

アドシルカ錠 20 mg

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1.1 背景及び概観	2
2.7.1.1.1 製剤開発過程	3
2.7.1.1.1.1 製剤処方	4
2.7.1.1.1.2 製造工程	4
2.7.1.1.1.3 治験で使用した製剤のロット	4
2.7.1.1.2 開発計画とその合理的理由	4
2.7.1.1.3 分析法の概観	4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	5
2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ	6
2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性	6
2.7.1.2.3 食事及び投与時刻の影響	9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	12
2.7.1.3.1 製剤間の比較	12
2.7.1.3.2 食事及び投与時刻の影響	14
2.7.1.4 付録	16

【略語一覧】

略号	略さない用語又は定義
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutical Classification System
CL/F	みかけの血漿クリアランス
CV%	パーセンテージで示された変動係数
Caco-2	ヒト結腸がん由来株化細胞
C_{max}	最高血漿中濃度
ED	Erectile Dysfunction (勃起不全)
IC351	タダラフィル
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法
LY450190	タダラフィル
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension (肺動脈性肺高血圧症)
PDE5	ホスホジエステラーゼ・タイプ5
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V/F	見かけの分布容積
d_{90}	全体の90%がこれ以下となる粒子径
バイオアベイラビリティ	生物学的利用能
総メチルカテコール体	メチルカテコール体とメチルカテコールグルクロン酸抱合体の和
E処方製剤	粒子径を制御したタダラフィル [REDACTED] を用いる錠剤

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

タダラフィル (IC351、LY450190) は、シアリス®という商標で世界中で市販されている。タダラフィルの生物学的利用能（以下、バイオアベイラビリティ）、生物学的同等性、及びバイオアベイラビリティに影響する要因については、勃起不全（Erectile Dysfunction、以下 ED）適用での申請時に 4 つの生物薬剤試験 H6D-EW-LVAH (LVAH)、H6D-EW-LVCA (LVCA)、H6D-EW-LVBX (LVBX)、及び H6D-EW-LVDL (LVDL) が提出されている。また、本剤の吸収に対する食事の影響についても、3 つの臨床薬理試験 H6D-EW-LVAL (LVAL)、H6D-EW-LVDQ (LVDQ)、及び H6D-EW-LVAI (LVAI) が提出されている。

今回、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension、以下 PAH) での適用に関する申請を計画するに当たり、H6D-EW-LVHO (LVHO) 試験を実施し、食事の影響について更なる検討を行った。

本項で示した主要な試験成績は以下の通りである：

- タダラフィルのバイオアベイラビリティは、市販処方製剤の製造に用いる原薬の粒子径分布に依存する。このため、タダラフィル原薬の粒子径 d_{90} (全体の 90% がこれ以下となる粒子径) の規格を ■ μm 以下とした。
- 2.5、5、10、及び 20 mg 錠間での生物学的同等性が確認され、同じ用量で経口投与する場合には同様の全身曝露量が期待できることから、これらの錠剤間には互換性がある。
- タダラフィルとして最大 40 mg 投与まで、食事はタダラフィルの吸収速度及び吸収量に影響しない。

2.7.1.1 背景及び概観

タダラフィルは選択的ホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害作用を有するインドール誘導体である (図 2.7.1.1-1)。タダラフィル結晶は、水にほとんど溶けないが、ヒト結腸がん由来株化細胞 (Caco-2) を用いた *in vitro* 試験では膜透過性が高く、これらの性質はタダラフィルの Biopharmaceutical Classification System (BCS) におけるクラス II に該当する。

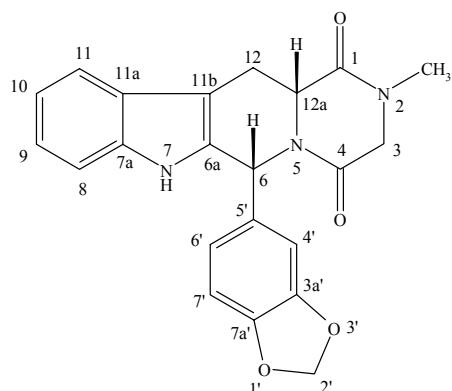


図 2.7.1.1-1 タダラフィルの構造式

タadalafilがBCSのクラスIIに分類されることから、タadalafil経口投与時のバイオアベイラビリティは、原薬又は製剤の溶出又は溶解に関わる要因により影響される可能性がある。このため、吸収プロファイルに影響し得る、原薬あるいは製剤处方の物性を評価し、クラスIIの性質によるバイオアベイラビリティへの影響を最小限となるよう处方の検討を行なった。最終的には、アドシルカ®錠の製剤的特性について、*in vitro*及び*in vivo*の生物薬剤試験を実施し、最適な市販处方製剤が供されることを保証した。

2.7.1.1.1 製剤開発過程

タadalafilの開発過程では、[A处方]及び[B处方]で供する製剤、並びに[C处方製剤]、[D处方製剤]、及び[市販处方製剤]市販处方製剤の5種類の製剤が使用された。

タadalafilの[開発初期]、開発初期に複数の处方について検討した。開発初期の[開発初期]

まず、[A处方製剤]について検討した。この製剤は[開発初期]

そこで、[C处方製剤]について検討した。[C处方製剤]は[A处方製剤]と類似した[初期の臨床薬理試験及びEDの適用]を示したので、初期の臨床薬理試験及びEDの適用に向けた海外の臨床第II相試験に用いられた。しかし、[初期の臨床薬理試験及びEDの適用]

タadalafilのような[初期の臨床薬理試験及びEDの適用]

タadalafil[用いる錠剤](以下、[E处方製剤])を開発した。その他、タadalafilを[開発初期]も開発したが、臨床薬理試験(LVAH試験)に使用されたのみであった。[E处方製剤]は[開発初期]とともに、[開発初期]であったので、臨床第III相試験用及び多くの臨床薬理試験用处方、並びに市販品(シアリス®錠)として選択された。PAHに対する5つの臨床薬理試験H6D-EW-LVHO(LVHO)、H6D-MC-LVHC(LVHC)、H6D-MC-LVGZ(LVGZ)、H6D-EW-LVHM(LVHM)、及びH6D-EW-LVHL(LVHL)、並びに2つの検証的臨床試験H6D-MC-LVGX(LVGX)及びH6D-MC-LVGY(LVGY)では、市販处方製剤2.5、10、及び20mg錠を使用した。

アドシルカ錠は、素錠の組成がシアリス®錠20mgと同一で、フィルムコーティング層の色が異なっている。アドシルカ錠のフィルムコーティング剤の色は赤褐色で、その处方はシアリス®錠20mgの黄色いフィルムコーティング剤に[開発初期]の[開発初期]が[開発初期]されたものである。この[開発初期]は、フィルムコーティング剤中で約[開発初期]であるが、錠剤の総重量に対して[開発初期]未満([開発初期]%)と[開発初期]に相当する。

2.7.1.1.1.1 製剤処方

PAH の治験で使用したタダラフィル 2.5、10、及び 20 mg 錠（黄色）、並びに市販予定の 20 mg 錠（赤褐色）の製剤処方を 2.3.P.2.2.1 項に示す。

2.7.1.1.1.2 製造工程

錠剤の製造工程及び工程管理に関しては 2.3.P.3.3 項に示す。

2.7.1.1.1.3 治験で使用した製剤のロット

本申請のための治験で使用された被験薬のロットに関するリストを 2.7.1.4 付録の表 2.7.1.4-4 に示す。

また、当該治験ごとの治験薬のロットに関するリストを 2.7.1.4 付録の表 2.7.1.4-5 に示す。

2.7.1.1.2 開発計画とその合理的理由

これまでの臨床薬理試験では、4 つの含量（2.5、5、10、及び 20 mg）のタダラフィル錠が使用されてきた。各錠剤は、成分の含量比が異なるので、製剤間の生物学的同等性について検討した。健康成人男性で 2 試験を実施し、2.5 から 20 mg まで相対的なバイオアベイラビリティを検討した。LVBX 試験では、10 mg を reference とし、2.5、5、及び 10 mg 錠の比較を行なった。LVLD 試験では、20 mg を reference とし、10 及び 20 mg 錠の比較を行なった。その結果、2.5、5、及び 10 mg、並びに 10 及び 20 mg 錠は生物学的に同等であった。したがって、これらの錠剤には、同じ用量での経口投与により同様の全身曝露量を達成することが可能となる。PAH の適用に向けた新たな試験では、20 mg 錠 2 錠を用いてタダラフィル 40 mg 投与を実施した。

食事が薬物のバイオアベイラビリティ（吸収速度及び吸収量）に影響する可能性を考慮し、10、20、及び 40 mg を食後及び空腹時に投与した場合の薬物動態学的評価を行なった。

2.7.1.1.3 分析法の概観

ヒト血漿中のタダラフィル、遊離型メチルカテコール体及び総メチルカテコール体（遊離型及びグルクロン酸抱合型メチルカテコール体の総和）のバリデーションされた分析方法について述べる。

各試験で用いた測定方法の一覧を 2.7.1.4 付録の表 2.7.1.4-1 に示す。

ADME 報告書 62 ヒト血漿中タダラフィル濃度の測定法

ヒト血漿中のタダラフィルは血漿を固相抽出法により前処理後、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) により定量した。バリデーションされた定量範囲は 0.500～500.0 µg/L、真度及び精度は、それぞれ-9.767～9.200%（相対誤差）及び 0.716～10.499%（相対標準偏差）であった。

ADME 報告書 81 タダラフィル及び遊離型メチルカテコール体のヒト血漿中濃度の測定法

ヒト血漿中のタダラフィル及び遊離型メチルカテコール体は、血漿を固相抽出法により前処理後、LC/MS/MS により定量した。バリデーションされた定量範囲はタダラフィルが 0.500～500.0 µg/L、遊離型メチルカテコール体が 1.000～500.0 µg/L であった。真度及び精度はタダラフィルでは、それぞれ-6.267～7.000%（相対誤差）及び 0.662～7.638%（相対標準偏差）、遊離型メチルカテコール体では、それぞれ 1.167～13.346%（相対誤差）及び 1.283～6.941%（相対標準偏差）であった。

ADME 報告書 84 加水分解処理を施したヒト血漿中の総メチルカテコール体濃度の測定法

ヒト血漿中の主代謝物であるグルクロン酸抱合型メチルカテコール体に関しては、分析標準品がないので直接定量することはできない。総メチルカテコール体の濃度は遊離型及びグルクロン酸抱合型の総和であり、血漿に β グルクロニダーゼを加えてインキュベーションし、グルクロン酸抱合型メチルカテコール体を加水分解することにより測定した。ヒト血漿中では、遊離型は、通常、グルクロン酸抱合型の 10%未満であったので、総メチルカテコール体濃度を用いて、当該主代謝物の薬物動態パラメータを算出した。血漿に β グルクロニダーゼを加えてインキュベーションし、固相抽出後、LC/MS/MS を用いて総メチルカテコール体を定量した。バリデーションされた定量範囲は 1.000～500.0 µg/L であった。真度及び精度は、それぞれ-2.733～7.583%（相対誤差）及び 0.426～5.452%（相対標準偏差）であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

相対的バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性試験として、LVAH 試験（製剤処方の検討）、LVCA 試験（粒子径の検討）、LVBX 試験（主として、2.5、5、及び 10 mg 錠間の生物学的同等性）、及び LDLV 試験（10 及び 20 mg 錠間の相対的バイオアベイラビリティ）を実施した。また、食事の影響（LVAL、LVDQ、LVHO 及び LVAI 試験）及び投与時刻の影響（LVAI 試験）に関する試験を実施した。LVHO 試験以外の試験に関する総括報告書は ED を適用とした申請時に提出している。LVHO 試験の総括報告書は本申請のモジュール 5 に添付する。

生物薬剤試験の一覧を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1 生物薬剤試験一覧

試験の要約	試験番号
相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性	
3 処方の相対的バイオアベイラビリティ： 市販処方製剤、[C処方製剤] 、[D処方製剤]	LVAH
生物学的同等性： 粒子径 2 種類 (test) 及び 1 種類 (reference) 、市販処方製剤	LVCA
含量が異なる 3 剂の相対的生物学的同等性及び 4 用量 (2.5、5、10、及び 20 mg) 投与でのタadalafil の投与量比例性、市販処方製剤	LBVX
含量が異なる 2 剂 (10 及び 20 mg) の相対的バイオアベイラビリティ、 市販処方製剤	LVDL
食事の影響	
食事の影響：10 mg 市販処方製剤	LVAL
食事の影響：20 mg 市販処方製剤	LVHQ
食事の影響：40 mg (20 mg 市販処方製剤 x 2 錠)	LVHO
食事及び投与時刻の影響：10 mg 市販処方製剤	LVAI

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

タadalafil は水に対する溶解度が極めて低いため、注射剤が調製できず、絶対的バイオアベイラビリティの評価は実施していない。

2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

製品としての最適な処方を選定するため、[C処方製剤] と 2 種の製剤 ([E処方製剤] 、[D処方製剤]) のバイオアベイラビリティを比較した (LVAH 試験)。また、粒子径の異なるタadalafil から製造された製剤間の比較により、粒子径を制御する必要があることがわかった (LVCA 試験)。更に含量の異なる 4 つの錠剤間 (2.5、5、10、及び 20 mg 錠) の生物学的同等性又は相対的バイオアベイラビリティを評価するため、2 試験を実施した (LBVX 及び LVDL 試験)。食事及び投与時刻の影響に関しては、別の 4 つの相対的バイオアベイラビリティ試験により評価した。

試験デザイン及び結果の要約を試験ごとに 2.7.1.4 付録の表 2.7.1.4-2 に示す。

個々の試験及び試験結果の要約を以下に示す。

LVAH 試験 タadalafil (LY450190) の 3 処方の安全性、忍容性、及び薬物動態に関する試験：市販処方製剤、[C処方製剤] 及び [D処方製剤]

本試験は、外国人健康成人男性 18 例 (21~60 歳) を対象とし、タadalafil の異なる 3 製剤 ([E処方製剤] 、[C処方製剤] 及び [D処方製剤]) の薬物動態を比較した、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験である。各期では、タadalafil 10 mg を朝の空腹時に単回経口投与した。各投与間の休薬期間は 7 日であった。

