与し、5分間隔で注入速度を倍増した。最大注入速度が20 μ g/minまで増加、又は収縮期血圧が基準値から25mmHg低下した時点で投与を中止した。10mg QQH、20mg TID、20mg QQH及び40mg TID投与群の8日目の本薬の C_{max} は、それぞれ59 \pm 18(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、100 \pm 17、178 \pm 59及び300 \pm 115ng/mL、投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)は、それぞれ135 \pm 35、286 \pm 49、383 \pm 72及び783 \pm 430ng \cdot h/mLであり、投与量に比例して増加した。本薬の各用法・用量における投与後1及び8日目の t_{max} の平均値は投与後0.6~1.3時間、累積係数は、それぞれ1.86、1.41、2.15及び1.67であった。本薬の C_{min} はそれぞれ17 \pm 6、11 \pm 4、48 \pm 16及び20 \pm 13ng/mLであり、いずれの投与群においても、投与4日目までには定常状態に到達するものと考えられた。

UK-103,320の C_{max} は、いずれの投与群でも1.2時間以内に到達し、その濃度は本薬の C_{max} の28~53%(モル換算した算術平均値より算出)であり、投与量に比例して増加した。

シルデナフィル群とプラセボ群間で、ADPに対する多血小板血漿の凝集能へのSNPの影響及び0時間から投与後8時間までの血漿中cGMP-時間曲線下面積(AUEC)値に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

(4) 患者における薬物動態/薬力学

1) 日本人PAH患者での薬物動態(5.3.3.2.1:試験番号A1481252 <20■■年■■月~継続中>)

本薬20mgが1日3回投与された時の本薬及びUK-103,320の定常状態における薬物動態を検討するために、日本人PAH患者6例(国内5施設)を対象に、非盲検多施設共同臨床試験が実施された(20■■年■■月(試験開始後6ヶ月現在)*、6日目:3例、7日目:1例、17日目:1例、38日目:1例の中間報告(薬物動態)の成績が提出されている)。

本薬は速やかに吸収され、 t_{max} の平均値は投与後0.99時間であった。本薬の C_{max} は169.15 \pm 91.02ng/mL(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 C_{min} は12.66 \pm 8.03ng/mL、定常状態時の平均血漿中濃度(以下、 $C_{ss,av}$)は60.96 \pm 34.83ng/mL、 AUC_{0-8} は487.67 \pm 278.64ng \cdot h/mLであった。また、UK-103,320の C_{max} は82.25 \pm 26.83ng/mL、 AUC_{0-8} は282.08 \pm 98.47ng \cdot h/mLであり、 t_{max} の平均値は投与後1.25時間であった。

2) 外国人PAH患者での薬物動態(5.3.3.5.1:試験番号A1481140 <20■■年■■月~20■■年■■月(試験期間およそ13ヵ月)*>)

18歳以上の外国人PAH患者(原発性肺高血圧症(以下、PPH)、結合組織疾患を伴うPAH、あるいは先天性心疾患の外科的修復術後のPAH)に、本薬20、40及び80mg TID(1日3回投与)、12週間投与された206例から得られた1,116ポイントの血漿中本薬濃度を用いて、母集団薬物動態(以下、PPK)解析(NONMEM使用)が実施された。

PPK解析の対象患者は、20mg群69例(全例の33.5%、以下同様)、40mg群66例(32%)及び80mg群71例(34.5%)であった。80mg投与群に割付けられた患者においては、最初の7日間は40mgTIDで投与され、その後80mgTIDに用量が増量された。また、PPK解析対象

*: ()内は新薬承認情報提供時に追加した。

患者の年齢は 48.8 ± 14.7 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 歳、体重は 72.0 ± 17.0 kg、女性は 151 例 (73.3%)、白人は 174 例 (84.5%)、診断名は PPH が 132 例、結合組織疾患を伴う二次性 PAH が 62 例、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH が 12 例であった。アジア人 (17 例、8.3%) も含まれていた。

血漿中本薬濃度は、1-コンパートメントモデル (ラグタイムなし、0 次吸収過程を含む) にあてはめて解析された。PPK 解析の結果得られた PAH 患者における本薬の PK パラメータの母集団平均値は、全身クリアランス (以下、CL/F) が 73.6L/h、分布容積 (以下、Vd/F) が 294L 及び 0 次吸収時間が 0.67 時間であった。50mgTID 以上の用量で、本薬の血漿中濃度が用量比に比べやや高かったことから、80mg におけるバイオアベイラビリティ (以下、F) の変化を説明変数としてモデルに組み入れたところ、20 及び 40mg 群と比較して、80mg 群においては F が 43% 上昇した。

