

けは明確に示されており、さらに、WHO 機能分類 ClassⅢ及びⅣで治療効果が不十分な患者に対する、プロスタサイクリン製剤、ボセンタン及び本薬による併用療法の可能性にまで言及されている。一方、国内では、肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版; 2005年度合同研究班報告）において、保険未承認の治療薬として本薬が示されている。これらに加えて、国内6施設で実施されたPH患者を対象とした本薬の投与経験による自主臨床研究を踏まえ、本邦のPAH治療において、本薬が新しい治療薬となりえるという申請者の主張は妥当なものである。一方、既存治療薬との併用療法については、エポプロステノールを投与しているPAH患者に対する本薬の上乗せ効果として、一定の有効性は示すことができたと考えられるものの、安全性については、申請用法・用量よりも高用量の本薬単独投与時と同程度の有害事象の発現が示唆されているが、明確にはされていない。日本人PAH患者における本剤と他の治療薬の併用療法の有効性・安全性は、今後臨床現場の使用実績に応じてより明確になっていくものと考えられる。

(2) 有効性について

機構は、PAHの真のエンドポイントを明らかにした上で、6分間歩行試験におけるベースラインからの変化量の臨床的意味及び真のエンドポイントとの関係を説明するとともに、6分間歩行距離を主要評価項目としたことの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAHでは、血管緊張の異常亢進や血管壁リモデリングが生じており、これにより肺血管抵抗(PVR)が増加し、肺動脈圧が上昇する。しかし、肺血管抵抗(PVR)が増加し、肺動脈圧が上昇しても、心拍出量を十分に増やすことができる段階では自覚症状は認められない。病態の進行により、運動時の心拍出量の増加に制限がかかるようになると末梢組織への酸素供給が障害され、運動時に自覚症状が認められるようになり、身体活動上の制限がみられるようになる。さらに病態が進行すると、安静時の心拍出量も減少し、低心拍出量そのもの及び末梢組織低酸素による症状、さらに右心不全による症状が持続して発現するようになる(Heart view 10: 832-837, 2006)。PAHは最終的に右心不全、重度の機能障害により死亡に至ることから、生命予後が極めて悪い疾患であることが知られており、そのため、PAH治療における真のエンドポイントは、生存期間の延長と考えられる。

本薬の海外第Ⅲ相試験(A1481140試験)及びその継続試験である海外長期継続試験(A1481142試験)では、投与開始後約3年半にわたる6分間歩行距離及び生存期間に関するデータが得られていることから、これらの被験者のデータに基づき、6分間歩行距離と死亡率、6分間歩行距離と生存期間及び6分間歩行距離のベースラインからの変化量と生存期間の関連性について、事後的に検討を行った。ベースライン及び最終評価時(6分間歩行試験を最後に実施した時点)における6分間歩行距離と死亡率の関連性を検討するため、ベースライン時及び最終評価時において6分間歩行距離が250m未満、250m以上350m以下及び350m超の3つの部分集団に分け、その部分集団毎の死亡率を比較したところ、死亡率は各部分集団の順に、ベースライン時35.9%、17.7%、14.8%、最終評価時40.4%、25.0%、9.5%であり、ベースライン時及び最終評価時の両時点において、6分間歩行距離が短い部分集団ほど死亡率が高くなる傾向が見られた。

さらに、経時的に測定された6分間歩行距離のベースラインからの変化量と生存期間の関連性について、6分間歩行距離のベースラインからの変化量を時間依存性共変量とする、生存期

間に関する Cox 回帰分析を行った結果、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量と生存期間の間に有意な関連性がみられ（ハザード比 0.990、 $p < 0.0001$ ）、さらに、経時的に測定された 6 分間歩行距離の実測値と生存期間の関連性について、6 分間歩行距離の実測値を時間依存性共変量とする、生存期間に関する Cox 回帰分析を行った結果、6 分間歩行距離の実測値と生存期間との間に有意な関連性がみられた（ハザード比 0.993、 $p < 0.0001$ ）。

