

れている (Anesthesiology 91: 307-310, 1999)。しかしながら、シルденаフィルは cGMP の分解を抑制することから、NO と本剤の併用による cGMP の増加に伴い降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させる可能性があるため、レバチオ錠及びバイアグラ錠では、「硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)」との併用を禁忌としている。なお、本邦においては適正使用のための情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。本薬とベラプロストナトリウムの間で CYP を介した薬物相互作用が起こる可能性が考えにくいことは理解できるものの、本薬の自主臨床研究に参加した患者の背景から、本薬使用前にベラプロストナトリウムが投与されていた症例は全体の 50% であり、本薬承認後は併用される可能性が高いことを考慮すると、本薬とベラプロストナトリウムとの相互作用を確認することは必要と考える。特に、ベラプロストナトリウムは軽症例に使用されることが多いことから、WHO 機能分類 Class I を本剤の適応範囲に含める場合には、本薬とベラプロストナトリウムの薬物相互作用に関する情報が重要となると考えられる。さらなる検討の必要性、その方法等については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

また、硝酸剤あるいは NO 供与剤との併用については、過度に血圧を低下させる危険性があることから、バイアグラ錠では「警告」及び「禁忌」の項に記載されている。本剤についてもバイアグラ錠と同一の有効成分を含有していることから、基本的にはバイアグラ錠と同様の取扱いとすることが適当であると考え。しかし、本剤の適応効能である PAH の治療においては、NO 供与剤により治療しなければならない場面も想定されることから、局所的に作用する吸入剤については、例外的に専門医師の管理下で慎重に投与されることを前提に、例外的に他の製剤 (注射剤、貼付剤、錠剤等) とは区別した取り扱いにすべきと考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、国内臨床試験成績は提出されていない (注: 申請後日本人 PAH 患者 6 例の薬物動態及び安全性の暫定的な成績が提出されている)。評価資料として、海外で実施された第 I 相試験 2 試験、臨床薬理試験 12 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、第 II 相試験 2 試験、第 II/III 相試験 1 試験、及び国内自主臨床研究データのメタ・アナリシス成績が提出された。(薬物動態については「4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」参照)

(1) 海外第 I 相臨床試験

1) 単回及び 10 日間反復投与試験 (148-207 試験、添付資料 5.3.3.1.1 <19■■年■■月~■■月 (試験期間およそ 3 ヶ月) * >)

健康成人男性 38 例を対象に、本薬 25、50 及び 75mg 又はプラセボを、単回 (1 日 1 回) 及び 10 日間反復投与 (1~9 日目 1 日 3 回、10 日目 1 日 1 回) した時の薬物動態、血小板凝集能に対する影響、安全性及び忍容性を検討するために、プラセボ対照二重盲検試験が英国 1 施設で実施された。なお、各投与期の間は 14 日以上休薬された。主な有害事象 (いずれかの投与群で 3 例以上) は、下表のとおりであった。本薬群で、有害事象により治験薬投与が中止されたのは 5 例であり、その内訳は、背部痛、筋痛、胸やけ、重度の腰痛及び下肢痛、両

*: () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

大腿部の筋痛であった。臨床検査値異常は、プラセボ群 [単回：1例 (単球増加)、反復：1例 (好中球増加)、以下同順]、25mg 群 [3例 (MCHC 減少、好酸球増加、尿中赤血球増加)、2例 (好塩基球増加、総ビリルビン上昇)]、50mg 群 [0例、0例]、75mg 群 [1例 (好酸球増加)、1例 (尿中白血球増加)] であった。視覚検査 (視力、色覚、瞳孔径) では、いずれのパラメータにおいても治験薬の影響は認められなかった。

表：主な有害事象 (いずれかの投与群で3例以上)

	プラセボ		本薬 25mg		本薬 50mg		本薬 75mg	
	単回	反復	単回	反復	単回	反復	単回	反復
安全性評価対象例	10	8	10	10	9	9	9	8
有害事象発現例	6 (60.0%)	3 (37.5%)	5 (50.0%)	10 (100%)	6 (66.7%)	9 (100%)	3 (33.3%)	8 (100%)
頭痛	4	0	2	6	3	6	3	5
背部痛	0	0	0	6	0	5	0	5
陰茎勃起	0	0	0	0	0	3	0	5
筋痛	0	0	0	2	0	6	0	3
鼓腸	0	0	0	0	3	0	0	0

2) 8日間反復投与試験 (148-211 試験、添付資料 5.3.3.1.2 <19■■年■■月~19■■年■■月 (試験期間およそ3ヵ月)*>)

健康成人男性 38 例を対象に、本薬 40mgTID 又は 20mgQQH、又はプラセボを 8 日間投与 (ダブルダミー法) した時の薬物動態、血小板凝集能に対する影響、ニトログリセリン負荷投与 (1.25-20µg/min、静脈内投与) に対する反応の増強、血漿中 cGMP への影響、安全性及び忍容性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が英国 1 施設で実施された。なお、最初の 18 例に認められた有害事象の発現率を考慮し、残りの被験者では 20mgTID 及び 10mgQQH に減量された。主な有害事象 (いずれかの投与群で3例以上) は下表のとおりであった。臨床検査値異常は、プラセボ群 3 例 (単球増加、ALT (GPT) 上昇、Cl 低下)、20mgTID 群 2 例 (好酸球増加、単球増加)、40mgTID 群 1 例 (γ-GTP 上昇) であった。有害事象や臨床検査値異常により治験薬投与が中止された被験者はいなかった。