外国人 PAH 患者における個体内変動を考慮して患者毎に推定されたパラメータより算出された本薬 20、40 及び 80mg 群の C_{max} は、それぞれ 106.7 ± 55.6 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 205.5 ± 101.2 及び 503.5 ± 224.3 ng/mL、 $C_{ss, av}$ はそれぞれ 59.6 ± 35.0 、 116.3 ± 61.4 及び 291.0 ± 150.1 ng/mL、 C_{min} は 28.2 ± 21.6 、 56.0 ± 37.7 及び 145.9 ± 98.6 ng/mL であった。PAH 患者における $C_{ss, av}$ 及び C_{min} の平均値は、外国人健康成人において実施された海外第 I 相試験 (148-207 試験) の結果と比較して、それぞれ 20~50% 及び 100% 高値を示し、PAH 患者では健康成人と比較して本薬の CL/F が低下又は F が増加することが示唆された。

PPK 解析において、薬物動態に影響を及ぼす共変量として、年齢、性別、体重、BSA、BMI、人種 (白人及びその他)、診断名、クレアチニンクリアランス、アルブミン値、ビリルビン値、AST、ALT、ALKP、併用薬として、CYP3A4 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 阻害剤、CYP2C9 阻害剤、ジゴキシン、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬、利尿剤、 β 遮断薬の併用の有無について検討したところ、CYP3A4 の基質の併用及び β 遮断薬の併用が統計的に有意 ($P < 0.001$) であった。CYP3A4 の基質の併用及び β 遮断薬の併用により、本薬の CL/F はそれぞれ 22.3% 及び 37.4% 低下し、本薬の曝露量 ($C_{ss, av}$) はそれぞれ 43% 及び 66% 上昇した。本試験において、最も使用頻度が高かった CYP3A4 の基質はリドカイン (全体の 25%) 及びワルファリン (全体の 16%) であり、 β 遮断薬ではメトプロロール (全体の 21%)、アテノール及びカルベジロール (それぞれ全体の 16%) であった。なお、 β 遮断薬が投与されたほとんどの症例で、CYP3A4 の基質が併用投与されていた。

(5) 薬物相互作用試験

本薬と臨床上併用される可能性の高い薬剤、本薬と同じ代謝酵素で代謝される薬剤及び併用により臨床症状が増強される可能性がある薬剤等との薬物相互作用が検討された。

1) サキナビル (5.3.3.4.1 : 試験番号 148-239<19■■年■■月~19■■年■■月 (試験期間およそ 5 カ月) *>)

外国人健康成人 (1 群 14 例、計 28 例) を対象に、本薬 100mg が初日に単回経口投与され、2~8 日目に実薬群にはサキナビル 1,200mg が、プラセボ群にはサキナビルプラセボが 1 日 3 回反復経口投与された。7 日目の朝に、各群の半数 (7 例) に本薬 100mg が、残り半数 (7 例) に本薬プラセボが単回経口投与され、8 日目の朝には、7 日目とは他方の治験薬が投与された。また、投与はすべて食後投与とされた。

* : () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

サキナビルの反復投与により、7又は8日目の本薬の C_{max} はプラセボ併用時の 2.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は 3.1 倍に増加し、 t_{max} は 2.6 時間遅延した。 $t_{1/2}$ は約 1 時間延長して約 5 時間となった。また、UK-103,320 の $AUC_{0-\infty}$ は 2.3 倍に増加し、サキナビルは CYP3A4 で代謝される UK-103,320 の代謝も阻害すると考えられた。一方、本薬はサキナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

2) リトナビル (5.3.3.4.2 : 試験番号 148-240<19■■年■■月~19■■年■■月 (試験期間およそ 2 ヶ月) *>)

外国人健康成人 (1 群 14 例、計 28 例) を対象に、本薬 100mg が初日に単回経口投与され、実薬群ではリトナビルを 2 日目に 300mg、3 日目に 400mg、4~8 日目に 500mg が、プラセボ群ではリトナビルプラセボがそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与された。7 日目の朝に、各群の半数 (7 例) に本薬 100mg が、残り半数 (7 例) に本薬プラセボが単回経口投与され、8 日目の朝には、7 日目とは他方の治験薬が投与された。また、投与はすべて食後投与とされた。

リトナビルの反復投与により、7又は8日目の本薬 C_{max} はプラセボ併用時の 3.9 倍に、 $AUC_{0-\infty}$ は 10.5 倍に増加し、 t_{max} は 3.1 時間遅延した。終末相の $t_{1/2}$ は約 2 時間延長して 5.45 時間となった。UK-103,320 の AUC_{0-t} は 1.7 倍に増加し、リトナビルは CYP3A4 で代謝される UK-103,320 の代謝も阻害すると考えられた。一方、本薬はリトナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

3) ボセンタン (5.3.3.4.3 : 試験番号 A1481149<20■■年■■月~20■■年■■月 (試験期間およそ 4 ヶ月) *>)

