審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］アドシルカ錠 20mg
［一　般　名］タダラフィル
［申　請　者］日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］平成 20 年 8 月 29 日

［審 議 結 果］
平成 21 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は平成 27 年 7 月 30 日までとし、原体は劇薬、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

［承 認 条 件］
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 8 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　アドシルカ錠 20mg
［一　般　名］　タダラフィル
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 8 月 29 日
［剤型・含量］　1 錠中、タダラフィルとして 20mg 含有する赤褐色フィルムコート錠
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（9）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 8 月 7 日

［販　売　名］　アドシルカ錠 20mg
［一　般　名］　タダラフィル
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 8 月 29 日
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第二部

［審 査 結 果］

提出された資料から、肺動脈性肺高血圧症に関するタダラフィル（以下、本薬）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性について、肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、主要評価項目とされた 6 分間歩行距離のベースラインから 16 週後の変化量で、本薬 40mg のプラセボに対する優越性が示されたこと、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人患者は少数であったものの、日本人部分集団と全体集団の成績に明らかな乖離は認められなかったことから、日本人患者における本薬 40mg の有効性は確認されたと考える。

安全性について、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、特段問題となるような有害事象は認められず、本薬の安全性について国内外で大きな差はなかったことから、日本人患者における本薬 40mg までの安全性は確認されたと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目について、以下の効能・効果、用法・用量で、承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】　肺動脈性肺高血圧症
【用法・用量】　通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。

【承認条件】　国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 21 年 7 月 10 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　アドシルカ錠 20mg
［一　般　名］　タダラフィル
［申請者名］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 8 月 29 日
［剤型・含量］　1 錠中、タダラフィルとして 20mg 含有する赤褐色フィルムコート錠
［申請時効能・効果］　肺動脈性肺高血圧症
［申請時用法・用量］　通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。
［特記事項］　なし

Ⅱ．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

タダラフィル（以下、本薬）は、Lilly ICOS（現、米国Eli Lilly and Company）によって開発されたホスホジエステラーゼ（以下、PDE）5の選択的阻害薬である。本薬は、勃起不全（以下、ED）治療薬として、2002年に欧州で10及び20mg錠が承認され（2007年に2.5及び5mg錠が追加承認）、本邦では2007年にシアリス錠5mg、同10mg及び同20mgが承認されている。

その後、肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension、以下、PAH）の病理にPDE5が関与することから、本薬のPAHの効能取得を目的とした開発が進められ、2008年7月及び10月に米国及び欧州で承認申請がなされ、米国では2009年5月に承認されている。

本邦では、日本イーライリリー株式会社により開発が行われ、今般、日米欧の国際共同治験として実施されたプラセボ対照二重盲検比較第Ⅲ相試験（LVGY試験）とその長期継続試験（LVGX試験）の結果に基づき、2008年8月に当該効能に関する本薬20mg錠（以下、本剤）の承認申請がなされた。

なお、PAH患者には女性及び小児が多いため、当該疾患に対する本剤の販売名（アドシルカ錠20mg）及び錠剤の色（赤褐色）は、EDを適応とするシアリス錠（くすんだ黄色）と異なる製剤とされている。

2. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本薬は、分子式 $C_{22}H_{19}N_3O_4$、分子量 389.40 の化合物であり、既承認製剤であるシアリス錠と同一の有効成分である。今回の申請製剤である「アドシルカ錠 20mg」は、「シアリス錠 20mg」（くすんだ黄色のフィルムコート錠）から、フィルムコーティングの色が赤褐色に変更（[redacted]）されている。なお、上記の変更が溶出挙動に影響を与えない

ことが規格及び試験方法の溶出試験条件下で確認されている。（「4.（ｉ）＜提出された資料の概略＞（1）製剤間での生物学的同等性」参照）

（1）原薬及び標準物質

原薬及び標準物質は既承認のシアリス錠と同一である。

（2）製剤

1）製造方法

本剤の製造工程は、使用するコーティング懸濁液、及びコーティング量を含む[redacted]の軽微な変更等を除き、既承認のシアリス錠と同一である。

2）製剤の管理

規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験［類縁物質］（液体クロマトグラフィー（以下、HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（[redacted]法）及び定量法（HPLC）が設定されており、[redacted]ことを除き、シアリス錠の承認規格と同一である。なお、[redacted]は、シアリス錠の安定性試験成績から本剤の安定性に影響を及ぼさないと判断されたため、規格に設定されなかった。

3）製剤の安定性

本剤については、シアリス錠からの微量記載成分の変更であることから、安定性試験成績は提出されておらず、今後実生産スケールで製造される最初の 3 ロットにおける安定性試験計画のみが提示されている。

本剤の有効期間は、シアリス錠の安定性試験成績に基づき、PTP 包装品の室温保存下において 3 年と設定された。

＜審査の概要＞

機構は、提出された資料に基づき本剤の品質について審査を行った結果、特段の問題は認められないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概要＞

（1）効力を裏付ける試験

1）肺高血圧形成期における本薬の作用（添付資料 4.2.1.1.1）

①モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラット（以下、MCT 投与ラット）の血行動態に対する作用

雄性 SD 系ラット（6 週齢、n=5）に MCT 60mg/kg を単回皮下投与し、本薬（0.5、2.5、10mg/kg/day）、シルデナフィルクエン酸塩（以下、シルデナフィル）（25mg/kg/day）又は溶媒を 21 日間経口投与した。なお、投与回数は 1 日 2 回とし、各投与日における本薬群の 2 回目の投与は溶媒を投与した。試験終了日（MCT 投与 21 日後）に、麻酔下で人工呼吸管理とし、平均全身動脈圧（以下、MBP）、心拍数（以下、HR）、平均肺動脈圧（以下、mPAP）、

及び収縮期右心室圧（以下、SRVP）を測定した。

MCT投与21日後のmPAPは、MCT無処置溶媒投与群（以下、正常群）で15.1mmHg（平均値、以下同様）であり、MCT投与により22.7mmHgに有意に上昇（p<0.01、Student's t-test）したが（溶媒群）、シルデナフィル群では14.3mmHgとMCTによる上昇が有意に抑制された。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群では、それぞれ17.4、19.1及び15.4 mmHgであり、いずれの用量群でも溶媒群よりも低値を示し、10mg/kg/day群では溶媒群との間に有意差が認められた（p<0.01、Dunnett's test）。

MCT投与21日後のSRVPは、正常群で24.7mmHgであり、溶媒群では43.3mmHgに有意に上昇（p<0.01、Student's t-test、以下同様）したが、シルデナフィル群では28.9mmHgとMCTによる上昇が有意に抑制された。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群では、それぞれ35.3、36.7及び30.3mmHgであり、いずれの用量群でも溶媒群よりも低値を示し、10mg/kg/day群では溶媒群との間に有意差が認められた（p<0.05、Dunnett's test）。

MBP及びHRは、正常群と比較して、溶媒群、本薬群及びシルデナフィル群に有意な変化は認められなかった。

②MCT投与ラットの右心室重量比に対する作用

上記①で用いたラットの血行動態測定後、心臓を摘出し、右心室（以下、RV）と心室中隔を含む左心室（LV＋S）の重量から右心室重量比［RV/（LV＋S）］を算出した。

右心室重量比は、正常群で0.19（平均値、以下同様）あり、溶媒群では0.27に有意に増加（p<0.05、Aspin-Welch's t-test）した。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群ではそれぞれ0.24、0.27及び0.22と溶媒群に比して有意差は認められなかったが、シルデナフィル群では0.20であり、溶媒群と比較して有意に低かった（p<0.05、Student's t-test）。

以上より、本薬10mg/kg/dayは、MBPやHRに有意な影響を与えることなく、MCTによるmPAP及びSRVPの上昇を抑制し、右心肥大に対する抑制傾向が示されたことから、申請者は、本薬10mg/kg/dayにより肺高血圧進展抑制作用が示されたと考察した。

2）肺高血圧発症後の成熟期における本薬の作用（添付資料4.2.1.1.1）

①MCT 投与ラットの体重及び生存期間に対する作用

雄性SD系ラット（6週齢）にMCT 60mg/kgを単回皮下投与3週後、無作為抽出法により各群の体重が均等になるように、本薬群（0.5、2.5、10mg/kg/day、n=20）、シルデナフィル群（25mg/kg/day、n=20）、及び溶媒群（n=30）の5群に振り分け、被験薬を3週間（MCT投与6週後まで）経口投与し、MCT投与6週後時点で生存していた個体における体重の経時的な変化を検討した。なお、被験薬の投与回数は1日2回とし、各投与日における本薬群の2回目の投与は溶媒を投与した。

試験期間中、正常群（n=10）では一様な体重増加が認められたのに対し、溶媒群の体重は、被験薬投与開始日（MCT投与3週後）で正常群より有意に低く（p<0.01、Student's t-test）、MCT投与4週後付近を境に停滞から減少傾向が認められた。本薬群及びシルデナフィル群では溶媒群と同様の体重変化であった。

MCT投与4週前後から、正常群以外の各群で死亡が認められ始め、MCT投与6週後の溶媒

群の生存率は40%（12/30匹）であった。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群のMCT投与6週後の生存率は、それぞれ55%（11/20匹）、60%（12/20匹）及び70%（14/20匹）であり、本薬の用量に依存した生存率の改善が認められた。本薬群においては死亡率が50%に達しなかったため、対数ロジスティック分布から50%生存期間の中央値を推定し、溶媒群と比較した。溶媒群で16日（MCT投与後36日）であった50%生存期間の中央値は、本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群では、それぞれ22日（MCT投与後42日）、24日（MCT投与後44日）及び27日（MCT投与後47日）であった。シルデナフィル群においても、本薬10mg/kg/day群と同程度の生存日数の延長が示唆された（MCT投与6週後の生存率：75%（15/20匹）、50%生存期間中央値（推定）：30日（MCT投与後50日））。

②MCT 投与ラットの右心室重量比及び血液ガス分圧、pH に対する作用

上記①で用いたラットの生存率観察終了後、腹部大動脈から採取した血液のpH、動脈血酸素分圧（以下、PaO_2）、二酸化炭素分圧（以下、$PaCO_2$）、酸素飽和度（以下、SpO_2）を測定した。また、右心室重量比を算出した。

右心室重量比は正常群で0.15（平均値、以下同様）、溶媒群で0.50であり、正常群と溶媒群の間で有意差が認められた（$p<0.01$、Aspin-Welch's t-test）。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群の右心室重量比は、それぞれ0.56、0.51及び0.40であり、溶媒群との間に有意差は認められなかった。シルデナフィル群の右心室重量比は0.37であり、溶媒群と比較して有意に低かった（$p<0.01$、Student's t-test）。

PaO_2は、正常群で97mmHg（平均値、以下同様）、溶媒群で66mmHgであり、MCTによる有意な低下が認められた（$p<0.01$、Student's t-test）。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群では、それぞれ79、79及び87mmHg、シルデナフィル群では73mmHgであった。

SpO_2は、正常群で95%（平均値、以下同様）、溶媒群で86%であり、MCTによる有意な低下が認められた（$p<0.01$、Aspin-Welch's t-test）。本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群では、それぞれ88、88及び92%、シルデナフィル群では88%であった。

pH及び$PaCO_2$については、いずれの群においても特段の差は認められなかった。

以上より、申請者は、本薬10mg/kg/dayによる血行動態の改善及び延命作用が確認されたと考察した。

3）本薬の PDE5 阻害作用（添付資料 4.2.1.1.1）

上記1）及び2）で用いたMCT投与3週後のラット（n=5～8）、並びにMCT投与6週後のラット（n=10～15）の肺組織の湿重量を測定後、肺組織中の全cGMP量をラジオイムノアッセイにより測定し、肺組織1gあたりのcGMP量（pmol/g）を算出した。

MCT投与3週後の肺組織のcGMP量は、溶媒群59pmol/g（平均値、以下同様）、正常群42pmol/gであり、両群間に有意差は認められなかったが、本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群ではそれぞれ81、118及び135pmol/gと用量に依存した増加が認められ、10mg/kg/day群では溶媒群と比較して有意に高かった（$p<0.05$、Dunnett's test）。シルデナフィル群のcGMP量は150pmol/gであり、溶媒群と比較して有意に高かった（$p<0.01$、Student's t-test）。

MCT投与6週後の肺組織のcGMP量は、溶媒群で62pmol/gであり、正常群46pmol/gと比較して

有意に高かった（p<0.05、Aspin-Welch's t-test）。一方、本薬0.5、2.5及び10mg/kg/day群では、肺組織のcGMP量はそれぞれ119、187及び187pmol/gであり、いずれの用量においても溶媒群と比較して有意に高かった（p<0.05、p<0.01及びp<0.01、Dunnett type mean rank test）。シルデナフィル群のcGMP量は243pmol/gであり、溶媒群と比較して有意に高かった（p<0.01、Aspin-Welch's t-test）。

以上より、申請者は、本薬の1日1回の経口投与は、肺組織中のcGMP量を上昇させ、その効果は肺高血圧形成期（MCT投与3週後）に比べ肺高血圧成熟期（MCT投与6週後）で高いこと、並びに本薬は*in vitro*（既承認時資料）と同様に*in vivo*においてもPDE5を阻害し、肺組織中のcGMPを有意に増加させることが示されたと考察した。

（2）副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

（3）安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

＜審査の概要＞

機構は、MCT 投与 3 週後のラットにおいて、本薬の用量依存的な肺組織 cGMP 量の増加が認められた一方で、mPAP、SRVP、右心室重量比では用量依存性が認められなかった（0.5mg/kg/day 群と比較して 2.5mg/kg/day 群の変化量が小さかった）理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。MCT 投与 3 週後のラットにおいて本薬の低用量（0.5mg/kg/day）及び中用量（2.5mg/kg/day）では肺組織 cGMP 量を用量依存的に増加させたが、いずれの群も溶媒群との間に有意差は認められず、その結果 MCT により上昇した mPAP を有意に低下させることはできず、SRVP 及び右心室重量比の変動も mPAP と同様の傾向を示した。本結果から本薬の低用量及び中用量では、肺高血圧形成期の病態個体差を凌ぐ効果には至らず、期待される薬効用量に達していないことが示唆された。また、生体において、肺血圧は体液性や中枢性の調節を受け、PAH の病態形成には血管拡張因子、血管収縮因子等の他、これらの産生や分解、活性に関わる酵素も含めて様々な要因が関与することから、肺組織 cGMP 量を有意に増加させることができない本薬の低用量及び中用量投与時には、肺血圧の低下が認められなかったものと考える。

機構は、MCT 投与 3 週後と投与 6 週後において本薬による cGMP 増加作用の用量反応性が異なったことについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。MCT 投与 6 週後において、溶媒群での肺組織 cGMP 量は正常群に比し有意に高かったことから、その背景として肺での cGMP 産生の増加、あるいは分解の減少が考えられた。cGMP の産生に関して、正常な肺組織に比し血管収縮が優位な PAH 患者の肺

組織において、一酸化窒素（以下、NO）合成酵素が減少しているとの報告（Giaid A and Saleh D *N Engl J Med*. 333: 214-221, 1995）がある一方で、可溶性グアニル酸シクラーゼや NO 合成酵素は増加しているとの報告（Schermuly RT et al. *Eur Respir J*. 32: 881-891, 2008、Mason NA et al. *J Pathol*. 185: 313-318, 1998）もあり、病態の程度との関連性も含め明確な情報は不明であった。cGMP の分解に関して、血管リモデリングが盛んな PAH 患者の肺組織中の PDE5 の発現は、正常組織と比較して増加しているとの報告（Wharton J et al. *Am J Resp and Critical Care of Med*. 172: 105-113, 2005）があるものの、病態前期と後期で、肺の PDE5 発現量を比較した成績はなく、PAH の病態の程度と PDE5 発現量との関連性は不明であった。肺組織 cGMP 量の有意な増加が、MCT 投与 3 週後（肺高血圧形成期）では本薬高用量（10mg/kg/day）でのみ認められた（135pmol/g）のに対して、投与 6 週後（肺高血圧成熟期）では低用量から有意に増加し、中用量で最大（187pmol/g）に達したことは、形成期では PDE5 の酵素量に比し、PDE5 阻害薬の量が少ない可能性が考えられ、さらに成熟期の結果は、肺での PDE5 酵素量が、形成期と比較して減少している可能性を示唆していると考えられたが、肺高血圧形成期と成熟期における PDE5 発現量を検討した報告はなく、本考察の妥当性については今後の研究等によって明らかになっていくものと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の直接的な薬理作用である PDE5 阻害を介した cGMP の増加と、cGMP 増加により期待されるその後の作用（肺血行循環改善、右心負荷の軽減、及び予後改善）が必ずしも一致しなかった原因の一つとして、低用量及び中用量では cGMP 増加作用が不十分であった可能性が考えられる。しかしながら、MCT 投与 6 週後における肺組織の cGMP 量が本薬中用量と高用量で同程度であったにもかかわらず、肺循環改善、右心肥大抑制、生存率改善等の作用においてはいずれも高用量群の成績の方が良好であった原因に関しては、MCT 投与 3 週から 6 週の間における cGMP 量又は PDE5 酵素量の推移等が検討されていないこともあり、明確とは言い難い。一方で、肺高血圧症モデルラットにおいて、本薬の高用量により、陽性対照薬であるシルデナフィルと同様の肺循環の改善及びそれに伴う生存率改善作用は示されていることから、提出された資料より本薬の薬理学的な有用性は推察できると判断した。なお、申請資料において、申請者は、肺高血圧形成期と肺高血圧発症後の成熟期における本薬の cGMP 量増加作用の違い、並びに生存率が本薬の用量依存的に改善した結果に基づき、「mPAP の持続的な低下、生存率の改善を導くにはある一定以上の十分な cGMP が早い時期から持続して存在することが重要である」と考察しているが、MCT 投与ラットが必ずしもヒト PAH 患者における病態の進行を反映しているとは言えず、当該考察に対する根拠が明確に示されたとは判断できないことから、PAH の重症度と本薬の有効性の関係については、臨床試験成績を踏まえ検討する必要がある（「4.（iii）＜審査の概要＞（5）効能・効果」参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（ⅰ）生物薬剤学の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）製剤間での生物学的同等性（以下、BE）

本申請臨床データパッケージの国内外臨床試験（LVHO、LVHC、LVGZ、LVHM、LVHL、LVGX 及び LVGY 試験）では、臨床薬理試験用処方製剤 2.5、5、10 及び 20mg 錠又はシアリス錠の市販処方製剤 2.5*、10 及び 20mg 錠が使用された。これらの製剤間の BE は既承認時に確認されている（既承認時資料）。アドシルカ錠 20mg の市販予定製剤は、シアリス錠 20mg と素錠の組成は同一で、[redacted]に[redacted]が[redacted]された色調の異なる錠剤である。[redacted]は、錠剤の総重量に対して[redacted]%であり、処方変更は、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日 医薬審第 1124004 号）の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」における A 水準の変更に該当する。本ガイドラインに従って、規格及び試験方法の溶出試験条件下でアドシルカ錠 20mg 及びシアリス錠 20mg の溶出挙動を比較したところ、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

（2）食事の影響試験（H6D-EW-LVHO、添付資料 5.3.1.1.1）

外国人健康成人に、本薬 40mg（シアリス錠 20mg 2 錠）を 2 期クロスオーバー法（休薬期間 7 日間以上）にて、朝の空腹時及び食後（高脂肪食）に単回投与した（空腹時投与：男性 9 例、女性 5 例、食後投与：男性 7 例、女性 6 例）。空腹時及び食後投与における血漿中本薬濃度の最高濃度（以下、C_{max}）の平均値は 553 及び 586ng/mL、0 時間から最終検出可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、$AUC_{0\text{-}tlast}$）の平均値は 14,589 及び 16,184ng･h/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ の、空腹時投与に対する食後投与の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.07（90%信頼区間：0.994-1.15）及び 1.11（90%信頼区間：1.04-1.19）であった。また、空腹時及び食後投与の最高血漿中濃度到達時間（以下、T_{max}）の中央値は 2 及び 3 時間、消失半減期（以下、$t_{1/2}$）の平均値は 20.2 及び 20.7 時間であった。

（ⅱ）臨床薬理の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に当たり、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、日本人健康成人及び PAH 患者における薬物動態、外国人健康成人及び PAH 患者における薬物動態、並びに薬物相互作用試験（外国人）の成績が新たに提出された。上記の資料及び既承認時に提出された腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態試験成績、並びに薬物相互作用試験成績を以下に示す。

（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1）P-糖蛋白質との相互作用（添付資料 5.3.2.3.1、参考資料）

本薬の膜透過性に及ぼす P-糖蛋白質の影響が、ヒト P-糖蛋白質（MDR1）過剰発現系 Madin-Darby canine kidney cells（MDCK-MDR1）を用いて検討された。MDCK-MDR1 における本薬の膜透過は、P-糖蛋白質阻害剤（LSN335984：5μmol/L）の存在下で、非存在下と比べて低値を示し、本薬は P-糖蛋白質の基質となることが示された。しかし、阻害剤存在下における

* 2.5mg 錠は本邦では承認されていない。

本薬の頂側膜側から側底膜側への透過係数は、陽性対照であるビンブラスチンと比べて約 10 倍高値を示し、本薬の膜透過における受動拡散の寄与がビンブラスチンに比較して大きいことが示された（*In vivo* での P-糖蛋白質を介した薬物相互作用については、「4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（6）2）ジゴキシンとの薬物動態学的相互作用試験」参照）。

（2）健康成人における薬物動態

1）国内反復投与試験（H6D-MC-LVHC、添付資料 5.3.3.1.1）

日本人健康成人 18 例（男性 10 例、女性 8 例）に、本薬 40mg 1 日 1 回 10 日間経口投与した時の投与 1、5 及び 10 日目［ただし、5 及び 10 日目は 15 例（男性 9 例、女性 6 例）］の血漿中本薬濃度の C_{max} の平均値は、557（変動係数 19.0%、以下同様）、732（19.3%）及び 688ng/mL（16.1%）、投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{τ}）の平均値は 7,570（24.5%）、10,300（23.8%）及び 9,630ng·h/mL（20.5%）であった。T_{max} の中央値はいずれも 3.0 時間、投与 10 日目の $t_{1/2}$ の平均値は 14.3 時間であった。血漿中本薬濃度は投与 5 日目までに定常状態に達し、反復投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は単回投与時の約 1.3 倍に増加した。

2）海外反復投与試験（H6D-MC-LVGZ、添付資料 5.3.3.4.1）

外国人健康成人男性 14 例に、本薬 40mg 1 日 1 回 10 日間経口投与した時の投与 1、5 及び 10 日目（ただし、5 及び 10 日目は 13 例）の血漿中本薬濃度の C_{max} の平均値は、614（23.0%）、763（20.7%）及び 807ng/mL（19.8%）、AUC_{τ} の平均値は 8,560（22.8%）、10,900（24.6%）及び 11,800ng·h/mL（23.9%）であった。T_{max} の中央値はいずれも 4.0 時間、投与 10 日目の $t_{1/2}$ の平均値は 15.8 時間であった。血漿中本薬濃度は投与 5 日目までに定常状態に達し、反復投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は単回投与時の約 1.3 倍に増加した。