表：主な有害事象 (いずれかの投与群で3例以上)

	プラセボ	本薬 10mg QQH	本薬 20mgTID	本薬 20mgQQH	本薬 40mgTID
安全性評価対象例	13	6	6	7	6
有害事象発現例	9 (69.2%)	5 (83.3%)	6 (100%)	7 (100%)	6 (100%)
背部痛	2	1	4	5	3
疼痛	2	0	2	4	3
筋痛	4	3	3	5	3
頭痛	4	2	2	4	2
陰茎勃起	0	0	1	5	1
浮動性めまい	4	1	1	1	0

QQH：1日6回投与、TID：1日3回投与

(2) 海外臨床薬理試験 (薬物相互作用試験)

1) サキナビル (HIV 感染症治療薬) (148-239 試験、添付資料 5.3.3.4.1 <19■■年■■月~■■月 (試験期間およそ5ヵ月)*>)

*： () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

健康成人男性 28 例を対象に、本薬とサキナビルを併用投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するために、プラセボ対照無作為化非盲検並行群間比較試験が英国 1 施設で実施された。用法・用量は、本薬 100mg が初日に単回経口投与され、2～8 日目に第 1 群にはサキナビル 1,200mg が、第 2 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。主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は下表のとおりであった。第 1 群の 1 例は投与 2 日目に有害事象（重度の扁桃炎、因果関係なし）のために治験薬投与が中止とされた。血圧、脈拍数、心電図のいずれにおいても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）

	投与 1 日目	投与 2～6 日目	投与 7 又は 8 日目	
	本薬	サキナビル	本薬+サキナビル	プラセボ+サキナビル
安全性評価対象例	14	14	13	13
有害事象発現例	8 (57.1)	10 (71.4)	11 (84.6)	7 (53.8)
頭痛	4 (28.6)	4 (28.6)	7 (53.8)	3 (23.1)
鼻炎	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (38.5)	2 (15.4)
浮動性めまい	1 (7.1)	0	3 (23.1)	0
血管拡張	3 (21.4)	0	1 (7.7)	0
消化不良	0	3 (21.4)	1 (7.7)	0
第 2 群	本薬	プラセボ	本薬+プラセボ	プラセボ+プラセボ
安全性評価対象例	14	14	14	14
有害事象発現例	5 (35.7)	10 (71.4)	12 (85.7)	7 (50.0)
頭痛	1 (7.1)	3 (21.4)	7 (50.0)	2 (14.3)
陰茎勃起	0	0	5 (35.7)	0
鼻炎	1 (7.1)	0	3 (21.4)	1 (7.1)
腹痛	0	3 (21.4)	0	0

例数 (%)

2) リトナビル (HIV 感染症治療薬) (148-240 試験、添付資料 5.3.3.4.2 <19■■年■■月～■■月 (試験期間およそ 2 ヶ月) * >)

健康成人男性 28 例を対象に、本薬とリトナビルを併用投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するために、プラセボ対照無作為化非盲検並行群間比較試験がベルギー 1 施設で実施された。用法・用量は本薬 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。主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は下表のとおりであった。なお、血圧、脈拍数、心電図のいずれにおいても臨床的に問題となる変化は認められなかった。

*： () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で3例以上）

第1群	投与1日目	投与2～6日目	投与7又は8日目	
	本薬	リトナビル	本薬+リトナビル	プラセボ+リトナビル
安全性評価対象例	14	14	14	14
有害事象発現例	9 (64.3)	13 (92.9)	13 (92.9)	12 (85.7)
頭痛	6 (42.9)	2 (14.3)	7 (50.0)	2 (14.3)
無力症	0	5 (35.7)	6 (42.9)	5 (35.7)
血管拡張	6 (42.9)	1 (7.1)	6 (42.9)	2 (14.3)
消化不良	1 (7.1)	1 (7.1)	5 (35.7)	6 (42.9)
鼻炎	0	0	5 (35.7)	0
悪心	1 (7.1)	6 (42.9)	4 (28.6)	4 (28.6)
錯感覚	0	9 (64.3)	4 (28.6)	5 (35.7)
視覚異常	1 (7.1)	0	4 (28.6)	0
下痢	1 (7.1)	4 (28.6)	3 (21.4)	2 (14.3)
体位性低血圧	0	0	3 (21.4)	1 (7.1)
浮動性めまい	0	0	3 (21.4)	1 (7.1)
味覚倒錯	0	5 (35.7)	2 (14.3)	1 (7.1)
口周囲異常感覚	0	7 (50.0)	1 (7.1)	2 (14.3)
傾眠	0	3 (21.4)	0	0
腹痛	0	3 (21.4)	0	0
第2群	本薬	プラセボ	本薬+プラセボ	プラセボ+プラセボ
安全性評価対象例	14	14	14	14
有害事象発現例	11 (78.6)	2 (14.3)	11 (78.6)	4 (28.6)
頭痛	8 (57.1)	0	7 (50.0)	0
血管拡張	3 (21.4)	0	4 (28.6)	1 (7.1)
鼻炎	1 (7.1)	0	4 (28.6)	0
消化不良	1 (7.1)	0	3 (21.4)	0

例数 (%)