結果及び結論：[C処方製剤] と [E処方製剤] あるいは [D処方製剤] の比較において、 $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均の比 ($[E\text{処方製剤}] / [C\text{処方製剤}]$ 、 $[D\text{処方製剤}] / [C\text{処方製剤}]$) の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性基準 (0.80 から 1.25) の範囲内であり、 $AUC_{0-\infty}$ については [C処方製剤] と [E処方製剤] あるいは [D処方製剤] は同等であった。一方、

アドシルカ銘

E処方製剤 及び **D処方製剤** の C_{max} の最小二乗幾何平均は **C処方製剤** に比して、それぞれ 27%及び 11%高く、その比の 90%信頼区間の上限は生物学的同等性基準上限値 1.25 を上回った。**E処方製剤** は他の製剤と比較して $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の被験者間変動が小さく、 T_{max} は他の処方と同様 2 から 6 時間であったので、**E処方製剤** を製品（市販処方製剤）として選定した。

LVCA 試験 1 種の粒子径 (reference) に対する 2 種の粒子径 (test) の生物学的同等性試験

本試験は、外国人健康成人男性 24 例 (20~63 歳) を対象とし、粒子径の異なる 3 種の市販処方製剤の生物学的同等性を評価した、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバーである。各期では、各粒子径の錠剤 10 mg を朝の空腹時に単回経口投与した。

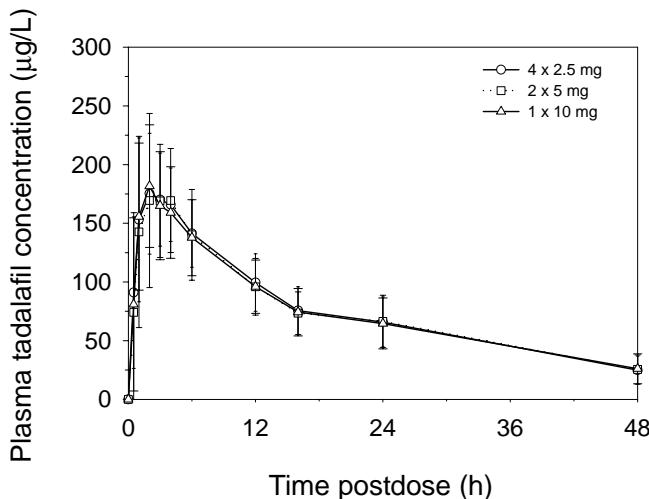
結果及び結論：タダラフィルの吸収速度が速く、原薬の d_{90} が $\square \mu\text{m}$ の錠剤は、 $\square \mu\text{m}$ 及び $\square \mu\text{m}$ の錠剤に比べてバイオアベイラビリティが高い傾向が認められた。 d_{90} が $\square \mu\text{m}$ (test) と $\square \mu\text{m}$ (reference) の錠剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比 ($\square \mu\text{m}$ の錠剤/ $\square \mu\text{m}$ の錠剤) とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.890 (0.839, 0.944) 及び 0.635 (0.593, 0.679) であった。また、 d_{90} が $\square \mu\text{m}$ (test) と $\square \mu\text{m}$ (reference) の錠剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比 ($\square \mu\text{m}$ の錠剤/ $\square \mu\text{m}$ の錠剤) とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.968 (0.912, 1.03) 及び 0.843 (0.788, 0.903) であった。 d_{90} が $\square \mu\text{m}$ (test) と $\square \mu\text{m}$ (reference) の錠剤の比較において、 $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性基準 (0.80 から 1.25) の範囲内だったので、これらの結果に基づき、原薬の粒子径 d_{90} の規格を $\square \mu\text{m}$ 以下とした。

LBVX 試験 健康被験者でのタダラフィルの 3 つの含量 (2.5 mg 錠×4 錠、5 mg 錠×2 錠、及び 10 mg 錠×1 錠) 間の相対的な生物学的同等性及び 4 用量 (2.5、5、10、及び 20 mg) 投与時のタダラフィル薬物動態の用量比例性に関する試験

本試験は、パート A 及び B からなる単（被験者）盲検、無作為化、クロスオーバー試験である。各パートには別の被験者グループが参加したが、パート A 及びパート B 共に、各錠剤を朝の空腹時に単回経口投与した。

パート A では、外国人健康成人 24 例 (男性 12 例、女性 12 例、21~55 歳) を対象とし、タダラフィルの 3 種の錠剤 (2.5 mg 錠×4 錠、5 mg 錠×2 錠、及び 10 mg 錠×1 錠：いずれも市販処方製剤) 各々計 10 mg 量を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを 3 期クロスオーバー法により評価した。パート A の結果のみ以下に示す。パート B の結果は 2.7.2.1.1.2.1 項に示す。

結果及び結論：図 2.7.1.2-1 に 2.5 mg 錠×4 錠、5 mg 錠×2 錠及び 10 mg 錠×1 錠を単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移を示す。



出典: LVBX CSR Figure 11.1

各錠剤: N = 24

$\mu\text{g}/\text{L}$ = ng/mL

略号: h = hours

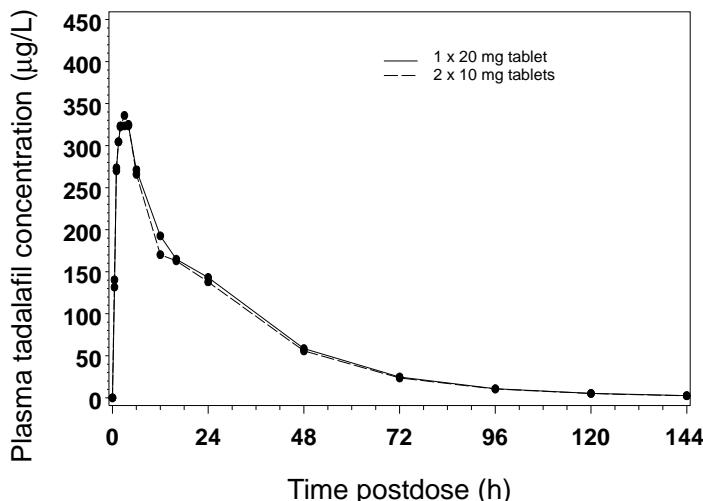
図 2.7.1.2-1 タダラフィル 10 mg を 3 種の錠剤 (2.5 mg 錠 × 4 錠、5 mg 錠 × 2 錠、及び 10 mg 錠 × 1 錠) を使用して単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移 (算術平均 ± 標準偏差) (0 ~ 48 時間)

10 mg 錠 (reference) × 1 錠に対する 2.5 mg 錠 × 4 錠、及び 5 mg 錠 × 2 錠の AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性基準 (0.80 から 1.25) の範囲内であり、これらの錠剤の生物学的同等性が示された。

LVDL 試験 タダラフィル (LY450190) 2 つの含量 10 mg 錠及び 20 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティに関する試験

本試験は、外国人健康成人男性 20 例 (27~64 歳) を対象とし、タダラフィルの含量の異なる 2 種の市販処方製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験である。各期では、タダラフィル錠 20 mg (10 mg 錠 × 2 錠又は 20 mg 錠 × 1 錠) を朝の空腹時に単回経口投与した。

結果及び結論：図 2.7.1.2-2 に 10 mg 錠 × 2 錠 (reference) 及び 20 mg 錠 × 1 錠 (test) を単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移を示す。



出典: LVDL CSR Figure 11.2

各錠剤: N = 20

 $\mu\text{g/L} = \text{ng/mL}$

略号: h = hours

図 2.7.1.2-2 タダラフィル 20 mg (20 mg 錠 × 1 錠又は 10 mg 錠 × 2 錠) を単回経口投与したときの平均血漿中タダラフィル濃度推移

AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比 (test/reference) の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性基準 (0.80 から 1.25) の範囲内であり、これら含量が異なる製剤間の相対的バイオアベイラビリティは同等であることが示された。

2.7.1.2.3 食事及び投与時刻の影響

タダラフィルのような BCS におけるクラス II の薬物では、薬物の生体内での溶解及び吸収に影響する因子の複雑な組合せによって、食事の影響が生じる可能性が考えられた。このため、タダラフィル 10 mg (LVAL 試験) 及びタダラフィル 20 mg (LVDQ 試験) を単回経口投与したときのタダラフィルの薬物動態に対する食事の影響を評価した。アドシルカ®錠の承認申請を補足するため、新たな試験 (LVHO 試験) を実施し、タダラフィル 40 mg 投与時の食事の影響について評価した。食事と投与時刻の影響については、タダラフィル 10 mg を単回経口投与時のタダラフィルの薬物動態により評価した (LVAI 試験)。

食事の影響を検討した薬物動態試験の要約を 2.7.1.4 付録の表 2.7.1.4-3 に示す。

LVAL 試験 健康被験者でのタダラフィル 10 mg (市販処方製剤) 単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響試験

本試験は、外国人健康成人 16 例 (男性 8 例、女性 8 例、24~64 歳) を対象とし、タダラフィルの薬物動態に対する食事の影響を評価した、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験である。各期では、被験者にタダラフィル 10 mg を朝の空腹時又は高脂肪

食（総カロリーの約 50%が脂肪）食後 5 分以内に単回経口投与した。各投与間の休薬期間は 10 日以上であった。

結果及び結論：AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比（朝食後／空腹時）とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.95 (0.84, 1.07) 及び 0.96 (0.82, 1.13) であり、あらかじめ設定した同等性基準範囲（AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間がそれぞれ 0.80 から 1.25、0.70 から 1.43）内であった。以上のことから、タadalafil の薬物動態には食事の影響はないことが示された。

LVDQ 試験 健康被験者でのタadalafil 20 mg (市販処方製剤) 単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響試験

本試験は、外国人健康成人 18 例（男性 4 例、女性 14 例、19～62 歳）を対象とし、タadalafil の薬物動態に対する食事の影響を評価した、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験である。各期では、被験者にタadalafil 20 mg を朝の空腹時又は高脂肪食（総カロリーの約 50%が脂肪）食後 5 分以内に単回経口投与した。各投与間の休薬期間は 14 日以上であった。

結果及び結論：AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.08 (1.02, 1.15) 及び 1.16 (1.07, 1.26) であり、あらかじめ設定した同等性基準範囲（AUC_{0-∞} 及び C_{max} の比の 90%信頼区間がそれぞれ 0.80 から 1.25、0.70 から 1.43）内であった。以上のことから、タadalafil 20 mg 投与での薬物動態には食事の影響はないことが示された。

LVHO 試験 健康被験者でのタadalafil 40 mg 単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響を評価する試験

本試験は、外国人健康成人 15 例（男性 9 例、女性 6 例、19～61 歳）を対象とし、タadalafil の薬物動態に対する食事の影響を検討した、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験である。各期では、被験者にタadalafil 40 mg (20 mg 錠×2 錠) を朝の空腹時及び食後 (FDA が推奨する高脂肪食開始後 30 分以内) に単回経口投与した。各投与間の休薬期間は 7 日以上であった。

結果及び結論：図 2.7.1.2-3 に食後及び空腹時にタadalafil 40 mg を単回経口投与したときの血漿中タadalafil 濃度推移を示す。AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比（食後投与／空腹時投与）及びその 90%信頼区間は、それぞれ 1.14 (1.05, 1.22) 及び 1.07 (0.994, 1.15) であった。AUC_{0-∞} 及び C_{max} は、比の 90%信頼区間が、AUC_{0-∞} 及び C_{max} に対する同等性の基準の範囲、それぞれ (0.80 から 1.25) 及び (0.70 から 1.43) 内であり、高脂肪食食後投与及び空腹時投与時の間で同等であった。T_{max} にも食後及び空腹時投与間で有意な差はなかった。本試験の結果は、タadalafil 10 及び 20 mg 単回投与時のタadalafil のバイオアベイラビリティが食事条件に関係なく同等であったこれまでの試験 (LVAL 及び LVDQ 試験) での結果と一致した。以上のことから、タadalafil は、最大 40 mg まで食事条件に関係なく投与可能であると考えられる。

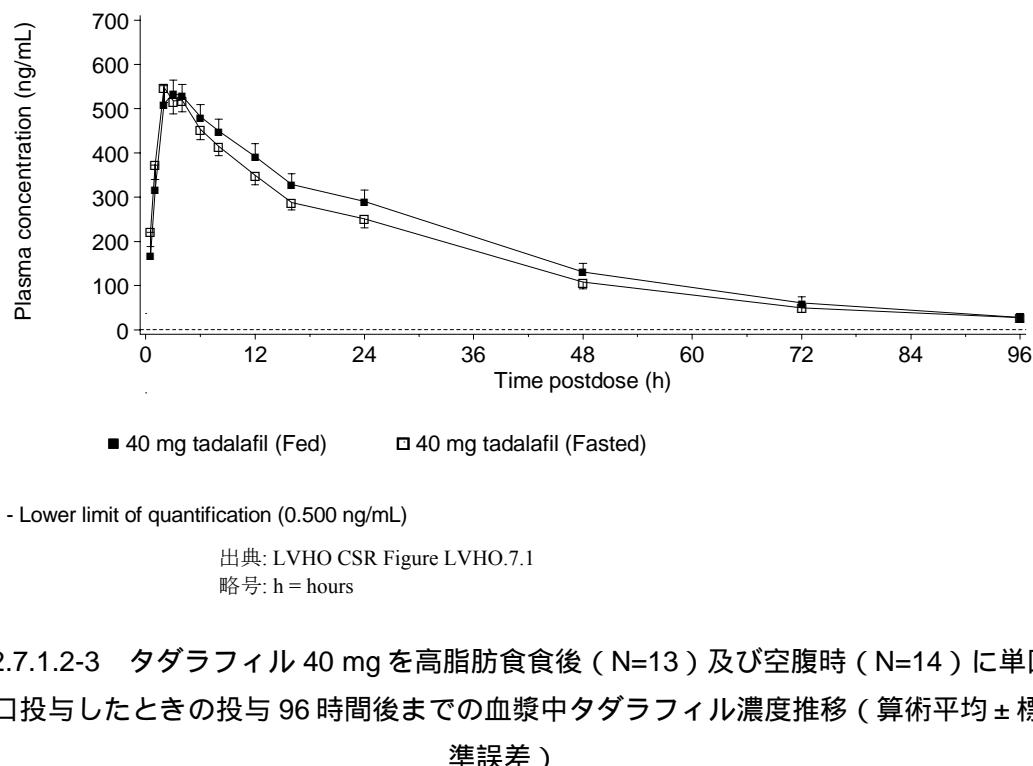


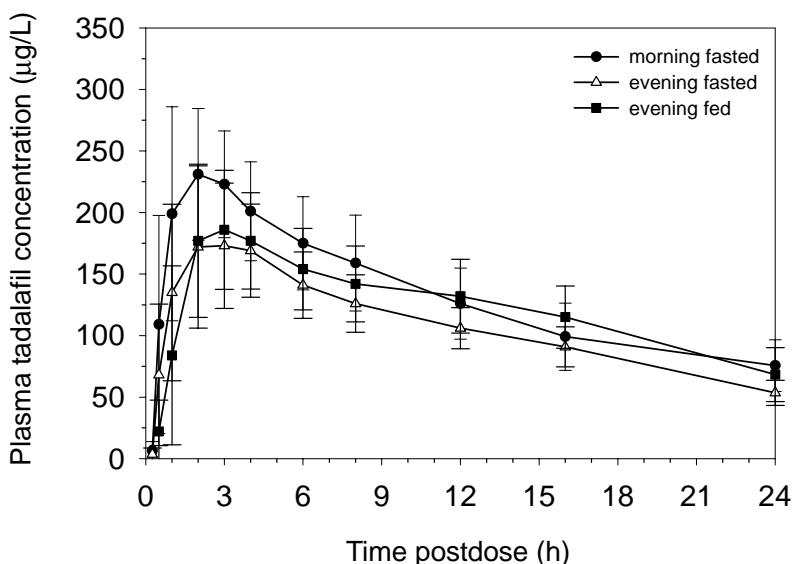
図 2.7.1.2-3 タダラフィル 40 mg を高脂肪食食後 (N=13) 及び空腹時 (N=14) に単回経口投与したときの投与 96 時間後までの血漿中タダラフィル濃度推移 (算術平均 ± 標準誤差)