（3）PAH 患者における母集団薬物動態（以下、PPK）解析及び薬物動態/薬力学（以下、PK/PD）解析（H6D-MC-LVGY、添付資料 5.3.3.5.1）

1）PPK 解析

PAH 患者 305 例（男性 69 例、女性 236 例）に本薬 2.5、10、20 及び 40mg を 1 日 1 回 16 週間経口投与し、投与開始 4、8、12 及び 16 週間後の血漿を採取して得られた 1,102 点の血漿中濃度を用いて、PPK 解析が実施された。解析対象となった患者の内訳は、白人 241 例、黒人 26 例、日本人 22 例を含むアジア人 29 例及びその他の民族 9 例であった。解析対象患者の年齢は 53.4±15.4（平均値±標準偏差、以下同様）歳、体重は 75.6±19.8kg、本薬の投与量の内訳は 2.5mg 77 例、10mg 77 例、20mg 77 例又は 40mg 74 例、治療期間は 1,656±767 時間、病因の内訳は特発性 PAH 187 例、膠原病に伴う PAH 71 例、食欲減退薬服用に伴う PAH 14 例、心房中隔欠損症に伴う PAH 22 例及び先天性心疾患術後の残存 PAH 11 例、PAH の罹患期間は 3.40±5.14 年、心血管系疾患の既往歴の内訳は CAD1[*]「有」30 例、CAD2[**]「有」28 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）は 21.5±19.8U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）は 26.5±15.3U/L、総血清ビリルビン 9.7±6.2μmol/L、クレアチニン

[*] The narrow definition for cardiovascular history
[**] The broad definition for cardiovascular history

クリアランス（以下、CL_{CR}）87.9±33.6mL/min、血清総蛋白 72.9±6.4g/L であった。また、1,102 点の血漿中濃度データのうち、ボセンタンの併用「有」は 577 点、ジゴキシンの併用「有」は 232 点、ワルファリンの併用「有」は 662 点であった。以上の因子を共変量とし、薬物動態に与える影響について検討した。基本モデルは、一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルとした。その結果、最終モデルによる母集団推定値は、以下のとおりとなった。

パラメータ	母集団の推定値（%SEE）	個体間変動（%SEE）
吸収速度		
k_a （h^{-1}）	0.84 （12.6）	---
クリアランス [a]		
CL/F（L/h）	1.59 （5.0）	48.6% （12.1）
ボセンタン併用投与時の CL/F の増加（L/h）	1.20 （10.8）	
分布容積		
V/F（L）	79.7 （6.7）	51.7% （21.9）
バイオアベイラビリティ [b]		
F	1 （固定）	---
40mg 投与時の F	0.65 （5.3）	---
残差誤差（比例誤差に対する等誤差の比 [c]）	25.5 （41.6）	
残差誤差（比例誤差）	0.0685 （8.7）	

CL/F = みかけのクリアランス；F = バイオアベイラビリティ；k_a = 吸収速度定数；%SEE =推定値の標準誤差（%）；V/F = みかけの分布容積

[a] 個別の CL/F=1.59＋1.2（BOS）、ただしボセンタン非併用時を BOS=0、ボセンタン併用時を BOS=1 とする。

[b] 本薬の投与量が 2.5、10 又は 20mg の時 F=1、投与量が 40mg の時は F=0.65 とする。

[c] 残差変動は、予測される濃度範囲（10～2,000ng/mL）で 71.7%～26.2%と推定された。

投与量を 20mg から 40mg に増量した場合の AUC の増加は、ボセンタン併用の場合 1.41 倍、ボセンタン非併用の場合は 1.53 倍であった。

母集団パラメータに基づきベイズ法により推定された 2.5、10、20 及び 40mg 投与時の定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{ss}）は 1,670.9±1,045.7（平均値±標準偏差、以下同様）、5,243.0±3,649.2、9,251.3±4,128.9 及び 13,703.5±6,713.8ng·h/mL、C_{max} は 82.4±42.5、272.4±149.3、479.0±181.5 及び 698.1±276.6ng/mL、最低血漿中濃度（以下、C_{min}）は 55.3±43.5、164.0±150.7、283.9±159.4 及び 431.9±278.6ng/mL であった。

2）PK/PD 解析

PAH 患者 389 例（男性 86 例、女性 303 例）にプラセボ、本薬 2.5、10、20 及び 40mg 1 日 1 回 16 週間経口投与した時、スクリーニング時、投与開始 4、8、12 及び 16 週間後に収集した 1,827 点の 6 分間歩行距離データ及び PPK 解析により得られた本薬反復投与時の曝露量（AUC_{ss}、C_{max}、C_{min}）を用いて PK/PD 解析が実施された。解析対象となった患者の内訳は、白人 314 例、黒人 33 例、日本人 26 例を含むアジア人 33 例及びその他の民族 9 例であり、年齢は 53.7±15.3 歳、体重は 75.6±20.0kg、本薬の投与量の内訳は 0mg 82 例、2.5mg 77 例、10mg 77 例、20mg 78 例及び 40mg 75 例、病因の内訳は特発性 PAH 241 例、膠原病に伴う PAH 88 例、食欲減退薬服用に伴う PAH 16 例、心房中隔欠損症に伴う PAH 31 例及び先天性心疾患術後の残存 PAH 13 例、PAH の罹患期間は 3.31±5.05 年、WHO 機能分類の内訳はクラスⅠが 3 例、クラスⅡが 123 例、クラスⅢが 256 例及びクラスⅣが 7 例であり、ベースラインの 6 分間歩行距離は

344.1±75.6m であった。また、1,827 点の 6 分間歩行距離データのうち、ボセンタンの併用「有」は 973 点、ジゴキシンの併用「有」は 393 点、カルシウム拮抗薬の併用「有」は 554 点であった。以上の因子を共変量として、E_{max} モデルにより 6 分間歩行距離に及ぼす影響を検討した。その結果、ベースラインの 6 分間歩行距離に対しては WHO 機能分類が、E_{max} に対しては年齢及び AUC が、T_{50}（最大効果到達時間の 50%時間）に対しては病因、ベースラインの 6 分間歩行距離及びカルシウム拮抗薬併用の有無が影響を及ぼすことが示された。本薬投与群の最終モデルは、以下のとおりである。

$$\text{本薬投与群の 6 分間歩行距離} = (321 + 50.4 \times WHO2) + \frac{\left[\left(60.9 \times \left(\frac{AUC_{ss}}{5955.3}\right)^{0.225} - 1.96 \times (Age - 53.9)\right) \times WSFD\right]}{\left(14.2 \times \left(\frac{BaselineWalk}{359}\right)^{1.51} + 14 \times PAHC - 3.11 \times PAHO - 5.45 \times CCB\right) + WSFD}$$

上記の式において、WHO 機能分類クラスⅠ/Ⅱの場合は WHO2 = 1 とし、WHO クラスⅢ/Ⅳの場合は WHO2 = 0 とした。また、膠原病に伴って起こる PAH の場合は PAHC = 1 とし、その他の PAH の場合は PAHC = 0 とした。その他の PAH の場合は PAHO = 1 とし、特発性 PAH 及び膠原病に伴って起こる PAH の場合は PAHO = 0 とした。カルシウム拮抗薬の投与を受けている場合は CCB = 1 とし、受けていない場合は CCB = 0 とした。WSFD は本薬の投与期間（週）

また、プラセボ投与群の最終モデルは、直線モデルで評価され、以下のとおりであった。

$$\text{プラセボ投与群の 6 分間歩行距離} = 321 + 50.4 \times WHO2 + 186 \times \left(\frac{BaselineWalk}{363}\right) - 150 \times \left(\frac{Age}{54.4}\right)$$

最終 PK/PD モデルより、PAH 患者集団（WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣに属する特発性 PAH 患者でカルシウム拮抗薬を併用していない患者集団）における 6 分間歩行距離のベースライン値の母集団推定値は 321m、また、最大効果の母集団推定値は、AUC_{ss} を 5,955.3ng･h/mL、年齢を 53.9 歳、6 分間歩行距離のベースライン測定値を 359m とした場合に 61m と予測され、T_{50} は 14 週と予測された。各患者の 6 分間歩行距離の変化量の実測値及び最終 PK/PD モデルより推定された用量群毎の推定曲線は図 1 のとおりである。

以上より、本薬 20 及び 40mg を 1 日 1 回 16 週間反復経口投与した時の 6 分間歩行距離のベースラインからの増加の中央値は、それぞれ 35.63 及び 38.09m と推定された。一方、2.5 及び 10mg 投与における 6 分間歩行距離のベースラインからの増加は 20～30m と推定され、プラセボ投与群における 6 分間歩行距離の推定値と比べて明らかな変化はみられなかった。また、ボセンタンの併用の有無及び PAH の病因の患者背景因子を考慮した場合においても本薬 20 及び 40mg 投与で 6 分間歩行距離は 30m 以上増加すると推定された。

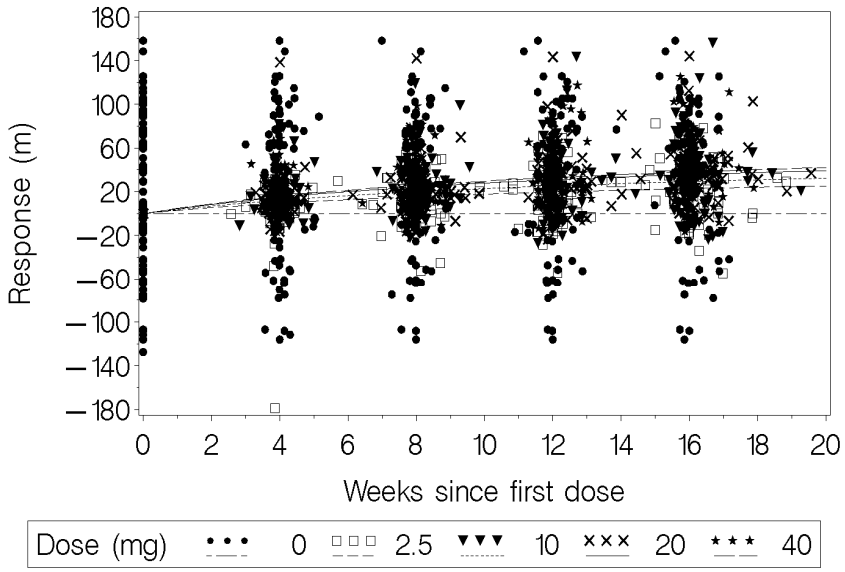


図 1：外国人及び日本人 PAH 患者に 16 週間プラセボ又は本薬を投与した時の 6 分間歩行距離の個体別変化量
（投与量で層別化した。図中の曲線は最終 PK/PD モデルからの予測値†）

†WHO 機能分類クラスⅢ又はⅣ に属し、特発性 PAH でカルシウム拮抗薬を併用していない患者における 6 分間歩行距離の推定値を算出した。本薬の AUC_{ss} は、最終 PK モデルによってベイズ法を用いて推定した各患者の AUC_{ss} から投与量別の AUC_{ss} の中央値を算出して使用した。

3）ボセンタン併用の影響

本試験では、被験者の 51%がボセンタンを併用しており、PPK 解析に基づくと、ボセンタンを併用投与した患者における本薬の CL/F は 2.79L/h であり、ボセンタンを併用投与していなかった患者（1.59L/h）と比べて高かった。本薬 40mg とボセンタンを併用投与した時の本薬の推定曝露量（AUC_{ss}）の分布の 97%は、本薬 20mg を単独投与した時の推定曝露量の分布の 5～95 パーセンタイルの範囲内に含まれたことから、本薬 40mg とボセンタンを併用投与した時と本薬 20mg を単独投与した時の本薬の曝露量は類似していることが示唆された。

また、本薬 20mg を 1 日 1 回 16 週間反復経口投与した時の AUC を用いて最終モデルから推定された 6 分間歩行距離のベースラインからの増加（中央値）は、本薬単独投与群で 37.43m、ボセンタン併用投与群で 33.32m であった。同様に、16 週間の本薬 40mg 投与における 6 分間歩行距離のベースラインからの増加は、本薬単独投与群で 39.61m、ボセンタン併用投与群で 35.92m と推定された。

（4）腎機能障害患者における薬物動態（既承認時資料）

軽度（8 例、CL_{CR}：50～80mL/min）から中等度（8 例、CL_{CR}：30～50mL/min）の腎障害を有する外国人患者 16 例（男性 14 例、女性 2 例）及び外国人健康成人 12 例（男性 11 例、女性 1 例）を対象として、本薬 5 及び 10mg を単回投与した。本薬 5mg を単回投与した時の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、軽度と中等度腎障害患者では同程度であったが、健康成人と比較してそれぞれ約 2 倍及び 1.3 倍高値を示した。また、本薬 10mg を単回投与した時の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、軽度と中等度腎障害患者では同程度であったが、健康成人と比較し

てそれぞれ約 2 倍及び 1.2 倍高値を示した。

（5）肝機能障害患者における薬物動態（既承認時資料）

軽度（8 例、Child-Pugh 分類 Class A：5～6 ポイント）、中等度（8 例、Child-Pugh 分類 Class B：7～9 ポイント）、重度（1 例、Child-Pugh 分類 Class C：10～15 ポイント）及び軽微（8 例、脂肪肝が認められた患者で Child-Pugh 分類で 5 ポイント未満）の肝障害を有する外国人患者 25 例（男性 16 例、女性 9 例）に本薬 10mg を空腹時単回経口投与した時の本薬の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値は、外国人健康成人 8 例（男性 5 例、女性 3 例）と比較して、軽度肝障害患者ではそれぞれ 1 及び 0.8 倍、中等度肝障害患者ではそれぞれ 0.7 及び 0.6 倍、軽微肝障害患者ではそれぞれ 0.7 及び 0.7 倍であった。

（6）薬物相互作用試験

1）ボセンタンとの薬物動態学的相互作用試験（H6D-MC-LVGZ、添付資料 5.3.3.4.1）

外国人健康成人男性 14 例（本薬 40mg を 10 日間 3 期投与完了した被験者は 13 例）に、3 期クロスオーバー法（各期のウォッシュアウト期間：7 日以上）により、本薬 40mg を 1 日 1 回又はボセンタン 125mg を 1 日 2 回、10 日間単独及び併用投与した。本薬の AUC_{τ} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、投与 1 日目では、ボセンタン併用投与時と本薬単独投与時でほぼ同程度であったが、投与 10 日間後では、ボセンタン併用によりそれぞれ 42 及び 27%低下した。

2）ジゴキシンとの薬物動態学的相互作用試験（H6D-EW-LVHL、添付資料 5.3.3.4.3）

外国人健康成人 20 例（男性 14 例、女性 6 例）に、ジゴキシンを投与 1 日目に負荷用量として 0.5mg を 2 回投与し、投与 2～17 日目に維持用量として 0.25mg を経口投与し、投与 8～17 日目に本薬 40mg を 1 日 1 回経口併用投与した。ジゴキシンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の最小二乗幾何平均値は、投与 7 日目（ジゴキシン単独投与）に比べ、投与 17 日目（ジゴキシン+本薬の併用投与）で 10 及び 5%低下したが、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.856-0.957 及び 0.863-1.04 であった。

3）経口避妊薬との薬物動態学的相互作用試験（H6D-EW-LVHM、添付資料 5.3.3.4.2）

外国人健康成人女性 30 例（治験完了例は 26 例）に、3 期クロスオーバー法（各期のウォッシュアウト期間：7 日間）により、Period 1 及び 3 では、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg＋レボノルゲストレル 150μg）と本薬 40mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回 21 日間経口投与し、Period 2 では、経口避妊薬のみを非盲検下で 1 日 1 回 21 日間経口投与した。投与 1 及び 21 日目の血漿中エストラジオール濃度は投与 4 時間後に最高濃度に達し、2 相性を示して低下した。経口避妊薬と本薬 40mg の併用投与 1 日目におけるエチニルエストラジオールの AUC_{0-24h} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、経口避妊薬を単独投与した時と比べてそれぞれ 54 及び 90%増加した。また、併用投与 21 日目のエチニルエストラジオールの AUC_{0-24h} 及び C_{max} は、単独投与時の値と比べて 26 及び 70%増加した。

4）CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用試験（既承認時資料）

CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤、国内未発売）400mg と本薬 20mg との併用により、本薬の AUC 及び C_{max} が 312 及び 22%増加した。また、リトナビル 200mg 1 日 2 回投与と本薬 20mg との併用により、本剤の AUC が 124%増加した。

一方、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 13 日間投与後、本薬 10mg を単回投与した時の本薬の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 88 及び 46%低下した。

＜審査の概要＞

（1）国内外の PAH 患者における薬物動態の民族間の比較

機構は、LVGY 試験において、日本人集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性について、薬物動態の観点から説明するよう求めた。

申請者は、日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者における薬物動態の異同について、LVGY 試験成績を用いて、以下のように回答した。PAH の治療において、ベラプロストナトリウムは日本でのみ使われているが、本薬とベラプロストナトリウムを併用した時に薬物動態学的相互作用は起こらないものと考えられる（「（4）3）ベラプロストナトリウムとの併用について」参照）。PPK 解析で日本人集団と日本人以外の集団を一纏めにして評価することの妥当性を確認することを目的に、LVGY 試験の結果から日本人 PAH 患者の結果を抽出し視覚的な比較を試みた。LVGY 試験において、日本人 PAH 患者 22 例から 82 点、白人 PAH 患者 241 例から 869 点、他の民族の PAH 患者 42 例から 151 点の血漿中濃度データが得られており、PPK 解析に使用されている。LVGY 試験で本薬 20 及び 40mg の投与後 24 時間以内に採取された日本人 PAH 患者における血漿中本薬濃度のプロットのほとんどは、本薬の投与量やボセンタン併用の有無にかかわらず、LVGY 試験の母集団平均血漿中濃度推移の 95%信頼区間の範囲内に分布した。日本人 PAH 患者から得られた血漿中濃度データは限られたものであるが、白人 PAH 患者の血漿中濃度データとの視覚的比較において、薬物動態の人種差を示唆する明白な違いはみられなかった。

機構は、日本人 PAH 患者における血漿中本薬濃度のプロットの中に、白人 PAH 患者における血漿中本薬濃度のプロットにはみられない高濃度のプロットが認められたことから、これらの高濃度のプロットが認められた要因及び安全性上の問題の有無を踏まえ、薬物動態の民族差の可能性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 20 及び 40mg が投与された 11 例の日本人 PAH 患者から得られた血漿中本薬濃度 30 点のうち 4 点が、母集団平均血漿中濃度推移の 95%信頼区間を超えて顕著に高い値を示した。これら 4 点はいずれも異なる被験者であり、4 例中 3 例は、血漿中本薬濃度が上昇した要因は明らかではないものの、血漿中本薬濃度の上昇に伴う安全性上の問題は認められなかった。1 例は、血漿中濃度測定時の全身状態が極めて不良であったこと、及び CYP3A4 阻害薬であるクラリスロマイシンが投与されていたこと等が血漿中本薬濃度上昇の一因となった可能性がある。LVGY 試験の日本人 PAH 患者でみられた顕著に高い血漿中濃度は、他の臨床薬理試験でみられた C_{max} の最高値を上回ったものの、LVGY 試験において、母集団の 95%信頼区間上限値を超えて顕著に高い血漿中本薬濃度は白人 PAH 患者でもみられていること、日本人 PAH 患者で血漿中本薬濃度が上昇した原因は明らかでないが、継続して高い値を示していないこと、並びにほとんどの血漿中本薬濃度測定値の分布は日本人 PAH 患者と白人 PAH 患者の間、及び日本人被験者と外国人被験者の間で大きく重なっていることから、LVGY 試験の日本人 PAH 患者でみられた顕著に高い血漿中濃度が本薬の薬物動態の国内外差を示唆するものでは

ないと考える。

機構は、LVGY 試験に参加した日本人 PAH 患者は少数例であり、PAH 患者における薬物動態を日本人と非日本人で比較することには限界があるものの、上記の説明により、LVGY 試験の対象となった日本人集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することに、薬物動態の観点において明確な問題点はないと判断した。

（2）本薬の PK/PD 解析と用法・用量の妥当性の検討

機構は、LVGY 試験における PK/PD 解析において、PD 指標として 6 分間歩行距離、6 分間歩行距離に影響を与える PK 指標として AUC_{ss} を選択したことの妥当性を判断するために、申請者に、PK/PD モデルの構築過程及びモデルの妥当性、並びにモデルを日本人 PAH 患者に当てはめることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。6 分間歩行試験は、スクリーニング時、4、8、12 及び 16 週の来院時並びに薬物濃度測定の採血日に実施し、6 分間歩行距離のベースラインからの変化を反応の経時変化とした。モデルの構築に先立ち、本薬の用量と 6 分間歩行距離の関係について検討したところ、本薬 10mg 群では、より高用量投与を受けた患者に比べ、14 週目の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の中央値及び平均値がわずかに高い傾向にあった。しかしながら、試験の最終時点（16 週目）では、本薬 20 及び 40mg 群における有効性は 10mg 群を上回り、14 週目に認められた 10mg 群の歩行距離の増加は持続しなかった。10mg 投与群における 6 分間歩行距離の変化量のバラツキは、他の本薬群より大きく、中央値が大きく変動して推移した可能性がある。10mg 群におけるボセンタン併用例の割合（49.9%）は他の群における併用割合（52.4～57.0%）と比較して低かった。ボセンタンが併用された患者と比較してボセンタン非併用の患者では高い本薬の曝露量及び 6 分間歩行距離の改善が認められた。以上のことから、ボセンタンとの薬物動態学的相互作用も考慮すると、用量-反応の関係よりはむしろ曝露量－反応の関係の評価を検討すべきと考える。

6 分間歩行距離の増加を記述するため、E_{max} モデルを評価した。本方法では、プラセボ群において、E_{max} モデルへの適合度が低かったことから、プラセボ群の患者では反応の経時変化を記述する直線モデルを評価したところ、実測データへの当てはまりがより良かった。本薬群では、6 分間歩行距離の経時変化のモデルに曝露量（AUC_{ss}、C_{min} 及び C_{max}）を組み入れることによって、曝露量が E_{max} の個体間差を説明するか検討した。このモデルに用いる曝露量は最終 PPK モデルによってベイズ法により推定した。その結果、E_{max} を AUC_{ss} のべき乗関数とした E_{max} モデルが、データを最も良く記述した。基本モデルの構築に関しては、血漿中濃度の推定値と実測値が一致していること、推定値に対する重み付き残差が均等に分布していること、推定値と共分散が良好に収束していること等を確認した。PK/PD パラメータに影響を与える有意な共変量を同定するため、カテゴリー変数の共変量候補のうち、病因（特発性 PAH 及び膠原病に伴う PAH、又はそれ以外）、WHO 機能分類（クラスⅠ及びⅡ、又はⅢ及びⅣ）及び人種（白人又はそれ以外）については、対象集団の 10%を超えるサイズとなるよう再グループ化した。また、E_{max} と E_{max} に対する年齢の傾きとの間に高い相関関係（r^2=0.95）が認められたため、各患者の年齢と年齢の中央値との比を用いたモデリングから、各患者の年齢と年齢の中央値の差を用いたモデリングに変更した。

最終 PK/PD モデルにより推定された PK/PD パラメータに基づくと、16 週目におけるモデルか

ら予測したベースラインからの 6 分間歩行距離の増加は、ボセンタン併用時と非併用時の AUC_{ss} の中央値を仮定した場合、本薬 20mg ではそれぞれ 33.32 及び 37.43m、本薬 40mg ではそれぞれ 35.92 及び 39.61m であった。全てのパラメータは推定値の標準誤差 45%未満で推定された。6 分間歩行距離に対する最終 PK/PD モデルの頑健性を感度分析及びレバレッジ分析によって評価し、全ての固定効果が精度良く予測されていることを確認した。さらに視覚的評価により PK/PD モデルがデータを概ね良好に記述していることが示された。