外国人健康成人 (1 群 18~19 例、計 55 例) を対象に、本薬及びボセンタンが併用投与された時の薬物動態が検討された。本薬及びボセンタンの併用投与群では、1~3 日目に本薬 20mg が 1 日 3 回、4~5 日目に本薬 80mg が 1 日 3 回経口投与され、6 日目の朝に本薬 80mg が単回経口投与された。更に 7~10 日目にボセンタン 125mg が 1 日 2 回経口投与され、11~13 日目には本薬 20mg が 1 日 3 回とボセンタン 125mg 1 日 2 回経口投与された。14~15 日目には本薬 80mg 1 日 3 回とボセンタン 125mg が 1 日 2 回経口投与された。16 日目には、本薬 80mg が朝のみ、ボセンタン 125mg が 1 日 2 回投与され、17 日目にはボセンタン 125mg を朝のみ投与した。本薬単独群及びボセンタン単独群では、それぞれボセンタン及び本薬のプラセボが投与された。本薬及び UK-103,320 の血漿中濃度は 6 及び 16 日目に、ボセンタンの血漿中濃度は 10 及び 16 日目に測定された。

本薬 (80mg TID 投与した時の定常状態) によりボセンタンの AUC_t は 49.8%、 C_{max} は 42% 増加したが、 t_{max} に顕著な変化は認められなかった。本薬とボセンタンの併用投与により、本薬の C_{max} と AUC は 16 日目にそれぞれ 0.45 及び 0.37 倍に低下した。

なお、投与前日と 16 日目の平均 6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の差は、本薬単独群では 1.14 であるのに対し、ボセンタン単独群と本薬及びボセンタン併用群ではそれぞれ 3.39 と 2.98 と高値を示し、ボセンタンによる CYP3A4 の酵素誘導が示唆されたが、本薬の影響は認められなかった。

4) アジスロマイシン (5.3.3.4.4 : 試験番号 148-238<19■■年■■月~19■■年■■月 (試験期間お

* : () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

よそ3ヵ月)*>)

外国人健康成人(1群12例、計24例)に、本薬100mgを1日目と4日目に単回経口投与し、アジスロマイシン500mg又はプラセボを2~4日目に1日1回反復経口投与した時、本薬及びUK-103,320の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、 k_{el} (消失速度定数)及び $t_{1/2}$ は変化せず、薬物相互作用は認められなかった。

5) アトルバスタチン(5.3.3.4.5:試験番号258-002<19■■年■■月~19■■年■■月(試験期間およそ3ヵ月)*>)

外国人健康成人(1群12例、計24例)を対象に、本薬100mgが1日目に単回経口投与され、2~7日目にアトルバスタチン10mgが1日1回反復経口投与された。8日目にアトルバスタチン10mgと本薬100mg又はプラセボが単回経口投与された(試験期間I)。9~15日目に7日間の休薬期間を設け、16~21日目にアトルバスタチン10mgが1日1回反復経口投与され、22日目にアトルバスタチン10mgとプラセボ又は本薬100mgが単回経口投与された(試験期間II)。本薬とUK-103,320の C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の平均値は、本薬単独投与群及び本薬とアトルバスタチンの併用投与群でほぼ同様であり、また、アトルバスタチンの C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-24} 及び $t_{1/2}$ の平均値もアトルバスタチン単独投与群及び本薬とアトルバスタチンの併用投与群でほぼ同様であった。

6) 経口避妊薬(5.3.3.4.6:試験番号148-236<19■■年■■月~19■■年■■月(試験期間およそ2ヵ月)*>)

外科的に避妊処置を施した外国人健康成人女性(1群8例、計16例)に、本薬50mg又はプラセボが1日1回11日間反復経口投与され、経口避妊薬X*(成分:エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、■■■■社)が2~11日目に併用投与された。

投与後11日目において、本薬との併用によりエチニルエストラジオールの C_{max} が17%上昇したが、レボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

投与11日目における本薬の t_{max} は、投与1日目(本薬単独投与)と比較してほぼ同様の値を示したが、本薬の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び終末相の $t_{1/2}$ は、併用投与によりわずかに上昇及び延長した。UK-103,320についても、本薬と同様の傾向を示した。

7) ドキサゾシン(5.3.3.4.7:試験番号148-242<19■■年■■月~20■■年■■月(試験期間およそ16ヵ月)*>、5.3.3.4.8:試験番号A1481068<20■■年■■月~20■■年■■月(試験期間およそ7ヵ月)*>及び5.3.3.4.9:試験番号A1481163<20■■年■■月~20■■年■■月(試験期間およそ8ヵ月)*>)

良性前立腺肥大症治療のためドキサゾシンの投与を受けている被験者を対象に、ドキサゾシン4又は8mgを1日1回1週間以上反復経口投与した後、本薬25mg(148-242試験)、50mg(A1481068試験)、100mg(A1481163試験)又はプラセボを投与し、本薬とドキサゾシン併用投与後のドキサゾシンの薬物動態の影響を検討したが、ドキサゾシンをプラセボと併用投与した場合と本薬各3用量と併用投与した場合で、いずれも同様であった。

本薬とドキサゾシンの併用投与では、プラセボとドキサゾシンの併用投与に比べて、仰臥位と立位の収縮期血圧(仰臥位:7.4~9.3mmHg、立位で4.3~11.4mmHg)及び拡張期血圧(仰