LVAI 試験

タダラフィルの薬物動態に対する食事及び夜投与の影響に関する試験

本試験は、外国人健康成人男性 12 例 (20~51 歳) を対象とし、タダラフィルの薬物動態に対する食事及び投与時刻の影響を評価した、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験である。各期では、被験者にタダラフィル 10 mg 錠を朝の空腹時、夜の空腹時、又は夜の高脂肪食（総カロリーの約 50% が脂肪）食後 5 分以内に単回経口投与した。各投与間の休薬期間は 10 日以上であった。

結果及び結論：図 2.7.1.2-4 に朝の空腹時、夜の空腹時、及び夕食後にタダラフィル 10 mg を単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移を示す。



出典: LVAI CSR Figure 11.1

各条件: N=12

μg/L = ng/mL

略号: h = hours

図 2.7.1.2-4 タダラフィル 10 mg を朝の空腹時、夜の空腹時及び夕食（高脂肪食）後に単回経口投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移（算術平均 ± 標準偏差）

夜の空腹時投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は朝の空腹時投与に比べて、それぞれ約 19% 及び 21% 低下した。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比（夜の空腹時投与／朝空腹時投与）及びその 90% 信頼区間は、それぞれ 0.810 (0.727, 0.903) 及び 0.793 (0.711, 0.885) であり、 $AUC_{0-\infty}$ の下限値が 0.80 よりわずかに低値を示したが、 C_{max} は基準値 (0.70 から 1.43) の範囲内であった。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比（夕食後投与／夜の空腹時投与）及びその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.15 (1.04, 1.28) 及び 1.03 (0.923, 1.15) であり、 $AUC_{0-\infty}$ の上限値が 1.25 よりわずかに高値を示したが、 C_{max} は基準値 (0.70 から 1.43) の範囲内であった。以上の通り、投与方法（食事の有無及び投与時刻）による薬物動態の差は小さく、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤間の比較

複数のタダラフィル処方につき、開発の過程でバイオアベイラビリティの比較試験を実施した。4つの試験を実施し、固形製剤間でバイオアベイラビリティを比較した。

LVAH、LVCA、LVBX、及び LVDL の各試験での C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、最小二乗幾何平均の比及びその 90% 信頼区間を表 2.7.1.3-1 に示す。

表 2.7.1.3-1 含量が異なる製剤間での相対的バイオアベイラビリティの要約

試験番号 (N)	幾何平均 (CV%)			最小二乗幾何平均の比 (90%信頼区間) ^a	
	投与量及び／又 は粒子径	C _{max} (μg/L)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVAH (N=18)	C処方製剤 10 mg x 1 錠	158 (30.5)	3936 (35.5)	E処方製剤 1.27 (1.12, 1.45)	C処方製剤 0.957 (0.889, 1.03)
	E処方製剤 10 mg x 1 錠	202 (18.2)	3767 (29.9)	D処方製剤 1.11 (0.975, 1.26)	C処方製剤 0.955 (0.887, 1.03)
	D処方製剤 10 mg x 1 [REDACTED]	175 (36.9)	3760 (34.0)	—	—
	10 mg d_{90} [REDACTED] μm	142 (19.9)	4194 (31.9)	[REDACTED] μm / [REDACTED] μm 0.635 (0.593, 0.679)	0.890 (0.839, 0.944)
LVCA ^b (N=24)	10 mg d_{90} [REDACTED] μm	189 (16.5)	4561 (29.7)	[REDACTED] μm / [REDACTED] μm 0.843 (0.788, 0.903)	0.968 (0.912, 1.03)
	10 mg d_{90} [REDACTED] μm	224 (16.7)	4713 (28.3)	—	—
	2.5 mg 錠 x 4 錠	190 (23.4)	4120 (30.7)	2.5 mg 錠 x 4 錠 / 10 mg 錠 x 1 錠 1.03 (0.96, 1.10)	1.03 (0.97, 1.09)
LVBX (N=24)	5 mg 錠 x 2 錠	196 (28.5)	4071 (32.5)	5 mg 錠 x 2 錠 / 10 mg 錠 x 1 錠 1.06 (0.99, 1.14)	1.02 (0.96, 1.08)
	10 mg 錠 x 1 錠	184 (24.3)	4005 (34.2)	—	—
	10 mg 錠 x 2 錠	346 (21.7)	8192 (32.2)	20 mg 錠 x 1 錠 / 10mg 錠 x 2 錠 1.01 (0.940, 1.09)	1.02 (0.941, 1.11)
LVDL (N=20)	20 mg 錠 x 1 錠	351 (22.4)	8383 (36.6)	—	—

略号: N = number of subjects.

μg/L = ng/mL

^a 対数変換値の平均値の差と、その90%信頼区間を逆変換して、最小二乗幾何平均の比及びその90%信頼区間を算出した。^b 粒子径 d_{90} [REDACTED] μm 及び [REDACTED] μm が test で、粒子径 d_{90} [REDACTED] μm が reference

出典: LVAH CSR Tables 11.1, 11.2, 11.3; LVCA CSR Tables 11.1, 11.2; LVBX CSR Tables 11.1, 11.2; LVDL CSR Tables 11.1, 11.2.

処方間での C_{max} の平均値の差は最大 27% であり、その結果、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED] 間での生物学的同等性は認められなかった (LVAH 試験)。しかし、いずれの処方間でも、AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均の比の 90% 信頼区間は (0.80 から 1.25) の範囲にあり、生物学的同等性の基準内であった。

d_{90} が [REDACTED] μm 及び [REDACTED] μm の錠剤間での AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均の比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性基準 (0.80 から 1.25) の範囲内であったが、C_{max} の最小二乗幾何平均の比の 90% 信頼区間は (0.788、0.903) であり、生物学的同等性は結論できなかった (LVCA 試験)。このため原薬の粒子径 d_{90} の規格を [REDACTED] μm 以下とした。

LVBX 及び LVDL 試験の結果、含量が異なる 4 つの錠剤間では、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に関する生物学的に同等であった。これら主要な薬物動態パラメータの平均値及び 90% 信頼区間は (0.80 から 1.25) の範囲内であった。

2.7.1.3.2 食事及び投与時刻の影響

食事の影響に関しては、タadalafil 10、20 及び 40 mg の朝食後投与時 (LVAL、LVDQ、及び LVHO 試験)、並びにタadalafil 10 mg の夕食後投与時 (LVAI 試験) の評価を行った。

付録 2.7.1.4 の表 2.7.1.4-3 に各試験の結果をまとめた。

タadalafil 10 mg の朝食後投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均は、空腹時投与の場合とほぼ同じであった (LVAL 試験)。一方、タadalafil 20 mg の朝食後投与では、空腹時投与に比べて C_{max} の幾何平均が 16% 高く (LVDQ 試験)、タadalafil 10 mg の夕食後投与では、空腹時投与に比べて $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が 15% 高かった (LVAI 試験)。同様に、タadalafil 40 mg の朝投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均は、空腹時投与に比べてそれぞれ 14% 及び 7% 高かった (LVHO 試験)。とはいえ、90% 信頼区間は、いずれの試験でも、あらかじめ設定した同等性の基準内であった。したがって、処方及び含量が異なるいずれの製剤においても、タadalafil の空腹時及び食後投与間では、生物学的同等性又はバイオアベイラビリティの類似性が確認され、タadalafil の投与に対して明らかな食事の影響はないと考えられた。

表 2.7.1.3-2 食事の影響試験の要約

試験番号 (N)	タadalafil	食事 時期	薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均の比 (食後/空腹時) (90% 信頼区間) ^a
				食後	空腹時	
LVAL (N=16)	10 mg	朝	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	4905	5181	0.95 (0.84, 1.07)
			C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	210	219	0.96 (0.82, 1.13)
LVDQ (N=18)	20 mg	朝	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	6943	6419	1.08 (1.02, 1.15)
			C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	345	297	1.16 (1.07, 1.26)
LVHO (N=15)	40 mg	朝	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	17386	15404	1.14 (1.05, 1.22)
			C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	586	553	1.07 (0.994, 1.15)
LVAI (N=12)	10 mg	夜	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	4490	3894	1.15 (1.04, 1.28)
			C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	194	188	1.03 (0.923, 1.15)

略号: N = number of subjects.

$\mu\text{g/L} = \text{ng/mL}$

^a 対数変換値の平均値の差と、その 90% 信頼区間を逆変換して、最小二乗幾何平均の比及びその 90% 信頼区間を算出した。

出典: LVAL CSR Table 11.1, 11.2; LVDQ CSR Table 11.1, 11.2; LVHO CSR Table 7.1, 7.3; LVAI CSR Table 11.1, 11.3

投与時刻の影響に関しては、朝投与と夜投与で薬物動態に差が認められる薬剤は多く知られている (Nakano ら、1984、Hla ら、1992)。しかし多くの場合、投与時刻による薬物動態の差による臨床的影响は少ないと考えられる。投与時刻の影響に関しては、夜空腹時投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が、朝空腹時投与よりそれぞれ約 19% 及び 21% 低下した

が、タダラフィルについても、夜投与での $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の低下による臨床的影響は少なく、タダラフィルの投与時刻を考慮した投与量の調節は必要ないと考えられた (LVAI 試験)。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 LC/MS/MS による薬物濃度測定法の要約

生体試料	測定対象	測定感度の定量範囲	真度 (相対誤差) 日内/日差変動	精度 (相対標準偏差) 日内/日差変動	試験番号
血漿	タダラフィル	0.500 ~ 500.0 µg/L	-9.767 ~ 9.200%	≤10.499%	LVHC, LVHM, LVHO, LVGY
		0.500 ~ 500.0 µg/L	-6.267 ~ 7.000%	≤7.638%	LVGZ
	総メチルカテコール体	1.000 ~ 500.0 µg/L	-2.733 ~ 7.583%	≤5.452%	LVHC, LVHM, LVGZ
	遊離型メチルカテコール体 ボセンタン ボセンタン代謝物 ^a	1.000 ~ 500.0 µg/L 1.00 ~ 4096 µg/L 2.00 ~ 512 µg/L	1.167 ~ 13.346% -0.9 ~ 5.67% -1.3 ~ 11%	≤6.941% ≤11.5% ≤4.1%	LVGZ
	エチニルエストラジオール エチニルエストラジオール硫酸抱合体 レボノルゲストレル	2.0 ~ 250.0 pg/mL 50 ~ 10000 pg/mL 50.0 ~ 12500 pg/mL	-13.5% ~ 4.07% -4.6% ~ 6.72% 3.88% ~ 7.40%	5.17% ~ 15.3% ≤10.0% 2.10% ~ 15.8%	LVHM
血清 尿	ジゴキシン ジゴキシン	0.1 ~ 20 µg/L 5 ~ 1000 µg/L	-5.3% ~ 3.8% 2.5% ~ 8.5%	≤10.3% ≤6.0%	LVHL

^a ボセンタン代謝物 : Ro 47-8634, Ro 48-5033, 及び Ro 64-1056

表 2.7.1.4-2 バイオアベラビリティ、生物学的同等性試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与量及び剤型	薬物動態解析対象症例数	タダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均(CV%)						最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間)		試験報告書添付場所
					C _{max} (μg/L)	T _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	T _{1/2} (h)	CL/F(L/h)	V/F(L)	C _{max}	AUC _{0-∞}	
LVAH	異なる3製剤の安全性、忍容性、薬物動態の比較	非盲検無作為化3期クロスオーバー	タダラフィル 10 mg、 C処方製剤	18例 健康成人男性 (外国人)	158 (30.5)	3.52	3936 (35.5)	16.0 (36.9)	2.54 (35.5)	58.5 (33.9)	市販処方製剤 1.27 (1.12, 1.45)	0.957 (0.889, 1.03)	ED申請時 5.3.1.2.1.1 項
			タダラフィル 10 mg、 E処方製剤		202 (18.2)	2.00	3767 (29.9)	16.1 (38.9)	2.65 (29.9)	61.6 (19.8)	D処方製剤 1.11 (0.975, 1.26)	0.955 (0.887, 1.03)	
			タダラフィル 10 mg、 D処方製剤		175 (36.9)	3.00	3760 (34.0)	16.4 (39.4)	2.66 (34.0)	62.8 (20.3)	—	—	
LVCA	異なる粒子径をもつ製剤の生物学的同等性の検討	非盲検無作為化3期クロスオーバー	タダラフィル d_{90} μm 10 mg、錠剤	計 24例 健康成人男性 (外国人)	142 (19.9)	3.00	4194 (31.9)	19.0 (36.6)	2.38 (31.9)	65.3 (20.2)	■ μm / ■ μm 0.635 (0.593, 0.679)	0.890 (0.839, 0.944)	ED申請時 5.3.1.2.1.2 項
			タダラフィル d_{90} μm 10 mg、錠剤		189 (16.5)	2.00	4561 (29.7)	18.3 (34.7)	2.19 (29.7)	57.9 (16.6)	■ μm / ■ μm 0.843 (0.788, 0.903)	0.968 (0.912, 1.03)	
			タダラフィル d_{90} μm 10 mg、錠剤		224 (16.7)	2.00	4713 (28.3)	18.5 (30.9)	2.12 (28.3)	56.8 (15.2)	—	—	