日本人と白人患者に層別化した 6 分間歩行距離の実測値の大部分は、日本人及び白人患者とも各週で全集団の PK/PD モデルによる推定値の 90%推定区間の範囲内に入った。最終 PK/PD モデルは、PK/PD の結果を評価可能な PAH 患者母集団全体に適用できるものと考えられた。

機構は、以下のように考える。6 分間歩行距離の変化量の中央値の推移は、投与後 14 週以降は 10、20 及び 40mg 群がほぼ同様に推移しており、用量反応性は明確ではないと考える。しかしながら、血漿中本薬濃度のバラツキが大きいこと、ボセンタン併用により血漿中本薬濃度が低くなることが示されていることから、用量-反応の関係でなく、曝露量-反応の関係を評価したこと、及び曝露量の指標として AUC_{ss}、C_{min} 及び C_{max} を検討した結果、モデルの当てはまりが最もよい AUC_{ss} が選択されたことは適切であり、LVGY 試験において実施された PK/PD 解析の妥当性に関する申請者の説明は了承できる。また、LVGY 試験に参加した日本人 PAH 患者は少数例であり、日本人 PAH 患者に当該モデルを当てはめることが妥当であるか確認する方法には限界があるが、日本人 PAH 患者の 6 分間歩行距離の実測値の分布は、白人 PAH 患者の 6 分間歩行距離の実測値の分布と同様に、モデルに基づく 6 分間歩行距離の推定値の 90%信頼区間にほぼ収まっていることが確認できたことから、当該解析に基づき日本人 PAH 患者における PK/PD を評価することは可能と判断した。6 分間歩行距離は、血漿中本薬濃度、血漿中本薬濃度に影響を及ぼすと考えられるボセンタンとの併用の有無、PAH の重症度によるベースラインの違い等、様々な要因によって変動し、個体間変動も大きいが、LVGY 試験において実施された PK/PD 解析に基づき、用量の増加に伴う 6 分間歩行距離の増加が示されたことは意義があり、用法・用量を検討する上で有用な情報となった。PK/PD 解析に基づき、申請者が本薬の用量を 40mg と判断したことは妥当と考えるが、日本人 PAH 患者における適切な用法・用量については、引き続き「4.（iii）＜審査の概要＞（6）用法・用量」において検討する。

（3）腎機能障害患者における本薬の薬物動態と用量設定の妥当性

腎機能障害患者における本薬の血漿中濃度は、健康成人と比較し高いことが示されており、中等度以上の腎機能障害患者におけるシアリス錠の用法・用量は、腎機能が正常の患者の半量とされているが、本剤については、申請時の用法・用量では、腎機能障害を有する患者においても 40mg まで増量可能とされていたことから、機構は、腎機能障害患者に本薬 40mg 投与を可能とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認時に実施した腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（LVAJ 試験及び LVDT 試験）成績及び LVGY 試験における腎機能障害患者の薬物動態データを検討した結果、腎機能障害を有する被験者において、腎機能障害の程度と本薬の曝露量との間に一定の増加傾向は認められず、腎機能障害患者において CL_{CR} は本薬の薬物動態に影響を及ぼさなかった。PAH は最終的に右心不全によって死亡に至る重篤な疾患であり、本薬投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断される場合があることは十分に想定されることから、申請

時においては、軽度から中等度の腎機能障害患者に対しても、40mg まで増量することを可能とすべきであると考えた。しかし、PAH 患者を対象とした臨床試験（LVGY 試験及び LVGX 試験）における軽度又は中等度の腎機能障害患者数は、既承認時に実施した臨床試験における腎機能障害患者数と比較して少なかったこと、軽度及び中等度の腎機能障害患者に本薬 20mg を反復投与した時の曝露量は、健康成人に本薬 40mg を反復投与した時の曝露量と同程度であると推定されたこと、LVGY 試験において腎機能障害を有する PAH 患者に本薬 20mg を 1 日 1 回反復投与した時の血漿中濃度測定値の分布は、正常な腎機能を有する PAH 患者に本薬 40mg を 1 日 1 回反復投与した時の血漿中濃度測定値の分布と類似したことから、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」における「軽度又は中等度の腎障害のある患者では、1 日 1 回 20mg から開始し、症状及び忍容性に応じて適宜 40mg に増量することができる。」との記載を「軽度又は中等度の腎障害のある患者では、1 日 1 回 20mg を投与する。」に変更する。なお、重度の腎機能障害患者については、本薬の曝露量が増加すること、臨床での投与経験がほとんどないこと及び血液透析で本薬を除去できないことを考慮して、本薬を投与しないことが望ましい。

機構は、以上の申請者の説明は概ね妥当なものと考えるが、腎機能障害患者における用法・用量については、引き続き「4.（iii）＜審査の概要＞（6）用法・用量」において検討する。

（4）薬物相互作用

1）CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用について

機構は、添付文書（案）において「原則併用禁忌」とされている、CYP3A4 を強く阻害する薬剤及び CYP3A4 を強く誘導する薬剤について、「禁忌」とする必要はないか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。CYP3A4 を強く阻害するケトコナゾールと本薬 20mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の本薬の AUC_{τ} は、本薬単独で 40mg 1 日 1 回反復経口投与した時と比べて 109%増加すると推定される。PAH 患者に本薬を 40mg 以上の用量で長期投与した臨床経験はないため、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用で本薬の曝露量が 40mg 単独投与時の値を上回る場合、特に安全性にどのような影響を及ぼすかは明らかではない。しかし、LVGY 試験において CYP3A4 阻害剤（シメチジン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、テリスロマイシン、ベラパミル）を併用した被験者に認められた本薬群（70 例）の Treatment-Emergent Adverse Event（TEAE：本薬投与開始後に新たに発現又は悪化した事象）の発現率は、89.8%（53/59 例：2.5mg 群 15/18 例、10mg 群 7/9 例、20mg 群 13/14 例、40mg 群 18/18 例）であり、プラセボ群 100%（11/11 例）と比較して明らかな差は認められなかった。一方、CYP3A4 を強く誘導するリファンピシンと本薬 10mg を併用投与した時の結果（既承認時資料）から、CYP3A4 を強く誘導する薬剤と併用すると、本薬を 40mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与しても、本薬単独で 5mg 以下の用量で投与した時の曝露量にしか到達しないと推定される。この曝露量は、LVGY 試験の PK/PD 解析から示された、6 分間歩行距離を増加させるために必要な本薬 20mg の曝露量を下回り、本薬投与の有用性が期待できないおそれがある。しかしながら、これら薬剤と本薬の併用を「禁忌」とすることで、患者が治療の機会を完全に失うおそれがあることに鑑み、添付文書（案）では CYP3A4 の阻害能又は誘導能が強い薬剤を投与中の PAH 患者に対する本薬の投与を「原則禁忌」と設定することは妥当であると考える。ただし、原則禁忌である以上、投与されるのはそのベネフィットがリスクを上回ると判断される特別な場合のみであり、個々のケースによって状況が異なることか

ら、そのような特別な場合を事前に想定し添付文書（案）に具体的な用量調節を記載することは困難であると考える。

機構は、以下のように考える。CYP3A4 を強く誘導する薬剤と併用した場合は、本薬の曝露量が大きく減少するおそれがある。CYP3A4 を強く阻害する薬剤と併用した場合は本薬の曝露量の増加が考えられるが、40mg を超える用量を投与した時の有効性及び安全性については検討されておらず、曝露量が増加した場合の影響は不明である。以上を踏まえると、CYP3A4 を強く阻害する薬剤及び CYP3A4 を強く誘導する薬剤とは原則として併用すべきではないとする申請者の方針は概ね妥当と考えるが、具体的な注意喚起の内容については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

2）ボセンタンとの併用について

機構は、本薬とボセンタンの併用時に本薬の C_{max} 及び AUC が低下することから、ボセンタン併用及び非併用時で、本薬の有効性及び安全性に違いが生じる可能性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。LVGY 試験におけるボセンタンの併用の有無別の 6 分間歩行距離の変化に関する検討を実施したところ、ボセンタン非併用集団（189 例）における、16 週後の 6 分間歩行距離の変化量の最小二乗平均値は、本薬 40mg 投与でプラセボ投与を 44.3m 上回り、本薬 40mg とプラセボとの間に有意差が認められた（p=0.0006、ベースラインの 6 分間歩行距離を共変量とし、PAH の病因、及びボセンタン使用の有無を説明変数とした共分散分析）。一方、ボセンタン併用集団（216 例）における、16 週後の 6 分間歩行距離の変化量の最小二乗平均値は、本薬 40mg 投与でプラセボ投与を 22.7m 上回ったものの、本薬 40mg とプラセボとの間に有意差は認められなかった。以上の成績について、ボセンタン治療患者では、ボセンタンで治療されていない患者よりベースラインにおける臨床症状が安定している可能性があり、その結果、本薬の治療効果が小さかったと考えられる。さらに、CYP3A の誘導剤であるボセンタンと本薬の薬物動態学的相互作用により本薬の曝露量が低下したことが、有効性の低下の一因となっている可能性は否定できない。安全性については、LVGY 試験において全般的に有害事象発現率はボセンタン併用の有無にかかわらず本薬を投与した患者でほぼ同様であった。

機構は、本薬 40mg 群のベースラインからの 6 分間歩行距離の増加は、PK/PD モデルに基づくとボセンタン併用の有無に関係なく 30m 以上であったこと、及び本薬 40mg をボセンタンと併用投与した時の推定曝露量（AUC）の分布の 97%は、本薬 20mg を単独投与した時の推定曝露量の分布の 5～95 パーセンタイルの範囲内に含まれたことを踏まえ、本薬を投与中の患者にボセンタンを併用することにより、新たな有用性が期待できるのか、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、NO-cGMP 系を介して肺動脈平滑筋の弛緩を助長する方向で PAH に対して有効性を示すと考えられる。一方、ボセンタンはエンドセリン受容体に拮抗的に作用することにより肺動脈平滑筋の収縮を抑える方向で有効性を示すと考えられることから、作用機序の異なる両者を併用することで、例え一方の機序による有効性が飽和していたとしても、もう一方の機序による新たな効果が期待される。本薬 40mg をボセンタンと併用投与した場合の本薬の AUC は、本薬 20mg 単独投与時の AUC と類似していることが示唆されたこと、また、最終 PK/PD モデルから、本薬 20 及び 40mg を 1 日 1 回 16 週間反復経

ロ投与した時のベースラインからの 6 分間歩行距離の増加は、ボセンタン併用の有無に関係なく 30m 以上であると推定されたことから、本薬 40mg とボセンタンを併用した場合、本薬の AUC は低下するものの、ボセンタンの効果に加えて、本薬 20mg を単独投与した時と同程度の上乗せ効果が期待される。一方、本薬 40mg 投与中の患者にボセンタンを追加投与した時には、本薬の AUC は約 35%低下すると考えられ、理論的には、本薬の有効性はやや低下する可能性があるものの、ボセンタン追加投与による 6 分間歩行距離の増加が期待されるため、全体としては患者の運動耐用能は改善することが示唆される。

機構は、以下のように考える。ボセンタンとの薬物動態学的相互作用試験（LVGZ 試験）及び LVGY 試験より、本薬をボセンタンと併用投与した場合に、本薬の曝露量が低下し、ボセンタン非併用で本薬を投与した時の有効性に比べ本薬の効果が減弱する可能性が示唆されている。しかしながら、臨床試験でボセンタン併用の影響が検討され、有効性は維持されていること及び安全性についても大きな問題は認められていないことから、作用機序の異なるボセンタンを本薬と併用投与することを否定するものではない。添付文書（案）において、ボセンタンと本薬併用時には本薬の曝露量が低下する旨情報提供を行うとともに、ボセンタンの併用が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性についても注意喚起すべきと考えるが、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3）ベラプロストナトリウムとの併用について

機構は、本邦でのみ PAH に対して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について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ベラプロストナトリウムと本薬との薬物相互作用試験は実施していないが、LVGY 試験成績に基づいて検討した。LVGY 試験に参加した被験者のうち、ベラプロストナトリウムを併用した被験者数は 14 例（プラセボ群 2 例、本薬 2.5mg 群 4 例、10mg 群 1 例、20mg 群 4 例、40mg 群 3 例）で、日本人被験者の 54%に相当し、本試験に参加した総被験者数の 4%未満であった。ベラプロストナトリウム併用被験者数が少なかったため、LVGY 試験の PK/PD 解析では、ベラプロストナトリウム併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響を統計学的に検討しなかったが、LVGY 試験での本薬最終投与後 0～48 時間における血漿中本薬濃度を、日本人のベラプロストナトリウム併用「有」及び「無」、並びに白人（ベラプロストナトリウムの併用「無」）に分けて比較した結果、日本人ではベラプロストナトリウムの併用の有無で血漿中本薬濃度に明らかな差が認められず、分布範囲は日本人患者と白人患者で同様であり、CL/F の中央値は日本人（ベラプロストナトリウム併用及び非併用を含む）で 2.17L/h、白人で 2.15L/h であった。一方、本試験では血漿中ベラプロストナトリウム濃度を測定していないが、ベラプロストナトリウムの代謝における CYP 分子種の寄与はわずかであること、及びベラプロストナトリウムは CYP 分子種を誘導も阻害もせず、CYP 分子種を介した薬物動態学的相互作用の原因とならないことが報告されており（Fukazawa T et al. *Yakugaku Zasshi* 128: 1459-1465, 2008）、また、本薬は CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害する薬剤との併用時には併用薬の影響を受けるが、本薬自身が CYP を介した薬物動態学的相互作用の原因となる可能性は低いと考えられる（既承認時資料）ことから、本薬とベラプロストナトリウムの併用時に CYP 分子種の阻害又は誘導を介した薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。以上、LVGY 試験で得られた薬物動態データは少ないものの、薬物動態の観点からは本薬

とベラプロストナトリウムの併用において安全性上の懸念はないものと考える。

機構は、申請者の説明より、本薬とベラプロストナトリウムの併用により臨床的に大きな問題が起こることは現時点で示唆されていないと判断した。

（iii）臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、国際共同治験として実施された第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験 2 試験、及び海外で実施された第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験 4 試験の計 7 試験の成績が提出され、参考資料として、海外で実施された臨床試験 3 試験の成績等が提出された。そのうち、主な試験成績を以下に示す。（薬物動態については、「4.（ⅱ）臨床薬理の概要」参照）

（1）国内第Ⅰ相試験（H6D-MC-LVHC、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）

日本人健康成人 24 例（男性 13 例、女性 11 例）を対象に、本薬 40mg 又はプラセボを、1 日 1 回 10 日間反復投与した時の薬物動態、及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照無作為化被験者・評価者盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬が投与された 24 例（40mg 群 18 例、プラセボ群 6 例）のうち、本薬群の 3 例が有害事象（中等度の頭痛）により治験が中止された。

有害事象は、40mg 群で 17/18 例 38 件、プラセボ群で 2/6 例 2 件認められた。40mg 群で 2 例以上認められた有害事象は、頭痛（16/18 例）、四肢痛（6/18 例）、背部痛（4/18 例）及び自発陰茎勃起（2/18 例）であった。臨床検査値、心電図、視覚機能検査（視力、眼底検査及び眼圧）において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。投与 1、5 及び 10 日目の臥位拡張期血圧に、臨床的に重要と考えられる所見（45mmHg 未満）が認められた症例は、40mg 群でそれぞれ 7 例、6 例及び 6 例、プラセボ群ではそれぞれ 2 例、1 例及び 1 例であったが、本薬投与後の血圧及び脈拍数の変化と関連する有害事象は認められなかった。

（2）海外第Ⅰ相試験（H6D-EW-LVHO、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）

外国人健康成人 15 例（男性 9 例、女性 6 例）を対象に、本薬 40mg を単回投与した時の薬物動態に対する食事の影響、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が英国 1 施設で実施された。治験薬が投与された 15 例のうち 3 例が有害事象（頭痛 1 例）、又は治験実施計画書不遵守のため Period 2 の投与前に治験が中止された。

有害事象は、食後で 10/13 例 49 件、空腹時で 13/14 例 38 件認められた。有害事象のうち、2 例以上に認められた事象は、頭痛（食後 10/13 例、空腹時 8/14 例、以下同順）、筋痛（7/13 例、8/14 例）、背部痛（7/13 例、4/14 例）、下痢（2/13 例、1/14 例）、悪心（1/13 例、2/14 例）、眼精疲労（0/13 例、2/14 例）、鼻閉（1/13 例、1/14 例）であった。臨床検査値異常は、1 例で治験終了時の来院時に血尿が認められた。バイタルサインでは、空腹時投与後に起立性低血圧及び血管迷走神経性失神が各 1 例認められた。心電図、身体所見には、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

（3）海外臨床薬理試験（薬物相互作用試験）

1）ボセンタンとの薬物動態学的相互作用試験（H6D-MC-LVGZ（A）、添付資料 5.3.3.4.1、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）

外国人健康成人男性 15 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学的相互作用、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー反復投与試験（休薬期間 7 日以上）が英国 1 施設で実施された。用法・用量は、本薬 40mg を 1 日 1 回又はボセンタン 125mg を 1 日 2 回、10 日間単独及び併用投与とされた。治験薬が投与された 15 例のうち、1 例が同意取下げ、1 例が治験依頼者の要請により治験が中止された。

有害事象は、本薬投与期に 13/14 例 61 件、ボセンタン投与期に 7/14 例 23 件、併用投与期に 14/14 例 73 件認められた。有害事象のうち、2 件以上認められた事象は、表 1 のとおりであった。

表 1：治験期間中に 2 件以上認められた有害事象

	本薬投与期 （N=14）	ボセンタン投与期 （N=14）	併用投与期 （N=14）
頭痛	6（7）	3（3）	12（16）
筋痛	5（6）	2（1）	4（5）
背部痛	4（5）	0	3（3）
鼻閉	3（3）	1（1）	5（6）
潮紅	3（3）	1（1）	4（4）
眼充血	3（3）	1（1）	4（4）
悪心	3（4）	0	3（5）
四肢痛	2（2）	1（1）	5（5）
疲労	2（2）	2（2）	4（4）
眼痛	2（2）	0	3（3）
体位性めまい	2（2）	3（2）	1（1）
腹部不快感	2（2）	0	0
関節痛	2（2）	0	0
咽喉乾燥	2（2）	0	0
自発陰茎勃起	2（2）	0	0
霧視	1（1）	0	2（2）
頚部痛	1（1）	0	1（1）
嘔吐	1（1）	0	1（2）
熱感	1（1）	1（1）	0
眼そう痒症	1（2）	0	0
浮動性めまい	0	0	2（2）
顎痛	0	0	2（2）
嗜眠	0	1（1）	1（1）

例数（件数）

臨床検査値異常は、1 例で Period 2（併用投与期）の投与 5 日目に尿検査値異常（血尿）が認められ、血尿発現から約 7 日後の尿検体では血液が、約 9 日後の尿検体では血液、白血球、蛋白、ブドウ糖及び亜硝酸塩が検出されたが、血清生化学所見及び血液学的所見では問題となる変化は認められなかった。治験中止後も間欠的な血尿が継続して認められたが、膀胱鏡検査、超音波検査、並びに腎及び尿路の CT スキャンの全てにおいて異常は認められず、当該症例について更なる追跡調査は必要ないと判断された。臥位拡張期血圧に、臨床的に重要と考えられる所見（45mmHg 未満）が 1 回以上認められた症例は、本薬投与期で 8/14 例、ボセンタン投

与期で 5/14 例、併用投与期で 9/14 例であった。

2）ジゴキシンとの薬物動態学的相互作用試験（H6D-EW-LVHL、添付資料 5.3.3.4.3、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

外国人健康成人 20 例（男性 14 例、女性 6 例）を対象に、本薬とジゴキシンを併用投与した時の薬物動態学的相互作用及び安全性を検討することを目的とした、非盲検反復投与試験が英国 1 施設で実施された。ジゴキシンが投与 1 日目に負荷用量として 0.5mg を 2 回投与、投与 2～17 日目に維持用量として 0.25mg 経口投与され、本薬 40mg が投与 8～17 日目に 1 日 1 回経口併用投与された。治験薬が投与された 20 例のうち、1 例がエタノール呼気検査（投与 11 日目）で陽性と判定されたため、治験が中止された。

有害事象は、ジゴキシン単独投与期に 9/20 例 19 件、併用投与期に 20/20 例 163 件認められ、有害事象のうち、2 件以上認められた事象は表 2 のとおりであった。

表 2：治験期間中に 2 件以上認められた有害事象

	ジゴキシン単独 （N=20）	ジゴキシン+本薬 （N=20）
頭痛	5（6）	18（55）
筋痛	0	10（24）
悪心	2（2）	9（12）
背部痛	0	8（16）
鼻閉	0	6（6）
消化不良	0	5（5）
動悸	0	4（5）
下痢	0	3（3）
浮動性めまい	0	3（3）
腹部膨満	0	2（2）
下腹部痛	0	2（2）
胸痛	0	2（2）
眼痛	0	2（2）
嗜眠	0	2（2）
自発陰茎勃起	0	1（3）
関節痛	0	1（2）
そう痒性皮疹	0	1（2）
食欲減退	1（1）	1（1）
顎痛	1（2）	0

例数（件数）

本薬とジゴキシンの併用投与時に 1 例で報告された高度の頭痛以外、有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった。臨床検査値について、施設基準値を外れた値が数例の被験者において散発的に認められたが、治験責任医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった。バイタルサインについて、併用投与後に軽度の浮動性めまいが発現した被験者が 3 例認められたが、いずれもバイタルサインの測定値に臨床的に重大な変化は認められなかった。その他のバイタルサイン、身体所見並びに心電図で臨床的に重要と考えられる所見は認められなかった。

3）経口避妊薬との薬物動態学的相互作用試験（H6D-EW-LVHM（A）、添付資料 5.3.3.4.2、実施期間 20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月）

外国人健康成人女性 30 例を対象に、本薬と経口避妊薬（レボノルゲストレル 150μg 及びエチニルエストラジオール 30μg を含有）を併用投与した時の薬物動態学的相互作用、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、プラセボ対照無作為化 3 期クロスオーバー反復投与試験（休薬期間 7 日間）が英国 1 施設で実施された。Period 1 及び 3 では、経口避妊薬と本薬 40mg 又はプラセボが二重盲検下で 1 日 1 回 21 日間投与され、Period 2 では、経口避妊薬単独が非盲検下で 1 日 1 回 21 日間経口投与された。治験薬が投与された 30 例のうち、2 例が治験実施計画書不遵守、1 例が同意取下げ、1 例が選択基準逸脱（薬物スクリーニング（Period 3）結果陽性）により治験が中止された。

有害事象は、経口避妊薬と本薬併用投与期に 29/30 例 217 件、経口避妊薬単独投与期に 8/26 例 17 件、経口避妊薬とプラセボ併用投与期に 19/28 例 56 件認められ、有害事象のうち、2 件以上認められた事象は表 3 のとおりであった。