以上より、6 分間歩行距離が短い部分集団ほど死亡率が高くなる傾向がみられ、6 分間歩行距離又は 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量と生存期間の間に有意な関連性が認められ、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目とすることは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。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）、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 分間歩行距離のベースラインからの変化量を主要評価項目とすることは妥当である。そのうえで、A1481140 試験では 6 分間歩行距離において、本薬群はプラセボ群と比較して有意な歩行距離の延長を示していること、また、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の血行動態パラメータ（mPAP、PVRI）について、A1481140 試験において、本薬群はプラセボ群と比較して改善を示していることから、本薬の有効性は示されたものと判断する。

(3) 安全性について

1) 基礎疾患による安全性プロファイルの差異について

機構は、海外臨床試験成績に基づき、PPH、結合組織疾患に伴う PAH 及びその他の PAH に対する本薬の安全性プロファイルの差異について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験）及びエポプロステノールとの併用投与の海外第Ⅲ相試験（A1481141 試験）の成績を用いて、本薬の安全性について病因別に検討したところ、有害事象の発現率は、PPH では本薬群 89.5%（119/133 例）、プラセボ群 92.9%（39/42 例）、結合組織疾患を伴う PAH 患者では本薬群 90.3%（56/62 例）、プラセボ群 86.4%（19/22 例）であり、プラセボ群を含むいずれの用量群においても同程度であった。また、外科的修復術後の PAH 患者は少数例であったが、本薬群全体での有害事象の発現率は 91.7%（11/12 例）であり、3つの病因ともほぼ 90%であり同程度であった。また、重篤な有害事象の発現率は PPH でプラセボ群 19.0%（8/42 例）、本薬群全体で 12.8%（17/133 例）、結合組織疾患を伴う PAH でプラセボ群 13.6%（3/22 例）、本薬群全体で 17.7%（11/62 例）、外科的修復術後の PAH でプラセボ群 16.7%（1/6 例）、本薬群全体で 8.3%（1/12 例）であり、プラセボ群と比較した時に、本薬群の重篤な有害事象の発現率が特定の病因で高まるとは考えられなかった。

なお、A1481140 試験の PPH 患者と結合組織疾患を伴う PAH 患者で認められた有害事象のうち、鼻出血の発現率は PPH 患者ではプラセボ群 2.4%（1/42 例）に対して本薬群 3.0%（4/133 例）であったが、結合組織疾患を伴う PAH 患者ではプラセボ群 0%（0/22 例）に対して本薬

群では 12.9% (8/62 例) と高値を示した。その他の事象では、プラセボ群と比較した時に PPH と結合組織疾患を伴う PAH の間で発現率に明らかな違いは認められなかった。肺高血圧症患者では肺動脈血栓症や凝固亢進を合併することがあり、一般にワルファリン等の抗凝固薬を併用していることが多く (Swiss Med Wkly 131: 346-350, 2001)、実際に海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) では前治療薬として抗凝固薬が 73% (203 例/277 例) の被験者で投与されていた。また、微小血管が多く PDE5 を豊富に含む鼻甲介の血流量を PDE5 阻害薬が増加させる可能性があることを考慮すると、抗凝固薬の投与を受けている PAH 患者に本薬を投与した場合には鼻出血が発現しやすくなる可能性がある。さらに、結合組織疾患を伴う PAH 患者の基礎疾患である、自己免疫疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、強皮症) では血小板機能異常が認められることが多いこと (Hematol Oncol Clin North Am. 6: 1203-1228, 1992)、また、基礎疾患の治療のためステロイドが長期間にわたり投与されていることもあり、これらによって出血のリスクがさらに高まると考えられる。なお、A1481140 試験において、本薬投与群で発現した鼻出血 (14 例) では、1 例 (ベースラインで腎機能異常を有する CREST 症候群に伴う PAH の 75 歳の女性患者であり、本薬 20 mgTID 投与を受けた) を除き、全ての症例 (13 例) で本薬との因果関係は治験責任医師により否定された。治験責任医師により因果関係を否定された症例は、「鼻出血の既往歴 (ベースラインで血小板減少も認められた) のため」が 1 例、「環境、粘膜の乾燥又は空気の乾燥のため」が 3 例、「ワルファリン及び空気の乾燥のため」が 1 例、「経口抗凝固療法のため」が 8 例 (うち 1 例の INR は基準値を逸脱していた) であった。本薬投与群で認められた鼻出血の事象 (14 例) は、軽度 (12 例) 又は中等度 (2 例) で、一過性のものであり、鼻圧迫/ワルファリン投与中止/電気凝固法による処置がそれぞれ行われた 3 例を除き、特に処置を講じることなく回復した。国内で実施された自主臨床研究では鼻出血の事象は報告されなかった。