18

^a 中央値

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.4-2 バイオアベラビリティー、生物学的同等性試験の要約(続き)

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与量及び剤型	薬物動態解析対象症例数	タダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均(CV%)						最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間)	試験報告書添付場所
					C _{max} (μg/L)	T _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	T _{1/2} (h)	CL/F(L/h)	V/F(L)		
LVBX	相対的生物学的同等性及び用量比例性の検討	単盲検 無作為化 3期(A)及び4期(B)クロスオーバー パートA、B いずれも市販処方製剤を使用	A 10 mg、錠剤 (2.5 mg錠×4錠)	計24例 健康成人 男性12例 女性12例 (外国人)	190 (23.4)	2.00	4120 (30.7)	18.0 (28.8)	2.43 (30.7)	63.0 (23.6)	2.5 mg錠×4錠/10 mg錠×1錠 1.03 (0.96, 1.10) 1.03 (0.97, 1.09)	ED申請時 5.3.1.1.1.1項
					196 (28.5)	2.00	4071 (32.5)	17.7 (32.0)	2.46 (32.5)	62.9 (20.7)	5 mg錠×2錠/10 mg錠×1錠 1.06 (0.99, 1.14) 1.02 (0.96, 1.08)	
					184 (24.3)	2.00	4005 (34.2)	17.6 (27.8)	2.50 (34.2)	63.5 (22.7)	— —	
			B 2.5 mg、錠剤 5 mg、錠剤 ^b 10 mg、錠剤 ^b 20 mg、錠剤 (10 mg錠×2錠)	計16例 健康成人 男性8例 女性8例 (外国人)	51.6 (16.1)	1.01	900 (27.2)	16.5 (30.9)	2.78 (27.2)	66.0 (20.3)	— —	
					103 (25.0)	2.00	1888 (27.5)	17.3 (33.5)	2.65 (27.5)	66.0 (26.0)	— —	
					190 (21.7)	2.00	3647 (34.0)	16.7 (34.4)	2.74 (34.0)	66.1 (19.2)	— —	
					322 (21.2)	3.00	6809 (24.8)	16.7 (30.2)	2.94 (24.8)	70.9 (17.9)	— —	
LVDL	10 mg錠及び20 mg錠の相対的バイオアベラビリティの検討	非盲検 無作為化 2期クロスオーバー	タダラフィル 20 mg、錠剤 タダラフィル 20 mg、錠剤 (10 mg錠×2錠)	計20例 健康成人男性 (外国人)	351 (22.4)	2.00	8383 (36.6)	18.1 (23.1)	2.39 (36.6)	62.1 (23.5)	20 mg錠×1錠/10 mg錠×2錠 1.01 (0.940, 1.09) 1.02 (0.941, 1.11)	ED申請時 5.3.1.1.1.2項
					346 (21.7)	3.00	8192 (32.2)	18.0 (23.7)	2.44 (32.2)	63.4 (24.8)	— —	

^a 中央値^b 15例 (男性8例、女性7例)

表 2.7.1.4-3 薬物動態試験（食事の影響）の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与量及び剤型	薬物動態解析対象症例数	タダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均(CV%)						最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間)	試験報告書添付場所	
					C _{max} (μg/L)	T _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	T _{1/2} (h)	CL/F(L/h)	V/F(L)			
LVHO	タダラフィルの薬物動態に対する食事の影響の検討	非盲検無作為化2期クロスオーバー	タダラフィル40 mg、錠剤(20 mg錠×2錠)朝食後投与	計13例 健康成人 男性7例 女性6例 (外国人)	586 (18.0)	3.00	17386 (41.9)	20.7 (38.6)	2.31 (41.6)	68.8 (20.2)	食後／空腹時		PAH 5.3.1.1.1. 項参照
			タダラフィル40 mg、錠剤(20 mg錠×2錠)朝空腹時投与	計14例 健康成人 男性9例 女性5例 (外国人)	553 (22.3)	2.00	15404 (36.8)	20.2 (34.3)	2.59 (37.0)	75.6 (19.5)	—	—	
LVAL	タダラフィルの薬物動態に対する食事の影響の検討	非盲検無作為化2期クロスオーバー	タダラフィル10 mg、錠剤朝食後投与	計16例 健康成人 男性8例 女性8例 (外国人)	210 (26.4)	2.10	4905 (45.7)	17.7 (39.2)	2.04 (45.7)	52.2 (17.1)	食後／空腹時		ED申請時 5.3.1.1.1.3 項
			タダラフィル10 mg、錠剤朝空腹時投与		219 (48.4)	2.17	5181 (55.4)	18.5 (40.9)	1.93 (55.4)	51.6 (34.2)	—	—	
LVDQ	タダラフィルの薬物動態に対する食事の影響の検討	非盲検無作為化2期クロスオーバー	タダラフィル20 mg、錠剤朝食後投与	計18例 健康成人 男性4例 女性14例 (外国人)	345 (26.5)	2.50	6943 (27.8)	17.0 (25.5)	2.88 (27.8)	70.7 (18.6)	食後／空腹時		ED申請時 5.3.1.1.1.4 項
			タダラフィル20 mg、錠剤朝空腹時投与		297 (29.8)	2.00	6419 (32.3)	17.3 (24.2)	3.12 (32.3)	77.6 (20.6)	—	—	

^a 中央値

表 2.7.1.4-3 薬物動態試験（食事の影響）の要約（続き）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	投与量及び剤型	薬物動態解析対象症例数	タダラフィルの薬物動態パラメータの幾何平均(CV%)						最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間)	試験報告書添付場所		
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	T _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{L}$)	T _{1/2} (h)	CL/F(L/h)	V/F(L)				
LVAI	タダラフィルの薬物動態に対する食事の影響の検討	非盲検 無作為化 3期クロスオーバー	タダラフィル 10 mg、錠剤 夕食後投与	計 12 例 健康成人男性 (外国人)	194 (24.0)	3.00	4490 (31.3)	16.2 (32.7)	2.23 (31.3)	52.1 (27.6)	食後/空腹時		ED 申請時 5.3.1.1.5 項	
			タダラフィル 10 mg、錠剤 夜空腹時投与		188 (23.4)	2.00	3894 (20.4)	16.7 (34.4)	2.57 (20.4)	61.7 (29.5)	夜/朝			
			タダラフィル 10 mg、錠剤 朝空腹時投与		237 (22.4)	2.00	4806 (25.1)	17.2 (33.7)	2.08 (25.1)	51.8 (33.1)	—	—		

21^a 中央値

表 2.7.1.4-4 PAH での治験で使用した被験薬のロットに関する要約

成分 含量	製剤 ロット 番号	バッチ サイズ (錠)	製造日	製造所	原薬 ロット 番号	試験番号
2.5 mg	CT510657	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	674F06	LVGY
	CT517288	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A059668	LVGY
10 mg	CT502120	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	620A12	LVGY
	CT525203	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A105922, A105927	LVGY
20 mg	A097765	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A096132	LVGZ
	A212604	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A200964, A200965	LVHO, LVHL
	CT503168	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	696B12, 829B12	LVHC, LVGY, LVGX
	CT524150	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A098311	LVHM, LVGY, LVGX
	CT529591	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A105919, A138404	LVGX

表 2.7.1.4-5 試験番号と当該治験で使用した治験薬のロットに関する要約

試験番号	試験実施国	包装	包装 ロット 番号	製剤 ロット 番号	剤形／ 含量 (mg)
LVHO	英国	Blister	A226547	A212604	錠/20 mg
LVHC	日本	Bottle	CT527121	CT503168	錠/20 mg
			CT527122	CT23031	錠/PTM
LVGZ	英国	Blister	A105967	A097765	錠/20 mg
LVHM	英国	Bottle	CT528000	CT524150	錠/20 mg
			CT528001	CT524161	錠/PTM
LVHL	英国	Blister	A226547	A212604	錠/20 mg
LVGY	日本	Blister	CT527950	CT517288	錠/2.5 mg
				CT525203	錠/10 mg
				CT524150	錠/20 mg
				CT510650	錠/PTM
				CT526675	錠/PTM
				CT524161	錠/PTM
			CT521784	CT510657	錠/2.5 mg
				CT502120	錠/10 mg
				CT503168	錠/20 mg
				CT510650	錠/PTM
			CT524901	CT23030	錠/PTM
				CT23031	錠/PTM
				CT510657	錠/2.5 mg
				CT502120	錠/10 mg
				CT503168	錠/20 mg
				CT510650	錠/PTM
			CT528203	CT23030	錠/PTM
				CT23031	錠/PTM
				CT510657	錠/2.5 mg
				CT525203	錠/10 mg
				CT524150	錠/20 mg
				CT510650	錠/PTM
			米国	CT524161	錠/PTM
				CT526675	錠/PTM
				米国	Blister
				CT521111	CT510657
				CT502120	錠/2.5 mg
				CT503168	錠/10 mg
				CT510650	錠/20 mg
				CT23030	錠/PTM
				CT23031	錠/PTM

略号: PTM = Placebo to match

表 2.7.1.4-5 試験番号と当該治験で使用した治験薬のロットに関する要約（続き）

試験番号	試験実施国	包装	包装 ロット 番号	製剤 ロット 番号	剤形／ 含量 (mg)
LVGX	日本	Blister	CT527937	CT524150	錠/20 mg
				CT525734	錠/PTM
			CT527940	CT524150	錠/20 mg
				CT525734	錠/PTM
	米国	Blister	CT522300	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT522601	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT522607	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT527957	CT524150	錠/20 mg
				CT524161	錠/PTM
			CT528182	CT524150	錠/20 mg
				CT524161	錠/PTM
	米国 カナダ	Bottle	CT528183	CT524150	錠/20 mg
				CT524161	錠/PTM
			CT523410	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
	英國 ベルギー ドイツ スペイン フランス アイルランド イタリア カナダ	Blister	CT523413	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT528888	CT524150	錠/20 mg
				CT529679	CT524150
			CT522718	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT522721	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT528151	CT524150	錠/20 mg
				CT524161	錠/PTM
	英國 ベルギー ドイツ スペイン フランス アイルランド イタリア カナダ	Bottle	CT528152	CT524150	錠/20 mg
				CT524161	錠/PTM
			CT523597	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
			CT523606	CT503168	錠/20 mg
				CT23031	錠/PTM
	英國 ベルギー ドイツ スペイン フランス アイルランド イタリア	CT530197	CT529591	錠/20 mg	

略号: PTM = Placebo to match

アドシルカ錠 20 mg

2.7.2 臨床薬理の概要

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要	2
2.7.2.1 背景及び概観	2
2.7.2.1.1 ED の適応症申請のために実施した試験の要約	7
2.7.2.1.1.1 ED の適応症申請のために実施したヒト生体試料を用いた in vitro 試験	7
2.7.2.1.1.2 ED の適応症申請のために実施した臨床薬理試験	7
2.7.2.1.1.2.1 健康成人における薬物動態、薬力学	7
2.7.2.1.1.2.2 内因性要因の影響	8
2.7.2.1.1.2.3 タダラフィルの薬物動態に及ぼす他薬の影響	9
2.7.2.1.1.2.4 他の薬剤の薬物動態に及ぼすタダラフィルの影響	10
2.7.2.1.1.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	10
2.7.2.1.1.2.5.1 タダラフィルとアルコールとの薬力学的相互作用	10
2.7.2.1.1.2.5.2 タダラフィルと硝酸剤との薬力学的相互作用試験	11
2.7.2.1.1.2.5.3 タダラフィルと alpha 遮断剤との薬力学的相互作 用試験	11
2.7.2.1.1.2.5.4 タダラフィルと降圧薬との薬力学的薬物相互作用	12
2.7.2.1.1.2.5.5 タダラフィルと抗血液凝固剤との薬力学的相互作 用	13
2.7.2.1.1.2.5.5.1 アスピリンとの薬力学的相互作用	13
2.7.2.1.1.2.5.5.2 ワルファリンとの薬力学的相互作用	13
2.7.2.1.1.2.6 QTc 間隔への影響	13
2.7.2.1.1.2.7 特別な試験	14
2.7.2.1.1.2.7.1 視覚機能、色覚への影響	14
2.7.2.1.1.2.7.2 腎血流への影響	14
2.7.2.1.1.2.7.3 心筋血流への影響	14
2.7.2.1.1.2.8 母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析	14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	15
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験	15
2.7.2.2.1.1 ヒトチトクロム P450 (CYP3A4) との相互作用 (in vitro)	15
2.7.2.2.1.2 P-糖蛋白質との相互作用 (in vitro)	16
2.7.2.2.2 臨床薬理試験	18
2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態及び薬力学	18
2.7.2.2.2.2 内因性要因の検討	23
2.7.2.2.2.3 タダラフィルの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響	25
2.7.2.2.2.4 他の薬剤の薬物動態に及ぼすタダラフィルの影響	26
2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析	31
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	39
2.7.2.3.1 薬物動態	39
2.7.2.3.1.1 健康成人に 40 mg の用量で経口投与したときの薬物動態	39
2.7.2.3.1.2 PAH 患者及び ED 患者における母集団薬物動態解析	40
2.7.2.3.1.3 線形性/用量比例性	42
2.7.2.3.2 内因性要因の影響	43
2.7.2.3.2.1 性別	44
2.7.2.3.2.2 民族	45
2.7.2.3.2.3 年齢	49
2.7.2.3.2.4 腎障害	52
2.7.2.3.2.5 肝障害	55
2.7.2.3.3 外因性要因の影響	58
2.7.2.3.3.1 CYP3A4 阻害剤	58