表 3：治験期間中に 2 件以上認められた有害事象

	経口避妊薬＋本薬 (N=30)	経口避妊薬単独 (N=26)	経口避妊薬＋プラセボ (N=28)
頭痛	28（80）	5（5）	10（24）
悪心	11（21）	0	3（5）
背部痛	10（17）	0	1（1）
体位性めまい	7（12）	0	3（3）
筋痛	9（12）	1（1）	0
浮動性めまい	8（9）	0	2（2）
嘔吐	5（10）	0	1（1）
潮紅	4（4）	0	1（1）
消化不良	3（3）	1（1）	1（1）
鼻閉	3（3）	1（1）	1（1）
関節痛	2（5）	0	0
疲労	1（1）	0	4（4）
下痢	3（3）	0	1（1）
眼瞼炎	2（4）	0	0
上腹部痛	0	0	4（4）
眼部腫脹	3（3）	0	0
眼痛	2（3）	0	0
熱感	2（3）	0	0
ほてり	1（1）	1（1）	1（1）
鼻咽頭炎	0	1（1）	2（2）
そう痒性皮疹	2（2）	0	0
血管迷走神経性失神	2（2）	0	0
耳痛	1（1）	1（1）	0
嗜眠	1（2）	0	0
眼そう痒症	0	0	1（2）
咽喉頭疼痛	0	2（2）	0

例数（件数）

高度の有害事象は 2 件（失神及び血管迷走神経性失神）認められ、いずれも経口避妊薬と本

薬との併用開始日に発現した。

臨床検査値について、施設基準値を外れた値が数例の被験者において散発的に認められたが、治験責任医師により臨床的に重要と判断されたものはなかった。バイタルサインについて、経口避妊薬と本薬併用投与約 4 時間後に中等度の血管迷走神経性失神を発現した被験者、及び経口避妊薬と本薬併用投与約 2 時間後に 1 分間持続する高度の失神を発現した被験者においてはバイタルサインの変化を伴わなかった。経口避妊薬と本薬併用投与約 2 時間後に 1 分間持続する高度の血管迷走神経性失神を発現した被験者においては、失神発現直後のバイタルサインに異常は認められなかったが、消失 15 分後の収縮期/拡張期血圧は 89/57mmHg と軽度の血圧下降を伴った。身体所見及び心電図に臨床的に重要と考えられる所見は認められなかった。

（4）国際共同第Ⅲ相試験（H6D-MC-LVGY、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）

PAH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国、欧州及び日本の計 82 施設（うち 11 施設が国内）で実施された。本薬 2.5、10、20 及び 40mg 又はプラセボのいずれかが 1 日 1 回 16 週間経口投与された。

主な選択基準は、以下の①～⑦であった。①年齢12歳以上、②体重40kg以上、③特発性PAH、膠原病に伴うPAH、食欲減退薬使用に伴うPAH、ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV）感染に伴うPAH、心房中隔欠損症に伴うPAH、先天性シャント性心疾患（心室中隔欠損症、動脈管開存症等）の外科的修復術後1年以上経過したPAHのいずれかに診断されている患者、④右心カテーテル検査による安静時平均肺動脈圧が25mmHg以上、肺動脈楔入圧15mmHg以下、かつ肺血管抵抗（以下、PVR）が3 Wood unit以上（ただし、右心カテーテル検査により肺動脈楔入圧が得られていない場合、左室拡張末期圧（LVEDP）が15mmHg未満で心機能が正常であり、かつ心エコー検査で僧帽弁狭窄が認められない場合は、組入れ可能とされた）、⑤スクリーニング前6ヵ月以内に行われた肺機能検査において、%肺活量が60%以上であり、有意な肺実質疾患が認められない、⑥スクリーニングの6分間歩行距離が150m以上、450m以下である、⑦WHO機能分類クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲ又はⅣである。なお、ボセンタン投与中の患者では、スクリーニングの12週前より投与量の変更がなく、維持用量は125mgの1日2回投与を超えておらず、かつスクリーニングのASTあるいはALTが基準値（中央検査機関における基準値）上限の3倍未満であること、ベラプロストナトリウム投与中の患者（日本においてのみ適用）では、同意取得前の少なくとも9ヵ月間投与しており、維持用量は1日180μgを超えず、かつスクリーニング前の少なくとも12週間は投与量の変更がないこととされた。

目標症例数は 400 例（1 群 80 例）とされ、各群への割付に際しては、PAH の病因［特発性（食欲減退薬使用を含む）又はその他］、ボセンタン使用の有無、及びベースラインの 6 分間歩行距離（325m 以下又は 325m を超える）を因子とした層別無作為化が実施された。

405 例（プラセボ群 82 例、2.5mg 群 82 例、10mg 群 80 例、20mg 群 82 例、40mg 群 79 例、以下同順）に治験薬が投与され、341 例（69 例、64 例、71 例、66 例、71 例）が試験を完了した。治験薬投与を受けた 405 例全例が intent-to-treat（ITT）集団として採用され、有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。治験薬の中止例数は、13 例（15.9%）、18 例（22.0%）、9 例（11.3%）、16 例（19.5%）、8 例（10.1%）であり、治験薬中止の主な理由は、有害事象（12 例、13 例、6 例、9 例、7 例）であった。本試験のベースライン時の WHO 機能分類の内訳は、クラスⅠが 4

例（1.0%）、クラスⅡが 130 例（32.1%）、クラスⅢが 264 例（65.2%）、クラスⅣが 7 例（1.7%）であった。なお、405 例の人種の内訳は、白人が 326 例（80.5%）、黒人（又はアフリカ系アメリカ人）が 34 例（8.4%）、アジア人が 34 例（8.4%）、その他の人種が 11 例（2.7%）であった。

1）試験全体の成績

有効性について、主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインから 16 週後の変化量、並びに副次評価項目として右心カテーテル検査を受けた 93 例において評価された肺血行動態のうち平均肺動脈圧（以下、mPAP）及び肺血管抵抗係数（以下、PVRI）のベースラインから 16 週後の変化量を表 4～6 に示す。なお、6 分間歩行距離のベースラインから 16 週後の変化量について、40mg 群とプラセボ群との間には有意差が認められた（p=0.0004、PAH の病因、ボセンタン使用の有無、及びベースラインの 6 分間歩行距離で層別化した、16 週後の変化量の順位に基づく並べ替え検定、プラセボ群と本薬各用量群の閉手順による対比較、有意水準 0.01）。

表 4：6 分間歩行距離（m）のベースラインから投与 16 週後の変化量（全体）

	プラセボ群 （N=79）	2.5mg 群 （N=79）	10mg 群 （N=78）	20mg 群 （N=80）	40mg 群 （N=76）
ベースライン	347.49[a] [329.31, 365.68][b]	346.53 [330.49, 362.56]	340.01 [323.60, 356.43]	338.26 [321.69, 354.83]	352.67 [334.67, 370.66]
16 週後	356.71 [333.31, 380.10]	368.32 [346.68, 389.96]	368.61 [348.58, 388.64]	374.49 [355.01, 393.98]	393.80 [374.80, 412.80]
変化量	9.21 [-4.22, 22.65]	21.79 [8.17, 35.42]	28.60 [14.58, 42.61]	36.23 [25.65, 46.81]	41.14 [29.85, 52.42]

a：平均値、b：95%信頼区間

表 5：mPAP（mmHg）のベースラインから投与 16 週後の変化量（全体）

	プラセボ群 （N=14）	2.5mg 群 （N=21）	10mg 群 （N=15）	20mg 群 （N=15）	40mg 群 （N=15）
ベースライン	49.21[a] [42.08, 56.34][b]	54.10 [47.46, 60.73]	50.93 [42.17, 59.70]	58.20 [51.22, 65.18]	54.33 [49.78, 58.89]
16 週後	47.00 [39.39, 54.61]	50.81 [43.66, 57.96]	47.27 [40.45, 54.08]	49.73 [43.79, 55.68]	50.07 [44.38, 55.75]
変化量	-2.21 [-7.24, 2.82]	-3.29 [-6.25, -0.32]	-3.67 [-7.60, 0.27]	-8.47 [-12.55, -4.39]	-4.27 [-7.53, -1.01]

a：平均値、b：95%信頼区間

表 6：PVRI（dyne･sec/cm^5/m^2）のベースラインから投与 16 週後の変化量（全体）

	プラセボ群 （N=12）	2.5mg 群 （N=18）	10mg 群 （N=12）	20mg 群 （N=13）	40mg 群 （N=14）
ベースライン	516.39[a] [306.98, 725.80][b]	494.07 [357.43, 630.72]	524.07 [332.56, 715.59]	592.85 [437.87, 747.84]	522.64 [321.24, 724.04]
16 週後	520.52 [312.80, 728.25]	459.35 [315.70, 603.00]	433.78 [284.48, 583.09]	435.76 [344.05, 527.48]	405.59 [250.56, 560.62]
変化量	4.13 [-101.22, 109.48]	-34.72 [-98.21, 28.76]	-90.29 [-209.32, 28.73]	-157.09 [-243.40, -70.78]	-117.05 [-244.79, 10.68]

a：平均値、b：95%信頼区間

安全性について、TEAE は、プラセボ群で 65/82 例（79.3%）、2.5mg 群で 72 /82 例（87.8%）、10mg 群で 72/80 例（90.0%）、20mg 群で 69/82 例（84.1%）及び 40mg 群で 75/79 例（94.9%）に認められ、いずれかの群で発現率が 5%以上であった TEAE は表 7 のとおりであった。

表 7：いずれかの群で発現率が 5%以上であった TEAE

	プラセボ群 (N=82)	2.5mg 群 (N=82)	10mg 群 (N=80)	20mg 群 (N=82)	40mg 群 (N=79)
頭痛	12（14.6）	15（18.3）	30（37.5）	26（31.7）	33（41.8）
下痢	8（9.8）	9（11.0）	9（11.3）	6（7.3）	9（11.4）
悪心	5（6.1）	6（7.3）	7（8.8）	8（9.8）	9（11.4）
背部痛	5（6.1）	5（6.1）	5（6.3）	10（12.2）	8（10.1）
浮動性めまい	7（8.5）	9（11.0）	8（10.0）	5（6.1）	6（7.6）
消化不良	2（2.4）	4（4.9）	2（2.5）	11（13.4）	8（10.1）
末梢性浮腫	7（8.5）	7（8.5）	6（7.5）	7（8.5）	5（6.3）
肺高血圧症	7（8.5）	7（8.5）	5（6.3）	7（8.5）	6（7.6）
潮紅	2（2.4）	3（3.7）	5（6.3）	5（6.1）	10（12.7）
筋痛	3（3.7）	2（2.4）	3（3.8）	7（8.5）	11（13.9）
鼻咽頭炎	6（7.3）	4（4.9）	6（7.5）	2（2.4）	10（12.7）
呼吸困難	3（3.7）	8（9.8）	4（5.0）	4（4.9）	5（6.3）
四肢痛	2（2.4）	3（3.7）	4（5.0）	4（4.9）	9（11.4）
筋痙縮	2（2.4）	4（4.9）	8（10.0）	5（6.1）	2（2.5）
上気道感染	3（3.7）	5（6.1）	5（6.3）	4（4.9）	5（6.3）
鼻出血	3（3.7）	6（7.3）	4（5.0）	5（6.1）	3（3.8）
咳嗽	7（8.5）	2（2.4）	6（7.5）	2（2.4）	7（8.9）
動悸	2（2.4）	5（6.1）	7（8.8）	3（3.7）	1（1.3）
関節痛	1（1.2）	4（4.9）	7（8.8）	2（2.4）	2（2.5）
胸痛	1（1.2）	4（4.9）	1（1.3）	5（6.1）	5（6.3）
嘔吐	1（1.2）	2（2.4）	2（2.5）	6（7.3）	5（6.3）
疲労	3（3.7）	4（4.9）	1（1.3）	4（4.9）	5（6.3）
鼻閉	1（1.2）	3（3.7）	3（3.8）	0（0.0）	7（8.9）
浮腫	1（1.2）	3（3.7）	1（1.3）	4（4.9）	4（5.1）
気道支炎	0（0.0）	3（3.7）	3（3.8）	1（1.2）	4（5.1）
発疹	3（3.7）	1（1.2）	1（1.3）	5（6.1）	4（5.1）
挫傷	1（1.2）	2（2.4）	2（2.5）	5（6.1）	0（0.0）
胃食道逆流性疾患	3（3.7）	1（1.2）	3（3.8）	1（1.2）	4（5.1）
感覚鈍麻	1（1.2）	1（1.2）	4（5.0）	1（1.2）	2（2.5）
気道感染	2（2.4）	1（1.2）	1（1.2）	0（0.0）	4（5.1）
口内乾燥	0（0.0）	0（0.0）	4（5.0）	0（0.0）	0（0.0）

例数（%）

重篤な有害事象は、プラセボ群で 12/82 例（14.6%）、2.5mg 群で 14/82 例（17.1%）、10mg 群で 10/80 例（12.5%）、20mg 群で 11/82 例（13.4%）、40mg 群で 7/79 例（8.9%）認められ、本薬群で認められた主な有害事象は、肺高血圧症（9 例）、右室不全（5 例）、貧血（3 例）及び呼吸困難（3 例）であった。なお、3 例が死亡し（肺高血圧症（プラセボ群）、突然死（10mg 群）、貪食細胞性組織球症（20mg 群））、このうち貪食細胞性組織球症は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。有害事象（死亡を含む）により試験が中止された被験者は、プラセボ群 13/82 例（15.9%）、2.5mg 群 13/82 例（15.9%）、10mg 群 7/80 例（8.8%）、20mg 群 9/82 例（11.0%）、40mg 群 7/79 例（8.9%）であり、中止理由となった主な有害事象は、肺高血圧症（20 例）、呼吸困難（3 例）、背部痛（2 例）、右室不全（2 例）及び心不全（2 例）

であった。臨床検査値異常について、各来院時又は試験期間中に血清 ALT 又は血清 AST が基準値上限の 3 倍を超えた例数は、血清 ALT でプラセボ群 2 例、2.5mg 群、10mg 群、20mg 群各 1 例であり、血清 AST でプラセボ群 2 例、2.5mg 群、10mg 群、20mg 群、40mg 群各 1 例であった。このうち血清 ALT 又は血清 AST が基準値上限の 5 倍を超えた例数は、血清 ALT でプラセボ群、2.5mg 群、10mg 群各 1 例であり、血清 AST でプラセボ群 2 例、2.5mg 群 1 例であった。血小板数がベースラインでは 100GI/L を超えていたが、投与開始後のいずれかの来院日に 100GI/L 未満になった例数は、プラセボ群 4 例、2.5mg 群 1 例、40mg 群 2 例、75GI/L 未満になった例数はプラセボ群 1 例、50GI/L 未満になった例数はプラセボ群 1 例、及び 20GI/L 未満になった例数プラセボ群 1 例であった。バイタルサインに、本薬投与に伴う臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2）日本人部分集団の成績

本試験の ITT 解析対象 405 例中、プラセボ群 3 例、2.5mg 群 6 例、10mg 群 5 例、20mg 群 7 例、40mg 群 5 例の計 26 例が日本人（男性 10 例、女性 16 例）であり、23 例が試験を完了した。中止例数は、20mg 群 2 例、40mg 群 1 例であり、中止の理由はいずれも有害事象であった。日本人部分集団 26 例の主な PAH の病因の内訳は、特発性が 13 例（50.0%）、膠原病に伴うものが 5 例（19.2%）であった。また、WHO 機能分類の内訳は、クラスⅡが 7 例（26.9%）及びクラスⅢが 19 例（73.1%）であった。日本のみ併用可能とされたベラプロストナトリウムを併用した被験者数は 14 例（53.9%）であった。

日本人部分集団における 6 分間歩行距離のベースラインから 16 週後の変化量、並びに副次評価項目である mPAP 及び PVRI のベースラインから 16 週後の変化量を表 8～10 に示す。

表 8：6 分間歩行距離（m）のベースラインから投与 16 週後の変化量（日本人部分集団）

	プラセボ群 （N=3）	2.5mg 群 （N=6）	10mg 群 （N=5）	20mg 群 （N=6[a]）	40mg 群 （N=4[b]）
ベースライン	313.33[c] [226.09, 400.57][d]	371.08 [332.88, 409.28]	311.06 [207.76, 414.36]	370.87 [325.89, 415.85]	375.20 [310.59, 439.81]
16 週後	362.67 [260.05, 465.28]	398.50 [354.50, 442.50]	405.62 [313.59, 497.65]	409.75 [328.07, 491.43]	459.25 [414.56, 503.94]
変化量	49.33 [-77.24, 175.91]	27.42 [-47.37, 102.21]	94.56 [61.02, 128.10]	35.25 [-17.68, 88.18]	63.00 [-22.29, 148.29]

a：ベースライン時は 7 例、b：ベースライン時は 5 例、c：平均値、d：95%信頼区間

表 9：mPAP（mmHg）のベースラインから投与 16 週後の変化量（日本人部分集団）

	プラセボ群 （N=3）	2.5mg 群 （N=6）	10mg 群 （N=5）	20mg 群 （N=5）	40mg 群 （N=3）
ベースライン	60.00[a] [32.34, 87.66][b]	52.83 [33.21, 72.46]	50.60 [26.29, 74.91]	57.20 [46.36, 68.04]	54.33 [14.72, 93.95]
16 週後	55.00 [33.78, 76.22]	48.83 [26.42, 71.25]	47.40 [28.37, 66.43]	50.20 [39.15, 61.25]	49.67 [-3.75, 103.08]
変化量	-5.00 [-13.96, 3.96]	-4.00 [-10.23, 2.23]	-3.20 [-11.22, 4.82]	-7.00 [-16.50, 2.50]	-4.67 [-22.64, -13.30]

a：平均値、b：95%信頼区間

表 10：PVRI（dyne･sec/cm^5/m^2）のベースラインから投与 16 週後の変化量（日本人部分集団）

	プラセボ群 （N=2[a]）	2.5mg 群 （N=3）	10mg 群 （N=4）	20mg 群 （N=5）	40mg 群 （N=2[a]）
ベースライン	1027.6, 1272.7	685.2[b] [124.7, 1245.8][c]	481.93 [14.4, 949.5]	633.8 [378.9, 888.6]	414.2, 1105.9
16 週後	820.4, 1284.0	520.4 [-130.9, 1171.7]	450.6 [-100.6, 1001.8]	460.5 [325.1, 595.9]	273.1, 1225.4
変化量	-207.2, 11.3	-164.8 [-267.3, -62.3]	-31.3 [-356.3, 293.6]	-173.3 [-370.7, 24.1]	-141.1, 119.5

a：症例数が 2 例であるため、個々の症例の値を記載する、b：平均値、c：95%信頼区間

安全性について、TEAE は、プラセボ群で 3/3 例（100%）、2.5mg 群で 3/6 例（50.0%）、10mg 群で 5/5 例（100%）、20mg 群で 7/7 例（100%）、40mg 群で 5/5 例（100%）認められ、本薬群全体で 10%以上に認められた有害事象は、頭痛 12/23 例（52.2%）、ほてり 7/23 例（30.4%）、鼻咽頭炎 7/23 例（30.4%）、潮紅及び筋痛各 4/23 例（17.4%）であった。

重篤な有害事象は、10mg 群で 1 例（食道静脈瘤出血）、20mg 群で 2 例（右室不全、月経過多各 1 例）、40mg 群で 1 例（薬物過敏症）に認められた。なお、1 例が死亡し（貪食細胞性組織球症（20mg 群））、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。有害事象（死亡を含む）により試験が中止された被験者は、20mg 群 2 例（貪食細胞性組織球症、月経過多）、40mg 群 1 例（薬物過敏症）であった。臨床検査値の異常変動が認められた被験者数について、投与群間に大きな差は認められなかった。

（5）国際共同長期継続投与試験（H6D-MC-LVGX、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Part 1）、継続中（Part 2））

LVGY 試験に組み入れられた PAH 患者を対象に、本薬 20 及び 40mg を 1 日 1 回、長期間経口投与した時の安全性及び有効性を検討することを目的とした継続投与試験が米国、欧州及び日本の計 77 施設（うち 8 施設が国内）で実施された。本試験は、長期投与時の安全性及び有効性の持続の評価を目的とした 52 週間の二重盲検試験期間（Part 1）とそれ以降の安全性評価を目的とした非盲検試験期間（Part 2）が設定された。Part 1 における用量は、LVGY 試験における投与群及び治療に対する反応に基づき設定され、本薬 40mg 以外の投与群で臨床症状の悪化が認められた患者（治験中止例含む）、及び本薬 20mg 以外の投与群で臨床症状の悪化が認められることなく LVGY 試験を完了した患者は 40mg が、本薬 20mg 群で臨床症状の悪化が認められることなく LVGY 試験を完了した患者は 20mg が投与された。Part 2 では、Part 1 を完了した全ての患者に 40mg の投与が継続された。なお、本試験の Part 2 は 20[redacted] 年[redacted] 月時点で実施継続中のため、Part 1 完了時までの結果を以下に示す。

本試験の目標症例数は約 350 例とされた。LVGY 試験に組み入れられた患者のうち、357 例が本試験に移行し、本試験の Part 1 において治験薬の投与を受けた 357 例全例が ITT 集団として採用され、有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。各投与集団の内訳は、20mg→20mg（LVGY 試験の投与量→本試験 Part 1 の投与量、以下同様）集団（以下、T20→20 集団）63 例、0→40mg 集団（以下、T0→40 集団）75 例、2.5～20mg→40mg 集団（以下、T2.5～20→40 集団）150 例、40mg→40mg 集団（以下、T40→40 集団）69 例であり、本試験で 40mg が投与された集団（以下、T40 全体集団）は計 294 例であった。Part 1 における治験薬の中止例数は、64 例（17.9%）であ

り、治験薬中止の主な理由は、有害事象（19 例）、PAH に対する新たな継続的な薬剤治療の開始（11 例）、同意撤回（11 例）であった。本試験のベースライン時の WHO 機能分類の内訳は、クラスⅠが 16 例（4.5%）、クラスⅡが 178 例（49.9%）、クラスⅢが 145 例（40.6%）、クラスⅣが 18 例（5.0%）であった。