以上より、本薬の安全性に関しては、PPH 患者に比べて結合組織疾患を伴う PAH 患者では鼻出血の発現率が高いものの、投与を中止するほどの事象ではなく、許容可能なものであると考えられた。それ以外では安全性に明らかな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。PPH、結合組織疾患に伴う PAH 及びその他の PAH に対する本薬の安全性において、大きな違いは認められないとする回答は了承できる。しかし、出血の有害事象については、PDE5 は血管平滑筋に広く分布することから、本薬投与中の出血は鼻出血に限らず重篤化する可能性があるため、その発現には十分注意すべきであると考えられる。現時点の添付文書 (案) では、重要な基本的注意事項として、「ビタミン K 拮抗薬投与中に本剤を投与した場合、出血の危険性が高まる可能性がある」旨記載され、PAH 患者で本剤と併用される可能性が高いワルファリン併用時の出血リスクに関して注意喚起されているにすぎないが、PAH 患者は長期にわたって連日本剤を内服する必要があるため、1 日用量が MED の用量よりも高用量となること、さらに PAH 患者は女性が多く、MED 患者よりも低体重であること等を踏まえ、ワルファリン併用時に限らず、本剤投与による潜在的な出血リスクについて、注意する必要があると考える。

2) 眼に関する有害事象及び非動脈炎性前部虚血性視神経症 (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy : 以下、NAION) について

機構は、本薬の薬理作用から予想される視機能障害の発現機序、PAH 患者に投与した時の眼に対する影響及び NAION について、申請者に既承認の同一成分製剤の成績も参考にして考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は PDE5 に対する選択性が非常に高いが、その他の PDE に対してもわずかながら阻害作用を示す（既承認時資料概要ホー1、2）。本薬が PDE5 に次いで阻害作用を示すのは PDE6 であるが、その効果は PDE5 に対する作用の約 1/10 であった。PDE6 は主に網膜組織に存在しており、網膜の光変換に必要な一連の反応に関与している。そのため、本薬を投与した際にみられる視覚異常の多くは、一過性の青視症や視覚の明るさの増加であった。これらは cGMP に特異的な PDE6 に対する本薬の既知の作用と一致している（Prog Retin Eys Res. 21: 485-506, 2002）。

海外第Ⅲ相試験（A1481140 試験）において、2 例以上の患者で認められた眼に関する有害事象は、以下の表のとおりであった。眼に関する有害事象の発現率は各群同程度であり、本薬の投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた事象は、視覚障害、色視症、眼痛、羞明、青視症及び視覚の明るさであった。

表：A1481140 試験において、2 症例以上に発現した眼に関する有害事象

MedDRA 基本語	プラセボ群 (N = 70)	本薬群			
		20 mg (N = 69)	40 mg (N = 67)	80 mg (N = 71)	合計 (N = 207)
有害事象発現率 本薬群 (合計) > プラセボ群					
視覚障害 NOS	0	0	3 (4.5)	5 (7.0)	8 (3.9)
色視症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	3 (4.2)	5 (2.4)
眼刺激	0	2 (2.9)	0	2 (2.8)	4 (1.9)
眼痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	3 (4.2)	4 (1.9)
網膜出血	0	1 (1.4)	2 (3.0)	1 (1.4)	4 (1.9)
羞明	0	0	0	4 (5.6)	4 (1.9)
青視症	0	0	1 (1.5)	3 (4.2)	4 (1.9)
複視	0	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	3 (1.4)
眼の異常感	0	2 (2.9)	1 (1.5)	0	3 (1.4)
視力低下	0	0	2 (3.0)	1 (1.4)	3 (1.4)
結膜充血	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	2 (<1)
視覚の明るさ	0	0	0	2 (2.8)	2 (<1)
有害事象発現率 本薬群 (合計) ≤ プラセボ群					
霧視	4 (5.7)	3 (4.3)	2 (3.0)	4 (5.6)	9 (4.3)
眼出血 NOS	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	3 (1.4)
結膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (<1)
光輪視	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	2 (<1)
眼そう痒症	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	1 (<1)
眼の赤み	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	1 (<1)
眼瞼浮腫	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (<1)
水晶体混濁	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	1 (<1)
眼瞼炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (<1)
両側白内障 NOS	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	1 (<1)
上強膜充血	2 (2.9)	0	0	0	0