3) ボセンタン（肺高血圧治療薬）（A1481149 試験、添付資料 5.3.3.4.3 <20 年 月～20 年 月（試験期間およそ4ヵ月）*>）

健康成人男性55例を対象に、本薬とボセンタンを併用投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検（第三者開示：PK解析担当者に限り割付情報が開示され、当該担当以外には盲検性が維持されていた）並行群間比較試験が英国1施設で実施された。投与方法は、下表のとおりである。

表：投与方法

投与日	A群 (18例) 本薬+ボセンタンプラセボ	B群 (18例) ボセンタン+本薬プラセボ	C群 (19例) 本薬+ボセンタン
1～3日目	本薬 20mg TID	本薬プラセボ TID	本薬 20mg TID
4、5日目	本薬 80mg TID	本薬プラセボ TID	本薬 80mg TID
6日目	本薬 80mg 朝のみ QD	本薬プラセボ 朝のみ QD	本薬 80mg 朝のみ QD
7～10日目	ボセンタンプラセボ BID	ボセンタン 125mg BID	ボセンタン 125mg BID
11～13日目	本薬 20mg TID ボセンタンプラセボ BID	本薬プラセボ TID ボセンタン 125mg BID	本薬 20mg TID ボセンタン 125mg BID
14、15日目	本薬 80mg TID ボセンタンプラセボ BID	本薬プラセボ TID ボセンタン 125mg BID	本薬 80mg TID ボセンタン 125 mg BID
16日目	本薬 80mg 朝のみ QD ボセンタンプラセボ BID	本薬プラセボ 朝のみ QD ボセンタン 125mg BID	本薬 80mg 朝のみ QD ボセンタン 125mg BID
17日目	ボセンタンプラセボ 朝のみ QD	ボセンタン 125mg 朝のみ QD	ボセンタン 125mg 朝のみ QD

TID：1日3回投与、BID：1日2回投与、QD：単回投与

*：（）内は新薬承認情報提供時に追加した。

安全性について、主な有害事象（いずれかの時期で有害事象発現率が20%以上）を下表に示す。なお、重篤な有害事象は報告されなかった。因果関係を否定できない有害事象のため3例が治験を中止し、中止理由はそれぞれ上腹部痛（軽度、B群）、背部痛（中等度、C群）及び発疹（軽度、C群）であったが、いずれも事象発現から9日目までに回復した。また、全身脱力感のため、1例の被験者が治験薬投与を一時的に中断した。因果関係を否定できない臨床検査値異常（ALT増加）のため、1例が治験を中止した。血圧、心拍数、心電図及び身体的検査結果には臨床的に重要な変化は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が20%以上）

投与期	1～5日目					6日目			7～10日目		
	Sil 又は Pbo (TID)					Sil 又は Pbo (QD)			Bos 又は Pbo (BID)		
投与群	A ^{a)}		B	C ^{a)}		A	B	C	A	B	C
投与量 (mg)	20	80	Pbo	20	80	80	Pbo	80	Pbo	125	125
治験日	1-3	4-5	1-5	1-3	4-5	6	6	6	7-10	7-10	7-10
有害事象評価例	18	17	18	19	17	17	18	17	17	18	17
有害事象発現例	16(88.9)	15(88.2)	11(61.1)	18(84.7)	17(100)	15(88.2)	9(50.0)	16(94.1)	9(52.9)	13(72.2)	15(88.2)
背部痛	5 (27.8)	6 (35.3)	1 (5.6)	7 (36.8)	6 (35.3)	5 (29.4)	0	7 (41.2)	1 (5.9)	0	4 (23.5)
筋痛	8 (44.4)	10(58.8)	2 (11.1)	5 (26.3)	4 (23.5)	7 (41.2)	0	4 (23.5)	3 (17.6)	0	3 (17.6)
頭痛	5 (27.8)	8 (47.1)	4 (22.2)	7 (36.8)	6 (35.3)	10(58.8)	3 (16.7)	6 (35.3)	2 (11.8)	9(50.0)	4 (23.5)
鼻閉	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (16.7)	5 (26.3)	5 (29.4)	5 (29.4)	0	5 (29.4)	1 (5.9)	3 (16.7)	5 (29.4)
悪心	0	0	0	3 (15.8)	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	0	0	0
投与期	11～15日目					16日目			17日目		
投与薬剤	Sil (TID)/Bos (BID)					Sil (QD)/Bos (BID)			Bos 又は Pbo (BID)		
投与群	A ^{a)}		B	C ^{a)}		A	B	C	A	B	C
投与量 (mg)	20/Pbo	80/Pbo	Pbo/125	20/125	80/125	80/Pbo	Pbo/125	80/125	Pbo	125	125
治験日	11-13	14-15	11-15	11-13	14-15	16	16	16	17	17	17
有害事象評価例	17	17	18	17	17	17	17	17	17	17	17
有害事象発現例	12(70.6)	13(76.5)	13(72.2)	13(76.5)	14(82.4)	10(58.8)	9(52.9)	16(94.1)	6(35.3)	9(52.9)	7(41.2)
背部痛	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0
筋痛	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	0	0	0
頭痛	4 (23.5)	7 (41.2)	6 (33.3)	4 (23.5)	8 (47.1)	5 (29.4)	3 (17.6)	7 (41.2)	0	3 (17.6)	1 (5.9)
鼻閉	3 (17.6)	4 (23.5)	4 (22.2)	5 (29.4)	6 (35.3)	3 (17.6)	3 (17.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (11.8)
悪心	0	1 (5.9)	1 (5.6)	0	4 (23.5)	0	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0