1）試験全体の成績

有効性について、Part 1 の各来院時における 6 分間歩行距離を表 11 に示す。

表 11：各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離（m）

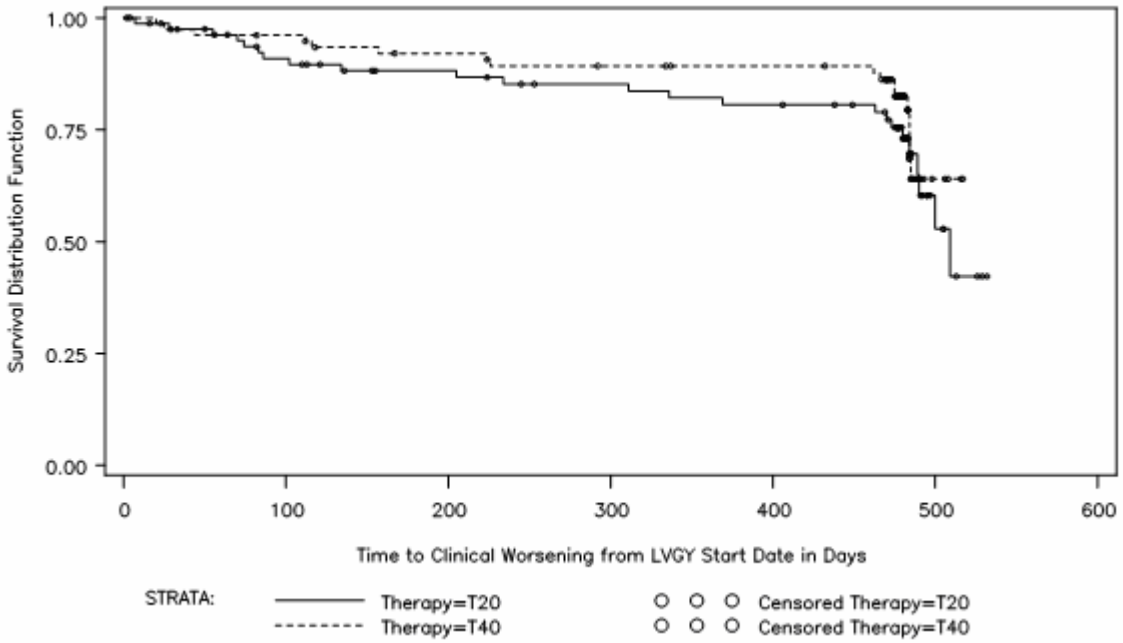
測定時期	T20→20 （N=63）	T0→40 （N=75）	T2.5～20→40 （N=150）	T40→40 （N=69）	T40 全体 （N=294）
ベースライン （Part 1 開始時）	397.74[a] [379.67, 415.81][b] （63）[c]	361.72 [338.29, 385.15] （73）	368.97 [353.90, 384.03] （145）	403.31 [383.08, 423.54] （69）	375.38 [364.53, 386.23] （287）
16 週	396.37 [376.12, 416.61] （58）	375.17 [350.04, 400.30] （66）	373.71 [357.36, 390.06] （140）	404.24 [382.95, 425.52] （66）	381.47 [369.91, 393.04] （272）
28 週	406.41 [377.55, 435.27] （55）	387.48 [362.92, 412.03] （64）	374.24 [357.24, 391.24] （125）	404.32 [381.93, 426.71] （61）	384.97 [373.13, 396.81] （250）
40 週	411.81 [389.67, 433.95] （51）	388.62 [362.17, 415.07] （62）	376.26 [359.56, 392.95] （119）	404.90 [382.85, 426.95] （60）	386.57 [374.64, 398.50] （241）
52 週	415.31 [392.86, 437.76] （51）	393.54 [367.94, 419.14] （59）	386.17 [368.92, 403.41] （117）	410.01 [389.74, 430.28] （59）	394.00 [382.24, 405.77] （235）
最終観察時[d]	401.52 [378.20, 424.85] （60）	377.90 [351.89, 403.91] （70）	371.21 [354.73, 387.70] （144）	400.26 [379.93, 420.59] （67）	379.80 [368.16, 391.44] （281）

a：平均値、b：95%信頼区間、c：例数、d：52 週目の来院日の測定値又は補完された最終測定値

WHO 機能分類について、T20→20 集団及び T40→40 集団では、ベースライン時に大部分がクラスⅠ又はⅡであり（47/63 例（74.6%）及び 42/69 例（60.9%））、ベースラインから最終観察時の WHO 機能分類の推移は、それぞれ悪化が 12/62 例（19.4%）及び 6/67 例（9.0%）であり、1 クラス以上の改善が 7/62 例（11.3%）及び 10/67 例（14.9%）であった。また、T0→40 集団及び T2.5～20→40 集団では、ベースライン時に約半数がクラスⅢ又はⅣであり（42/75 例（56.0%）及び 78/150 例（52.0%））、ベースラインから最終観察時の WHO 機能分類の推移は、それぞれ悪化が 4/73 例（5.5%）及び 13/146 例（8.9%）、1 クラス以上の改善が 17/73 例（23.3%）及び 26/146 例（17.8%）であった。

WHO 機能分類の経時的悪化について、本試験の全被験者における WHO 機能分類の悪化が認められなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、16 週目 0.96、28 週目 0.90、40 週目 0.86、52 週目 0.85 であった。T20→20 集団及び T40→40 集団における WHO 機能分類の悪化が認められなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、52 週目でそれぞれ 0.81 及び 0.84 であった。また、T0→40 集団及び T2.5～20→40 集団における WHO 機能分類の悪化が認められなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、52 週目でそれぞれ 0.90 及び 0.84 であった。

T20→20 及び T40→40 集団について、LVGY 試験開始から臨床症状の悪化（死亡、肺移植、心房中隔裂開術、PAH 悪化による入院、PAH に対する新たな治療及び WHO 機能分類の悪化）が認められるまでの期間が検討された。臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。



Clinical Worsening = Subjects discontinued from the study due to death, lung transplantation, atrial septostomy, receiving new chronic treatment for PAH, worsening of WHO functional class, or hospitalization due to worsening of PAH

図 2：臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関する Kaplan-Meier 曲線

安全性について、LVGX 試験における投与開始後に新たに発現又は悪化した事象*が TEAE とされた。本試験における安全性解析対象 357 例のうち 329 例（92.2%）に TEAE が認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた TEAE は表 12 のとおりであった。

表 12：いずれかの群で発現率が 5%以上であった TEAE

	T20→20 (N=63)	T0→40 (N=75)	T2.5～20→40 (N=150)	T40→40 (N=69)	T40 全体 (N=294)
頭痛	9（14.3）	21（28.0）	38（25.3）	11（15.9）	70（23.8）
下痢	7（11.1）	7（9.3）	21（14.0）	11（15.9）	39（13.3）
背部痛	3（4.8）	12（16.0）	19（12.7）	7（10.1）	38（12.9）
浮動性めまい	4（6.3）	9（12.0）	24（16.0）	3（4.3）	36（12.2）
末梢性浮腫	6（9.5）	7（9.3）	22（14.7）	6（8.7）	35（11.9）
上気道感染	7（11.1）	9（12.0）	15（10.0）	10（14.5）	34（11.6）
動悸	5（7.9）	5（6.7）	21（14.0）	7（10.1）	33（11.2）
鼻咽頭炎	5（7.9）	10（13.3）	13（8.7）	9（13.0）	32（10.9）
呼吸困難	5（7.9）	6（8.0）	15（10.0）	10（14.5）	31（10.5）
疲労	3（4.8）	4（5.3）	10（6.7）	12（17.4）	26（8.8）
肺高血圧症	3（4.8）	5（6.7）	13（8.7）	8（11.6）	26（8.8）

* 発現した事象が「新たな」ものであるか、又は「悪化した」ものであるかは、LVGY 試験の本薬投与開始前に報告された有害事象に基づき判断された。

咳嗽	5（7.9）	8（10.7）	8（5.3）	7（10.1）	23（7.8）
悪心	3（4.8）	4（5.3）	11（7.3）	7（10.1）	22（7.5）
四肢痛	6（9.5）	7（9.3）	10（6.7）	4（5.8）	21（7.1）
消化不良	5（7.9）	5（6.7）	12（8.0）	3（4.3）	20（6.8）
鼻出血	6（9.5）	6（8.0）	11（7.3）	3（4.3）	20（6.8）
不眠症	4（6.3）	5（6.7）	9（6.0）	5（7.2）	19（6.5）
潮紅	3（4.8）	9（12.0）	6（4.0）	4（5.8）	19（6.5）
胸痛	4（6.3）	3（4.0）	8（5.3）	7（10.1）	18（6.1）
気管支炎	2（3.2）	6（8.0）	8（5.3）	4（5.8）	18（6.1）
貧血	3（4.8）	3（4.0）	14（9.3）	1（1.4）	18（6.1）
鼻閉	1（1.6）	5（6.7）	6（4.0）	6（8.7）	17（5.8）
関節痛	1（1.6）	4（5.3）	12（8.0）	1（1.4）	17（5.8）
発疹	4（6.3）	5（6.7）	4（2.7）	6（8.7）	15（5.1）
尿路感染	1（1.6）	6（8.0）	6（4.0）	3（4.3）	15（5.1）
筋痛	5（7.9）	6（8.0）	4（2.7）	4（5.8）	14（4.8）
副鼻腔炎	2（3.2）	2（2.7）	6（4.0）	5（7.2）	13（4.4）
筋痙縮	3（4.8）	2（2.7）	9（6.0）	2（2.9）	13（4.4）
霧視	5（7.9）	4（5.3）	7（4.7）	2（2.9）	13（4.4）
低カリウム血症	1（1.6）	3（4.0）	5（3.3）	4（5.8）	12（4.1）
うつ病	3（4.8）	4（5.3）	4（2.7）	4（5.8）	12（4.1）
右室不全	1（1.6）	6（8.0）	5（3.3）	1（1.4）	12（4.1）
インフルエンザ	3（4.8）	2（2.7）	8（5.3）	1（1.4）	11（3.7）
胃食道逆流性疾患	1（1.6）	6（8.0）	2（1.3）	2（2.9）	10（3.4）
体重増加	3（4.8）	1（1.3）	4（2.7）	4（5.8）	9（3.1）
食欲不振	0（0.0）	5（6.7）	1（0.7）	3（4.3）	9（3.1）
副鼻腔うっ血	1（1.6）	2（2.7）	1（0.7）	5（7.2）	8（2.7）
筋骨格痛	4（6.3）	4（5.3）	3（2.0）	1（1.4）	8（2.7）
体重減少	1（1.6）	1（1.3）	1（0.7）	4（5.8）	6（2.0）
咽喉頭疼痛	0（0.0）	1（1.3）	1（0.7）	4（5.8）	6（2.0）
挫傷	4（6.3）	1（1.3）	2（1.3）	1（1.4）	4（1.4）

例数（%）

重篤な有害事象は 91/357 例（25.5%）に認められ、主な事象は、右室不全 12 例、肺高血圧症 10 例、肺炎 9 例、胸痛 5 例、貧血、非心臓性胸痛及び末梢性浮腫各 3 例、狭心症、関節炎、心不全、脱水、糖尿病、下痢、呼吸困難、水分過負荷、胃腸出血、喀血、四肢痛、動悸、胸水、皮膚潰瘍及び心突然死各 2 例であった。死亡例は 11 例（T20→20 集団 2 例、T0→40 集団 2 例、T2.5～20→40 集団 5 例、T40→40 集団 2 例）であり、その内訳は右室不全、心突然死各 2 例、肺腺癌、肺炎、心停止、死亡、心筋梗塞、循環虚脱及び突然死各 1 例であった。このうち「死亡」と報告された 1 例は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。有害事象（死亡を含む）により試験が中止された被験者は 30 例（T20→20 集団 5 例、T0→40 集団 4 例、T2.5～20→40 集団 15 例、T40→40 集団 6 例）であった。中止例のうち 2 例以上に認められた事象は、肺高血圧症（4 例）、右室不全（4 例）及び心突然死（2 例）であった。臨床検査値の異常変動について、血清 ALT 又は血清 AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は、血清 ALT で T20→20 集団 1 例、T40 全体集団 3 例、血清 AST で T20→20 集団 2 例、T40 全体集団 5 例であった。このうち血清 ALT 又は血清 AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は、血清 ALT で T20→20 集団 1 例、T40 全体集団 2 例、血清 AST で T20→20 集団 1 例、T40 全体集団 2 例であった。これら以外に個々の被験者において血液学的検査項目、血液凝固系検査項目及び血液生化学検査項目の異常変動はほとんど認められず、投与群間に問題となる

ような差も認められなかった。バイタルサインについて、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2）日本人部分集団の成績

LVGY 試験に組み入れられた日本人患者 26 例中 22 例が本試験に移行し、内訳は T20→20 集団 5 例、T0→40 集団 3 例、T2.5～20→40 集団 10 例、T40→40 集団 4 例であった。

有効性について、Part 1 の各来院時における 6 分間歩行距離を表 13 に示す。

表 13：各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離（m）

測定時期	T20→20 （N=5）	T0→40 （N=3）	T2.5～20→40 （N=10）	T40→40 （N=4）	T40 全体 （N=17）
ベースライン	421.70 [321.58, 521.82] [b] （5） [c]	362.67 [260.05, 465.28] （3）	398.91 [357.59, 440.23] （10）	459 259 [414.56, 503.94] （4）	406.71 [377.04, 436.38] （17）
16 週	421.20 [364.14, 478.26] （4）	417.50 [4.55, 830.45] （2）	370.40 [293.77, 447.03] （10）	481.00 [438.09, 523.91] （4）	403.94 [351.92 455.96] （16）
28 週	421.33 [306.79, 535.88] （3）	397.50 [238.67, 556.33] （2）	375.00 [316.84, 433.16] （7）	493.33 [386.35, 600.30] （4）	414.87 [367.43, 462.31] （13）
40 週	423.53 [400.63, 446.42] （4）	287.50 [-2094.9, 2669.91] （2）	389.50 [344.41, 434.59] （8）	449.75 [363.11, 536.39] （4）	392.14 [333.35, 450.94] （14）
52 週	446.50 [388.55, 504.45] （4）	424.00 [-414.61, 1262.61] （2）	374.60 [324.47, 424.73] （9）	456.75 [410.75, 502.75] （4）	403.09 [365.38, 440.81] （15）
最終観察時 [d]	446.50 [388.55, 504.45] （4）	424.00 [-414.61, 1262.61] （2）	352.14 [284.94, 419.34] （10）	456.75 [410.75, 502.75] （4）	387.28 [338.63, 435.92] （16）

a：平均値、b：95%信頼区間、c：例数、d：52 週目の来院日の測定値又は補完された最終測定値

WHO 機能分類クラスについて、T20→20 集団では、ベースライン時にクラスⅡが 2 例及びクラスⅢが 3 例であり、ベースラインから最終観察時の WHO 機能分類の推移は、悪化が 1 例、改善が 1 例、及び変化なしが 3 例であった。T40→40 集団では 4 例全てクラスⅡであり、ベースラインから最終観察時の WHO 機能分類の推移はいずれも変化なしであった。また、T0→40 集団ではクラスⅡが 2 例及びクラスⅢが 1 例であり、ベースラインから最終観察時の WHO 機能分類の推移は、改善が 1 例、及び変化なしが 2 例であった。T2.5～20→40 集団ではクラスⅡが 7 例及びクラスⅢが 3 例であり、ベースラインから最終観察時の WHO 機能分類の推移は、悪化が 1 例、改善が 1 例、及び変化なしが 8 例であった。

WHO 機能分類の悪化が認められなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 52 週目で 0.81 であった。

重篤な有害事象は 4 例（肺炎、再発乳癌、右室不全及び硬膜下血腫各 1 例）であった。このうち、再発乳癌及び硬膜下血腫は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。死亡は認

められなかった。有害事象により試験を中止した被験者は、上述の硬膜下血腫が認められた被験者 1 例であった。

＜審査の概要＞

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、PAH に対する本薬の臨床的位置付けについて、American College of Chest Physicians（ACCP）による PAH 治療ガイドライン（*CHEST*. 131: 1917-1928, 2007、以下、2007 年 ACCP ガイドライン）を踏まえ、既存治療薬との使い分け及び併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1）PAH に対する本薬の臨床的位置付けについて

2007 年 ACCP ガイドラインにおいて、本薬と同じ作用機序を有するシルデナフィルは WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの PAH 患者に対して「strong recommendation」と位置付けられている。本薬の位置付けは、以下の理由に基づきシルデナフィルと同様なものになると考える。

① 本薬はシルデナフィルと同じ PDE5 阻害薬に分類される。

② LVGY 試験における組入れ患者層は、当該ガイドラインが参考としているシルデナフィルの臨床試験（以下、SUPER 試験）（Galie N et al. *N Engl J Med*. 353: 2148-2157, 2005）における組入れ患者層と、病因、重症度等が同様である。

③ LVGY 試験において得られた PAH 患者に対する本薬 40mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性は、SUPER 試験におけるシルデナフィル 20mg 1 日 3 回投与の有効性及び安全性と比較して、同程度もしくはそれ以上であると考えられる。

2）既存治療薬との使い分け及び併用について

①シルデナフィル

同種同効薬であるシルデナフィルについて、本薬とシルデナフィルを直接比較した臨床試験は実施されていないが、本薬の LVGY 試験及び LVGX 試験とシルデナフィルの SUPER 試験（Galie N et al. *N Engl J Med*. 353: 2148-2157, 2005、Pepke-Zaba J et al. *CHEST*. 133: 183-189, 2008、European Public Assessment Report, 2005）を参考にすると、ボセンタン非併用被験者における本薬 40mg 1 日 1 回投与時の 6 分間歩行距離の変化量のプラセボとの差（44m）は、シルデナフィル 20mg 1 日 3 回投与時の成績（45m）と同程度であった。一方、安全性について、同一試験内での直接比較を行っていないため、両薬剤の安全性を厳密に比較することは困難であるが、LVGY 試験と SUPER 試験の結果から、有害事象による中止や重篤な副作用に関する全般的な安全性成績において両薬剤は同様の結果を示していると考えられる。本薬は 1 日 1 回投与で、1 日を通して安定した効果が期待されるため、1 日に 3 回の服用が必要であるシルデナフィルと比較すると、PAH のような慢性疾患においては、患者の利便性にも大きく寄与すると考えられる。

②ボセンタン

ボセンタンの適応が WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの PAH 患者に限られているのに対して、本薬 40mg は LVGY 試験において、WHO 機能分類クラスⅠ及びⅡ、並びにⅢ及びⅣのいずれの部分集団にいても有効性が示唆されていることから（「（5）効能・効果」参照）、

ボセンタンと比較して、病状がより早期の段階から使用可能であると考える。また、ボセンタンは、副作用として肝機能障害が認められ、添付文書においてボセンタン投与中は少なくとも月に 1 回の肝機能検査が義務付けられているが、本薬は臨床試験において肝機能障害を示唆する知見は認められなかった。したがって、肝機能障害の副作用によりボセンタンを服用できない患者や、肝機能検査を毎月モニターすることが困難な患者に対して、本薬が選択される場合があると考える。本薬とボセンタンとの併用に関しては、LVGY 試験のボセンタン併用集団において、16 週後の 6 分間歩行距離の変化量に本薬 40mg とプラセボの間で有意差が認められなかったものの、作用機序の異なる薬剤の併用療法により治療効果が高まることが期待される。

③エポプロステノール

エポプロステノールの適応については WHO 機能分類による制限はないが、中心静脈カテーテルを留置した上での持続点滴が必要であることから、WHO 機能分類クラスⅡ以下の軽症患者においては一般的には推奨されていない。2007 年 ACCP ガイドラインにおいても、エポプロステノールは WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの患者群にのみ推奨されている。したがって、本薬はエポプロステノールと比較して病状がより早期の段階から使用可能であると考える。本薬とエポプロステノールとの併用に関しては、臨床試験成績に基づいて言及することは困難であるが、プロスタサイクリンと PDE5 阻害薬の併用は、cGMP 濃度の上昇が PDE3 の働きを抑制して結果的に cAMP の活性を増加させることにより、プロスタサイクリンの感受性低下を代償する可能性があるという報告（Watanabe H *Intern Med*. 43: 891-893, 2004）もある。また、併用時の安全性については、同じ作用機序を有するシルデナフィルとエポプロステノールを併用した臨床試験において安全性上特段の問題は認められておらず（Simonneau G et al. *Ann Intern Med.* 149: 521-530, 2008）、新たな安全性上の懸念が発現する可能性は低いと考える。

④ベラプロストナトリウム

ベラプロストナトリウムに関するプラセボ対照二重盲検比較試験において、服用開始後 3 ヵ月目における 6 分間歩行距離の変化量のプラセボとの差は 22m であり、ベラプロストナトリウム群とプラセボ群との間に有意差が認められている。この効果は服用開始後 6 ヵ月目までは持続していたが、服用開始後 9 ヵ月目から有意差が認められなくなり、12 ヵ月目にはベラプロストナトリウム群の 6 分間歩行距離はほぼベースラインの値に戻っており、有効性が持続しないことが示されている（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 41: 2119-2125, 2003）。したがって、長期間服用が必要な場合には、本薬の方が優れた有効性を示す可能性が高い。

一方、LVGY 試験においてベラプロストナトリウムを併用した被験者は全て日本人であり、LVGY 試験で得られた薬物動態データは少ないものの、ベラプロストナトリウム併用の有無は、本薬の薬物動態に影響を及ぼしておらず、薬物動態の観点からは本薬とベラプロストナトリウムの併用において安全性上の懸念はないものと考える。

PAH は重症かつ進行性の疾患であり、単剤での治療効果には限界があることから、作用機序の異なる治療薬を併用することの必要性が PAH ヨーロッパタスクフォースで認識されており

（Galie N et al. *Eur Heart J*. 25: 2243-2278, 2004）、併用療法を含む早期の積極的な治療が良い結果をもたらすという意見が大勢を占めつつある（Hoeper MM et al. *Eur Respir J*. 26: 858-863, 2005）。本薬は、LVGY 試験において作用機序の異なるボセンタンとの併用時の忍容性が示され、さらに併用による相加効果が示唆された。本薬とベラプロストナトリウムとの併用では少数例ながら安全性の問題は認められず、また、本薬とエポプロステノールとの併用は有用である可能性があることから、本薬は PAH 治療の選択肢を増やすことができる薬剤であると考える。

機構は、以下のように考える。海外では 2007 年 ACCP ガイドライン及び米国心臓病学会/米国心臓協会の公表論文（McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol*. 53: 1573-1619, 2009、McLaughlin VV et al. *Circulation*. 119: 2250-2294, 2009）により、PDE5 阻害薬の PAH 治療薬としての臨床的位置付けが明確に示され、さらに、WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣで治療効果が不十分な患者に対しては、プロスタサイクリン製剤、ボセンタン及び PDE5 阻害薬のうち複数の薬剤を用いる併用療法の可能性についても言及されている。国内では、PDE5 阻害薬のシルデナフィルは WHO 機能分類や基礎疾患にかかわらず、「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として承認されている。

本薬とシルデナフィルの有効性及び安全性の比較に関しては、申請者も説明しているように異なる試験間での検討であるため、厳密な比較は困難であるものの、本薬の作用機序を踏まえると、本邦の PAH 治療における本薬の位置付けはシルデナフィルと同様、PAH 治療の第一選択薬として用いることが可能であり、PAH 治療の選択肢を増やすことができるという申請者の主張は妥当なものである。ボセンタンとの併用については、臨床試験においてボセンタン併用時の有効性及び安全性が検討されていることは評価すべきと考えられ、本薬との併用の有用性を否定するものではないが、ボセンタンにより本薬の血漿中濃度が低下する可能性があることも踏まえた上で併用を検討する必要がある（「4.（ⅱ）＜審査の概要＞（4）2）ボセンタンとの併用について」参照）。なお、本薬と既存治療薬との併用時の情報は限られており、日本人 PAH 患者における本薬と既存治療薬の併用療法の有効性及び安全性は、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る。

（2）国際共同治験による評価について

機構は、本申請において、国際共同治験（LVGY 試験及び LVGX 試験）成績が主たる試験成績として提出されたことから、国内外の内因性及び外因性民族的要因（患者背景、治療方法、治験実施施設等）の異同を示し、差異が認められる要因については、その差異により本薬の有効性及び安全性に相違が生じるのか考察した上で、日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性を説明するよう求めた（薬物動態については「4.（ⅱ）＜審査の概要＞（1）国内外の PAH 患者における薬物動態の民族間の比較」の項参照）。

申請者は、以下のように回答した。

1）内因性民族的要因

LVGY試験において、全集団及び日本人部分集団の人口統計学的特性及び他のベースライン特性を比較した。全集団における結果と比較して、日本人部分集団では平均年齢が低く（全被験者53.7歳、日本人45.6歳、以下同順）、女性の割合がやや少なく［78.3%（317/405例）、61.5%（16/26例）］、平均体重が軽かった（75.3kg、58.5kg）。PAHの病因は、特発性［61.0%（247/405例）、50.0%（13/26例）］及び膠原病に伴うもの［23.5%（95/405例）、19.2%（5/26例）］に

ついてはほぼ同様であったが、日本人部分集団では心房中隔欠損症に伴うPAHの割合が全集団よりも多い傾向が認められた［7.9%（32/405例）、23.1%（6/26例）］。日本人PAH患者のWHO機能分類クラスはⅡ又はⅢのみであったが、ベースラインの平均6分間歩行距離（343.6m、353.6m）、並びにボセンタンを併用している割合は全集団とほぼ同様［53.3%（216/405例）、53.9%（14/26例）］であった。