*: ()内は新薬承認情報提供時に追加した。また、Xは置き換えた。

臥位：4.3～6.9mmHg、立位：4.3～5.6mmHg)の平均値は若干低下し、脈拍数が増加したが(仰臥位で3.7～5.5拍/分、立位で6.2～7.0拍/分)、臨床的に問題となる程度ではないと判断された。

8) アスピリン (5.3.3.4.10：試験番号 148-222<19■■年■■月～19■■年■■月 (試験期間およそ3ヵ月) *>)

外国人健康成人 (1群 15例、計 45例) を対象に、アスピリン 100mg が 1日 1回 4日間反復経口投与され、4日目には本薬 100mg、硝酸イソソルビド 20mg 又はプラセボが併用投与された。併用投与によるアスピリン誘発出血時間延長に及ぼす影響が検討されたが、アスピリン 100mg と本薬 100mg の併用投与群における出血時間は、アスピリン 100mg とプラセボ併用投与群、又はアスピリン 100mg と硝酸イソソルビド併用投与群と比較して有意な変化は認められなかった。

9) Phenprocoumon (5.3.3.4.11：試験番号 A1481053<20■■年■■月～20■■年■■月 (試験期間およそ2ヵ月) *>)

外国人健康成人 (15例) を対象に、1～16日目に Phenprocoumon が 1日 1回 3 mg (製品 Y* 3mg 錠を 1錠) 反復経口投与され、15及び16日目に本薬 100mg が 1日 1回併用投与された。13～16日目に本薬非存在下及び存在下で血液試料を採取し、Phenprocoumon と本薬の併用投与時と Phenprocoumon 単独投与時を比較したところ、本薬の併用投与により国際標準比 (以下、INR) が最大に達するまでの時間が 3時間短縮したが、0時間から最終測定可能時点 (t) までの INR - 時間曲線下面積及び最大 INR の比はいずれも約 7%上昇した。

10) Acenocoumarol (5.3.3.4.12：試験番号 A1481054<20■■年■■月～20■■年■■月 (試験期間およそ2ヵ月) *>)

外国人健康成人 (15例) を対象に、1～16日目に Acenocoumarol が 1日 1回 4 mg (製品 Z* 4mg 錠を 1錠) 反復経口投与され、15及び16日目に本薬 100mg が 1日 1回併用投与された。13～16日目に本薬非存在下及び存在下で血液検体を採取し、Acenocoumarol と本薬の併用投与時と Acenocoumarol 単独投与時を比較したところ、本薬の併用投与により INR が最大に達するまでの時間が 1時間短縮されたが、0時間から最終測定可能時点 (t) までの INR - 時間曲線下面積及び最大 INR の比はそれぞれ約 8及び9%低下した。

<審査の概要>

(1) 製剤の生物学的同等性について

機構は、既承認のバイアグラ錠の規格及び試験方法に設定された溶出条件で実施された溶出挙動の比較のみから両剤が生物学的に同等であると判断することの妥当性について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号別添) (以下、生物学的同等性試験ガイドライン) に示された処方変更の水準も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。開発用錠剤 (20mg 錠) 及び市販用錠剤 (20mg 錠) の■■■■部分の■■■■は同一である。また、■■■■の■■■■も同一であり、

*： () 内は新薬承認情報提供時に追加した。また、Y、Zは置き換えた。

これらの錠剤の違いは [] の質量である。生物学的同等性試験ガイドラインによれば、これらの錠剤の処方変更の水準は、錠剤の内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率が [] %以下であることから [] 水準となる。したがって、当該ガイドラインに沿って [] 水準で要求される溶出試験を実施し、これらの錠剤の溶出挙動の同等性を評価した上、溶出データを提出する。

機構は、申請者の回答を了承し、審査報告（2）で開発用錠剤と市販用錠剤の同等性について報告する。

(2) 健康成人及びPAH患者における薬物動態の民族間の比較

本邦における本薬の薬物動態に関する成績は、既承認時の健康成人男性及びMED患者の成績、並びに今回提出された6例の日本人PAH女性患者の成績のみであり、PAHは女性に多く認められる疾患であることを踏まえ、機構は、薬物動態の性差、健康成人とPAH患者との異同、国内外での異同等を中心に検討した。

1) 薬物動態に及ぼす性差の影響

申請者は、薬物動態における性差について以下のように説明した。外国人健康成人男性（148-228試験、既承認時資料概要へ-4、5）及び女性（148-236試験）に本薬50mgを単回経口投与した時、本薬及びUK-103,320の C_{max} の平均値は、女性においてやや低い値を示したものの、各患者の C_{max} の分布は男女においてオーバーラップしており、また、AUCでは男女間で同様であることから、性差は認められないと考えられた。更に、海外第Ⅲ相試験（A1481140試験）においてPPK解析を実施した結果、性別は有意な共変量とはならなかった。