例数(%）、Sil：本薬、Bos：ボセンタン、Pbo：プラセボ、TID：1日3回投与、BID：1日2回投与、QD：1日1回投与

a) A群とC群の被験者は4日目と14日目に本薬の投与量が20mgから80mgに漸増された。

4) アジスロマイシン（抗菌薬）（148-238試験、添付資料5.3.3.4.4 <19■■年■■月～19■■年■■月（試験期間およそ3ヵ月）*>）

健康成人男性24例を対象に、1日目及び4日目に本薬100mgを単回投与し、アジスロマイシン500mg（250mg錠2錠）又はプラセボを2～4日目に1日1回投与するプラセボ対照無作為化非盲検並行群間比較試験が英国1施設で実施され、併用投与時の薬物動態、安全性及び忍容性について検討された。

安全性について、主な有害事象（いずれかの時期で3例以上）は下表のとおりであった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。有害事象による中止はなく、すべての事象は

*：（）内は新薬承認情報提供時に追加した。

治験終了時までには回復した。重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの時期で3例以上）

	第1群			第2群		
	本薬	アジスロマイシン	本薬+アジスロマイシン	本薬	プラセボ	本薬+プラセボ
安全性評価対象例	12	12	12	12	12	12
有害事象発現例	11(91.7%)	4(33.3%)	8(66.7%)	8(66.7%)	4(33.3%)	7(58.3%)
頭痛	4	0	4	5	2	4
浮動性めまい	3	1	1	2	1	0
血管拡張	1	0	1	3	0	1
視覚異常	2	0	1	3	0	1

5) アトルバスタチン（高脂血症薬）（258-002 試験、添付資料 5.3.3.4.5 <19■■年■■月～■■月（試験期間およそ3ヵ月）*>）

健康成人男性 24 例を対象に、1 日目に本薬 100mg を単回投与、2 日目からアトルバスタチン 10mg を 7 日間継続投与した最終日（8 日目）に本薬 100mg 又はプラセボを投与し 7 日間の休薬期間後、クロスオーバーで同様に投与する無作為化非盲検試験が米国 1 施設で実施され、併用投与時の薬物動態、安全性及び忍容性について検討された。

アトルバスタチンとプラセボの併用投与では有害事象は報告されなかった。アトルバスタチン単独投与では 2～7 日目に 1 例（尿路障害）、16～21 日目の 1 例（浮動性めまい）に有害事象が認められた。本薬単独投与では 10 例、アトルバスタチンと本薬の併用投与では、8 日目の 5 例、22 日目の 5 例に有害事象が認められた。本薬投与中（単独投与又はアトルバスタチンとの併用投与）に最も多く報告された有害事象は陰茎勃起であったが、すべて軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査はスクリーニング時及び 0 日目（肝機能検査）のみに行うこととしていたため、臨床検査値異常については評価されなかった。

6) エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（経口避妊薬）（148-236 試験、添付資料 5.3.3.4.6 <19■■年■■月～■■月（試験期間およそ2ヵ月）*>）

健康成人女性 16 例を対象に、本薬 50mg 又はプラセボを 1～11 日目に 1 日 1 回投与し、経口避妊薬（X*：有効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）を 2～11 日目に併用投与するプラセボ対照二重盲検試験が英国 1 施設で実施され、併用投与時の薬物動態、安全性及び忍容性について検討された。

有害事象発現率は、プラセボ単独投与時で 6.3%（1/16 例）、本薬単独投与時で 40.0%（6/15 例）プラセボと X*の併用投与時で 87.5%（14/16 例）、本薬と X*の併用投与時 93.8%（15/16 例）であり、主な有害事象（いずれかの投与時で 4 例以上）は、頭痛（それぞれ 0 例、3 例、5 例、7 例）、疼痛（それぞれ 0 例、0 例、0 例、4 例）、及び乳房痛（それぞれ 0 例、1 例、5 例、3 例）であったが、重篤な有害事象及び中止例は認められなかった。

ベースラインの異常を考慮しない臨床検査値異常は、本薬と X*の併用投与後で 5 例、プラセボと X*の併用投与後で 3 例に認められた。これらの臨床検査値異常は 1 例を除いて全て尿潜血陽性であった。本薬と X*の併用投与後の 1 例（被験者 A*）には、ヘモグロビン減少が認められたが、本被験者には、本薬と X*の投与期（第 4 期）の前、すなわちプラセボと X*の投与期（第 2 期）に軽度の腔出血が認められていた。ベースラインと比較して心電図には

*：（）内は新薬承認情報提供時に追加した。また、X（有効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の経口避妊薬）、被験者 A は置き換えた。

問題となる変化がみられず、いずれの評価時点でも心電図異常は認められなかった。重篤な有害事象の報告はなく、中止例も認められなかった。

7) ドキサゾシン (α -遮断薬)

① 148-242 試験 (添付資料 5.3.3.4.7 <19■■年■■月~20■■年■■月 (試験期間およそ4ヵ月)*>)

ドキサゾシン (4mg 以上) 服用中の良性前立腺肥大症患者 21 例を対象に、ドキサゾシン 4 又は 8mg を 1 日 1 回、2 週間以上経口投与後、本薬 (最初の 4 例は 100mg、その後 25mg で治験を再開) 又はプラセボ (パート 1: 本薬 100mg に対応、パート 2: 本薬 25mg に対応) を単回経口投与する第 1 投与期と、ドキサゾシンを 7 日以上継続投与後、クロスオーバー法で同様に併用投与する第 2 投与期からなるプラセボ対照無作為化二重盲検試験が英国及び米国の 6 施設で実施され、血圧と脈拍数への影響、併用投与時の薬物動態、安全性及び忍容性が検討された。