2.7.2.3.3.2	CYP3A4 誘導剤.....	59
2.7.2.3.3.3	降圧剤との薬力学的薬物相互作用	60
2.7.2.3.3.4	エンドセリン受容体拮抗薬との薬力学的薬物相互作用.....	61
2.7.2.4	特別な試験	61
2.7.2.5	付録	62

【略語一覧】

略号	略さない用語又は定義
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	信頼区間
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけの血漿クリアランス
CV%	パーセンテージで示された変動係数
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	最低血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
ED	Erectile Dysfunction (勃起不全)
FDG-PET	陽電子放射断層撮影法
ka	一時吸収速度定数
MRI	磁気共鳴画像法
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension (肺動脈性肺高血圧症)
PDE5	ホスホジエステラーゼ・タイプ5
PK/PD	薬物動態/薬力学
t _{1/2}	消失半減期
T ₅₀	最大効果到達時間の50%時間
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V/F	みかけの分布容積
総メチルカテコール体	メチルカテコール体とメチルカテコールグルクロン酸抱合体の和
総 IC710	総メチルカテコール体
%SEE	パーセンテージで示された標準誤差

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

国内外で実施したタadalafilの薬物動態及び薬力学を評価するための臨床薬物動態試験成績は、勃起不全（以下 ED: erectile dysfunction）を適応とした医薬品製造販売承認申請の際に提出している（2005年9月28日）。EDの適応症申請時に提出した臨床薬物動態試験では、主に10～20mgの用量でタadalafilを投与した。当該試験成績については、本概要文中に詳細を記載しないが、肺動脈性肺高血圧症（以下 PAH: pulmonary artery hypertension）の適応追加の一部変更承認申請を行うにあたり、これらの試験成績は重要である。このことをふまえ、日・米・欧でEDの適応症取得¹のために実施した臨床薬理試験成績及び最新のシアリス®添付文書に掲載している情報は、本概要文中（2.7.2.1.1項）に要約した。また、PAHの適応症申請のために新たに実施した*in vitro*試験成績（2.7.2.2.1項）及び臨床薬理試験成績（2.7.2.2.2項）を要約した。

タadalafilの薬物動態は、2.5、5、10及び20mgの用量範囲でよく類似し、この用量範囲では線形の薬物動態を示し、曝露量〔最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度一時間曲線下面積（AUC）〕は投与量に比例して増加した。また、反復投与してもタadalafilの薬物動態は変化しなかった。しかし、タadalafilの20mgから40mgにかけての曝露量の増加は、C_{max}で29%、AUCで48%と用量に比例した増加割合より低かった。また、母集団薬物動態解析により推定したタadalafilを40mgの用量で1日1回反復経口投与したときのAUCの分布の大半（81%）は、20mgを同様に反復投与したときのAUCの5～95パーセンタイルの範囲内に含まれた。このように、タadalafilの20mg及び40mgを投与したときの推定曝露量の分布の大半が重なることから、タadalafilを20mg又は40mgの用量で投与したときの薬力学及び薬物相互作用の程度に両用量間で大きな差はないものと考えられた。したがって、EDの適応症申請で実施した多くの臨床薬理試験〔作用機序、薬力学及び薬物動態に影響を及ぼす内因性又は外因性要因（特殊集団における薬物動態又は薬物相互作用）〕は、PAHの治療を目的としたタadalafilの1日1回40mg反復投与とは異なる投与方法及び投与量で実施しているものの、これら試験で得られた知見をタadalafil（40mg）の薬物動態の考察に用いることは可能と考えられた。

PAH適応症の申請を目的として5つの臨床薬理試験²を実施した。また、PAH患者を対象にプラセボ又はタadalafil（2.5、10、20、又は40mg）を1日1回最長16週間投与した第Ⅲ相試験〔H6D-MC-LVGY（LVGY）試験〕において母集団薬物動態解析（解析対象389例）を行い、タadalafilの薬物動態並びに薬物動態/薬力学（PK/PD）相関を検討した。さらに、タadalafilがP-糖蛋白質の基質となる可能性を検討するための*in vitro*試験（ADME報告書2006TP-Pgp02）及びタadalafilのチトクロムP450

¹ 米国で2008年に承認を取得した1日1回投与のED適応症のデータ（NDA21-368）を含む。

² H6D-MC-LVGZ（LVGZ）試験、H6D-MC-LVHC（LVHC）試験、H6D-EW-LVHO（LVHO）試験、H6D-EW-LVHL（LVHL）試験及びH6D-EW-LVHM（LVHM）試験

(CYP) 3A4 阻害能を検討するための *in vitro* 試験 (ADME 報告書 2003IV-DI001 : ED 申請時既提出資料¹⁾ を実施した。

以上の臨床薬理試験、母集団薬物動態解析及び *in vitro* 試験から、タadalafil を 40 mg の用量で投与したときの薬物動態学的特性を以下に要約した。

吸收

外国人健康成人男性にタadalafil を 40 mg の用量で反復経口投与したとき、血漿中タadalafil 濃度は、投与後約 4 時間²⁾に C_{max} に到達した。一方、血漿中総メチルカテコール体³⁾の濃度は、タadalafil を投与初日の投与後 24 時間まで持続して上昇した (LVGZ 試験)。タadalafil 低用量 (2.5~20 mg) 投与時のバイオアベイラビリティに対する 40 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティは低かった。また、40 mg 投与時のみかけの分布容積 (V_z/F) 及びみかけの血漿クリアランス (CL/F) は、2.5~20 mg の用量における値と比べて高値であった。これらのこととは、タadalafil の溶解度が低いことなどから、40 mg の用量では吸収にばらつきが生じ、吸収量が低下することを反映したものと考えられた (2.7.2.3.1.1 項)。

外国人健康成人にタadalafil を 40 mg の用量で空腹時及び食後に投与した結果、タadalafil の薬物動態に食事の影響は認められなかった。これまでに得られている結果もあわせると、タadalafil の臨床使用において、食後投与又は空腹時投与を規定する必要はないと考えられた (LVHO 試験)。

分布

タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、 V_z/F は 77.1 L (44.3~103 L)⁴⁾ であった (LVGZ 試験)。これまでに得られている結果もあわせると、2.5~40 mg の用量範囲において、タadalafil は組織に広範に分布することが示唆された。

代謝

これまでに得られているタadalafil の代謝に関する情報を PAH 治療の申請データとして用いることができると考えられた。

消失

外国人健康成人男性にタadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中タadalafil 濃度の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 15.8 h (11.3~26.9 h)⁴⁾ であった。また、 CL/F は 3.39 L/h (2.32~5.17 L/h)⁴⁾ であり、比較的大きなばらつき [変動係数 (CV%) = 23.9%] がみられた (LVGZ 試験)。

¹⁾ 外国では未提出であるが、日本では、ED の適応症申請時に提出した。

²⁾ 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値

³⁾ タadalafil の代謝物であるメチルカテコール体とメチルカテコールグルクロン酸抱合体の和

⁴⁾ 幾何平均値 (範囲: 最小値~最大値)

定常状態

外国人健康成人男性にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、タadalafil及び総メチルカテコール体の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は投与 5 日目と 10 日目で同程度の値であった。このことから、タadalafilの血漿中濃度は反復投与 5 日目には定常状態に到達することが示唆された。また、反復投与後のタadalafilの C_{max} 及び AUC は、単回投与時の値と比較して約 1.3 倍に増加したが、この増加はタadalafil の $t_{1/2}$ から予想される累積の程度と一致した (LVGZ 試験)。これらの結果は、これまでに得られている低用量での検討結果と一致した。

線形性/用量比例性

タadalafil及び総メチルカテコール体の薬物動態は、単回経口投与時と反復経口投与時でよく類似していた。このことから、タadalafil及びその代謝物の薬物動態は、反復投与によって変化しないことが示された (2.7.2.3.1.1 項)。

タadalafilを 20 mg 及び 40 mg の用量で反復経口投与したときの曝露量 (AUC) を比較すると、幾何平均値の比及びその 90%信頼区間 (90%CI) は、1.48 (90%CI : 1.30, 1.68) であった。このように、20 mg と 40 mg の用量間でタadalafilの曝露量は用量に比例して増加せず、タadalafilの 20 mg 及び 40 mg を投与したときの推定曝露量の分布の大半 (81%) は重なり合った。タadalafilの曝露量が 20 mg 以上の用量でも比例して増加すると仮定した場合、40 mg 投与時の曝露量は約 30 mg (90%CI : 26 mg, 34 mg) に相当すると推定された。

薬物動態学的薬物相互作用

In vitro での検討

*In vitro*において、タadalafil及び CYP3A4 の基質となる薬剤の CYP3A4 に対する阻害能 (mechanism-based-inhibition) を検討した結果、最も阻害能が強かったのはジルチアゼムであり、次いでエリスロマイシン、タadalafilの順であった (ADME 報告書 2003IV-DI001 : ED 申請時既提出資料)。

*In vitro*において、タadalafilは P-糖蛋白質の基質となることが示された。しかし、タadalafilは受動拡散によって速やかに膜透過することから、*in vivo* では P-糖蛋白質の阻害剤と併用してもタadalafilの薬物動態は影響を受けないものと考えられた (ADME 報告書 2006TP-Pgp02)。

In vitro で検討したタadalafilの CYP 酶素阻害能の結果から、臨床で認められた血漿中タadalafil濃度の最高値において、タadalafilは CYP3A、CYP2C9、CYP1A2 及び CYP2C19 を介した代謝をそれぞれ 7.3%、4.7%、19.1% 及び 4.3% 阻害する¹ものと考えられた。したがって、タadalafilを 40 mg の用量で投与したとき、これら CYP 酶素によって代謝される薬剤の代謝クリアランスを阻害して臨床上重大な薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低いものと考えられた (LVHM 試験)。

¹ タadalafilの血漿蛋白結合率 (94%) を考慮せずに推定した。

*In vivo*での検討

タadalafilについては、これまでに代謝酵素、代謝酵素阻害能及びその誘導能が *in vitro* で検討され、その結果をふまえて併用薬剤がタadalafilの薬物動態に及ぼす影響並びにタadalafilが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響を *in vivo* で検討した。PAH 治療の申請のために新たに実施したタadalafilの薬物動態学的薬物相互作用の検討を以下に要約した。

ボセンタンとの薬物動態学的薬物相互作用

外国人健康成人男性にボセンタン（125 mg、1 日 2 回）とタadalafil（40 mg）を併用で反復経口投与したとき、投与 1 日目におけるタadalafilの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は単独投与時の値と同程度であった。しかし、この用法・用量でボセンタンとタadalafilを 10 日間併用投与すると、タadalafil の CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 70% 及び 53% 増加し、それに伴って AUC 及び C_{max} はそれぞれ 42% 及び 27% 減少した (LVGZ 試験)。タadalafil の CL/F の増加とボセンタンの投与との間に関連があることが PAH 患者における母集団薬物動態解析で確認された。ボセンタンを投与中の患者ではタadalafil の CL/F が 1.59 L/h から 2.79 L/h に増加し、AUC は 35% 減少した (LVGY 試験 Pop-PK/PD 報告書)。これらの結果から、CYP3A4 の誘導作用が強い薬剤 (リファンピシン等) との併用では、タadalafil の曝露量がより減少することが示唆された (LVGZ 試験)。なお、タadalafil とボセンタンの併用投与の検討において、ボセンタン及びその代謝物に曝露量の変化は認められなかった (LVGZ 試験)。

ジゴキシンとの薬物動態学的薬物相互作用

In vitro の検討においてタadalafilが P-糖蛋白質を阻害する可能性が示唆された。このことを考慮して、P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンを投与中の外国人健康成人にタadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与して薬物動態学的薬物相互作用を検討した。その結果、タadalafil はジゴキシンの AUC 、 C_{max} 、最低血漿中濃度 (C_{min}) に影響を及ぼさないことが示された (LVHL 試験)。

経口避妊薬との薬物動態学的薬物相互作用¹

外国人健康成人女性に経口避妊薬 [Microgynon® (国内未承認) : エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg 含有] とタadalafil (40 mg) を 1 日 1 回 21 日間併用で反復経口投与して薬物動態学的薬物相互作用を検討した。両剤を併用投与初日並びに 21 日目におけるエチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max} は、単独投与時の値と比べてそれぞれ 54% 及び 90% 並びに 26% 及び 70% 増加した。このとき、レボノルゲストレルの AUC 及び C_{max} にタadalafil の併用投与時と単独投与時の間で統計学的に有意な差は認められなかった (LVHM 試験)。

¹ 国内では、PAH 患者へのエチニルエストラジオール製剤の投与は禁忌である。

PAH 患者におけるタadalafilの薬物動態

タadalafil (20 mg) を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態は、PAH 患者と ED 患者で類似していた。PAH 患者及び ED 患者におけるタadalafilの薬物動態は 1-コンパートメントモデルで表された。また、両患者群で薬物動態の観点から用法又は用量の調節を必要とするような患者特有の背景因子は認められなかった。これらのことから、ED 患者でみられたタadalafilの薬物動態プロファイルを PAH 患者にも外挿できると考えられた (2.7.2.3.1.2 項)。

ボセンタンを投与していない PAH 患者において、タadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量 (AUC) の推定値は、外国人健康成人の値と比べて 26%高値を示したが、概してタadalafilの曝露量は、PAH 患者と健康成人で同程度であった。このことから、健康成人で認められたタadalafilの薬物動態プロファイルを PAH 患者にも外挿できると考えられた (2.7.2.3.1.2 項)。

内因性要因

ED 治療薬シアリス®錠 (タadalafil) の臨床用量は、PAH 治療の申請用量と比べて低いが、その添付文書中に記載している特殊集団 (高齢者、腎障害患者、肝障害患者) における薬物動態成績は、PAH の適応症申請に用いることができると考えられた。シアリス®錠 (タadalafil) の添付文書中に記載していない成績を以下に要約した。

性別

タadalafilの薬物動態は男性と女性で類似していることが示された (2.7.2.3.2.1 項)。

民族

様々な民族の健康成人及び患者から得られた薬物動態試験成績から、異なる民族間でタadalafilの薬物動態に大差ないことが示された (2.7.2.3.2.2 項)。