2) 日本人及び外国人健康成人における薬物動態

申請者は、健康成人における薬物動態の民族差について、以下のように説明した。既承認効能の審査において、日本人及び外国人健康成人男性の薬物動態の類似性については、薬物動態パラメータの記述的統計量及びメタ・アナリシスにより検討され、国内及び海外の試験のうち、最も試験条件が近似している1試験間の比較では、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はともに日本人で30%低い値を示し、多試験を併合して行った比較でも約20%低い値を示したが、本薬の薬物動態は個人間変動が比較的大きく、人種間でみられた差と同程度の差が、国内で実施された同一試験でも認められており、類似していると判断されている。また、本申請において、外国人試験の中からアジア人の結果を抽出し、日本人、欧米人及びアジア人の健康成人における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ をそれぞれ投与量で補正した $C_{max}/dose$ 及び $AUC_{0-\infty}/dose$ を算出して比較検討した結果、いずれの投与量においても日本人の値は欧米人の約0.8~0.9倍と、その分布はオーバーラップしており、また、アジア人健康成人の値は、日本人及び欧米人健康成人の値と比較して大きな差は認められなかった。

3) 日本人及び外国人PAH患者における薬物動態

申請者は、PAH患者における薬物動態の民族差について、以下のように説明した。現在実施中の国内臨床試験（A1481252試験）から得られた、日本人PAH患者（6例）に本薬20mgを1日3回反復経口投与した時の本薬の薬物動態パラメータ、及び海外第Ⅲ相試験（A1481140試験）のPPK解析から推定された本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表：本薬 20mg を 1 日 3 回反復投与した時の日本人、アジア人、欧米人 PAH 患者の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)			C _{ss,av} (ng/mL)			C _{min} (ng/mL)		
	日本人	アジア人	欧米人	日本人 ^{a)}	アジア人	欧米人	日本人 ^{b)}	アジア人	欧米人
算術平均値	169.2	77.0	110.4	61.0	38.4	61.8	12.7	14.3	29.4
標準偏差	91.0	40.5	57.9	34.8	20.2	36.4	8.0	8.8	22.3
CV (%)	53.8	52.6	52.4	57.1	52.5	58.9	63.4	61.4	75.9
最小値	49.0	44.0	20.5	18.3	22.7	7.1	4.31	6.1	1.1
最大値	298	152.8	260.5	116.8	76.9	161.0	24.1	29.7	89.4
例数	6	6	58	6	6	58	6	6	58

CV：変動係数

a) C_{ss,av} は [各被験者の AUC₀₋₈] / [投与間隔 (8 時間)] より算出

b) 投与前値 (投与 0 時間値)

日本人：A1481252 試験から得られた実測値の薬物動態解析から得られたパラメータ

欧米人及びアジア人：A1481140 試験の PPK 解析から推定した各被験者における血漿中濃度推移から求めたパラメータ

日本人 PAH 患者 6 例 (中間報告 (A1481252 試験)) のうち、1 例において C_{max} 付近の血漿中本薬濃度が外国人 PAH 患者の血漿中本薬濃度の分布よりもやや高値を示したが、いずれの人種においても比較的大きな個体間変動が認められ、血漿中本薬濃度の分布の大部分がオーバーラップしていた。また、日本人、欧米人及びアジア人の PAH 患者について、C_{max}/dose 又は AUC_τ/dose を算出して比較したところ、C_{max}/dose においては欧米人及びアジア人 PAH 患者よりも日本人 PAH 患者の方が高い傾向にあったものの、いずれの人種においても比較的大きな個体間変動が認められ、AUC_τ/dose においては概ね同様な値を示し、分布の大部分がオーバーラップしていた。また、PPK 解析の結果において人種は有意な共変量とならなかった。以上より、日本人 PAH 患者の本薬の血漿中濃度推移は外国人 PAH 患者の血漿中濃度推移と大きな違いはないと判断された。

なお、国内 A1481252 試験においては、血漿中濃度測定のための採血時の投与前後 2 時間は飲食しないこととしていたが、海外 A1481140 試験においては、患者の約 40% が投与前 2 時間以内に食事を摂取していた。血漿中本薬濃度の実測値において比較的高値を示した外国人 PAH 患者の多くは投与前 1 時間以内に食事を摂取していなかったこと、及び既承認効能申請時に実施された本薬の食事の影響に関する試験の結果、空腹時投与時の C_{max} は食後投与時と比較して高値を示したことから、日本人 PAH 患者の C_{max} の最大値が外国人よりも高値を示した原因の一つとして、食事の影響が考えられた。

4) 健康成人と PAH 患者における薬物動態

申請者は、薬物動態における健康成人と PAH 患者の差について、以下のように説明した。欧米人において、健康成人男性を対象にした海外第 I 相試験 (148-207 試験) と PAH 患者を対象にした海外第 III 相試験 (A1481140 試験) の結果を比較したところ、健康成人と PAH 患者の C_{max} の平均値はほぼ同様な値を示したが、C_{ss,av} の平均値は PAH 患者の方が健康成人と比較して 20~50% 高値を示した。日本人 PAH 患者 (6 例、女性) における投与後 6 日目以降の本薬の C_{max} は 169.15±91.02ng/mL、C_{min} は 12.66±8.03ng/mL、C_{ss,av} は 60.96±34.83ng/mL、AUC₀₋₈ は 487.67±278.64ng·h/mL であり、健康成人に 20mgTID 反復投与した 8 日目 (日本人健康成人に 1 日 1 回 50mg 又は 100mg 反復投与した際の投与初日の薬物動態パラメータからシミュレーショ