有害事象の発現率は、本薬 100mg+ドキサゾシン投与時で 75.0% (3/4 例)、プラセボ+ドキサゾシン (パート 1) 投与時で 0% (0/4 例)、本薬 25mg+ドキサゾシン投与時で 52.9% (9/17 例)、プラセボ+ドキサゾシン (パート 2) 投与時で 23.5% (4/17 例) であった (以下同順)。主な有害事象 (いずれかの投与時で 2 例以上) は、浮動性めまい 6 例 (それぞれ 2 例、0 例、3 例、1 例)、頭痛 4 例 (それぞれ 1 例、0 例、1 例、2 例)、無力症 3 例 (それぞれ 1 例、0 例、2 例、0 例)、血管拡張 2 例 (それぞれ 0 例、0 例、2 例、0 例) であった。なお、重篤な有害事象 (体位性低血圧) が本薬 100mg+ドキサゾシン群でみられ、本薬とドキサゾシンの相互作用による可能性が考えられた。これに伴い、本薬 100mg を本薬の最低市販用量 (65 歳超に対して推奨される開始用量) 25mg に減量し、治験が再開された。本治験では、当該被験者におけるドキサゾシンの一時的投与中止を除き、中止例はなかった。なお、スクリーニング時から最終来院時まで臨床的に問題となる心電図変化が 1 例 [QRS (T) 波形の異常] に認められ、治験責任医師により前壁中隔梗塞 (おそらく陳旧性) に密接に関連しているものと判断された。その他の心電図異常は認められなかった。

② A1481068 試験 (添付資料 5.3.3.4.8 <20■■年■■月~20■■年■■月 (試験期間およそ7ヵ月)*>)

ドキサゾシン (4mg 以上) 服用中の良性前立腺肥大症患者 20 例を対象に、ドキサゾシン 4mg 以上、本薬 50mg を上記①148-242 試験と同様に投与し、血圧と脈拍数への影響、本薬と併用投与した時のドキサゾシンの薬物動態の検討、安全性及び忍容性が米国 2 施設で検討された。

有害事象の発現率は、本薬+ドキサゾシン投与時で 50.0% (10/20 例)、プラセボ+ドキサゾシン投与時で 26.3% (5/19 例) であった (以下同順)。主な有害事象 (いずれかの群で 2 例以上) は、浮動性めまい (それぞれ 2 例、2 例)、無力症 (それぞれ 2 例、1 例)、頭痛及び低血圧 (それぞれ 2 例、0 例) であり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。なお、投与後 1 時間で立位の収縮期血圧が 19mmHg 超低下する低血圧 (非重篤な有害事象) が認められた 1 例は、治験が中止された。また、スクリーニング時から最終来院時まで

*: () 内は新薬承認情報提供時に追加した。また、X (有効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の経口避妊薬) は置き換えた。

心電図変化（非特異的な下壁誘導の T 波異常）が 1 例に認められたが、治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され、その他に心電図異常は認められなかった。

③ A1481163 試験(添付資料 5.3.3.4.9 <20■■年■■月~20■■年■■月(試験期間およそ 8 ヶ月)*>)

本薬とドキサゾシンを併用投与した時の血圧と脈拍数への影響、薬物動態、安全性及び忍容性を検討するために、ドキサゾシン（4 又は 8mg）服用中の良性前立腺肥大症患者 20 例を対象に、ドキサゾシン 4 又は 8mg を 1 日 1 回、2 週間以上経口投与後、本薬 50mg とドキサゾシンを非盲検で単回投与し（第 1 投与期）、ドキサゾシンを 7 日以上継続投与後、本薬 100mg 又はプラセボを単回投与し（第 2 投与期）、さらに 7 日以上経過後にクロスオーバー法で本薬 100mg 又はプラセボを単回投与する（第 3 投与期）プラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国 2 施設にて実施された。

有害事象の発現率は、本薬 100mg+ドキサゾシン群で 70.0%（14/20 例）、プラセボ+ドキサゾシン群で 10.0%（2/20 例）であった。比較的発現率が高かった事象は、本薬+ドキサゾシン群の血管拡張 6 例、傾眠及び鼻炎各 3 例、消化不良 2 例であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。なお、4 例で心電図所見に変化（2 例で I 度房室ブロック、非特異的側壁 T 波異常と記載）が認められ、治験責任医師から臨床的に問題となるとされたものの、有害事象とはみなされなかった。

8) アスピリン（抗血小板薬）（148-222 試験、添付資料 5.3.3.4.10 <19■■年■■月~■■月(試験期間およそ 3 ヶ月)*>)

健康成人男性 45 例を対象に、1~4 日目にアスピリン 100 mg を 1 日 1 回 4 日間投与し、4 日目に本薬 100mg、硝酸イソソルビド 20mg、プラセボのいずれかを併用投与するプラセボ対照単盲検並行群間比較試験がベルギー 1 施設で実施され、アスピリン誘発性の出血時間延長に及ぼす本薬の影響及び安全性が検討された。