PAH 患者における曝露量 - 有効性の検討

PAH 患者におけるタadalafilの曝露量 (AUC) と 6 分間歩行距離を検討した。PAH 患者集団¹における 6 分間歩行距離のベースラインは 321m と推定された。タadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回 16 週間反復経口投与したときの 6 分間歩行距離の改善は、タadalafil単独投与患者で 39.6m (36.3–45.3m)²と推定され、タadalafil+ボセンタン併用患者では 35.9m (32.2–41.0m)¹と推定された (2.7.2.2.2.5 項)。

¹ WHO 機能分類クラス III 又は IV に属し、特発性 PAH の既往歴を有するカルシウム拮抗剤を併用していない PAH 患者集団

² 中央値 (10–90 パーセンタイル)

2.7.2.1.1 ED の適応症申請のために実施した試験の要約

2.7.2.1.1.1 ED の適応症申請のために実施したヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体由来試料を用いて、タadalafilの血漿蛋白結合率、血球への移行、代謝経路及び CYP 酵素阻害の可能性を *in vitro* で検討した（表 2.7.2.5-1 及び表 2.7.2.5-2）。これら *in vitro* 試験結果の要約は次項で臨床薬理試験成績と関連づけて記載した。

2.7.2.1.1.2 ED の適応症申請のために実施した臨床薬理試験

タadalafilの薬物動態及び薬力学は、単回及び反復経口投与による臨床薬理試験並びに ED 患者を対象とした 4 つの臨床試験の母集団薬物動態解析で検討した。なお、臨床的安全性の概要（2.7.4 項）では、PAH の適応症申請のために実施した試験に加えて ED 適応症で実施した試験の安全性情報も記載した。これら薬物動態試験結果の要約は、表 2.7.2.5-3 に示した。

2.7.2.1.1.2.1 健康成人における薬物動態、薬力学

タadalafilの *in vitro* における血漿蛋白結合率は 94%であり、濃度に依存しなかつた。また、タadalafilは主にアルブミン及び α_1 酸性糖蛋白と結合した（ADME 報告書 25 及び 26 : ED 申請時既提出資料）。腎障害患者においてタadalafilの蛋白結合率は変化しなかつた [H6D-EW-LVAJ (LVAJ) 試験 : ED 申請時既提出資料]。

タadalafilは主に CYP3A4 によって酸化代謝され、カテコール体が生成する（ADME 報告書 34 : ED 申請時既提出資料）。カテコール体は、さらにメチルカテコール体及びそのグルクロン酸抱合体に代謝される。メチルカテコールグルクロン酸抱合体は、ヒト血漿中及び尿中の主要な代謝物であった [H6D-LC-LVAA (LVAA) 試験 : ED 申請時既提出資料]。薬物動態試験結果から、血漿中のメチルカテコール体濃度は総メチルカテコール体¹濃度の 10%未満であることが示された [LVAJ 試験、LVAU 試験及び H6D-EW-LVDK (LVDK) 試験 : ED 申請時既提出資料]。定常状態における総メチルカテコール体の曝露量 (AUC) は、タadalafilより約 30%高かった [LVDK 試験及び H6D-EW-LVCT (LVCT) 試験 : ED 申請時既提出資料]。メチルカテコールグルクロン酸抱合体のホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害能は、タadalafilの 1/13,000 以下であった（勃起不全治療薬シアリス申請資料概要 2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 : ED 申請時既提出資料）。

外国人健康成人男性に ¹⁴C-タadalafilを 100 mg (100 µCi) の用量で単回経口投与したとき、投与放射能の約 61%が糞中に、約 36%が尿中に排泄された (LVAA 試験 : ED 申請時既提出資料)。タadalafilの尿中排泄率は低く、その腎クリアランスはわずかであった [H6D-MC-LVBS (LVBS) 試験及び LVAA 試験 : ED 申請時既提出資料]。しかし、グルクロン酸抱合体の主要な排泄経路は尿中であった [LVAA 試験、LVAJ 試験及び H6D-EW-LVDT (LVDT) 試験 : ED 申請時既提出資料]。胆汁を介した糞中排泄

¹ メチルカテコール体とメチルカテコールグルクロン酸抱合体の合計

は、タadalafil及びその代謝物の重要な排泄経路であると考えられた (LVAA 試験 : ED 申請時既提出資料)。

外国人健康成人を対象に実施した 13 の臨床薬理試験を併合し、タadalafilの薬物動態パラメータを要約した (表 2.7.2.1-1)。タadalafilの CL/F は 2.48 L/h であり、肝クリアランスは小さいことが示唆された。また、タadalafilの $t_{1/2}$ は 17.5 時間であり、総メチルカテコール体の $t_{1/2}$ も同程度の値を示した。このことから、総メチルカテコール体の消失は、タadalafilから総メチルカテコール体の生成速度に依存することが示唆された (LVDK 試験 : ED 申請時既提出資料)。タadalafilを 20 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、タadalafilの血漿中濃度は投与 5 日目までにほぼ定常状態に到達し、曝露量 (AUC) は約 1.6 倍に増加した (LVDK 試験 : ED 申請時既提出資料)。

表 2.7.2.1-1. 外国人健康成人にタadalafilを 20 mg の用量で単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ^a

パラメータ	5 パーセンタイル	幾何平均値 (CV%)	95 パーセンタイル
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	4597	8066 (39.3)	14844
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	239	378 (27.6)	576
t_{\max} (h)	-	2.0 (0.5 - 12.0) ^b	-
$t_{1/2}$ (h)	11.5	17.5 (32.3)	29.6
CL/F (L/h)	1.35	2.48 (39.3)	4.35
V_z/F (L)	39.5	62.6 (25.4)	92.1

注：13 試験 (H6D-EW-LVAH、H6D-EW-LVAI、H6D-EW-LVAJ、H6D-EW-LVAK、H6D-EW-LVAL、H6D-EW-LVAR、H6D-EW-LVAU、H6D-EW-LVAZ、H6D-EW-LVBX、H6D-EW-LVBW、H6D-EW-LVCA、H6D-EW-LVDL 及び H6D-EW-LVDQ 試験 : ED 申請時既提出資料) を併合した。

^a 健康成人 237 例に 10 mg 又は 20 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを投与量 20 mg で基準化した。

^b 中央値 (範囲 : 最小値 - 最大値)

タadalafilを経口投与したときの吸収は速やかであり、10 mg 又は 20 mg の用量では、投与後 2 時間 (t_{\max}) に C_{\max} に到達した。また、タadalafilの薬物動態は、2.5～20 mg の用量範囲において線形性を示し、反復投与しても薬物動態は変化しなかった (LVBX 試験、LVDK 試験 : ED 申請時既提出資料)。13 の臨床薬理試験の併合解析から推定される AUC 及び C_{\max} の個体内変動は、それぞれ 13.3% 及び 15.8% であった。

2.7.2.1.2.2 内因性要因の影響

タadalafilの CL/F は加齢に伴って 20% 低下した [H6D-MC-LVBU (LVBU) 、 H6D-MC-LVBH (LVBH) 、 H6D-EW-LVBW (LVBW) 試験 : ED 申請時既提出資料]。定常状態における AUC_{τ} は、男性と比べて女性で 13% 高値を示した [H6D-EW-LVAD (LVAD) 試験 : ED 申請時既提出資料]。

タadalafilを単回経口投与したときの薬物動態は、5～20 mg の用量範囲において日本人と白人で類似したが、40 mg の用量では日本人における曝露量 (C_{\max} 及び AUC) が白人と比べてわずかに低値を示した (LVCS 試験 : ED 申請時既提出資料)。また、中国人にタadalafilの 10 及び 20 mg を単回経口投与したときのタadalafilの薬物動態

は、日本人及び白人と類似した [H6D-FW-LVFU (LVFU) 試験 : ED 申請時既提出資料]。さらに、日本人及び白人 ED 患者の母集団薬物動態解析から、タadalafil の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は両民族間で類似しており、民族ごとに用量調節を行う必要はないことが示された。

外国人糖尿病患者にタadalafil 10 mg を単回経口投与したときの曝露量 (AUC) は、同年齢の外国人健康成人における値と比べて 19% 低値を示した [H6D-EW-LVAS (LVAS) 試験 : ED 申請時既提出資料]。

外国人腎障害患者にタadalafil を 5~20 mg の用量で単回経口投与した 2 つの臨床薬理試験¹ (LVAJ 試験及び LVDT 試験 : ED 申請時既提出資料) の結果、軽度及び中等度腎障害患者におけるタadalafil の曝露量 (AUC) は、同年齢の健康成人の値と比べて約 2 倍高値を示した。また、腎障害患者における総メチルカテコール体の曝露量 (AUC) は健康成人の値と比べて約 3 倍高値を示し、 $t_{1/2}$ は約 50 時間に延長した。なお、血液透析によってタadalafil を除去できなかった (LVDT 試験 : ED 申請時既提出資料)。

外国人肝障害患者²にタadalafil を 10 mg の用量で単回経口投与したとき、軽微、軽度及び中等度肝障害患者における曝露量 (AUC) は、同年齢の外国人健康成人における値と同程度であった [H6D-EW-LVAK (LVAK) 試験 : ED 申請時既提出資料]。

2.7.2.1.1.2.3 タadalafil の薬物動態に及ぼす他薬の影響

外国人健康成人に H_2 受容体拮抗剤であるニザチジン (300 mg) をタadalafil (10 mg) と併用投与したとき、タadalafil の薬物動態 (吸収) に臨床的に意味のあるニザチニンの影響はみられなかった [H6D-EW-LVAR (LVAR) 試験 : ED 申請時既提出資料]。また、制酸剤 (水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤) であるマーロックス® (20 mL) とタadalafil (10 mg) を併用投与したとき、タadalafil の吸収速度の低下 (t_{max} の延長を伴う C_{max} の低下) が認められたが、吸収量 (AUC) に影響はみられなかった (LVAR 試験 : ED 申請時既提出資料)。

外国人健康成人男性に CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシン (600 mg) を反復経口投与中にタadalafil の 10 mg を単回経口投与したとき、タadalafil の CL/F は単独投与時の値と比べて増加した。その結果、タadalafil の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、単独投与時の値と比べてリファンピシンの併用投与時でそれぞれ 88% 及び 46% 減少した [H6D-EW-LVAZ (LVAZ) 試験 : ED 申請時既提出資料]。また、外国人健康成人男性に CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール (400 mg) を反復経口投与中にタadalafil の 20 mg を単回経口投与したとき、タadalafil の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は単剤投与時の値と比べてケトコナゾールの併用投与時でそれぞれ 312% 及び 22% 上昇した [H6D-EW-LVEV (LVEV) 試験 : ED 申請時既提出資料]。また、同様にケトコナゾール

¹ 軽度腎障害患者及び中等度腎障害患者（それぞれ、クレアチニクリアランスが 51~80 mL/min 及び 31~50 mL/min）を対象とした試験 (LVAJ 試験) 並びに血液透析を受けている末期腎不全患者を対象とした試験 (LVDT 試験)

² 被験者の肝障害の程度は、軽微（脂肪肝が認められる）、軽度（Child-Pugh Class A）、中等度（Child-Pugh Class B）及び重度（Child-Pugh Class C）に分類した。

(200 mg) とタadalafil (10 mg) を併用投与したとき、タadalafil の AUC は 107%、 C_{max} は 15% 上昇した (LVAZ 試験 : ED 申請時既提出資料)。これらの結果から、CYP3A4 はタadalafil のクリアランスに関わる主要な代謝酵素であることが確認された。

外国人健康成人男性に CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の阻害剤であるリトナビル (200 mg、1 日 2 回投与) を反復経口投与中にタadalafil の 20 mg を単回経口投与したとき、タadalafil の AUC は単独投与時の値と比べて 124% 増加したが、 C_{max} に変化は認められなかった (LVEV 試験 : ED 申請時既提出資料)。さらに、リトナビル (500 mg 又は 600 mg、1 日 2 回投与) を反復経口投与中にタadalafil (20 mg) を併用投与すると、タadalafil の AUC は 32% 増加し、 C_{max} は 30% 低下した [H6D-EW-LVFV (LVFV) 試験 : ED 申請時既提出資料]。これらの結果は、リトナビルが CYP3A4 活性を阻害するだけでなく、リトナビルが用量及び時間依存的に CYP3A4 誘導することを示唆した。

2.7.2.1.1.2.4 他の薬剤の薬物動態に及ぼすタadalafil の影響

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、タadalafil がチトクロム P450 を阻害することによって臨床的に重要な薬物相互作用の原因となる可能性は低いことが示された (ADME 報告書 4 及び 89 : ED 申請時既提出資料)。CYP3A4 の基質となる薬剤 (ミダゾラム及びロバスタチン) の薬物動態に及ぼすタadalafil の影響を検討した臨床薬理試験 [H6D-EW-LVAF (LVAF) 試験及び H6D-EW-LVDM (LVDM) : ED 申請時既提出資料] の結果、タadalafil は CYP3A4 によって代謝される薬剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC) に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

タadalafil は、テオフィリン [H6D-EW-LVAP (LVAP) 試験 : ED 申請時既提出資料]、ワルファリン [H6D-EW-LVAQ (LVAQ) 試験及び H6D-EW-LVEX (LVEX) 試験 : ED 申請時既提出資料]、メトプロロール [H6D-EW-LVAW (LVAW) 試験 : ED 申請時既提出資料] 及びアルコール [H6D-EW-LVAE (LVAE) 試験及び H6D-EW-LVET (LVET) 試験 : ED 申請時既提出資料] の薬物動態又は薬力学に影響を及ぼさなかった。このことは、*in vitro* 試験の結果から、タadalafil が CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を介した薬剤の代謝を阻害する可能性は低いと考えられることと一致した。

2.7.2.1.1.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.7.2.1.1.2.5.1 タadalafil とアルコールとの薬力学的相互作用

外国人健康成人男性を対象とした 2 つの臨床薬理試験 [H6D-EW-LVAE (LVAE) 試験及び H6D-EW-LVET (LVET) 試験 : ED 申請時既提出資料] の結果から、タadalafil とアルコールの 20 mg と 0.6 g/kg 及び 10 mg と 0.7 g/kg の併用で薬力学的薬物相互作用は起こらないと考えられた。しかし、多量のエタノールを摂取した場合のタadalafil (20 mg) の投与は、十分注意しなくてはならない。