ンして算出)の C_{max} 及び AUC_{0-8} の平均値はそれぞれ 63.5ng/mL 及び 254.0ng-h/mL であり、PAH 患者の薬物動態パラメータは、健康成人と比較して高値を示した。この要因として、PPK 解析において併用薬 (CYP3A4 の基質及びβ遮断薬) が有意な共変量として検出されたことから、患者に投与された併用薬の影響である可能性も考えられた。また、同効薬のボセンタンにおいても PAH 患者における血漿中ボセンタン濃度が健康成人に比較して高値を示すことが報告されており、その原因として病態が影響した可能性も考えられたことから、本薬に関しても、健康成人と PAH 患者での血漿中本薬濃度の違いの原因の一つとして、PAH 患者の病態が影響した可能性があると考えられた。

以上 1) ~4) より、申請者は、本薬の薬物動態を健康成人及び PAH 患者を通して人種間で比較した結果、いずれの人種においても薬物動態に比較的大きな個体間変動が認められ、血漿中本薬濃度及び薬物動態パラメータの分布の大部分がオーバーラップしていることを考慮すると、日本人における本薬の薬物動態は外国人の薬物動態と大きな違いはないと考えられると説明した。

機構は、薬物動態における性差について以下のように考える。日本人健康成人における薬物動態の検討は男性を対象として実施されており、本薬の投与対象である PAH 患者は女性が多いことを踏まえると、薬物動態に及ぼす性差の影響を考慮する必要がある。外国人健康成人での本薬及び UK-103,320 の C_{max} は男性より女性の方が高いことが示唆されるが、個人間変動が大きく、その大きな個人間変動が本薬の有効性及び安全性が期待できる血漿中濃度幅として許容できることも考慮すると、本薬の薬物動態の性差が、本薬の有効性及び安全性の評価に影響するとは考えにくい。また、外国人 PAH 患者における PPK 解析でも性は有意な共変量とはならなかったことから、薬物動態の性差が臨床問題となる可能性は低いものと判断した (「(i) <審査の概要> (3) 本薬の PK/PD の関係」及び「(ii) <審査の概要> (5) 用法・用量」参照)。

機構は、日本人 PAH 患者の C_{max} が高かった原因の一つとして、外国人における食事の影響 (患者の約 40% が投与 2 時間以内に食事を摂取) を挙げていることから、食事を投与 2 時間以内に摂取していない外国人 PAH 患者の薬物動態パラメータを日本人の成績と比較検討するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。投与前 2 時間以内に食事を摂取していない欧米人患者 (36 例) に本薬 20mg を 1 日 3 回反復投与した時の C_{max} は 116.5 ± 54.5 ng/mL、 $C_{ss,av}$ は 65.7 ± 36.1 ng/mL、 C_{min} は 32.1 ± 23.0 ng/mL であり、食事の規定を設けなかった A1481140 試験におけるパラメータ (C_{max} : 110.4 ± 57.9 ng/mL、 $C_{ss,av}$: 61.8 ± 36.4 ng/mL、 C_{min} : 29.4 ± 22.3 ng/mL) と比較していずれのパラメータも増加し、日本人 PAH 患者の本薬の薬物動態パラメータ (C_{max} : 169.2 ± 91.0 ng/mL、 $C_{ss,av}$: 61.0 ± 34.8 ng/mL、 C_{min} : 12.7 ± 8.0 ng/mL) と比較して、 C_{max} は日本人の値に近づく傾向を示した。また、投与前 2 時間以内に食事を摂取していないアジア人の C_{max} (120.2ng/mL) 及び $C_{ss,av}$ (56.5ng/mL) は比較的日本人の値に近づいたものの、例数は 2 例であった。したがって、日本人 PAH 患者の C_{max} が高かった原因の一つとして食事の影響の可能性は否定できないが、食事の影響のみで日本人 PAH 患者の C_{max} が高かったことを説明することはできない。

機構は、国内外の薬物動態の比較について、以下のように考える。申請者の検討内容について、

各試験の用量及び同一試験内で PAH 患者に投与された用量が異なることから、用量あたりの薬物動態パラメータで比較しているが、高用量において非線形が示唆されており、PPK 解析の結果からも 80mgTID では F の増大が示されたことから、用量あたりの薬物動態パラメータの比較及び異なる用量における薬物動態パラメータを用いたシミュレーションから算出された薬物動態パラメータとの比較は困難であり、国内外の健康成人の薬物動態の比較及び健康成人と患者との薬物動態の比較には限界がある。