有害事象の発現率は、アスピリン+本薬群で 73.3%（11/15 例）、アスピリン+硝酸イソソルビド群で 93.3%（14/15 例）、アスピリン+プラセボ群で 40.0%（6/15 例）であった（以下、同順）。主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、頭痛（それぞれ 7 例、13 例、3 例）、血管拡張（それぞれ 2 例、1 例、0 例）、失神（それぞれ 0 例、2 例、0 例）、浮動性めまい（それぞれ 0 例、0 例、2 例）であった。臨床検査値異常については、アスピリン+硝酸イソソルビド群 1 例に単球増加が認められた。

9) Phenprocoumon（血液凝固阻止薬）（A1481053 試験、添付資料 5.3.3.4.11 <20■■年■■月~■■月(試験期間およそ 2 ヶ月)*>)

健康成人男性 15 例を対象に、Phenprocoumon 3 mg を 1 日 1 回、16 日間投与し、15 日目と 16 日目に本薬 100 mg 錠を併用投与する非無作為化非盲検試験がドイツ 1 施設で実施され、本薬と Phenprocoumon の相互作用の可能性及び安全性が検討された。

有害事象は 15 例中 13 例にみられ、重症度は軽度が 7 例、中等度が 6 例であった。重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は、血腫 5 例、頭痛、潮紅、浮動性めまい及び鼻炎各 4 例、傾眠状態及び歯肉出血各 3 例、インフルエンザ様症候群及び咽喉乾燥各 2 例であった。血腫及び歯肉出血は phenprocoumon 単独投与時に発

*：（）内は新薬承認情報提供時に追加した。

現した。バイタルサイン、尿路出血の有無を確認する尿検査、プロトロンビン時間のモニタリング及び臨床検査においては、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

10) Acenocoumarol (血液凝固阻止薬) (A1481054 試験、添付資料 5.3.3.4.12 <20 年 月~20 年 月 (試験期間およそ 2 ヶ月) * >)

健康成人男性 15 例を対象に、Acenocoumarol 4 mg を 1 日 1 回、16 日間投与し、15 日目と 16 日目に本薬 100 mg 錠を併用投与する非無作為化非盲検試験がドイツ 1 施設で実施され、相互作用の可能性及び安全性が検討された。

15 例全例に有害事象がみられ、重症度は軽度が 9 例、中等度が 6 例であった。全ての有害事象は後遺症なく回復し、重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象 (いずれかの投与群で 2 例以上) は、頭痛 11 例、青視 4 例、疲労及び抗凝固作用増大 (INR>4) 各 3 例、背部痛、頭部圧迫感、歯肉アフタ及び顔面発赤各 2 例であった。バイタルサイン、尿路出血の有無を確認する尿検査、プロトロンビン時間のモニタリング及び臨床検査においては、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(3) 海外第 II 相臨床試験

1) 前期第 II 相試験 (A1481024 試験、添付資料 5.3.5.1.3 <20 年 月~20 年 月 (試験期間およそ 12 ヶ月) * >)

肺高血圧症患者を対象に、本薬の目標血漿中濃度を 100、300、500ng/mL (追加検討時は 10、50、100ng/mL) として段階的に増量し、各目標血漿中濃度に達するまで 20 分かけて静脈内投与する多施設共同試験が英国をはじめとする 7 ヶ国 14 施設で実施され、本薬静脈内投与の有効性、安全性及び忍容性が検討された。なお、全被験者は NO (40ppm) を 5 分間吸入し、追加検討時には約半数の被験者が NO を吸入することとされた。被験者は、肺高血圧症の分類に基づき 3 群 [PAH (原発性及び二次性) (第 1a 群)、うっ血性心不全による肺静脈性肺高血圧症 (第 1b 群) 及び低酸素性肺高血圧症 (第 2 群)] に層別された後に無作為化された。第 1 群では被験者の割付比は本薬群とプラセボ群で 3 対 1 とされ、第 2 群では全被験者に本薬が投与された。

目標症例数：第 1a 群 12 例、第 1b 群 12 例、第 2 群 6 例、追加検討時；第 1a 群 24 例、第 1b 群 24 例に対し、第 1a 群 15 例、第 1b 群 13 例、第 2 群 6 例、追加検討時；第 1a 群 30 例、第 1b 群 21 例が治験に組み入れられ、有効性解析対象 (Intent-to treat: ITT 解析集団) 及び安全性解析対象とされた。

有効性の評価項目とされた血行動態パラメータについて、肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) の推移を下表に示す。

肺血管抵抗 (PVR) は、本薬の血漿中濃度が 10~100ng/mL の範囲内では用量依存的に低下する傾向を示したが、100~500ng/mL ではプラトーに達すると考えられ、したがって、血漿中濃度が 100ng/mL に達するまでに肺血管抵抗の低下が最大になることが示唆されると考察された。

* : () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

表：肺血管抵抗（PVR）（dyne·sec.cm⁻⁵）

第1a群：PAH（原発性及び二次性）

投与群		ベースライン		目標血漿中濃度		
		1 値 ^{a)}	2 値 ^{b)}	100 ng/mL	300 ng/mL	500 ng/mL
NO 併用	本薬	932.34±140.90 N=10	954.94±145.36 N=10	736.89±113.83 N=10	788.23±120.60 N=9	770.70±140.85 N=6
	プラセボ	660.39±144.82 N=3	851.84±239.07 N=2	699.03±230.07 N=3	709.17±238.22 N=3	656.25±301.97 N=2
投与群（追加検討）		ベースライン		目標血漿中濃度		
		1 値 ^{a)}	2 値 ^{b)}	10 ng/mL	50 ng/mL	100 ng/mL
NO 併用	本薬	1116.87±199.76 N=9	1148.78±229.00 N=9	1031.85±178.38 N=9	942.25±167.43 N=9	864.70±160.41 N=9
	プラセボ	1268.14±223.30 N=3	1296.65±242.35 N=3	1356.96±263.88 N=3	1398.82±254.90 N=3	1341.63±241.46 N=3
NO 非併用	本薬	774.74±125.23 N=7	1140.37±168.77 N=10	899.68±117.03 N=14	832.57±108.66 N=12	778.43±118.49 N=11
	プラセボ	552.73 N=1	461.22±113.82 N=3	581.42±41.34 N=3	582.78±25.82 N=3	595.93±14.65 N=3