LVGY試験の各要因による部分集団における、6分間歩行距離のベースラインから投与16週後の変化量は図3のとおりであり、年齢、性別、病因による部分集団を含むほとんどの部分集団において、本薬40mg群とプラセボ群との間で、主要評価項目である6分間歩行距離の変化量に有意差が認められた。また、有意差が認められなかった男性PAH患者及び心房中隔欠損症に伴うPAH患者においても、6分間歩行距離の変化量の点推定値は本薬40mg群でプラセボ群を上回っており、全集団で認められた結果と同様の傾向を示していた。したがって、全集団と日本人部分集団との間に認められる年齢、性別の割合及び病因別の割合における差により、有効性の評価に明らかな差異が生じる可能性は低いと考える。

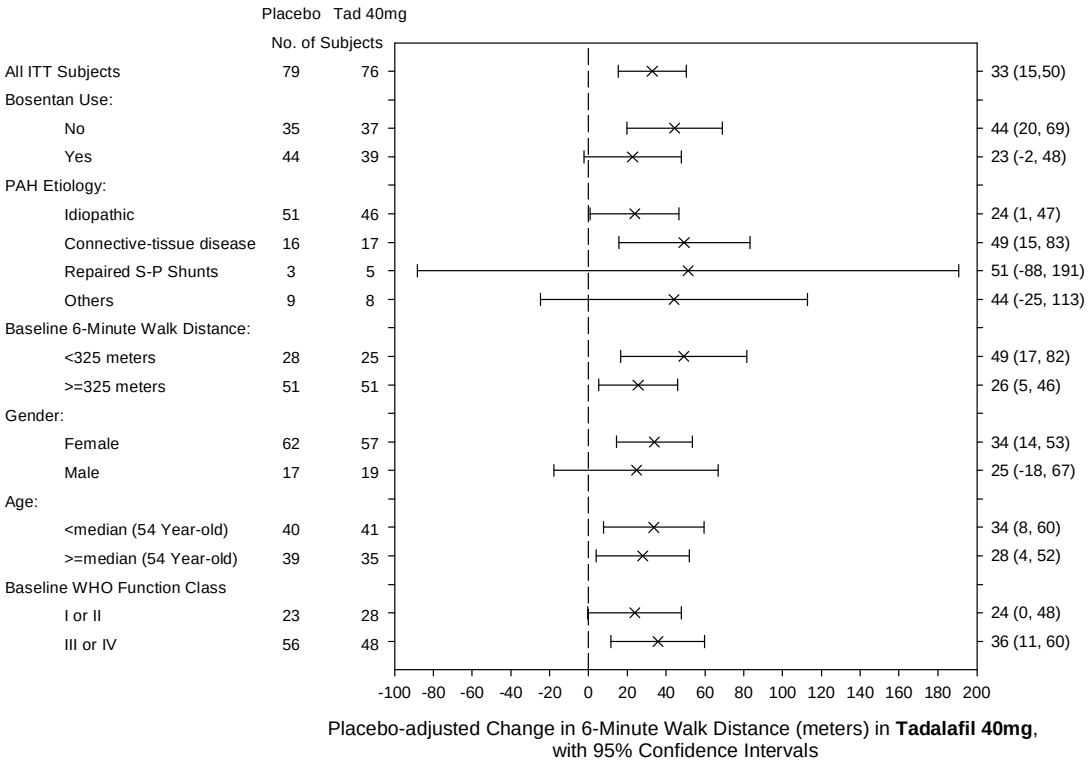


図3：部分集団別の6分間歩行距離のベースラインから16週後の変化量における40mg群とプラセボ群との差（平均値及び95%信頼区間）

安全性に関しては、年齢については、LVGY試験における65歳未満の集団（293例）のTEAE発現率は、プラセボ群84.2%（48/57例）、40mg群95.0%（57/60例）、また、65歳以上の集団（112例）の発現率は、プラセボ群68.0%（17/25例）、40mg群94.7%（18/19例）であり、TEAEの発現状況は両集団で同様であった。性別については、LVGY試験における男性被験者のTEAEの発現率は、プラセボ群64.7%（11/17例）、40mg群90.0%（18/20例）、女性被験者の発現率

は、プラセボ群83.1%（54/65例）、40mg群96.6%（57/59例）であり、TEAEの発現状況は両集団で同様であった。したがって、全集団と日本人部分集団との間に認められる年齢及び性別の割合の差が、安全性の評価に及ぼす影響は低いと考える。病因に関しては、膠原病に伴うPAH集団において、特発性PAH集団よりも頭痛、嘔気、下痢等の発現率が高くなる可能性が示唆されたが、認められたTEAEのプロファイルは全ての病因で類似していた（「（4）1）基礎疾患による安全性プロファイルの差異について」参照）。したがって、個々のTEAEの発現率には若干の差が認められるものの、全ての病因において本薬の忍容性は同様に優れていると考える。全集団と日本人部分集団との間の平均体重の差異が認められたが、日本人患者と白人患者における本薬の曝露量のほとんど（96%以上）は重なっており、薬物動態の人種差を示唆する明らかな違いはみられなかったことから（「4.（ii）＜審査の概要＞（1）国内外のPAH患者における薬物動態の民族間の比較」参照）、平均体重の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考える。

2）外因性民族的要因

PAH 治療に関しては、国内外でそれぞれ肺高血圧症治療ガイドライン（2006 年改訂）及び 2007 年 ACCP ガイドラインが示されており、本邦ガイドラインは 2004 年 ACCP ガイドラインを基準としていることから、治療手順は基本的には日本と欧米で同様と考えられる。

治験開始時に日本では未承認であった PAH 治療薬（Iloprost、Treprostinil、シルデナフィル等）が承認されている国も参加していたが、LVGY 試験に参加する患者ではボセンタン以外の治療薬の併用は全て禁止されていたため、LVGY 試験において本邦未承認の治療薬の使用状況に関して日本人と全被験者との間に差異は認められなかった。しかしながら、本邦では、欧米と異なりベラプロストナトリウムが「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果として承認されており、PAH 軽症患者において第一選択薬として使用されていることから、LVGY 試験の治験実施計画書において、日本のみベラプロストナトリウムの使用を可能とし、「ベラプロスト投与中の場合（日本においてのみ適用）、同意取得前の少なくとも 9 ヵ月間投与しており、維持用量は 1 日 180μg を超えず、かつスクリーニング前の少なくとも 12 週間は投与量の変更がない」という制限を設けた。ベラプロストナトリウムの有効性は、治療開始 9 ヵ月目にはプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなくなったという報告（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol*. 41: 2119-2125, 2003）を踏まえると、治験期間中の有効性や安全性に影響を与える可能性は低いと考える。LVGY 試験において、日本人部分集団の 53.9%（14/26 例）がベラプロストナトリウムを併用していたが、個々の日本人被験者においてベラプロストナトリウム使用の有無と 6 分間歩行距離の推移を検討した結果、例数が少ないため明らかな結論は得られないものの、ベラプロストナトリウムの服用が LVGY 試験における有効性の評価にの影響を与えた可能性は低いと考える。安全性に関しては、各投与群におけるベラプロストナトリウム使用の有無別の症例数が極めて少ないため（各群 1 例～4 例）、評価は行っていない。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因の検討においては、全集団及び日本人部分集団それぞれにおいて実施した各要因に基づく部分集団解析の結果を両集団間で比較すべきであったが、LVGY 試験に組み入れられた日本人 PAH 患者が少数であったことを踏まえると、全被験者における部分集団解析結果等からの考察により検討することはやむを得ず、両集団間に認め

られた年齢、性別及び体重の分布の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼした可能性は低いとする申請者の説明は理解できる。また、PAH の国内外における内因性民族的要因に関し、病因の種類に違いがあっても PAH の病態に民族差はないことから、病因の分布の差異が有効性及び安全性に影響を及ぼした可能性は低いと判断する。外因性民族的要因に関しては、国内外ともに ACCP ガイドラインに基づいた治療が行われていること、日本人被験者でのみベラプロストナトリウムが使用可能とされたものの、本薬の有効性評価に影響を与える可能性は低いと考えられること等から、治療において本薬の有効性及び安全性評価に影響を与えるような国内外の差異はないと判断する。さらに、薬物動態の観点からも日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することに、明確な問題点はないと考えられたことから（「4.（ⅱ）＜審査の概要＞（1）国内外の PAH 患者における薬物動態の民族間の比較」参照）、国際共同治験として本薬の有効性・安全性を評価することは可能であると判断する。

なお、国際共同治験として実施された LVGY 試験及び LVGX 試験に組み入れられた日本人 PAH 患者は少数であったことから、全集団の結果と日本人部分集団の結果の比較、並びに日本人部分集団における詳細な検討を実施するには限界があるものの、本申請における本薬の対象疾患は希少疾病であり、国内の患者数が限られる中、プラセボを対照として実施された LVGY 試験に日本人 PAH 患者が少数例ながらも参画したことは意義があると考える。以上を踏まえ、LVGY 試験及び LVGX 試験の全集団の成績に加えて、日本人部分集団における個別の成績も確認しながら、本薬の有効性及び安全性について評価を行うこととした。

（3）有効性について

1）主要評価項目の妥当性及び本薬の有効性

機構は、PAH の真のエンドポイントを明らかにした上で、6 分間歩行距離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し、さらに、6 分間歩行距離を有効性の主要評価項目としたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH のような難治性の致死性疾患に関する臨床試験においては、「全ての原因による死亡率」が最も適切な真のエンドポイントであると考える。これまで、ほとんどの PAH の臨床試験では、運動耐用能を評価する 6 分間歩行距離の変化量が有効性の主要評価項目として使用され、その主な理由として、ベースラインにおける 6 分間歩行距離の長いグループ、すなわち運動耐用能が良好なグループの生命予後は、短いグループと比較すると良いという報告があること（Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 161: 487-492, 2000）、及び 6 分間歩行距離の測定は簡便かつ安全で、再現性が高く、高価な機器を必要としないこと等が挙げられる。ベースライン時の 6 分間歩行距離のみでなく、治療 4 ヵ月後の 6 分間歩行距離の増加が、生命予後の改善に関連しているという報告（Provencher S et al. *Eur Heart J*. 27: 589-595, 2006）も、このエンドポイントの妥当性を支持するものである。

6 分間歩行距離の変化量の臨床的意義について、明確な基準は存在しないが、生命予後に関して 6 分間歩行距離が 50m 伸びると全死亡の危険率が 1/1.66 となるという解析結果がある（Provencher S et al. *Eur Heart J*. 27: 589-595, 2006）。また、6 分間歩行距離が伸びるということは運動耐用能が改善することを意味しており、治療による運動耐用能の改善は PAH 患者の感情や精神的な安定等の QOL の指標によい影響を与えることも示唆されている（Pepke-Zaba J et al. *CHEST*. 133: 183-189, 2008）。LVGY 試験でも、本薬 40mg 群において、最も多くの QOL

指標が統計学的有意に改善しており、6 分間歩行距離の有意な改善は、単に運動耐用能の改善だけでなく、患者の QOL の有意な改善とも関連していると考えられ、PAH 治療薬の開発において 6 分間歩行距離を有効性の評価指標とすることの臨床的意義は大きいと考える。

一方で、6 分間歩行距離の変化量と生存率との関連に疑問が呈されるとした PAH に関する 16 件の臨床試験のメタ解析の結果（Macchia A et al. *Am Heart J*. 153: 1037-1047, 2007）もあるが、検討されたほとんど全ての臨床試験における治療期間は 12～16 週間であり、死亡率を評価するためには十分ではなく、結果の解釈には限界がある。なお、現在 EMEA が今後の PAH 治療薬の臨床試験において最も適切なエンドポイントに関するレビューを行っている。

以上、6 分間歩行距離の変化量は、PAH の臨床試験における真のエンドポイントではないものの、生命予後の改善や QOL の改善との関連が示唆されていることから、6 分間歩行距離の変化量を本試験の有効性の主要評価項目としたことは妥当であると考える。

機構は、LVGY 試験における主要評価項目について、以下のように考える。6 分間歩行距離は PAH の重症度や生命予後と相関があることが報告されており（Miyamoto S et al. *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（Hoeper MM et al. *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考慮すると、PAH 治療薬の臨床試験におけるエンドポイントについて今後も検討する必要はあるものの、現時点では、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。その上で、LVGY 試験では 6 分間歩行距離において、本薬 40mg 群はプラセボ群と比較して有意な 6 分間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、いずれの本薬群も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。なお、申請用法・用量の妥当性については、「（6）用法・用量」の項で検討する。

2）本薬の日本人に対する有効性

申請者は、LVGY 試験及び LVGX 試験における日本人部分集団の成績と全集団の成績との一貫性について、以下のように説明した。

①LVGY 試験

日本人部分集団において、主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインから投与 16 週後の変化量の中央値（平均値）は、プラセボ群で 38.0m（49.3m）、本薬 2.5mg 群で 67.3m（27.4m）、10mg 群で 90.0m（94.6m）、20mg 群で 15.0m（35.3m）、40mg 群で 52.5m（63.0m）であった。なお、当該試験の盲検解除後に全集団に対する追加解析として実施された共分散分析（6 分間歩行距離の変化量を応答変数とし、ベースラインの 6 分間歩行距離を共変量、PAH の病因及びボセンタン使用の有無を説明変数とした共分散分析モデルを適用）を日本人部分集団に対しても実施した結果、本薬群はプラセボ群を上回る 6 分間歩行距離の増加を示し、変化量は 40mg 群において最大であった（6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の最小二乗平均値：プラセボ群 32.7m、本薬 2.5mg 群 33.1m、10mg 群 77.1m、20mg 群 42.2m、40mg 群 78.4m）。以上の結果から、日本人部分集団における主要評価項目の結果は、LVGY 試験の全集団の結果と同様に、本薬 40mg の有効性が最も大きいことを支持するものである。

また、日本人部分集団の肺血行動態パラメータについては、本薬の用量に依存した変動は認められなかったが、それぞれの肺血行動態パラメータのベースラインから投与 16 週後の変化量の平均値は、ほとんど全ての用量群で全集団の平均値の 95%信頼区間の中に含まれていた。両集団の間で大きな乖離が認められた項目は、2.5mg 群における PVRI 及び全身血管抵抗、並びに 40mg 群における心係数、心拍出量、平均動脈圧及び全身血管抵抗であったが、2.5mg 群及び 40mg 群の日本人部分集団におけるこれら各パラメータは極めて少数（2～4 例）のデータの平均であり、「各群の平均値」に関する比較には限界があると考えられる。以上より、有効性評価項目について総合的に評価すると、日本人部分集団のデータと全集団のデータとの間に明らかな乖離は認められないと考える。

②LVGX 試験

本試験で本薬 20mg 又は 40mg を LVGY 試験に引き続き投与された被験者の 6 分間歩行距離の改善が、52 週時においても維持されていることが日本人部分集団においても全集団と同様に示された。また、副次評価項目である WHO 機能分類の変化等に関しても、日本人部分集団と全集団の結果に大きな相違は認められなかった。以上より、日本人部分集団の結果と全集団の結果との間に明らかな乖離は認められず、同様の傾向を示していると考える。

機構は、LVGY 試験の日本人部分集団における有効性について、6 分間歩行距離と同様に肺血行動態パラメータについても、用量群別に推移を症例毎に示すよう申請者に求め、個々の日本人被験者における mPAP、PVRI の推移について検討を行ったところ、10mg 群及び 40mg 群の被験者各 1 例を除いて PVRI は改善の傾向が確認された。PVRI の改善が認められなかった 40mg 群の 1 例については、mPAP は低下しており、6 分間歩行距離に関しては 16 週後にはベースラインから 137m 増加していることが確認された。

以上を踏まえ、機構は、日本人 PAH 患者に対する本薬の有効性について以下のように考える。本薬の開発に当たり国際共同治験として実施された LVGY 試験及び LVGX 試験に組み入れられた日本人 PAH 患者の症例数は、全集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性を検討するには十分とは言い難いものの、申請者が説明しているとおり、全集団の成績と日本人部分集団の成績との間に明らかな乖離は認められず、全集団でみられた傾向を否定するものではないことから、本薬の有効性は示されたものと判断する。

（4）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、特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH のそれぞれの基礎疾患における本薬の安全性の相違について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVGY 試験における TEAE 発現率は、特発性 PAH 患者で本薬 40mg 群 93.5%（43/46 例）、プラセボ群 75.9%（41/54 例）、膠原病に伴う PAH 患者で本薬 40mg 群 100%（19/19 例）、プラセボ群 87.5%（14/16 例）、その他の疾患に伴う PAH 患者で本薬 40mg 群 92.9%（13/14 例）、プラセボ群 83.3%（10/12 例）であった。

また、プラセボ群よりも本薬 40mg 群で発現率が高かった主な TEAE は、特発性 PAH 患者で頭痛（本薬 40mg 群 35%、プラセボ群 11%、以下同順）、消化不良（13%、2%）、背部痛

（13%、6%）、紅潮（15%、0%）、及び筋肉痛（13%、0%）、膠原病に伴う PAH 患者で頭痛（53%、13%）、嘔気（21%、0%）及び下痢（26%、6%）、その他の疾患に伴う PAH 患者で頭痛（50%、33%）及び嘔吐（21%、0%）であった。

重篤な有害事象の発現率は、特発性 PAH 患者で本薬 40mg 群 10.9%（5/46 例）、プラセボ群 14.8%（8/54 例）、膠原病に伴う PAH 患者で本薬 40mg 群 10.5%（2/19 例）、プラセボ群 25.0%（4/16 例）、その他の疾患に伴う PAH 患者で本薬 40mg 群 0%（0/14 例）、プラセボ群 0%（0/12 例）であった。

治験中止に至った有害事象の発現率は、特発性 PAH 患者で本薬 40mg 群 2.2%（1/46 例）、プラセボ群 14.8%（8/54 例）、膠原病に伴う PAH 患者で本薬 40mg 群 26.3%（5/19 例）、プラセボ群 31.3%（5/16 例）、その他の疾患に伴う PAH 患者で本薬 40mg 群 7.1%（1/14 例）、プラセボ群 0%（0/12 例）であった。

なお、TEAE 発現率、重篤な有害事象の発現率及び治験中止に至った有害事象の発現率について、いずれの基礎疾患においても、本薬の用量増加に伴う発現率の増加傾向は認められなかった。

以上の解析から、膠原病に伴う PAH 患者の方が特発性 PAH 患者よりも頭痛、嘔気、下痢等の発現率が高くなる可能性が示唆されたものの、いずれの基礎疾患においても、認められた TEAE のプロファイルは類似していた。以上より、特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH のそれぞれの基礎疾患における本薬の安全性に明らかな差異は認められていないと考える。

機構は、特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH における本薬の安全性プロファイルは類似しているとする申請者の回答を了承し、基礎疾患により特別な注意喚起を要するような安全性の問題はないと判断する。

2) 出血リスクについて

機構は、LVGY 試験において、重篤な有害事象として出血（食道静脈瘤出血、月経過多）が発現した 2 例（10mg 群及び 20mg 群各 1 例）はともにワルファリンを併用していたこと、及び月経過多又は膣出血の発現例数は本薬の用量増加に伴い増加し（10mg 群 1 例、20mg 群 3 例、40mg 群 4 例）、また、発現した 8 例中 7 例がワルファリンを併用していたことから、本薬とワルファリンの併用が出血リスクを増加させる可能性について、申請者の見解を説明し、出血に関する注意喚起を行う必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVGY 試験では 246 例（60.7%）の被験者が PAH に対する抗凝固療法としてワルファリンを服用していた。当該試験における出血関連有害事象の発現率は、ワルファリン併用プラセボ群（16.7%、8/48 例）の方が、ワルファリン非併用プラセボ群（8.8%、3/34 例）よりも高い傾向にあり、この結果は、ワルファリン単独投与によりある一定の割合で出血リスクが高まる可能性を支持するものである。また、ワルファリン併用本薬群の出血関連有害事象の発現率（14.6%、29/198 例）は、ワルファリン併用プラセボ群（16.7%、8/48 例）と明らかな差は認められず、本薬群の中で、用量の増加に伴い発現率が増加する傾向も認められなかった。この結果は、本薬がワルファリンの作用を増強する可能性が低いことを意味しており、ワルファリンとの薬物相互作用試験の結果（既承認時資料）とも一致していると考える。また、ワルファリン併用本薬群の出血関連有害事象発現率（14.6%、29/198 例）は、

ワルファリン非併用本薬群（16.8%、21/125 例）と同程度であり、本薬とワルファリンの併用時の出血関連有害事象が、本薬単独の場合と比較して明らかに増加する可能性は低いと考える。さらに、本薬群の出血関連有害事象発現率（15.5%、50/323 例）は、プラセボ群（13.4%、11/82 例）と同程度であり、本薬の用量増加に伴う発現率の増加傾向も認められなかったことから、ワルファリン併用の有無にかかわらず、本薬の投与により出血リスクが増加する可能性も低いと考える。

以上の結果より、重篤な有害事象として出血（食道静脈瘤出血、月経過多）が発現した 2 例、及び月経過多又は膣出血を発現した 8 例中 7 例がワルファリンを併用していたことは、本薬とワルファリンの併用による影響というよりは、ワルファリンを服用していたということ自体が大きく影響していたと考察する方が妥当であると考える。月経過多又は膣出血の発現例数は、本薬の用量増加に伴い増加しているが、発現率自体は低く約半数は一過性であったこと、及び 8 例中 7 例がワルファリンを服用していたことから、本薬と月経過多又は膣出血との関連性について結論付けることはできない。したがって、出血に関する注意喚起を行う必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。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重篤化する可能性があり、その発現には十分注意すべきである。PAH 患者では本薬とワルファリンが併用される可能性が高いこと、PAH 患者は長期にわたって連日本薬を内服する必要があり、1 日用量が既承認の ED 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、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、本薬投与による潜在的な出血リスクについては、適切な注意喚起を行う必要があると考えるが、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

3）非動脈炎性前部虚血性視神経症（以下、NAION：non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy）について

機構は、PAH 患者に対しては本薬を既承認効能よりも高用量かつ長期間投与することを踏まえ、NAION について、より厳重に注意喚起を行う必要はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の曝露に対する NAION の潜在的リスクを、既存の非臨床試験、臨床薬理試験、臨床試験、及び市販後調査における安全性データを用いて検討した結果、非臨床試験では本薬投与に関連した眼球への影響は認められず、臨床薬理試験及び臨床試験においても、本薬投与に関連した NAION の発症は認められなかった。健康成人又は軽度の ED 患者に本薬 5mg 又はシルデナフィル 50mg を 1 日 1 回投与し視覚に関する安全性を検討したプラセボ対照臨床試験（LVGO 試験（参考資料 5.3.6.1））では、投与 6 ヵ月後に施行したあらゆる視覚機能テストで本薬又はシルデナフィル投与に関連した異常は認められず、さらに眼の解剖、眼の生理、又、視覚機能に対する薬物毒性も認められなかった。

2008 年 6 月 10 日の時点で、本薬投与後に発症した NAION に関する論文が 4 報報告されている（Bollinger K et al. *Arch Ophthalmol*. 123: 400-401, 2005、Escaravage GK Jr et al. *Arch Ophthalmol*. 123: 399-400, 2005、Peter NM et al. *Eye*. 19: 715-717, 2005、McGwin G Jr et al. *Br J Ophthalmol*. 90: 154-157, 2006）が、それらの報告において NAION を発症した患者の大多数が、NAION 発症の危険因子である解剖学的異常（低 cup-to-disc 比）や動脈硬化に関連する因子（50