例数 (%)

海外長期継続試験（A1481142 試験）においては、213/259 例（82%）の被験者に最終投与量として本薬 80mg が投与された。最も多くみられた眼に関する有害事象は、霧視 12.7%

(33/259 例)、結膜充血 9.7% (25/259 例)、網膜出血 7.3% (19/259 例) 及び上強膜充血 6.2% (16/259 例) であった。よくみられた眼の有害事象について、US-CTD に記載されたデータ (海外での承認申請に用いた A1481142 試験開始 20 年 月 日から 20 年 月 日まで (およそ 1 年 7 ヶ月間)* のデータ) と海外での申請後 4 ヶ月の安全性報告 (4-Month Safety Update: 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日 (およそ 2 年 2 ヶ月間)* に用いたデータで、100 人年^{注1)} の有害事象発現率を比較してみると、霧視 (US-CTD データ 対 4-Month Safety Update = 8.9 対 6.4)、視覚障害 (6.4 対 4.1)、結膜充血 (5.1 対 5.5) であり、本薬の高用量を長期間暴露しても眼に関する有害事象の発現率の増加は認められなかった。本薬を PAH 患者に投与した時の眼に関する安全性を確認するために、A1481140 試験及びその継続試験である A1481142 試験では、詳細な眼科検査 (眼圧、視力、色覚、コントラスト感度、視野及び眼底検査) が実施された。その結果、PAH 患者に対する本薬の長期投与は、視力、視野、コントラスト感度のいずれに対しても影響を及ぼさなかった。また、本薬の長期投与に伴う眼の毒性は認められず、眼圧変化も起こさなかった。

以上より、本薬の投与による眼への影響については、PDE6 を介して生じる一過性の影響に限られ、その発現率は低く用量に依存するものであることが示唆された。

なお、バイアグラ錠を含めたすべての PDE5 阻害薬の短期及び長期的な使用に関する外国の市販後調査において、永続的な視力喪失 (多くの場合、単眼) を含む視力低下の原因となる NAION がまれに報告されている。これらの患者の多くは、陥凹乳頭比低値 (「密集した視神経乳頭 (crowded disk) 」)、年齢 50 歳以上、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、高脂血症、喫煙及び他眼において NAION の既往があるなど、NAION 発症の解剖学的もしくは血管系のリスクファクターを有していた。これらのリスクファクターは、その多くが MED のリスクファクターと共通している。そのため、これらの事象が PDE5 阻害薬使用によるものか、患者の持つ血管系のリスクファクターもしくは解剖学的障害によるものか、又は両者の組み合わせによるものかについて、結論づけることはできない。また、現在までに MED 患者を対象とした臨床試験が 103 試験実施され、13,400 人以上の患者に本薬が投与された。観察期間 13,300 人年以上において、NAION と特定された事象は報告されていない。

PAH 患者における NAION 発症の可能性について、現在までに PPH を含む PAH 患者において NAION が発症したという報告はない。また、本薬の連続投与試験 (PAH を対象とした 3 試験、糖尿病や高血圧などを対象とした 9 試験) 及び市販後の安全性定期報告においても、NAION は報告されておらず、PAH 患者に対する本薬の連続投与と NAION 発症の関係を示唆する事象は認められていない。

以上より、MED 患者及び PAH 患者に対する本薬の投与が、NAION 発症のリスクを増加させるとは考えにくい。

機構は、以下のように考える。現時点において、PAH 患者と NAION 発症のリスクの関係について説明できる明確な根拠はない。また、バイアグラ錠と同様に既に添付文書において NAION について「その他の注意事項」として記載されているものの、MED 患者と異なり、PAH 患者は長期にわたって毎日本剤を内服する必要があること、1 日用量が MED の用量よ