2.7.2.1.1.2.5.2 タadalafilと硝酸剤との薬力学的相互作用試験

外国人慢性安定狭心症患者に硝酸剤〔ニトログリセリン (0.4 mg) あるいは一硝酸イソソルビド (30 mg 又は 60 mg) 〕とタadalafil (5 mg) を併用投与した結果、併用時に硝酸剤の降圧作用が増強される可能性が示唆された [H6D-LC-LVBY (LVBY) 試験 : ED 申請時既提出資料]。また、外国人健康成人男性及び糖尿病患者にタadalafil (20 mg) を反復経口投与した後、硝酸剤〔ニトログリセリン (0.4 mg) 〕を単回経口投与すると降圧作用が増強した。しかし、この降圧作用の増強は、タadalafilを最終投与後 48 時間にはみられなくなった [H6D-EW-LVDN 試験 : ED 申請時既提出資料]。以上から、タadalafilの 40 mg を投与中の PAH 患者において、医療上、硝酸剤の投与が必要と考えられる場合は、タadalafilの最終投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけて投与するべきであると考えられた。また、タadalafilを投与中の PAH 患者にやむを得ず硝酸剤を投与する場合、医師の監視下で適切な血行動態モニタリングを行うべきである。

2.7.2.1.1.2.5.3 タadalafilと alpha 遮断剤との薬力学的相互作用試験

α 遮断剤とタadalafilとの血行動態に関する薬物相互作用の検討は 6 試験実施しており、米国及び欧州の申請ではこれらすべての試験成績を提出している¹。

外国人健康成人男性に α 遮断剤であるドキサゾシン (8 mg) を反復経口投与中にタadalafil (20 mg) を単回経口投与した結果、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強が認められた。この血圧降下作用の増強は、タadalafilを投与後 12 時間でも認められ、投与後 24 時間には消失した。臨床的に問題となる立位血圧の下降が認められた被験者数は、ドキサゾシンとプラセボの併用群と比べてタadalafilとの併用群で多かった [H6D-EW-LVFG (LVFG) 試験 : ED 申請時既提出資料]。さらに、外国人健康成人男性に α 遮断剤であるドキサゾシン (4 mg 又は 8 mg) を反復経口投与中にタadalafil (20 mg) を単回経口投与し、携帯型自動血圧測定計を用いて自由行動下血圧を測定した。その結果、ドキサゾシン及びタadalafilの投与のタイミングと関係なく血圧降下作用に増強がみられ、前述の試験と比べて多数の被験者で臨床的に問題となる血圧の下降が認められた [H6D-EW-LVFT (LVFT) 試験 : ED 申請時既提出資料]。これら両試験において、血圧変化に関連する有害事象がみられたため、更に検討を行った。外国人健康成人男性にタadalafil (5 mg) をドキサゾシンとともに 1 日 1 回反復経口投与した。なお、ドキサゾシンは 4 mg まで漸増投与を行った。その結果、ドキサゾシンの血圧降下作用に増強がみられた [H6D-EW-LVGT (LVGT) 試験]。この試験では、血圧変化に関連する有害事象（失神を含む）がみられた。外国人健康成人に α 遮断剤である alfuzosin (国内未承認、10 mg) を反復経口投与中にタadalafil (20 mg) を単回経口投与したとき、臨床的に問題となる血圧の変化は認められなかった (██████████)

¹ 日本における ED 適応症の申請において、イーライリリー・アンド・カンパニーで実施した 2 つの試験成績 [H6D-EW-LVGT (LVGT) 試験及び H6D-EW-LVGN (LVGN) 試験] 並びに参考文献 (██████████) は提出していない。これらの試験成績は、米国及び欧州において、タadalafil 1 日 1 回投与の ED 適応症申請時に提出した。

[REDACTED]。外国人健康成人男性に α 遮断剤であるタムスロシン (0.4 mg) を反復経口投与中にタadalafil の 10 mg 又は 20 mg を単回経口投与した結果、臨床的に問題となる血圧の変化は認められなかった [H6D-EW-LVAY (LVAY) 試験 : ED 申請時既提出資料]。また、同様にタムスロシン (0.4 mg) とタadalafil (5 mg) を反復経口投与した結果、臨床的に問題となる血圧の変化は認められなかった [H6D-EW-LVGN (LVGN) 試験]。他の α 遮断剤とタadalafilを併用投与したときの薬力学的薬物相互作用については検討していない。

2.7.2.1.1.2.5.4 タadalafilと降圧薬との薬力学的薬物相互作用

高血圧患者を対象に、降圧剤とタadalafilの薬力学的薬物相互作用を検討した結果、血圧に対するタadalafil併用の明らかな影響はみられなかった（表 2.7.2.5-5）。外国人健康成人にタadalafilを 20 mg の用量で投与したとき、臥位収縮期及び拡張期血圧並びに立位収縮期及び拡張期血圧にプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められず¹、収縮期血圧の最大下降量は投与 1 日目と 10 日目で同程度であった（LVDK 試験 : ED 申請時既提出資料）。また、心拍数にも臨床的に意味のある影響は認められなかった。

外国人健康成人を対象に、タadalafilとカルシウム拮抗剤であるアムロジピン (5 mg) の血行動態に関する薬力学的薬物相互作用を検討した [H6D-EW-LVAV (LVAV) 試験及び H6D-EW-LVDP (LVDP) 試験 : ED 申請時既提出資料]。また、外国人高血圧患者を対象に、タadalafilと β 遮断剤であるメトプロロール (25～200 mg) [LVAW 試験 : ED 申請時既提出資料]、チアジド系利尿剤である bendrofluazide (国内未承認、2.5 mg) [H6D-EW-LVAX (LVAX) 試験 : ED 申請時既提出資料] 又はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤であるエナラプリル (10～20 mg) [H6D-EW-LVBC (LVBC) 試験 : ED 申請時既提出資料]との薬力学的薬物相互作用試験も実施した。これら試験のいずれにおいても、タadalafilと降圧剤との併用で臨床的に問題となる薬力学的薬物相互作用は認められなかった。

さらに、複数の降圧剤を投与している外国人高血圧患者を対象に 2 つの試験を実施した [H6D-EW-LVDS (LVDS) 試験及び H6D-EW-LVDV (LVDV) 試験 : ED 申請時既提出資料]。降圧剤とタadalafilを併用したとき、自由行動下血圧の下降が認められた。血圧下降量は、ベースライン血圧が高い患者で大きく、血圧コントロールが悪い患者で血圧下降量は大きくなるものと考えられた。

この他、外国人健康成人を対象に、テオフィリン（非選択的 PDE 阻害剤）とタadalafil (10 mg) の薬力学的薬物相互作用を検討した結果、臨床的に問題とならないが、わずかな心拍数の増加が認められた。しかし、このとき血圧の変化は認められなかった (LVAP 試験 : ED 申請時既提出資料)。

¹ タadalafil投与群とプラセボ投与群における臥位収縮期及び拡張期血圧の最大下降量の差は、それぞれ 1.6/0.8 mm Hg であり、立位収縮期及び拡張期血圧の最大下降量の差は、それぞれ 0.2/4.6 mm Hg であった。

2.7.2.1.1.2.5.5 タダラフィルと抗血液凝固剤との薬力学的相互作用

以下に要約した 2 つの臨床薬理試験の結果、アスピリン及びワルファリンとタダラフィルの併用は血液凝固に関連した臨床的に重大な有害事象の原因とならないと考えられた。

2.7.2.1.1.2.5.5.1 アスピリンとの薬力学的相互作用

血小板の活性化は、サイクリックヌクレオチド濃度、カルシウム流入及び蛋白のリン酸化を含むいくつかの要因によって調節されるため、cGMP 濃度を増加させるタダラフィルのような薬剤は、血小板凝集能の阻害を増強する可能性が考えられる。血栓・塞栓形成の抑制をしてアスピリンが投与されるため、タダラフィルとアスピリンを投与したときの血小板凝集に関する薬力学的薬物相互作用を検討した [H6D-EW-LVBV (LVBV) 試験及び H6D-EW-LVEY (LVEY 試験) : ED 申請時既提出資料]。

外国人健康成人男性にアスピリン (300 mg) を 1 日 1 回反復経口投与したとき、出血時間はアスピリン投与前値と比べて延長した。アスピリンとプラセボあるいはタダラフィル (10 mg 又は 20 mg) を併用投与したとき、プラセボ投与群とタダラフィル投与群で臨床的に問題となる出血時間の変化はみられなかった。タダラフィルはアスピリン誘発性の出血時間延長に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.1.1.2.5.5.2 ワルファリンとの薬力学的相互作用

ワルファリンは、血栓塞栓症の治療及び予防を目的として投与される。ワルファリンの抗凝血作用は、他剤との併用を含む多数の要因の影響を受けるが、血小板を介した抗凝血作用を著しく増強すると異常出血を起こす危険性がある。逆に、抗凝血作用が抑制されると、ワルファリンの処方の対象となった基礎疾患が増悪する可能性が考えられる。このことをふまえ、タダラフィルとワルファリンを投与したときのプロトロンビン時間に関する薬力学的薬物相互作用を検討した。

外国人健康成人男性に、ワルファリン (25 mg) とプラセボ又はタダラフィル (10 mg 又は 20 mg) を併用投与したとき、プラセボ投与群とタダラフィル投与群で臨床的に問題となるプロトロンビン時間の変化はみられなかった [H6D-EW-LVAQ (LVAQ) 試験及び H6D-EW-LVEX (LVEX) 試験 : ED 申請時既提出資料]。

2.7.2.1.1.2.6 QTc 間隔への影響

外国人健康成人男性を対象にタダラフィルの QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、Thorough QT 試験を実施した [H6D-EW-LVFB (LVFB) 試験 : ED 申請時既提出資料]。タダラフィルの臨床薬理試験で認められた最高曝露量 (CYP3A4 阻害剤との併用又は腎障害患者への投与) に到達させるため、タダラフィルを 100 mg の用量で単回投与した。タダラフィル投与とプラセボ投与で時間を一致させた QTc 間隔について、両群の差の最大値の片側 95%CI の上限は 5.0 ms であり¹、タダラフィルは QTc 間隔に臨床上重大な影響を及ぼさないと判断された。

¹ ICH E14 ガイダンス 2.2.4 では、QTc 間隔に重大な影響を及ぼさない薬剤の判定基準として、時間を一致させた QTc 間隔についてプラセボ群と薬剤群の差の最大値の片側 95%CI の上限を 10 ms としている。

2.7.2.1.2.7 特別な試験

2.7.2.1.2.7.1 視覚機能、色覚への影響

外国人健康成人男性にタadalafilを 10、20 及び 40 mg の用量で単回投与したとき、視覚機能又は色覚に影響はみられなかった [H6D-EW-LVAN (LVAN) 試験、H6D-EW-LVCN (LVCN) 試験及び H6D-EW-LVFF (LVFF) 試験 : ED 申請時既提出資料]。

2.7.2.1.2.7.2 腎血流への影響

外国人健康成人男性にプラセボ又はタadalafilを 20 mg 及び 80 mg の用量で単回投与して腎血流量への影響を検討した [H6D-EW-LVFA (LVFA) 試験 : ED 申請時既提出資料]。腎動態シンチグラフィーで有効腎血漿流量を評価した結果、タadalafilの影響はみられなかった。また、陽電子放射断層撮影法 (FDG-PET) 及び磁気共鳴画像法 (MRI) で腰臀部静脈うつ血を評価した結果、タadalafilの影響はみられなかった。なお、炎症バイオマーカーに対する影響はタadalafil投与とプラセボ投与で同様であった。

2.7.2.1.2.7.3 心筋血流への影響

タadalafilが心筋血流に及ぼす影響を検討するため、冠動脈疾患有する又はその既往歴の有る外国人男性を対象に 3 つの試験を実施した [LVBY 試験、H6D-EW-LVCP (LVCP) 試験、及び H6D-LC-LVBZ (LVBZ) 試験 : ED 申請時既提出資料]。冠動脈疾患有する患者にプラセボ又はタadalafil (10 mg) を投与したとき、プラセボ投与とタadalafil投与で運動負荷による虚血発生までの時間に統計学的に有意な差は認められなかった (LVCP 試験 : ED 申請時既提出資料)。また、プラセボ又はタadalafil (20 mg) を投与したときの心筋血流を PET で評価した試験では、プラセボ投与とタadalafil投与で安静時並びにアデノシン又はドブタミンによる薬理学的ストレス負荷時の心筋血流に統計学的に有意な差は認められなかった (LVBZ 試験 : ED 申請時既提出資料)。

2.7.2.1.2.8 母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析

日本人及び外国人男性 ED 患者を対象に実施した 3 つの第Ⅲ相試験 [H6D-MC-LVCE (LVCE、N=229) 試験、H6D-MC-LVDI (LVDI、N=253) 試験及び H6D-MC-LVDJ (LVDJ、N=188) 試験 : ED 申請時既提出資料]において、母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析により、男性 ED 患者にタadalafilを 12 週間頓用したときの薬物動態を検討した。CL/F 及びみかけの分布容積 (V/F) に対する共変量として、年齢、体重、心血管系疾患、糖尿病、肝機能、腎機能、喫煙、アルコール摂取、民族¹、ED 疾患の程度及び罹患期間等を検討した。これら試験における血漿中タadalafil濃度推移は、一次吸収速度定数 (ka) 、CL/F 及び V/F を変数とした 1-コンパートメントモ

¹ LVDI 試験/LVDJ 試験で検討した。

デルで最もよく表された。3つの試験全てにおいて、投与量調節を必要とするような ED 患者特有の背景因子は認められなかった。

同様に、外国人男性 ED 患者を対象としたタダラフィル 2.5 mg 及び 5 mg を 1 日 1 回 反復経口投与する第Ⅲ相試験において、母集団薬物動態解析を実施した〔H6D-MC-LVFP (LVFP 試験) Pop-PK/PD 解析報告書¹〕。タダラフィルの薬物動態は、1-コンパートメントモデルによって表され、投与量調節を必要とするような ED 患者特有の背景因子は認められなかった。また、タダラフィルの吸収、分布、代謝及び排泄は頓用時と 1 日 1 回投与時で同様であり、同じ用量を同じ投与間隔で投与したときのタダラフィルの曝露量は頓用と 1 日 1 回投与で同様であることが示唆された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