歳以上、糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患、高脂血症、喫煙）を 1 つ以上有していた。その他、本薬の投与時期から関連が否定できない NAION の症例も報告されているが、NAION の発症が本薬を含めた PDE5 阻害薬の使用に直接関係しているかどうかを結論づけることは現時点では不可能である。

以上、NAION の発症機序は明確ではないものの、NAION 発症が個々の患者に与えるインパクトは極めて大きいものであると考えられることから、より適切な注意喚起を添付文書に反映すべきであると考えた。したがって、既に現時点の添付文書（案）の「その他の注意」の項で NAION について記載しているが、さらに 「重要な基本的注意」の項に 「本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。」と記載し、より厳重な注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の対応は妥当であると考える。

4）突発性難聴について

機構は、突発性難聴についても、PAH 患者に対しては本薬を既承認効能よりも高用量かつ長期間投与することを踏まえ、より厳重に注意喚起を行う必要はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまで市販後において本薬を含む PDE5 阻害薬の投与時期から関連が否定できない突発性難聴の発症が報告されており、そのうちのいくつかの症例においては、突発性難聴を発症し得る他の因子の存在が報告されている。しかし、これら症例の多くは、臨床経過の詳細な情報は得られておらず、因子について結論づけることは不可能である。そこで、既存の毒性試験、臨床薬理試験、臨床試験、及び自発報告の安全性データベースを用いて評価した。その結果、ラットとイヌで臨床用量より高用量の本薬を 6 ヵ月以上投与した毒性試験（既承認時資料）では、聴力に対する影響は認められなかった。また、臨床薬理試験（既承認時資料）では、狭心症を合併した女性 1 例が耳閉塞感を発症したが、この症例では、3 回の投与中止と再開にて再現性が認められ、蝸牛への毒性ではなく、投与中止によって改善するうっ血との関連が示唆された。ED を対象とした臨床試験（既承認時資料、及び参考資料 5.3.6.1）では、21 例の聴力障害やそれに関する事象が報告されているが、そのうち本薬投与中に発症しているのは 10 例のみであり、これらの 10 例における本薬の累積用量は 0～4,390mg、投与開始から症状発現までの期間は 1～664 日と、特に発症率の高い投与量や投与期間は認められなかった。

本薬に関して実施されたプラセボ対照臨床試験において、本薬投与群における聴力障害の発症率は 1.34/1,000 patient years（2 例の報告）であり、これはプラセボ群でみられた頻度と同程度であった。非盲検試験における聴力障害の発症率も 1.49/1,000 patient years（8 例の報告）であった。市販後の安全性データベースでは、本薬が使用された 1,100 万人以上の患者のうち、聴力障害が報告されたのは 0.01％未満であった。ED 患者には高齢者が多く、コホート研究において、高齢者は突発性難聴を発症しやすいことが示されていること（Byl FM Jr *Laryngoscope*. 94: 647-661, 1984）、及び当該患者は高血圧症や糖尿病等の突発性難聴の危険因子を有している場合が多いことを踏まえると、これらの試験に組み入れられた ED 患者は聴力障害を発症する危険が高い集団であったと考えられる。さらに、臨床試験において、聴力障害やそれに関連する事象として報告された 21 例のうち 11 例は、本薬投与期間中に発症したものとしては報告

されておらず、ED 患者では本薬の投与の有無にかかわらず、聴力障害の頻度が増加する可能性を示唆している。

以上、既存のデータからは、突発性難聴が直接 PDE5 阻害薬によるものか、もしくは他の要因によるものかを結論づけることは不可能であり、現在、報告されている症例からは突発性難聴を示唆する安全性シグナルは同定されていない。しかし、NAION と同様、突発性難聴についてもその発症が個々の患者に与えるインパクトは極めて大きいと考えられることから、既に現時点の添付文書（案）の「その他の注意」の項で突発性難聴について記載しているが、さらに「重要な基本的注意」の項に 「本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。」と記載し、より厳重な注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の対応は妥当であると考える。

5）その他の安全性について

上述した出血、眼、及び突発性難聴に関する事象以外の安全性について、LVGY 試験における TEAE の発現率は、プラセボ群で 79.3%（65/82 例）、2.5mg 群で 87.8%（72/82 例）、10mg 群で 90.0%（72/80 例）、20mg 群で 84.1%（69/82 例）及び 40mg 群で 94.9%（75/79 例）（以下同順）であり、本薬の用量増加に伴って高くなる傾向が認められたものの、ほとんどの事象は軽度から中等度であり、既承認時に報告されたものであった。重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 14.6%（12/82 例）、17.1%（14/82 例）、12.5%（10/80 例）、13.4%（11/82 例）及び 8.9%（7/79 例）であり、全投与群で同様であった。プラセボ群に比べて本薬群で発現率が高かった主な TEAE として、頭痛（プラセボ群 14.6%、本薬群 32.2%、以下同順）、下痢（9.8%、10.2%）、悪心（6.1%、9.3%）、背部痛（6.1%、8.7%）、浮動性めまい（8.5%、8.7%）、消化不良（2.4%、7.7%）、潮紅（2.4%、7.1%）、筋痛（3.7%、7.1%）、呼吸困難（3.7%、6.5%）、四肢痛（2.4%、6.2%）、筋痙縮（2.4%、5.9%）、上気道感染（3.7%、5.9%）、鼻出血（3.7%、5.6%）、動悸（2.4%、5.0%）、関節痛、胸痛及び嘔吐（各 1.2%、4.6%）、疲労（3.7%、4.3%）、鼻閉（1.2%、4.0%）、浮腫（1.2%、3.7%）、気管支炎（0%、3.4%）、挫傷（1.2%、2.8%）、並びに口内乾燥（0%、1.2%）が認められたが、これらの有害事象について本薬群では重篤なものはみられず投与継続可能であった。また、LVGX 試験においては、頭痛、背部痛及び浮動性めまい等の事象は用量が増加された投与群の方が、変更のなかった投与群より発現率が高かったものの、認められた有害事象は、LVGY 試験及びその他の本薬の臨床試験で認められたものと同様であった。

以上より、本薬の忍容性は概ね良好であると機構は判断する。なお、本薬は血管拡張作用を有することから、有害事象として、低血圧、頭痛、浮動性めまい、潮紅等が想定される。これらのリスクについては、添付文書において、低血圧（90/50mmHg 未満）を有する患者、及び本薬の血管拡張作用により病態が増悪する可能性のある特定の基礎疾患（体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経障害等）を有する患者について注意喚起することで管理可能であると考えるが、当該事項の記載については専門協議を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

（5）効能・効果

機構は、本薬の適応を特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH 等の基礎疾

患によらず全ての PAH 患者とし、効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とした根拠及び妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVGY 試験に組み入れられた被験者 405 例のうち、特発性 PAH は 247 例（61.0%）、膠原病に伴う PAH は 95 例（23.5%）、その他の疾患に伴う PAH は 63 例（15.6%）［心房中隔欠損症に伴う PAH：32 例（7.9%）、食欲減退薬服用に伴う PAH：16 例（4.0%）、先天性心疾患術後の残存 PAH：15 例（3.7%）］であり、それぞれの部分集団における投与群別の 6 分間歩行距離の変化量を検討した。特発性 PAH と膠原病に伴う PAH の部分集団においては、本薬 40mg 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に運動耐用能を改善することが示され、全被験者における結果との一貫性が確認された（「（2）国際共同治験による評価について」参照）。その他の疾患に伴う PAH の部分集団では、統計学的な有意差は示されなかったものの、本薬 40mg 群の 6 分間歩行距離の変化量［中央値 62m（平均値 65m）］は、プラセボ群［中央値 1.1m（平均値 17m）］よりも数値的な改善が認められ、全被験者で認められた結果と一致するものであった。

また、2004 年及び 2007 年の ACCP ガイドライン、並びに 2004 年の European Task Force on Diagnosis and Treatment of PAH ではエビアン/ヴェニス分類が採用され、PAH はその病因にかかわらず病態生理学的観点、臨床所見及び治療に対する反応性の観点が類似していることに基づいて 1 つのグループとして分類されている。

以上、LVGY 試験において、特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH のそれぞれの基礎疾患における本薬の有効性及び安全性に明らかな差異は認められず、また、海外ガイドラインにおける PAH の分類方法も考慮すると、本薬の適応を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当であると考える。

機構は、LVGY 試験に組み入れられた WHO 機能分類クラスⅠの患者は 4 例のみであり、申請用量の 40mg 群に割り付けられたのは 2 例のみであったことを踏まえ、本薬の適応を 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、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVGY 試験及び LVGX 試験では、WHO 機能分類によらず患者の組入れを可能とした。結果的に、LVGY 試験の WHO 機能分類クラス分類別の症例数はそれぞれ、クラスⅠが 4 例（プラセボ群 1 例、2.5mg 群 1 例、10mg 群 0 例、20mg 群 0 例、40mg 群 2 例、以下同順）、クラスⅡが 130 例（23 例、29 例、24 例、28 例及び 26 例）、クラスⅢが 264 例（56 例、49 例、54 例、54 例及び 51 例）、クラスⅣが 7 例（2 例、3 例、2 例、0 例、0 例）であった。また、LVGX 試験の WHO 機能分類クラス分類別の症例数はそれぞれ、クラスⅠが 16 例（T20→20 集団 5 例及び T40 全体集団 11 例、以下同順）、クラスⅡが 178 例（42 例及び 136 例）、クラスⅢが 145 例（16 例及び 129 例）、クラスⅣが 18 例（0 例及び 18 例）であった。

LVGY 試験における WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣの症例の 6 分間歩行距離の改善については、投与群によっては症例が 1 例も割り付けられていない群もあり、また、1 群 1～3 例の結果であるため、本試験の各機能分類に関する結果のみでは WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣの PAH 患者に対する本薬の有効性に関して考察することは困難である。

LVGX 試験における WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣの症例の 6 分間歩行距離の推移を表 14 及び 15 に示す。クラスⅠの症例において、T20→20 集団では、52 週後も運動耐用能がほぼ維持さ

れていた。T0→40 集団及び T2.5～20→40 集団では、本薬 40mg への増量による明らかな効果は認められなかったが、ベースライン時の比較的良好な運動耐用能を 52 週後もほぼ維持していたと考える。T40→40 集団では、ベースライン時と比較して 52 週後に 6 分間歩行距離が大きく減少したものの、52 週時の 6 分間歩行距離は中央値 453m（平均値 442.93m）であり、本試験の組入れ基準の上限である 450m とほぼ同等の運動耐用能は維持されていた。クラスⅣの症例においては、本薬の用量が T0→40 集団に増量された集団及び T2.5～20→40 集団に増量された集団ともに、52 週後の 6 分間歩行距離が改善しており、本薬 40mg への増量効果が示唆された。

表 14：WHO 機能分類クラス I の症例における 6 分間歩行距離（LVGX 試験）

6 分間歩行距離 (m)		T20→20	T0→40	T2.5～20→40	T40→40	T40 全体
ベースライン（Part 1 開始時）	症例数	5	2	5	4	11
	平均値	386.82	479.65	444.28	510.33	474.73
	中央値	396.5	479.65	469.4	483.25	469.4
52 週	症例数	4	2	5	4	11
	平均値	385.13	471.5	434.58	442.93	444.33
	中央値	404.6	471.5	396	453.6	447
ベースラインからの変化量	症例数	4	2	5	4	11
	平均値	-4.7	-8.15	-9.7	-67.4	-30.4
	中央値	-8.5	-8.15	-2	-47	-24.3

表 15：WHO 機能分類クラスⅣの症例における 6 分間歩行距離（LVGX 試験）

6 分間歩行距離 (m)		T20→20	T0→40	T2.5～20→40	T40→40	T40 全体
ベースライン（Part 1 開始時）	症例数	0	5	10	0	15
	平均値	-	221.58	308.31	-	279.4
	中央値	-	216	294.9	-	274.3
52 週	症例数	0	4	8	0	12
	平均値	-	273.7	351.2	-	325.37
	中央値	-	263.4	345.4	-	328.5
ベースラインからの変化量	症例数	0	4	7	0	11
	平均値	-	31.73	20.01	-	24.27
	中央値	-	67.45	41.3	-	41.3

安全性については、WHO 機能分類クラス I 及びⅣの症例が極めて少数であるため、比較的軽症と考えられるクラス I 及びⅡの部分集団と比較的重症と考えられるクラスⅢ及びⅣの部分集団に分けて検討した。LVGY 試験における TEAE の発現率は、クラス I 及びⅡの集団のプラセボ群で 66.7%（16/24 例）、本薬群で 87.3%（96/100 例）、クラスⅢ及びⅣの集団のプラセボ群で 84.5%（49/58 例）、本薬群で 90.1%（192/213 例）であり、クラス I 及びⅡの集団とクラスⅢ及びⅣの集団で TEAE の発現率は多少異なるものの、認められた事象（頭痛、浮動性めまい、下痢、末梢性浮腫、悪心、潮紅、背部痛等）は両集団でほぼ同様であった。重篤な有害事象の発現率は、クラス I 及びⅡの集団のプラセボ群で 20.8%（5/24 例）、本薬群で 10.9%（12/110 例）、クラスⅢ及びⅣの集団のプラセボ群で 12.1%（7/58 例）、本薬群で 14.1%（30/213 例）、治験中止に至った有害事象の発現率は、クラス I 及びⅡの集団のプラセボ群で 20.8%（5/24 例）、本薬群で 13.6%（15/110 例）、クラスⅢ及びⅣの集団のプラセボ群で 13.8%（8/58 例）、本薬群で 9.9%（21/213 例）であり、本薬群の発現率がプラセボ群と比較して明らかに

多くはなく、そのほとんどが PAH に関連した事象であった。よって、WHO 機能分類クラスの違いが、本薬の安全性プロファイルに明らかな影響を与えるものではないと考える。

以上より、本薬の投与対象を WHO 機能分類によらず、全ての PAH 患者とすることは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。LVGY 試験における、PAH の基礎疾患別（特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、及びその他の疾患に伴う PAH）の部分集団解析の結果、本薬の有効性及び安全性はこれらの PAH の基礎疾患によらず示されたものと考える。また、LVGY 試験では、選択基準として PAH の基礎疾患が特発性 PAH、及び膠原病、食欲減退薬使用、HIV 感染、先天性心疾患等の各種疾患に伴う PAH と規定されていたが、米国心臓病学会/米国心臓協会の公表論文（McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol*. 53: 1573-1619, 2009、McLaughlin VV et al. *Circulation*. 119: 2250-2294, 2009）に示されているように PAH の病因は多岐にわたるため、全ての病因による PAH に対する本薬の有効性及び安全性が検討されたとは言い難い。しかしながら、PAH が希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外を原因とする PAH 患者の数はさらに少ないため、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、国内外のガイドラインで、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られる。

WHO 機能分類クラスⅠの患者について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クラスⅠの確定診断が難しいこと、また、クラスⅣの患者については既に治療が開始されていることから、他の PAH 治療薬の併用が制限される臨床試験の選択基準に適合する症例が限られること等を考慮すると、試験に組み入れられたクラスⅠ及びⅣの PAH 患者が少数例であったことは理解できる。また、LVGX 試験においては当該患者集団においても本薬 40mg 投与により運動耐用能の維持又は改善が示唆されている。

以上より、本薬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り、効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とすることで差し支えないと考える。

(6) 用法・用量

1) 用法・用量について

機構は、本薬の申請用法・用量を 40mg 1 日 1 回投与としたことの妥当性について、LVGY 試験においてより高用量を検討しなかった理由を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。LVGY 試験では、主要評価項目である 6 分間歩行距離において、本薬 2.5、10、20 及び 40mg 群のうち、本薬 40mg 群のみでプラセボ群との間に有意差が認められた。また、6 分間歩行距離に関して、事前に規定した部分集団解析（ボセンタン併用の有無、PAH の病因、ベースラインの 6 分間歩行距離、性別、年齢、及びベースラインにおける WHO 機能分類）も実施した結果、検討した全ての部分集団において、本薬 20 及び 40mg 群で一貫して改善がみられ、ほぼ全ての部分集団において 40mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。

安全性については、LVGY 試験における TEAE の発現率は、プラセボ群 79%、2.5mg 群 88%、10mg 群 90%、20mg 群 84%、40mg 群 95%であり、本薬 20mg 群と比較して 40mg 群で特に発現率が高かった有害事象は、頭痛（20mg 群 32%、40mg 群 42%）、鼻咽頭炎（20mg 群 2%、

40mg 群 13%）、鼻閉（20mg 群 0%、40mg 群 9%）、四肢痛（20mg 群 5%、40mg 群 11%）であった。しかし、有害事象の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であり、有害事象による中止例が多くなることはなかった。有害事象により中止に至った割合は、プラセボ群 16%、20mg 群 11.0%、40mg 群 8.9%であり、40mg 群で 20mg 群に比べて増加する傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 14.6%、本薬 20mg 群 13.4%、40mg 群 8.9%であった。

40mg を超える高用量については、LVGY 試験を開始するまでに実施された臨床薬理試験の結果、健康成人における本薬の曝露量（AUC）に関して、2.5～20mg の用量範囲においては用量に比例して増加することが示されたものの、20mg から 40mg に増量した場合の曝露量は約 1.5 倍の増加にとどまり、20mg までに認められた曝露量の用量比例性と比較すると低下していることが示された。したがって、本薬を投与する際に 40mg を越えてさらに増量したとしても、それに伴う曝露量の増加は期待できないことが示唆された。実際、LVGY 試験における PPK 解析の結果、本薬 40mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の推定曝露量（AUC）の分布の大半（81%）は、20mg を同様に反復投与した時の推定曝露量の分布の範囲内に含まれており、PAH 患者においても本薬の投与量が 20mg を超えると用量に比例した本薬の曝露量の増加は期待できないことが示唆され、40mg より高用量を検討しなかった。

以上より、本薬の有効性と安全性のバランスを考慮すると、本薬の至適用量を 40mg とすることは妥当であると考える。

機構は、PAH 患者において 40mg よりも高用量の検討はされていないものの、LVGY 試験及び LVGX 試験から日本人部分集団も含めて本薬 40mg の有効性は示されていること（「（3）有効性について」参照）、及び LVGX 試験で 40mg に増量された集団（T0→40 集団及び T2.5～20→40 集団）においても安全性上特段の問題がみられなかったことから、本薬の用法・用量を 40mg 1 日 1 回投与とすることは妥当であると判断する。

2）腎機能障害患者に対する用法・用量について

審査の過程において、申請者は、軽度及び中等度の腎機能障害患者における用法・用量を「1 日 1 回 20mg を投与する」と変更し（「4.（ii）＜審査の概要＞（3）腎機能障害患者における本薬の薬物動態と用量設定の妥当性について」参照）、その妥当性について、臨床試験成績を踏まえ、以下のように説明した。

LVGY 試験に組み入れられた PAH 患者のうち、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者（CL_{CR}：51～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}：31～50mL/min）の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、下表のとおりであった。

表 16：腎機能障害の程度別の 6 分間歩行距離（m）のベースラインからの変化量

	20mg 群	40mg 群
正常	26.0（31.0） n=39	32.1（39.6） n=42
軽度	32.6（36.4） n=24	21.4（33.2） n=20
中等度	45.2（56.3） n=8	43.5（40.3） n=8

中央値（平均値）

20mg 群では腎機能障害の程度が重くなるほど変化量が増加する傾向がみられ、また、軽度及び中等度の腎機能障害患者においては、20mg 群の変化量は、40mg 群での変化量と同程度であった。

LVGY 試験に組み入れられた腎機能障害を有する被験者は、本薬の投与群別に有害事象の発現率を十分検討し得るほどの症例数ではなかったが、TEAE 発現率（プラセボ群及び本薬群）は、腎機能正常患者では 83.3%（30/36 例）及び 89.5%（145/162 例）、軽度腎機能障害患者では 72.7%（24/33 例）及び 89.5%（85/95 例）、中等度腎機能障害患者では 83.3%（5/6 例）及び 85.4%（35/41 例）であり、腎機能の悪化に伴い TEAE が明らかに増加するという知見は認められなかった。

以上より、これまでに得られた本薬の薬物動態成績も考慮すると、腎機能障害を有する PAH 患者では本薬の曝露量が増加する可能性が推察されたこと（「4.（ⅱ）＜審査の概要＞（3）腎機能障害患者における本薬の薬物動態と用量設定の妥当性」参照）、及び腎機能障害を有する PAH 患者への本薬の投与経験は限られており、特に 40mg を投与した経験は軽度の腎機能障害を有する PAH 患者で 21 例、中等度腎機能障害を有する PAH 患者で 8 例と少なく、これらの患者に本薬 40mg を投与した時の安全性プロファイルを十分に検討することができなかったことから、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量は 20mg 1 日 1 回投与とすることが適切であると考える。この投与量は、通常用量（1 日 1 回 40mg）と比較すると少ないが、PK/PD 解析の結果、本薬 20mg 投与時の 6 分間歩行距離の増加と 40mg 投与時の 6 分間歩行距離の増加にはある程度の重なりがあると推定されたことから、本薬 20mg でも、6 分間歩行距離の増加は期待できるものと考えられる（「4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（3）PAH 患者における PPK 解析及び PK/PD 解析」参照）。なお、重度の腎機能障害を有する PAH 患者については、本薬の曝露量が増加する可能性があること、臨床での投与経験がほとんどないこと、及び血液透析で本薬を除去できないことを考慮して、本薬を投与しないことが望ましいと考える。

機構は、臨床試験成績では、軽度及び中等度の腎機能障害患者において特段の安全性の問題は認められなかったものの、限られた症例数での検討であること、軽度及び中等度の腎機能障害患者に本薬 40mg を反復投与した時の曝露量は、忍容性が確認された最大用量である 40mg の反復投与時の曝露量を上回る可能性があること、及び PAH 患者においては ED 患者よりも長期間にわたって本薬が反復投与されること等から、安全性を考慮して当該腎機能障害患者に対する用法・用量を 20mg 1 日 1 回とすることは妥当であると考える。また、重度の腎機能障害患者については、本薬を投与しないことが望ましいとする申請者の説明は妥当であると考えるが、軽度及び中等度の腎機能障害患者における用法・用量の妥当性、並びに添付文書（案）における重度の腎機能障害患者に対する注意喚起の内容の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したいと考える。