注1) 人年法で記載した。人年法では 1 人 1 年間の観察を 1 単位として扱う。例えば、1 人を 5 年間観察した場合と 5 人を 1 年間観察した場合は、ともに 5 人年の観察とみなす。

*: () 内は新薬承認情報提供時に追加した。

りも高用量となること、さらに PAH 患者は女性が多く、MED 患者よりも低体重であること等から、PAH 患者では本薬の曝露量が大きくなることによる安全性の影響が懸念される。このため、PAH 患者については、バイアグラ錠服用患者 (MED) 以上に厳重な注意喚起が必要であると考ええる。また、医療関係者への注意喚起に加え、患者に対する十分な説明と定期的な眼科検査の必要性についても検討する必要があると考えるが、注意喚起の具体的方策については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したいと考える。

3) 突発性難聴について

2007年10月18日、米国FDAはバイアグラ錠等PDE5阻害作用を有するMED治療薬により突発性難聴の潜在的発現リスクが増加する旨を報じた。これは、PDE5阻害薬を服用して突発性難聴の有害事象が報告された29例の市販後成績をもとに、突発性難聴が加齢によっても認められるものであるために見落とされる可能性も考慮に入れ、添付文書の改訂を指示したものである。また、MED治療目的でバイアグラ錠等のPDE5阻害薬を服用している患者において突発性難聴を発症した患者については速やかに使用を停止すべきとされている一方、PAH患者に対する使用については、対象疾患が重篤であることに鑑み、使用を継続しつつ、速やかに医師に相談することが勧められている。以上の経緯も踏まえ、機構は、本剤における突発性難聴に関する具体的な注意喚起の方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、海外においてバイアグラ錠及び本剤についてCCDS及び添付文書の改訂について検討中である。また、国内においてもバイアグラ錠については添付文書の改訂を検討中であり、これらの改訂内容を踏まえ、本剤についても必要に応じて、添付文書(案)の改訂を検討する予定である。

機構は、PAHについては、患者数も少なく、バイアグラ錠と異なり、長期に連続投与されること、また、突発性難聴は病態が進行するまで発見されない恐れもあることから、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

4) その他の安全性について

上述した出血、及び眼に関する事象以外の安全性について、海外第Ⅲ相試験(A1481140試験)における有害事象発現率は、プラセボ群で91%(64/70例)、20mg群で91%(63/69例)、40mg群で88%(59/67例)、80mg群で90%(64/71例)であり、全投与群で同様であった。また、重篤な有害事象の発現率に関しても、それぞれ16%(11/70例)、16%(11/69例)、13%(9/67例)、13%(9/71例)であり、全投与群で同様であった。よく見られた有害事象のうち、プラセボ群に比べて本薬群で発現率が高かった事象は、頭痛(プラセボ群38.6%、本薬群45.9%、以下同順)、潮紅(4.3%、11.6%)、背部痛(11.4%、11.6%)、消化不良(7.1%、11.1%)、下痢(5.7%、10.1%)及び四肢痛(5.7%、10.1%)であるが、本薬群では重篤な有害事象はみられず、投与継続可能であった。

以上のことを踏まえると、本薬の忍容性は概ね良好であると機構は判断する。さらに、本薬の有害事象として、低血圧、頭痛、潮紅等が挙げられるが、いずれも血管拡張作用としては他のPAH治療薬においても既知の事象であることから、添付文書において、低血圧(<90/50mmHg)やその他の特定の基礎疾患(体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害など)を持つ患者への慎重投与について記載することで、管理は可能であると考ええる。

(4) 効能・効果

機構は、PPH 及び結合組織疾患を伴う PAH 以外の 2 次性肺高血圧症の全般を効能・効果に含めて、効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とした根拠と妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2003 年に行われた WHO 世界シンポジウムにおいて、PPH を特発性 PAH 及び家族性 PAH に分類したことに加え、共通の治療効果が期待できることを想定した新たな分類が示された (JACC 43 Suppl S: 5S-12S, 2004)。PAH は病因が異なる場合も組織学的所見や臨床病像に共通点が多く、共通の治療効果が期待できるとされており、国内外の治療ガイドライン (Eur Heart J 25: 2243-2278, 2004、肺高血圧症治療ガイドライン (2006 年改訂版; 2005 年度合同研究班報告)) では基本的に PAH 全般に共通の治療法が推奨されている。そのため、今般の申請に用いた臨床試験で対象とした PPH、結合組織疾患を伴う肺高血圧症及び先天性心疾患の外科的修復術後の肺高血圧症以外の PAH に対しても、本剤は共通の治療効果を示すものと考えられる。