一方、日本人 PAH 患者を対象に実施した国内臨床試験 (A1481252 試験) における 20mgTID 時の薬物動態パラメータと対比すべき外国人患者のデータがないことから、日本人が外国人の薬物動態と同様であると結論付けることは困難である。しかしながら、患者における薬物動態については、海外において PPK 解析が実施され、患者毎の薬物動態パラメータが推定されていること及び少数例ではあるものの日本 PAH 患者において血漿中濃度が測定されたことは有用であったと考える。欧米人患者に比べ、日本人患者で C_{max} の増大及び C_{min} の低下が示唆されたが、これらの差異が本薬の有効性及び安全性を評価する上で問題となるか否かを検討する必要がある (「(3) 本薬の PK/PD の関係」にて後述)。

(3) 本薬の PK/PD の関係

1) 本薬の血漿中濃度と肺血管抵抗係数 (pulmonary vascular resistance index : 以下、PVRI) との関係

申請者は、血漿中本薬濃度と PVRI との関係について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) における外国人 PAH 患者 223 例から得られた 593 の PVRI 測定値を用いて、血漿中本薬濃度と PVRI の関係を PK/PD 解析 (NONMEM を使用) により検討した。解析に組み入れられた PAH 患者のうちプラセボ投与群並びに本薬 20mgTID、40mgTID 及び 80mgTID 投与群は、それぞれ 56 例 (全例の 25.1%、以下同様)、52 例 (23.3%)、53 例 (23.8%)、62 例 (27.8%) であり、女性は全体で 170 例 (76.2%)、白人は全体で 192 例 (86.1%) であった。また、139 例 (62.3%) の患者が PPH、68 例 (30.5%) が結合組織疾患を伴う PAH、16 例 (7.2%) が先天性心疾患の外科的修復術後の PAH であった。80mgTID 投与群に無作為割付けされた PAH 患者には、試験最初の 7 日間に 40mgTID で投与し、その後 80mgTID に増量した。

血漿中本薬濃度と PVRI の関係は、プラセボ投与群では線型モデル、本薬投与群では E_{max} モデルを用いて解析した。PK/PD 解析において、統計的に有意 ($P < 0.001$) であった共変量は、本薬投与群の PVRI のベースライン値においては年齢及びカルシウムチャンネル遮断薬の併用の有無であり、プラセボ投与群の PVRI の切片 (ベースライン値) においては年齢及び酸素療法の有無であった。共変量の影響を受けない場合のプラセボ投与群における PVRI の切片 (ベースライン値) の母集団平均値は $797 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ であり、傾きは $0.0261 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2/\text{h}$ であった。なお、傾きの 90%ブートストラップ信頼区間には 0 が含まれており、プラセボを投与した時の PVRI はベースライン値から変化していないと考えられた。また、本薬の薬力学パラメータの母集団平均値は、本薬投与群における共変量 (年齢及びカルシウムチャンネル遮断薬) の影響を受けない場合の PVRI のベースライン値が $872 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ 、 E_{max} (ベースライン値からの変化率の最大値) が 19.5%、最大効果の 50%の効果を示すときの血漿中濃度 (以下、 EC_{50}) が 2.92ng/mL であった。カルシウムチャンネル遮断薬を併用していた本薬投与

患者における PVRI のベースライン値は、カルシウムチャンネル遮断薬を併用していなかった患者より 22.6% 低値を示した。プラセボ群において、酸素療法を実施した PAH 患者における PVRI の切片は、酸素療法を必要としなかった患者より 49.1% 高値を示した。

なお、本解析により得られる PVRI のプラセボ群及び本薬群のベースライン値はいずれも年齢により変化し、高齢者の PAH 患者では PVRI のベースライン値が低い傾向が認められた。本薬群において 49 歳（解析対象の外国人 PAH 患者 223 例の年齢の中央値）でカルシウムチャンネル遮断薬を併用していなかった患者のベースライン値は $1,744 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ であった。

以上の解析結果及び本薬の血漿中濃度と関係（予測値）から、PVRI の最大効果が、本薬 20mgTID 投与時の定常状態における平均 C_{\min} (28.2ng/mL) よりも低い濃度で示されると推定されたことから、20mgTID 投与は PVRI を指標とした有効性が十分に期待できる投与量であると考ええる。

2) 本薬の血漿中濃度と 6 分間歩行距離との関係

申請者は、以下のように説明した。外国人 PAH 患者における用量と 6 分間歩行距離の関係については、海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) の結果から、PAH 患者に本薬 20mgTID、40mgTID 及び 80mgTID で 12 週間反復投与した時の 6 分間歩行距離のベースラインからの平均変化値は、それぞれ 45.3、46.1 及び 49.7m であり、用量反応性は認めらず平坦であったため、PK/PD 解析は実施できなかったが、いずれの投与群においても、プラセボ投与群におけるベースラインからの平均変化値よりも有意に延長した。これらの結果から、本薬 20mgTID 投与は十分な有効性が期待できる投与量であると考ええる。