平均値±標準誤差

a) NO 吸入前、b) NO 吸入後、肺動脈圧のベースライン値はベースライン 1 の±5%以内まで回復した時点

第1b群：うっ血性心不全による肺静脈性肺高血圧症

投与群		ベースライン		目標血漿中濃度		
		1 値 ^{a)}	2 値 ^{b)}	100 ng/mL	300 ng/mL	500 ng/mL
NO 併用	本薬	259.84±59.84 N=10	233.30±50.26 N=10	160.72±50.56 N=10	170.32±62.41 N=9	183.27±87.69 N=7
	プラセボ	295.03±86.74 N=3	341.50±199.68 N=2	346.52±165.56 N=3	308.39±132.19 N=3	365.62±178.38 N=2
投与群（追加検討）		ベースライン		目標血漿中濃度		
		1 値 ^{a)}	2 値 ^{b)}	10 ng/mL	50 ng/mL	100 ng/mL
NO 併用	本薬	186.66±96.78 N=9	312.90±68.21 N=9	348.22±106.87 N=9	352.62±119.95 N=9	211.65±54.98 N=8
	プラセボ	139.58±34.50 N=3	321.98±97.85 N=3	356.58±139.25 N=3	323.66±121.93 N=3	327.69±105.42 N=3
NO 非併用	本薬	データなし	386.23±46.48 N=6	303.73±32.38 N=6	283.37±35.16 N=6	244.15±28.78 N=6
	プラセボ	261.96 N=1	383.90±90.30 N=3	391.33±47.22 N=3	376.55±99.84 N=3	349.76±112.77 N=3

平均値±標準誤差

a) NO 吸入前、b) NO 吸入後、肺動脈圧のベースライン値はベースライン 1 の±5%以内まで回復した時点

第2群：低酸素性肺高血圧症

投与群		ベースライン		目標血漿中濃度		
		1 値 ^{a)}	2 値 ^{b)}	100 ng/mL	300 ng/mL	500 ng/mL
NO 併用	本薬	553.23±90.53 N=6	579.79±121.57 N=6	420.31±89.36 N=6	405.97±115.92 N=5	315.95±36.56 N=3

平均値±標準誤差

a) NO 吸入前、b) NO 吸入後、肺動脈圧のベースライン値はベースライン 1 の±5%以内まで回復した時点

安全性評価対象 85 例中、有害事象は 24 例（第 1a 本薬 NO 併用群：4 例、第 1a（追加検討）本薬 NO 併用群：7 例、第 1b 本薬 NO 併用群：2 例、第 1b（追加検討）本薬 NO 併用群：4 例、第 1b（追加検討）本薬 NO 非併用群：4 例、第 2 群本薬 NO 併用群：1 例）にみられた。2 例以上で認められた有害事象は第 1a（追加検討）本薬 NO 非併用群の血管拡張 2 例のみであり、本薬投与後に発現した有害事象の多くは軽度であった。

本治験期間中、1例が肺炎のため治験薬投与終了後40日目に死亡した。重篤な有害事象は第1a（追加検討）本薬 NO 非併用群で1例認められたが、因果関係は否定された。治験中止例は15例であり、その内訳は、第1a本薬 NO 併用群で5例（血圧低下4例、臥位における不快感1例）、第1a プラセボ NO 併用群で1例（臥位における不快感）、第1a（追加検討）プラセボ NO 併用群1例（Iloprost 治療開始）、第1a（追加検討）本薬 NO 非併用群で4例（悪心、低血圧、敗血症、Iloprost による治療開始各1例）、第1b（追加検討）プラセボ NO 併用群で1例（同意撤回）、第2本薬 NO 併用群（血圧低下2例、臥位における不快感1例）であった。

(4) 海外第Ⅲ相臨床試験

1) プラセボ対照試験 (A1481140 試験、添付資料 5.3.5.1.1 <20 年 月~20 年 月 (試験期間およそ 13 ヶ月) * >)

本薬 20、40 及び 80mg を 1 日 3 回、12 週間投与した時の有効性及び安全性を検討する目的で、18 歳以上の外国人 PAH 患者（目標症例数：各群 60 例、計 240 例）を対象に、国際多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国をはじめとする 26 カ国 60 施設で実施された。主な組入れ基準は、①PPH、②結合組織疾患を合併する PAH、③心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈肺動脈窓の再建手術後 5 年以上経過した PAH 患者のいずれかに該当し、無作為割付け前 21 日以内の右心カテーテル検査において、安静時の平均肺動脈圧（mean Pulmonary Artery Pressure：以下、mPAP）25mmHg 以上及び肺動脈楔入圧 15mmHg 以下で、ベースライン時の 6 分間歩行距離が 100m 以上 450m 以下の被験者等とされた。なお、被験者は、ベースライン時の歩行距離（325m 未満、325m 以上）及び病因（PPH、結合組織疾患に起因する二次性の PAH、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH）を因子とした層別無作為化により各群に割付けられた。また、80mg 群においては、投与開始後 1 週間は 40mgTID とし、その後 80mgTID に漸増することとされた。