本邦では約 6,000 人程度の PAH 患者が現存するものと推定されるが、臨床試験の対象とならなかった、門脈高血圧症、HIV 感染症等に合併して起こる PAH の患者数は非常に少ないことが推定される。また、国内の自主臨床研究データを収集し解析した結果から、16 歳以上の PAH 患者 (76 例) は、その多くが PPH (43 例、56.6%)、膠原病に伴う PAH (23 例、30.3%) 及び先天性心疾患に伴う PAH (7 例、9.2%) であり、それ以外の門脈高血圧、高安動脈炎及び大動脈炎症候群に伴う PAH 患者は各 1 例 (1.3%) であり、極めて少数であったことから、これらの PAH 患者を対象として個別に評価することは困難と考える。

以上のことを踏まえ、PPH、結合組織疾患を伴う肺高血圧症及び先天性心疾患の外科的修復術後の肺高血圧症を対象とした臨床試験において、有効性及び安全性が認められたことから、本剤の効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とし、PPH 及び結合組織疾患を伴う肺高血圧症以外の 2 次性肺高血圧症全般を含めることとした。

機構は、海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) においては、WHO 機能分類 Class I の組み入れ患者は 1 例のみであり、プラセボ群に割付けられていたことを踏まえ、本剤の適応を WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。A1481140 試験における WHO 機能分類 Class I の組み入れ被験者は 1 例で、プラセボ群に割付けられたが、A1481140 試験完了後、引き続き実施された海外長期継続試験 (A1481142 試験) に組み入れられ、本薬 40mgTID を 6 週間投与された後、本薬 80mgTID の投与を受けた。6 分間歩行距離については、A1481142 試験の投与開始時 (先行試験の 12 週時) 467m に比べて、12 ヶ月後には 430m と 37m 減少したものの、先行試験のベースライン時とほぼ変わらない結果であった。また、本被験者では有害事象として軽度の関節痛が報告されたが、本薬との因果関係は否定され、A1481142 試験の中間報告時点で PAH の悪化に伴う有害事象は認められなかった。以上の結果より、本症例は、本薬の投与により海外長期継続試験移行後 12 ヶ月にわたり WHO 機能分類を悪化させることなく症状を安定させることができたものと考えられる。

WHO 機能分類 Class I に分類される患者は、通常の身体活動では明らかな自覚症状が発現し

ないため医療機関の受診が遅れ、症状が現れて医療機関を受診するときには、Class II 以上になっていることが多い。一方、初期の PAH は、他の目的で実施した心電図、胸部 X 線検査、心エコー検査で認められた異常所見により PAH が疑われ、更に検査（心カテーテル）をすることにより診断が確定されることから、確定診断を下すのは専門医でなければ難しいと考えられる。以上のように、自覚症状が現れて医療機関を受診した時点で Class II 以上になっていることが多いことに加え、専門医でないと Class I での確定診断が難しいことから、見かけ上 Class I の患者が少ない理由であると考えられ、臨床試験に組み入れられる Class I の患者の数が少なくなったと推測される。

PAH は進行性の疾患であり、自然経過として経時的に臨床状態が悪化することが予想されるため、特に初期の PAH に対しては、疾患の進行を遅らせる、もしくは進行を止めることが重要な治療目標になり得る (J Am Coll Cardiol. 43 Suppl S: 48S-55S, 2004)。また、2006 年に公表された本邦の肺高血圧症治療ガイドラインでは、本疾患は明らかな症状発現時には既に高度の肺高血圧症に進展していることが多く、可逆的な変化に留まっている早期に診断及び治療が必要とされている。PAH に伴う臨床病態として、肺でのガス交換機能の低下と右心負荷があるが、予後予測する上で最も重要な血行動態指標が平均右房圧から導かれる右心機能の良否であることを考慮すると、肺動脈圧を下げ、速やかに心臓への負担を軽減させることは、非常に重要な意味を持つと考えられる。