機構は、PVRI 及び 6 分間歩行距離は用量依存性が認められず、更に低用量でも有効性を示す可能性が考えられることも踏まえ、本薬の用法・用量を 20mgTID とすることの妥当性について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。PAH が重篤、かつ難治性の疾患であることを考慮すると、十分に治療効果が得られることが治療上必要なことであり、治療効果が得られない可能性を回避するためにも、忍容性に問題がなければ確実に効果が期待できる用量を投与することが重要であると考ええる。本薬 20mgTID は、有効性が確実に期待でき、また、忍容性が確認された用量範囲で最も少ない用量であるため、ベネフィットとリスクのバランスが取れた用法・用量であると考えられ、海外では本薬の用法・用量は 20mgTID が適切であると考えた。また、海外臨床試験の結果を日本人 PAH 患者に対して外挿できると考えられることから、海外と同様に日本人の推奨用法・用量を 20mgTID とすることが可能であると判断した。加えて、日本人 PAH 患者を対象とした現在進行中の国内臨床試験 (A1481252 試験) の薬物動態の中間報告より、日本人 PAH 患者 6 例に本薬を 20mgTID で投与した時の定常状態での C_{\min} の平均値及び最小値は、それぞれ 12.7ng/mL 及び 4.31ng/mL であり、A1481140 試験で検討した PK/PD 解析における PVRI の EC_{50} 値 (2.92ng/mL) を超えていたことから、日本人 PAH 患者においても、本薬 20mgTID は PVRI を指標とした有効性が期待できる投与量であることが推察された。さらに、PAH 患者を対象とした海外臨床試験において本薬 80mgTID (推奨用量の 4 倍量) までの安全性が確認され、忍容性は概ね良好であったこと、また、薬物動態が検討された日本人 PAH 患者 6 例 (定常状態における薬物動態パラメータ: C_{\max} 49.0~298ng/mL、 AUC_{0-8} 146.6~

934.7ng・h/mL)において、薬物動態の評価時までには有害事象が認められた症例は1例(肩の重感)のみであったことから、日本人に対する本薬20mgTIDは、安全性が十分確認された範囲内の用量であると考えた。

機構は、以下のように考える。外国人患者を対象としたPK/PDの結果から、20mgTID投与時のPVRIの改善効果は示されたものと考えられ、PVRIの最大値を示す推定血漿中本薬濃度を踏まえると、日本人患者に20mgTID投与した時の血漿中本薬濃度は、大きな個人間変動を考慮しても、本薬投与時の有効性及び安全性が期待できる血漿中本薬濃度幅に概ね含まれると考えられ、本薬の薬物動態の国内外差が臨床的に大きな問題になるとは考えにくく、海外の用法・用量を外挿することは、現時点では妥当と考える。しかしながら、日本人PAH患者の定常状態での C_{min} の最小値は4.31ng/mLであり、海外第Ⅲ相試験(A1481140試験)で検討したPK/PD解析におけるPVRIの EC_{50} 値(2.92ng/mL)は超えていたものの、日本人PAH患者においてPK/PDの関係を検討した臨床試験はなく、また、血漿中本薬濃度と6分間歩行との関係は不明であることから、日本人への20mgTIDによってもたらされる血漿中本薬濃度では効果が得られない可能性も完全には否定できないと考えられる。したがって、現在実施されている臨床試験及び製造販売後の調査において、日本人患者における適切な用法・用量については、引き続き確認する必要があると考える(「(ii) <審査の概要> (5) 用法・用量」参照)。

(4) 薬物相互作用

機構は、本邦でのみ承認されているベラプロストナトリウムと本薬との相互作用の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬から主要代謝物のUK-103,320への代謝には主にCYP3A4が関与しており、CYP2C9もわずかだが関与する。しかし、ベラプロストナトリウムはCYP3A4及びCYP2C9の活性を阻害もしくは誘導しないこと(ベラプロストナトリウム徐放錠の添付文書(案))から、ベラプロストナトリウムが本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、両剤の代謝経路及び代謝に関与する酵素が異なること、さらに、ベラプロストナトリウム徐放錠の添付文書(案)及びベラプロストナトリウムの添付文書のいずれの「使用上の注意」の相互作用の項にも、薬物動態に起因する相互作用について注意喚起は記載されていないことから、本薬がベラプロストナトリウムの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、バイアグラ錠において警告、禁忌とされている硝酸剤あるいは一酸化窒素(以下、NO)供与剤との併用の可能性について、国内外の治療状況も踏まえ、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。NOもしくはNO供与剤は、cGMPの産生を刺激し降圧効果を示すことから、PAHに対する治療に使われる可能性がある。特に、吸入NOはPAH治療の1つとして確立されており、肺高血圧症治療ガイドライン(2006年合同研究班ガイドライン)及び米国胸部疾患専門医学会によるガイドライン(2004年ACCPガイドライン)にも記載されている。PAHの治療においては、併用治療が実際の医療現場で行われており、PAHが重篤、かつ難治性の疾患であることを考慮すると、十分な治療効果が得られない場合、吸入NOを含むNO供与剤と本薬が併用される可能性を否定することはできない。海外においても、本薬とNO供与剤との併用は禁忌となっているが、専門家の管理の下に吸入NOと本薬を併用した事例が報告さ