277 例（プラセボ群 70 例、20mg 群 69 例、40mg 群 67 例、80mg 群 71 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象とされた。このうち、6 分間歩行距離の欠測による 11 例（プラセボ群 4 例、20mg 群 2 例、40mg 群 3 例、80mg 群 2 例）が除外された 266 例（プラセボ群 66 例、20mg 群 67 例、40mg 群 64 例、80mg 群 69 例）が有効性解析対象（Intent-to treat：ITT 解析集団）とされ、第 12 週の評価の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法にて補完された。なお、治験薬投与例 277 例の内訳は、男性 68 例、女性 209 例であり、平均年齢は 49 歳であった。診断名の内訳は、PPH が 175/277 例（63.2%）、結合組織疾患に起因する二次性 PAH が 84/277 例（30.3%）、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH が 18/277 例（6.5%）であった。肺高血圧症の機能分類は、Class I~Class IV がそれぞれ 1 例、107 例、160 例、9 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた 6 分間歩行距離の実測値及びベースラインから第 12 週又は中止時までの変化のプラセボ群との比較を下表に示す。第 12 週又は中止時の 6 分間歩行距離は、本薬の全用量群でプラセボ群と比較して有意な延長が認められた。

*：（）内は新薬承認情報提供時に追加した。

表：6分間歩行距離 (m)

解析対象	例数	実測値 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{a)}	例数	ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較 ^{c)}		
		ベースライン	第12週又は中止時			プラセボ群との差 ^{b)}	差の99%信頼区間	2標本t検定(片側)
プラセボ	66	347.6±74.8	343.9±99.5	-3.7±52.8	66	—	—	—
20mg TID	67	345.7±90.3	387.0±103.0	41.3±54.8	67	45.3±9.6	(20.5～70.0)	p<0.0001
40mg TID	64	342.8±76.7	386.9±86.9	44.1±60.7	64	46.1±10.2	(19.9～72.4)	p<0.0001
80mg TID	69	337.9±79.2	384.7±95.0	46.8±70.9	69	49.7±10.4	(22.9～76.5)	p<0.0001

^{a)} 平均値±標準偏差、^{b)} ベースライン時の歩行距離及び病因により調整した平均値±標準誤差

^{c)} プラセボ群と本薬用量群との対比較は、高用量側からのステップダウン法(閉手順)により実施された。検定は、ベースライン時の歩行距離(325m未満、325m以上)及び病因(原発性肺高血圧症、結合組織疾患に起因する2次性のPAH、先天性心疾患の外科的修復術後のPAH)を層別因子とする2標本t検定を用いて実施した〔有意水準は0.005(片側)〕。

副次評価項目とされたmPAPでは、治験薬を投与された277例のうち、ベースライン値の得られなかった2例(20mg群1例、40mg群1例)及び投与後の値が得られなかった17例(プラセボ群5例、20mg群3例、40mg群3例、80mg群6例)を除く258例(プラセボ群65例、20mg群65例、40mg群63例、80mg群65例)が評価対象とされた。mPAPの実測値及びベースラインから第12週又は中止時までの変化の本薬群とプラセボ群との比較を下表に示した。本薬はいずれの用量においてもプラセボ群と比較して有意に低下した。

表：mPAP (mmHg)

解析対象	例数	実測値 ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{a)}	例数	ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較 ^{c)}		
		ベースライン	第12週又は中止時			プラセボ群との差 ^{b)}	差の95%信頼区間	2標本t検定(片側)
プラセボ	65	53.6±13.9	54.2±14.7	0.6±5.6	61	—	—	—
20 mg TID	65	54.5±12.6	52.3±14.1	-2.1±8.8	64	-2.7±1.3	(-5.4～-0.1)	p=0.021
40 mg TID	63	48.6±13.1	46.0±12.8	-2.6±7.0	61	-3.0±1.2	(-5.3～-0.7)	p=0.0059
80 mg TID	65	52.0±16.1	47.3±15.3	-4.7±7.7	63	-5.1±1.2	(-7.5～-2.6)	p<0.0001

^{a)} 平均値±標準偏差、^{b)} ベースライン時の歩行距離及び病因により調整した平均値±標準誤差

^{c)} ベースライン時の6分間歩行距離(層別因子)が不明な被験者が存在したため、それらの症例を除く249例が評価対象とされた。プラセボ群と本薬用量群との対比較は、高用量側からのステップダウン法(閉手順)を用い、検定はベースライン時の歩行距離及び病因を層別因子とする2標本t検定を用いて実施した〔有意水準は0.025(片側)〕。

また、第12週又は中止時のPVRIの平均変化量は、プラセボ群で上昇したのに対して、本薬群ではいずれも低下した(下表参照)。

表：PVRI (dyne·sec/cm⁵/m²)

解析対象	例数	実測値		ベースラインからの変化量
		ベースライン	第12週又は中止時	
プラセボ	51	1810.2±821.2	1923.4±973.3	113.2±757.5
20 mg TID	47	1662.8±727.9	1442.4±726.0	-220.4±549.0
40 mg TID	47	1478.5±753.2	1237.6±636.2	-240.9±421.6
80 mg TID	55	1601.6±1033.2	1145.2±659.6	-456.3±658.1

平均値±標準偏差