本薬の作用機序は、PDE5 の阻害により肺動脈圧及び肺血管抵抗 (PVR) を低下させることにあり、次いで右房圧の低下及び心拍出量の増加を促し、肺血行動態を改善させるものである。実際に本薬は、Class II ~ IV の患者に対して肺血行動態を改善させることにより運動耐容能や WHO 機能分類を改善させており、この概念は Class I の患者に対しても有効であると考えられることから、身体症状の有無に関係なく、肺動脈圧の上昇を認めるような症例には、十分に本薬の効果が期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。2003 年 6 月に提唱されたベニス分類において、PAH が従来の PPH と膠原病、先天性心疾患、門脈圧亢進症等の各種疾患に伴う PAH (APAH) の総称として採用された (JACC 43 Suppl S: 5S-12S, 2004) ことは、PAH が基礎疾患によらず共通の組織学的所見や臨床的特徴を有することに起因すると考えられ、国内外のガイドラインにおいて、PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず同様の治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考える。また、臨床試験に組み入れられた PPH 及び膠原病、先天性心疾患、門脈圧亢進症等の各種疾患に伴う PAH 以外の PAH 患者の数は極端に少ないため、これらの患者を対象に臨床試験を実施することは困難であることは理解できる。さらに Class I の患者は自覚症状がなく、発見が遅れること、及び専門医でないと Class I の確定診断が難しいことから、見かけの患者数が少ないとする申請者の回答は了承できる。試験の実施可能性及び本薬の作用機序に鑑み、機構は、本剤の適応を基礎疾患や WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることは可能であると考えられる。

しかし、WHO 機能分類 Class I の患者については、臨床試験において検討されておらず、Class I が適応に含まれている米国においても使用実態がわからない状態であるとの申請者の回答もあることから、現時点で Class I の PAH 患者に本剤を用いることによる具体的なリスクベネフィットが明確になっていないと考えられる。このため、本薬の作用機序に鑑み、Class I の PAH 患者にも本剤が有効であることが期待されるものの、実臨床で使用されている Class I

の PAH 患者に対する治療薬との併用における有効性及び安全性については、少なくとも製造販売後に積極的に評価する枠組みが必要であると考えられる。また、今般の申請において提出された臨床試験の対象とならなかった PPH、結合組織疾患を伴う肺高血圧症及び先天性心疾患の外科的修復術後の肺高血圧以外の PAH については、肺高血圧となった基礎疾患の違い、それらに対する併用治療により有効性及び安全性において、特に注意すべき点がないかどうか、製造販売後に積極的に情報収集することが適当であると考ええる。

以上のことから、本薬が投与される全例を対象とした調査（全例調査）を実施することが必要と考える。なお、全例調査の実施及び計画の妥当性については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量

申請者は、日本人における本剤の推奨用法・用量について、以下のように説明している。

外国において、第Ⅲ相試験（A1481140 試験）などの結果から、20mgTID 投与が PAH 患者に対する推奨用法・用量とされ、既に承認されている。また、国内 6 施設で実施された PH 患者を対象とした本薬の自主臨床研究データのメタ・アナリシスの結果から、16 歳以上の PAH 患者における本薬の最終 1 日投与量は 60.5%（46/76 例）の症例で 50 mg/日（分 1、分 2 又は分 4）もしくは 75 mg/日（分 3）の用量が投与されており、海外における推奨用法・用量である 20 mgTID 投与と大きな違いはなかった。

したがって、以下の根拠により、外国の臨床試験データを日本人に外挿することが可能であると考える。

【本薬が民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられる根拠】

- ① 本邦における PAH の臨床分類、診断や治療方法などの医療環境は、欧米と類似していると考えられる。
- ② 本薬の薬物動態は、健康成人における比較及び PAH 患者における比較の結果から、日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられる。
- ③ PAH における本薬の作用部位は肺血管平滑筋であり、MED の作用部位（陰茎海綿体平滑筋）とは異なるものの、同一の作用機序（PDE5 阻害作用）により本薬の効果が発現する。本薬は日本人と欧米人でほぼ同様の陰茎海綿体平滑筋弛緩作用を有すると考えられることを考慮すると、肺の血管平滑筋に対しても日本人と外国人で同様の効果を示すものと考えられる。