3）肝機能障害患者に対する用法・用量について

機構は、軽度及び中等度の肝機能障害患者における本薬の投与量を 20mg とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。軽度及び中等度肝機能障害患者に本薬 10mg を単回投与した時の血漿中濃度は、同用量を投与した健康成人と同程度であることが示されているものの（「4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（5）肝機能障害患者における薬物動態」参照）、LVGY 試験で肝機能障害を有する PAH 患者に本薬 20 及び 40mg を投与した時の薬物動態は検討できていないこと（初回来院で肝機能検査値（ALT 又は AST）に異常が認められた患者は 4%未満、ビリルビン上昇が認められた患者は 7%であり、ALT が基準値上限の 3 倍を超え、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える患者は認められなかった）、肝機能障害を有する PAH 患者に対して 20 及び 40mg を反復投与した経験並びに慢性肝硬変患者に対する 10mg を超える用量での臨床使用経験は極めて限られていることから、このような患者群に本薬 20 及び 40mg を投与した時の安全性プロファイルを類推することは困難である。さらに、本薬は主に CYP3A4 で代謝されること、及び胆汁を介した糞中排泄が主要な排泄経路であることから、肝細胞障害や胆汁うっ滞を伴うような病態において、本薬の曝露量が増加する可能性を否定できない。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する PAH 患者についてはリスク・ベネフィットの評価を行い、用量・用法を 20mg 1 日 1 回投与とするべきであると考えた。この投与量は、通常用量（1 日 1 回 40mg）と比較すると少ないが、上記 2）で述べたとおり、20mg でも有効性は期待できると考える。なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類の Class C）を有する PAH 患者については、本薬の臨床使用経験が十分得られていないため、投与しないことが望ましい。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬 20mg 以上の用量を反復投与した場合の薬物動態並びに有効性及び安全性情報は極めて限られていること、及び本薬 20mg 投与時においても一定の有効性が期待できると考えられることから、当該患者における用法・用量を 20mg 1 日 1 回とすることは妥当と考える。また、重度の肝機能障害を有する患者における本薬の臨床試験成績は、軽度及び中等度の肝機能障害患者以上に限られていること、本薬は主に肝臓で代謝され、肝機能障害を有する患者において本薬の曝露量が増加する可能性を否定できないこと等を踏まえると、重度の肝機能障害患者には本薬を投与しないことが望ましいとする申請者の説明は妥当と考えるが、軽度及び中等度の肝機能障害患者における用法・用量の妥当性、並びに添付文書（案）における重度の肝機能障害患者に対する注意喚起の内容の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したいと考える。

（7）小児への投与について

機構は、結果的に LVGY 試験に小児 PAH 患者が含まれていなかったことを踏まえ、小児 PAH に対する本薬の開発計画について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。以下に、[redacted]過去の検討の経緯、及び現在の状況を示す。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、小児の PAH 患者における本薬の調査研究[redacted]

[redacted]ことであった。[redacted]、[redacted]は[redacted]している。しかしながら、[redacted]

[redacted]ところである。

なお、現在申請者は小児の PAH 患者に対する本薬の有効性と安全性を評価するために、[redacted]の実施可能性を検討中である。

機構は、以下のように考える。特発性 PAH や先天性心疾患に伴う PAH、Fontan 手術を含めた開心術後の PAH 等、小児についても PAH 患者は存在し、本薬の医療上の必要性は高い。PAH 治療はほぼ永続的に継続されることから、成人に比してさらに長期間の投与が必要となることも踏まえ、小児を対象とした臨床試験成績を速やかに立案・実施し、小児の用法・用量について検討することが適当であると考える。

（8）製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査として、症例登録期間中に本薬が投与された PAH 患者全症例を対象に、本薬の長期（投与開始から 2 年間）使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施することを計画している。当該調査において、本薬の長期投与時における有害事象及び血圧低下、子宮出血（月経過多、膣口出血を含む）の発現状況が重点調査項目とされており、6 分間歩行試験、心臓カテーテル検査、心電図、及び血圧等が調査項目として設定されている。

機構は、申請者が提示した調査項目は概ね妥当であると考えるが、さらに眼に関する長期の安全性及び突発性難聴についても重点的に調査し、他の PAH 治療薬併用時の有効性及び安全性情報、腎機能障害を有する患者、及び肝機能障害を有する患者に本薬を投与した場合の投与量と安全性及び有効性に関連する情報も収集できるような計画とする必要があると考える。製造販売後に必要な情報収集等に関しては、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。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、治験依頼者において一部の記録の保存について改善すべき事項が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書に規定された検査の未実施等の治験実施計画書からの逸脱が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、PAH に関する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、日本人 PAH 患者が組み入れられた国際共同第Ⅲ相試験において、主要評価項目である 6 分間歩行距離のベースラインから 16 週後の変化量について、本薬 40mg 群ではプラセボ群と比較して有意な歩行距離の延長が認められており、日本人部分集団における成績も全集団の成績と大きな矛盾はないことから、本薬の PAH に対する有効性は認められたと考える。

安全性については、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、プラセボ群に比べて特に問題となる有害事象は認められず、本薬の安全性は確認されたと考える。

なお、有効性及び安全性については、国際共同治験成績に基づいた検討であり、日本人 PAH 患者での本薬の使用実績は限られていることから、製造販売後調査等によってさらに情報収集を行う必要があると考えている。

審査報告（2）

平成 21 年 8 月 7 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　アドシルカ錠 20mg
［一　般　名］　タダラフィル
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　平成 20 年 8 月 29 日
［特記事項］　なし

Ⅱ．審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

1．本薬の臨床的位置付けについて

本邦の PAH 治療における本薬の位置付けは、本薬の作用機序を踏まえると、シルデナフィルと同様に PAH 治療の第一選択薬として用いることができる薬剤であり、PAH 治療の選択肢を増やすものであるという申請者の主張は妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、本剤の用法は 1 日 1 回経口投与であることから、PAH 治療薬の選択肢として加わることは、患者にとって利点となり得るとの意見も出された。

2．国際共同治験による評価について

国際共同治験の成績から日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能であるとした機構の判断について議論が行なわれた。専門委員より、内因性及び外因性民族的要因の差異に関する検討は十分とは言い切れないまでも、国際共同治験として実施された LVGY 試験及び LVGX 試験について、日本人集団を含む全集団を一纏めにして評価することが可能であるとする機構の判断は首肯できるとの意見、末梢肺動脈の形態変化を病態とする PAH において肺動脈を拡張することは、病因にかかわらず本疾患の治療における基本的な方針の一つであることから、国内外で PAH の病因別の割合に多少差異があったとしても全集団を一纏めにして評価することは可能であるとする機構の判断は妥当であるとの意見が出された。また、日本人患者の体重が外国人患者よりも低い傾向にあることを考慮すると、体重当たりのクリアランスや分布容積で薬物動態における国内外差の有無を評価すると異なる結果が示される可能性はあるものの、薬物動態の観点から日本人集団を含む全集団を一纏めにして評価することに明確な問題はないとする機構の判断は妥当であるとの意見、LVGY 試験の日本人患者における血漿中本薬濃度のプロットの中に白人患者に認められない高濃度のプロットがみられた点に留意する必要はあるが、全身状態や併用薬の影響によることが説明できる例もあり、継続して高い値を示している例はないため、日本人と外国人で薬物動態に

差があるとは言えないこと、日本人のみの少数例の比較ではあるものの、ベラプロストナトリウム併用の有無で血漿中本薬濃度に明らかな差は認められず、血漿中本薬濃度の分布範囲は日本人患者と白人患者で同様であったことから、機構の判断は妥当であるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員より支持された。

3. 有効性について

LVGY 試験において、本薬 40mg 群ではプラセボ群と比較して有意な 6 分間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による血行動態パラメータについて、本薬群で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との機構の判断、並びに LVGY 試験及び LVGX 試験に組み入れられた日本人 PAH 患者の症例数は、全集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性を検討するには十分とは言い難いものの、主要評価項目（6 分間歩行距離）及び副次評価項目（平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数等）の成績について、全集団と日本人部分集団との間に明らかな乖離は認められていないことから、全集団の成績を日本人に外挿することは可能であり、日本人 PAH 患者における本薬の有効性についても示されているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 薬物相互作用について

（1）CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用について

CYP3A4 を強く阻害する薬剤及び CYP3A4 を強く誘導する薬剤とは原則として本薬と併用すべきではないとする申請者の方針は概ね妥当であると考える一方で、申請者が提示している「原則併用禁忌」の記載は、併用の可否がわかりにくいため、可能な限り「併用禁忌」か「併用注意」に分類すべきであるとの機構の判断について議論がなされた。専門委員より、本薬の対象疾患は希少疾病であることから、CYP3A4 を強く阻害又は誘導する薬剤との併用については原則禁忌とし、本薬が極めて有用と考えられる患者に関しては、十分な注意とインフォームドコンセントを行った上で使用すべきとの意見が出されたが、多くの専門委員より、類薬であるシルデナフィルの添付文書には「原則併用禁忌」の記載はなく、「併用禁忌」と「併用注意」に分類されていることから、臨床現場の混乱を避けるため、本薬についても同様に区別すべきとの意見が出された。

CYP3A4 を強く阻害する薬剤を「原則併用禁忌」でなく「併用禁忌」とすることについて、併用を継続的に行わなくてはならない場合は、ボセンタン等の他の治療の選択肢もあるため、併用禁忌となっても支障はなく、マクロライド系抗菌薬のように一時的に使用する必要がある場合は、CYP3A4 の阻害作用が小さい他の抗菌薬を選択することで対応可能であるとの意見等が出され、本薬 40mg を超える用量の有効性及び安全性が確認されていないことも踏まえ、最終的に本薬の血漿中濃度が顕著に上昇するおそれのある CYP3A4 を強く阻害する薬剤については「併用禁忌」とすることで専門委員の意見は一致した。一方、CYP3A4 を強く誘導する薬剤については、本薬の有効性が著しく減弱するおそれはあるものの、併用薬の薬物動態に対する本薬の影響がないことを確認した上で安全性に懸念がないと判断されるのであれば、「併用注意」とすることが妥当であるとの意見が出された。

（2）ボセンタンとの併用について

ボセンタンとの薬物動態学的相互作用試験（LVGZ 試験）及び LVGY 試験より、本薬をボセン

タンと併用投与した場合に、本薬の曝露量が低下し、ボセンタン非併用で本薬を投与した時の有効性に比べ本薬の効果が減弱する可能性が示唆されているものの、臨床試験でボセンタン併用の影響が検討され、有効性は維持されていること、及び安全性についても大きな問題は認められていないことから、作用機序の異なるボセンタンを本薬と併用投与することは可能とした機構の判断、並びに添付文書において、ボセンタンと本薬併用時には本薬の曝露量が低下する旨情報提供を行うとともに、ボセンタンの併用が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性についても注意喚起すべきとの機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員より、ボセンタン併用時に本薬の十分な有効性が得られない場合に、担当医がボセンタン併用による曝露量の低下が影響していると推測し、本薬を増量して使用することが危惧されるため、40mg を超えた用量を投与しないよう注意喚起すべきであるとの意見が出された。

機構は、専門協議に先立ち、CYP3A4 を強く阻害する薬剤及び CYP3A4 を強く誘導する薬剤について一律に「原則併用禁忌」とするのではなく、「併用禁忌」とすべき薬剤はないか、あるいは、「併用注意」とすることが可能な薬剤はないか検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、FDA による薬物相互作用検討のためのガイダンス（ドラフト）*に記載されている CYP3A4 を強く阻害する薬剤及び CYP3A4 を強く誘導する薬剤については全て「併用禁忌」とする旨回答していたことから、専門協議の結果を踏まえ、CYP3A4 を強く誘導する薬剤については、各薬剤の薬物動態に本薬が及ぼす影響を考察した上で、本薬がこれらの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた場合は、「併用注意」とすることを検討するよう求めた。また、ボセンタンの併用により本薬の血中濃度が低下し、有効性に影響を及ぼす可能性があることから併用注意とすること、さらに、本薬 40mg を上回る用量の有効性及び安全性は検討されていないことから、本薬の曝露量を低下させるおそれのある薬剤（CYP3A4 誘導剤やボセンタン等）を併用中であっても 40mg を超えた増量を行わない旨臨床現場に周知徹底する方策を検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。リファンピシン（600mg、1 日 1 回）と本薬 10mg（単回投与）を併用した時、本薬の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 88%及び 46%低下したことから、CYP3A4 の誘導能が強い薬剤であるリファンピシンと本薬 40mg を併用投与した時の本薬の AUC 及び C_{max} は、5mg 単剤投与時以下の値にしか到達しないと推定された。フェニトインやフェノバルビタール等他の CYP3A4 を強く誘導する薬剤と併用した場合の本薬の薬物動態に関しては、薬物相互作用試験を行っていないため明らかなデータはないものの、リファンピシンと同様の結果が得られる可能性が高いと考える。以上を踏まえ、本薬と CYP3A4 を強く誘導する薬剤を併用した場合のリスク・ベネフィットを再検討した結果、PAH が重篤で致死的な疾患であることを考慮すると、①CYP3A4 を強く誘導する薬剤を使用中の患者に本薬を追加した場合には、本薬の血中濃度が極めて低い濃度にしか到達しないことにより、原疾患の病態が想定したように改善しない事態を招く可能性が高いこと、②本薬 40mg を投与中の患者に CYP3A4 を強く誘導する薬剤を追加した場合には、本薬の血中濃度が低下することにより原疾患の病態が急激に悪化すること等のリスクが想定されたため、むしろ本薬の血中濃度が過度に上昇する場合と比較してもリスクが高くなるという結論に達した。以上より、CYP3A4 を強く誘導する薬剤は本薬と併用するべきではなく、「併用禁忌」とすることが妥当と考える。

* Draft Guidance for Industry (September 2006) Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling

ボセンタンとの併用については、添付文書（案）における注意喚起の記載を再検討した結果、LVGY試験においてボセンタンと本薬 40mg を併用した患者の 6 分間歩行距離がボセンタンとプラセボを併用した患者と比較して改善していることから、ボセンタン併用時の本剤の有効性については上乗せ効果が期待でき、有効性が低下するおそれがあるとまでは言えないと考えており、「臨床症状・措置方法」には記載しないが、本薬とボセンタンとの併用により本薬の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 41.5%及び 26.6%低下することは重要な情報であることから、ボセンタンを「併用注意」に記載し、本薬の血中濃度に及ぼす影響について注意喚起を行うこととする。また、医療現場に配布する情報提供資材において 40mg を超えた増量を行わないよう記載し、注意喚起を徹底する。

機構は、以上の回答を了承した。

5. 効能・効果

LVGY 試験及び LVGX 試験の成績、並びに国内外ガイドラインを踏まえ、本薬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り、効能・効果を「肺動脈性肺高血圧症」とすることで差し支えないとする機構の判断は専門委員より支持された。しかしながら、WHO 機能分類クラスⅠの患者については、LVGX 試験において T0→40 集団及び T2.5→40 集団で 6 分間歩行距離に関して明らかな効果は認められていないことから、クラスⅠ患者の有効性及び安全性については確立されていない旨注意喚起すべきであり、製造販売後調査において、クラスⅠ患者の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、WHO 機能分類クラスⅠにおける有効性及び安全性は確立されていない旨記載するよう求めたところ、適切な回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

6. 用法・用量

（1）申請用法・用量について

LVGY 試験及び LVGX 試験の結果、日本人部分集団も含めて本薬 40mg の有効性は示されていること、及び LVGX 試験で 40mg に増量された集団においても安全性上特段の問題がみられなかったことから、本薬の用法・用量を 40mg 1 日 1 回投与とすることは妥当であるとの機構の判断について議論が行われた。専門委員より、6 分間歩行距離及び肺血行動態パラメータ等において、本薬 20mg でも有効性が示されていることから、20mg から投与を開始し、最大 40mg まで増量する用法・用量が適切ではないかとの意見が出された。これに対し、機構は、20mg の有効性を否定するものではないが、LVGY 試験においてプラセボに対する優越性が示された用量は 40mg のみであり、PAH 患者全般に 20mg からの開始を推奨できる試験成績は得られていないと考えると説明した。また、専門委員より、LVGY 試験の主要評価項目である 6 分間歩行距離の 16 週後までの変化量には、ある程度の用量依存性が認められており、20mg 群より 40mg 群でより大きな改善が示されていること、安全性についても 40mg 群で特段の問題は認められていないことから、本薬の用量を 40mg とすることは妥当であるとの意見、20mg から開始して漸増する方法で有効性及び安全性を評価することも検討すべきであったが、LVGY 試験の試験デザイン及び得られた試験成績を踏まえると本薬の用量を 40mg とすることは妥当と判断せざるを得ないとの意見等が出され、最終的に本薬の用法・用量を 40mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であるとする機構の判断は支持された。

また、PAH 患者において本薬 40mg よりも高用量投与時の有効性及び安全性は検討されていない

ため、40mg よりも高用量の投与を認めるべきでないとした機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 腎機能障害患者に対する用法・用量について

安全性に配慮して、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量を 20mg 1 日 1 回とすることは妥当であるとした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、当該患者において 20mg 1 日 1 回から開始することは妥当と考えるが、医師の判断によって 40mg まで増量する選択肢を残してもよいと考えるとの意見、軽度及び中等度の腎機能障害患者における本薬の曝露量の増加を根拠として当該患者に対する用法・用量を 20mg 1 日 1 回投与と限定するのは PAH の重篤性を考えると問題があり、ボセンタン併用時に本薬 40mg を 1 日 1 回投与した時の曝露量についての情報が不足していること等を踏まえると、医師の判断と患者の忍容性等に応じて 40mg まで増量可能とする選択肢を残しておくべきであるとの意見等が出された。一方、腎機能が正常な患者において 40mg を超える用量が検討されていないにもかかわらず、腎機能障害患者に対しては正常腎機能患者に 40mg を投与した時の曝露量を超えると考えられる用量まで増量可能とするのは矛盾があるとの意見が出された。上述したように、CYP3A4 を強く阻害する薬剤を「併用禁忌」が妥当と判断した経緯を踏まえると（「4.（1）CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用について」参照）、軽度及び中等度の腎機能障害患者に 40mg まで投与可能とすることは適切ではないとのことで専門委員の意見は一致し、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量を 20mg 1 日 1 回とすることは妥当であるとした機構の判断は専門委員により支持された。

また、重度の腎機能障害患者については、本薬を投与しないことが望ましいとする申請者の説明は妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持され、当該患者における注意喚起の妥当性について議論がなされた。重度の腎機能障害患者への投与については、投与の可否を医師が判断するという条件付きで「禁忌」とまではする必要がないとの意見が出されたが、当該患者においては本薬の投与経験がないこと、本薬の過量曝露時における適切な対処法がないこと、重度の腎機能障害患者が禁忌となっていないボセンタンが治療の選択肢として存在すること等を考慮し、「禁忌」とすることが妥当であるとの意見が出され、重度の腎機能障害患者は「禁忌」とすることで、最終的に専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、重度の腎機能障害患者を「禁忌」とするよう申請者に求めたところ、適切な回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

(3) 肝機能障害患者に対する用法・用量について

軽度及び中等度の肝機能障害患者では、リスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、本薬 20mg を 1 日 1 回投与とすることは妥当であるとの機構の判断について、専門委員より、当該患者に本薬 20 又は 40mg を反復投与した時の薬物動態は検討されておらず、投与経験も少ないことから安全性プロファイルを類推することが困難であるため、当該患者における用法・用量を 20mg 1 日 1 回とする根拠は乏しく、単回投与時の血漿中濃度が健康成人と同程度であることが示されている 10mg 1 日 1 回投与から開始し、20mg まで増量する等の慎重さが必要との意見が出されたが、最終的に機構の判断は専門委員より支持された。

また、重度の肝機能障害患者については、本薬を投与しないことが望ましいとする申請者の説明は妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持され、当該患者における注意喚起の妥当性につ

いて議論がなされた結果、当該患者においては「禁忌」とすることで、専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、重度の肝機能障害患者を「禁忌」とするよう申請者に求めたところ、適切な回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

7. 安全性について

PDE5 は血管平滑筋に広く分布するため、本薬投与中の出血は重篤化する可能性があること、PAH 患者では本薬とワルファリンが併用される可能性が高いこと、PAH 患者は長期にわたって連日本薬を内服する必要があり、1 日用量が既承認の ED の用量よりも高用量であること、さらに PAH 患者は女性が多く、低体重であること等を踏まえると、ワルファリン併用時に限らず、本薬投与による潜在的な出血リスクについては、適切な注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。なお、専門委員より、ワルファリン併用時に月経過多、食道静脈瘤等の重篤な有害事象や膣出血、鼻出血が多くみられているため、ワルファリン併用時には INR によるコントロールを十分行う等の出血に対する注意喚起を促すことは必要であるとの意見、本薬の機序を踏まえると出血に関する注意喚起は必要であり、同種同効薬であるシルデナフィルと同様の注意喚起が必要であるとの意見、低体重の日本人女性患者における本薬 40mg の安全性が十分に検討されているとは言い難いとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、本薬の作用機序に基づくと考えられる出血リスクに対して適切な注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者、及び出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を有する患者に対する注意喚起を添付文書（案）に記載するとともに、ワルファリンを「併用注意」とし、併用により出血の危険性が高まるおそれがあることを記載すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

8. 製造販売後調査等について

製造販売後調査として、申請者が提出した製造販売後調査基本計画書（案）は概ね妥当であるものの、さらに眼に関する長期の安全性及び突発性難聴についても重点的に調査すること、他の PAH 治療薬併用時の安全性及び有効性情報、腎機能障害を有する患者、及び肝機能障害を有する患者に本薬を投与した場合の投与量と安全性及び有効性に関連する情報を収集することが可能な計画とする必要があるとする機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、相談者が挙げた子宮出血以外の出血事象についても重点調査項目とし、出血部位も含めて発現状況を詳細に情報収集すべきとの意見が出された。なお、本疾患は小児期より発症することが多く、本薬も治療の選択肢として十分考えうるにもかかわらず、小児への適用が開発初期から検討されていないことは遺憾であるとの意見、製造販売後に小児に本薬が投与された場合には、本薬の有効性及び安全性について詳細に情報収集し、医療現場に必要な情報をフィードバックすべきであるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は上記の内容が適切に情報収集できるような実施計画案の骨子を提出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。本剤の特定使用成績調査の重点調査項目として、新たに視覚異常及び突発性難聴を設定する。また、既に重点調査項目として設定していた「子宮出血（月経過多、膣口出血）」を「出血（子宮出血等）」に変更し、出血の発現状況について詳細に調査を行う

こととする。なお、本剤の特定使用成績調査において併用薬剤・併用療法及び合併症を調査項目としており、さらに、「腎機能障害を有する患者に対する調査」及び「肝機能障害を有する患者に対する調査」において、特定使用成績調査の対象として収集された症例から、該当する症例については別途集計・解析を行うこととしており、他の PAH 治療薬併用時の安全性及び有効性情報、腎機能障害を有する患者、及び肝機能障害を有する患者に本薬を投与した場合の投与量と安全性及び有効性に関連する情報も収集できると考える。また、本剤の製造販売後調査は全例調査方式にて実施予定であり、本剤が納入された全医療機関に対し、本調査の目的、調査対象及び調査方法を説明し、協力を依頼する。協力に同意が得られた施設と契約締結後は、登録される患者の年齢等にかかわらず、本剤が投与された全症例の情報を収集することとする。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えるが、提出された調査計画の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

9．審査報告（1）の訂正

審査報告（1）を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

7 頁 33 行目　肺血圧の低下　→　肺血圧の有意な低下
10 頁 23 行目　単回投与時の約 1.3 倍　→　投与初日の曝露量の約 1.3 倍
16 頁 15 行目　14 週目　→　12 週目
16 頁 17～18 行目　14 週目　→　12 週目
49 頁 14 行目　推定曝露量の分布の範囲内　→　推定曝露量の 5～95 パーセンタイルの範囲内

なお、本申請では、申請資料及び照会事項回答に多数の数値の誤記載、不明確な説明、考察の不整合が認められ、審査の過程で多くの混乱を生じさせたことから、機構は申請者に対し審査の過程で、申請資料及び照会事項回答の再確認・再整備を求め、今後このようなことがないように確認体制を確立するよう求め、申請者も適切に対応する旨回答した。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は本薬の既承認効能の再審査期間（平成 19 年 7 月 31 日から 8 年間）終了までの期間とすることが適当であると判断する。

本剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

【効能・効果】　肺動脈性肺高血圧症
【用法・用量】　通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。
【承認条件】　国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。