【本薬を日本人 PAH 患者に投与した時の有効性及び安全性について、PAH を対象とした海外臨床試験から推測することが可能であると考えられる根拠】

- ④ 海外における A1481140 試験と海外長期継続試験（A1481142 試験）及びエポプロステノールとの併用試験である海外第Ⅲ相試験（A1481141 試験）の結果から、本薬の有効性、安全性及び忍容性が確認され、本薬の推奨用量・用法は 20mgTID であることが確認された。
- ⑤ 本邦における自主臨床研究データのメタ・アナリシスにおいても、日本人 PAH 患者に対する有効性が確認され、また、安全性は外国人 PAH 患者に対する安全性と変わりなく、

忍容性が認められると考えられる。また、本薬の投与量は、最終的に 50mg/日もしくは 75mg/日が全体の 6 割を占め、海外の推奨用量 60mg/日 (20mgTID) に近い用量が投与されていた。

- ⑥ 本薬は MED 治療薬として既承認成分であり、MED の承認申請の審査過程において本薬の薬物動態や有害事象の傾向が日本人と外国人で類似していることが確認されている。

機構は、以下のように考える。A1481140 試験において、主要評価項目である「6 分間歩行距離」で、20mg 群、40mg 群及び 80mg 群はいずれもプラセボ群に比べて有意に歩行距離を延長したが、各用量間で差は認められないことから、20mgTID よりも低用量で 20mgTID と同様の効果が期待される可能性が残されているものの、20mgTID が推奨用法・用量の候補となりえると考ええる。

一方、海外前期第Ⅱ相試験 (A1481024 試験) において、血漿中濃度 10~100ng/mL で血漿中濃度依存的に肺血管抵抗 (PVR) の低下がみられたとされているが、肺血管抵抗 (PVR) の低下と 6 分間歩行距離の関係は明確ではないため、具体的にどの血漿中濃度が至適濃度であるかは判断できない。

また、日本人 PAH 患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験 (A1481252 試験) における 20mgTID 時の本剤の C_{min} 、 $C_{ss,av}$ 及び C_{max} は、それぞれ 12.7±8.03ng/mL、61.0±34.8 ng/mL 及び 169.2±91.0 ng/mL であり、これらの成績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 (「(i) <審査の概要> (2) 健康成人及び PAH 患者の薬物動態の人種間の比較」参照)。

以上のことから、直接的に日本人 PAH 患者における至適用量を推定することは困難であると考ええる。しかし、日本人 PAH 患者に 20mgTID で投与した時、 C_{min} 及び $C_{ss,av}$ が A1481024 試験において有効であると考えられた血漿中濃度 10~100ng/mL とほぼ同様であったこと、また、国内自主臨床研究データのメタ・アナリシスにおいて、申請用法・用量である 20mgTID で投与された患者は 1 例も含まれていないが、本薬の最終 1 日投与量は、50mg/日 (主に 25mgBID) と 75mg/日 (主に 25mgTID) を合わせて全体の 60.5% (46/76 例) であり、安全性上大きな問題が報告されていないことから、日本人においても 20mgTID を用量として選択することは可能であると考ええる。

PAH は致死的な重篤な疾患であり、治療薬が限られている状況にあり、新たな作用機序を有する本剤を治療の選択肢として臨床現場に送り出すことのメリットを考慮すると国内の推奨用法・用量として、現時点では、海外で使用実績がある用法・用量と同様の 20mgTID とすることが適当であると考えるが、この点については専門協議の意見を踏まえて、最終的に結論したいと考える。

なお、臨床試験については、現在 20mgTID の有効性及び安全性を確認することを目的とした試験 (目標症例数はⅠ期:本薬による治療を受けていない PAH 患者 20 例、Ⅱ期:Ⅰ期を終了した患者及びバイアグラによる治療を受けていた PAH 患者 50 例) が実施中 (終了予定:平成 21 年 3 月) であり、その試験成績の確認が必要である。

(6) 小児への投与について