タダラフィルは CYP3A4 により代謝され、その構造中にメチレンジオキシ基を有していることから、CYP3A4 阻害 (mechanism-based inhibition) の可能性についてさらなる検討を実施した。またタダラフィルと P-糖蛋白質との相互作用を *in vitro* 試験系で検討した (表 2.7.2.2-1)。

表 2.7.2.2-1. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ADME 報告書番号	試験標題
2003IV-DI001	タダラフィルによるチトクロム P450 3A4 の mechanism-based inhibition に関する速度論的検討
2006TP-Pgp02	<i>In vitro</i> 試験系を用いたタダラフィルと P-糖蛋白質との相互作用の検討

2.7.2.2.1.1 ヒトチトクロム P450 (CYP3A4) との相互作用 (*in vitro*)

ADME 報告書 2003IV-DI001 (既提出資料²) :

タダラフィルによるチトクロム P450 3A4 の mechanism-based inhibition に関する速度論的検討

ヒト肝ミクログルーヴを用いた *in vitro* 試験において、程度は強くないものの、タダラフィルは時間及び濃度依存的に CYP3A 活性を阻害 (mechanism-based inhibition) することが示された (ADME 報告書 5 : ED 申請時既提出資料)。このことをふまえ、ヒト CYP3A4 発現系ミクログルーヴを用いて、タダラフィルと既知の CYP 酵素阻害剤 (mechanism-based inhibitor) について CYP3A4 阻害の速度論的検討を *in vitro* 試験系で行った。既知の CYP 酵素阻害剤として、ジルチアゼム及びエリスロマイシンを用いた。*In vitro* における CYP3A4 阻害能 (mechanism-based inhibition) は、ジルチアゼム>エリスロマイシン>タダラフィルの順に強かった。

¹ 米国及び欧州において、タダラフィル 1 日 1 回投与の ED 適応症申請に用いた。

² 本試験は欧米で未提出の試験成績であるが、国内では ED 適応症申請の際に提出した。

2.7.2.2.1.2 P-糖蛋白質との相互作用 (*in vitro*)**ADME 報告書 2006TP-Pgp02:*****In vitro* 試験系を用いた LY450190 と P-糖蛋白質との相互作用の検討**

ヒト P-糖蛋白質 (P-gp; MDR1) 過剰発現系 Madin-Darby canine kidney cells (MDCK-MDR1) を用いてタadalafil の膜透過性に及ぼす P-gp の影響を *in vitro* で検討した。この MDCK-MDR1 を用いた検討において、 $[^{14}\text{C}]$ タadalafil (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の透過係数 (Permeability) から算出した流出比 (Ratio¹) は、P-gp 阻害剤 (LSN335984; 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の存在下で 1.09 (batch 1 の値) であり、非存在下の値 (4.58; batch 1 の値) と比べて低値を示した² (表 2.7.2.2-2)。この結果から、タadalafil は P-gp 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タadalafil 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プラスチンの値 (5.56; batch 1 の値) と比べて約 10 倍高値を示し、タadalafil の膜透過はビンプラスチンに比較して受動拡散の寄与が大きいことが示された。膜透過係数は P-gp による汲み出しと逆相関することが示されている (Eytan 1997、Lentz 2000、Manthena 2005)。そのため、タadalafil の膜透過における受動拡散の寄与は大きく、生体内での膜透過に P-gp による汲み出し効果はほとんど現れないと考えられ、*in vivo* では P-gp の阻害剤との併用において、その薬物動態は大きく影響を受けないものと考えられた。

表 2.7.2.2-2. MDCK-MDR1 発現系細胞におけるタadalafil 及びビンプラスチンの
双向輸送

Batch	基質 (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	Permeability (平均値 \pm SD ($\times 10^{-6}$, cm/s))				Ratio	
		B to A	A to B	B to A 阻害剤存在下	A to B 阻害剤存在下	Ratio 阻害剤非存在下	Ratio 阻害剤存在下
1	タadalafil	80.1 \pm 3.92	17.5 \pm 0.48	57.4 \pm 3.22	52.7 \pm 0.88	4.58	1.09
1	ビンプラスチン	47.6 \pm 2.86	0.99 \pm 0.08	15.3 \pm 0.54	5.56 \pm 0.36	48.5	2.75
2	タadalafil	79.8 \pm 3.68	17.2 \pm 0.83	57.6 \pm 3.62	49.3 \pm 0.60	4.64	1.17
2	ビンプラスチン	65.5 \pm 6.62	1.94 \pm 0.11	23.9 \pm 1.07	5.51 \pm 0.19	33.8	4.34

平均値 \pm 標準偏差 (n=3)

MDCK-MDR1 発現系細胞を用いて、タadalafil (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 及び $[^3\text{H}]$ ビンプラスチン (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の双向輸送を P-gp 阻害剤 (LSN335984; 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 存在下又は非存在下で検討した。双向輸送の流出比 (Ratio) は、以下の式で算出した。透過係数 : Permeability ; B : Basolateral (側底膜) ; A : Apical (頂側膜)

Ratio = Permeability B to A / A to B

出典 : ADME 報告書 2006TP-Pgp02 表 1

¹ Ratio = Permeability B (Basolateral : 側底膜) to A (Apical : 頂側膜) / A to B

² 本文中にデータは示していないが LSN335984 でみられたと同様に、他の P-gp 阻害剤 (ベラパミル又はキニジン; ともに 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の存在下でも $[^{14}\text{C}]$ タadalafil (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の流出比は、非存在下の値 (6.00) と比べて低値 (ベラパミル及びキニジン存在下でともに 1.36) を示した (CTD5.3.2.3.1)。

また、MDR1 安定発現系ヒト胎児腎細胞の反転小胞膜を用いてタadalafil の P-gp 阻害能を検討した結果、タadalafil (0.5~100 μmol/L) によって P-gp の基質である [³H]ビンプラスチン (0.1 μmol/L) の膜透過が阻害され、3 回の検討から算出された IC₅₀ 値 (95%信頼区間) は 11.5 μmol/L (10.1、12.9 μmol/L) であった (表 2.7.2.2-3)。このことから、in vivo でタadalafil によって P-gp を介した能動輸送の阻害が起こる可能性が示唆された。しかし、外国人健康成人に P-gp の基質であるジゴキシン (0.25 mg) とタadalafil (40 mg) を併用で反復経口投与したとき、ジゴキシンの定常状態における薬物動態及びその腎クリアランスにジゴキシン単独投与時とタadalafil併用投与時で統計学的に有意な差は認められず [LVHL 試験 (2.7.2.2.4 項)]、タadalafil は in vivo で P-gp を介した薬物相互作用の原因とならないことが示された。

表 2.7.2.2-3. タadalafil の MDR1 安定発現系ヒト胎児腎細胞の反転小胞膜における
P-gp 阻害能

Lot	IC ₅₀ (μmol/L)
1	11.3 ± 2.52
2	12.1 ± 1.72
3	11.0 ± 1.11
平均	11.5 ± 0.33
95% 信頼区間 上限値	12.9
95% 信頼区間 下限値	10.1

平均値 ± 標準誤差 (各 Lot n=3)

タadalafil (0.5~100 μmol/L) 、 [³H]ビンプラスチン (0.1 μmol/L) を用いて検討した。

出典 : ADME 報告書 2006TP-Pgp02 表 3

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

PAH 治療の適応症申請を目的として、タadalafil の薬物動態及び薬力学を検討するため、タadalafil の反復経口投与による 3 つの臨床薬理試験を実施した。また、PAH 患者におけるタadalafil の薬物動態を検討するため、第Ⅲ相試験で母集団薬物動態解析を実施した（表 2.7.2.2-4）。この他、ボセンタン、経口避妊薬及びジゴキシンとタadalafil との薬物動態学的薬物相互作用を検討した（表 2.7.2.2-4）。これら試験の総括報告書は、5.3 項に記載した。

表 2.7.2.2-4. タadalafil の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験

試験内容	試験番号
健康成人におけるタadalafil の薬物動態、薬力学及び忍容性の検討	
外国人に単回及び反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性 (40 mg)	LVGZ
日本人に反復投与したときの薬物動態及び安全性 (40 mg)	LVHC
タadalafil の薬物動態に対する内因性要因の影響	
外国人女性に単回及び反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性 (40 mg)	LVHM
タadalafil の薬物動態に対する他の薬剤の影響	
タadalafil の薬物動態に対するボセンタンの影響	LVGZ
タadalafil の薬物動態に対する経口避妊薬の影響	LVHM
他の薬剤の薬物動態に対するタadalafil の影響	
ボセンタンの薬物動態に対するタadalafil (40 mg) の影響	LVGZ
ジゴキシンの薬物動態に対するタadalafil (40 mg) の影響	LVHL
母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析	
PAH 患者における第Ⅲ相試験 (2.5、10、20 及び 40 mg)	LVGY

PAH = 肺動脈性肺高血圧症； PD = 薬力学； PK = 薬物動態

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態及び薬力学

PAH 治療の適応症申請を目的として、外国人及び日本人健康成人を対象にタadalafil の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討した。

LVGZ 試験：外国人健康成人男性を対象としたタadalafil とボセンタンとの薬物動態学的相互作用試験

外国人健康成人男性 15 例 (19~52 歳) を対象にタadalafil 又はボセンタンを単独又は併用投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。本試験は、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。被験者には、①タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、②ボセンタンを 125 mg の用量で 1 日 2 回 10 日間反復経口投与、③タadalafil 及びボセンタンを併用で 10 日間反復経口投与した。それぞれの投与の間には、少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。薬剤の投与は、食後 30 分以降に行い、ボセンタンについては投与間隔を約 12 時間とした。本項では、タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの結果を要約した。なお、タadalafil とボセンタンとの薬物動態学的薬物相互作用の検討結果は、2.7.2.2.2.3 項及び 2.7.2.2.2.4 項に示した。

結果及び結論：タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの投与初日、5 及び 10 日目における血漿中タadalafil 濃度及び総メチルカテコール体（総 IC710）濃度推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に示す。投与期間を通じて、タadalafil

ルの血漿中濃度は投与後約4時間に C_{max} に達し、その後一相性の消失推移を示した。一方、血漿中総メチルカテコール体濃度は、投与初日の投与後24時間まで持続して上昇した。投与5日目及び10日目における血漿中総メチルカテコール体濃度は、投与後24時間（投与間隔）にわたって明らかな低下がみられず、ほぼ一定の値を示した。しかし、最終投与後24時間以降は、一相性の消失推移を示した。

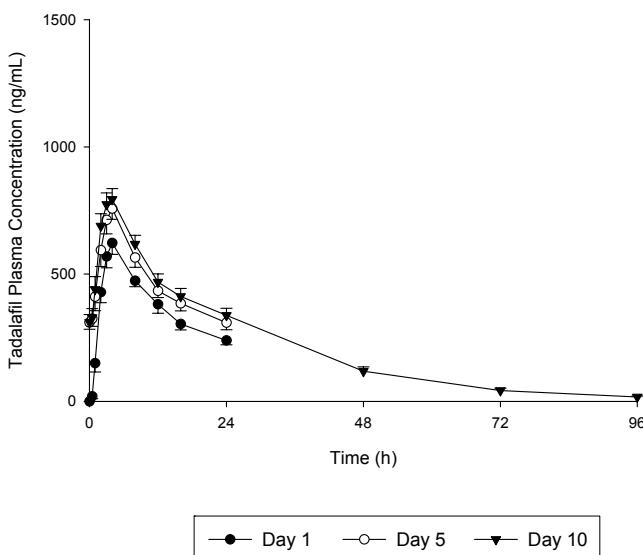


図 2.7.2.2-1. 外国人健康成人男性にタadalafilを40 mgの用量で1日1回10日間反復経口投与したときの投与初日、5日目及び10日目における血漿中タadalafil濃度推移（算術平均値±標準誤差）

出典：LVGZ 試験総括報告書 図 LVGZ.7.1

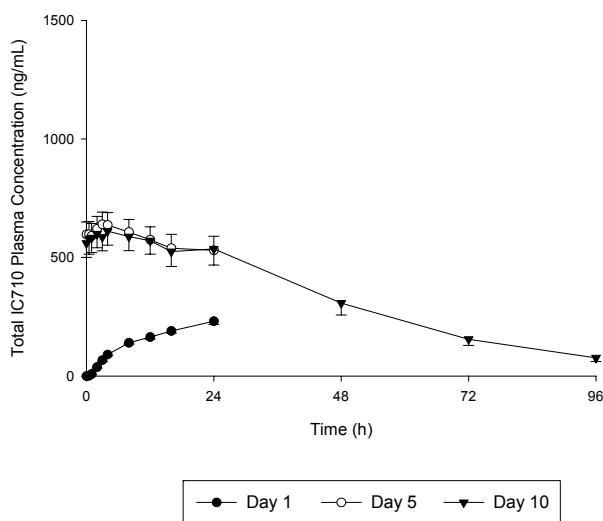


図 2.7.2.2-2. 外国人健康成人男性にタadalafilを40 mgの用量で1日1回10日間反復経口投与したときの投与初日、5日目及び10日目における血漿中総メチルカテコール体（総 IC710）濃度推移（算術平均値±標準誤差）

出典：LVGZ 試験総括報告書 図 LVGZ.7.2

タadalafilの曝露量 (AUC_{τ} 及び C_{max}) は、投与 5 日目と 10 日目で同程度であり（表 2.7.2.2-5）、血漿中濃度は反復投与 5 日目までに定常状態に達することが示唆された。また、定常状態における CL/F は、投与 5 日目と 10 日目で同程度の値であることから、タadalafilの薬物動態は反復投与により変化しないことが示された。これらのこととは、これまでに実施したタadalafilの 10 mg 及び 20 mg を反復経口投与した検討結果と一致した。反復経口投与時のタadalafilの AUC_{τ} 及び C_{max} は、単回投与時の値と比べて約 1.3 倍に増加し、総メチルカテコール体は 3~4 倍に増加した（表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6）。

表 2.7.2.2-5. 外国人健康成人男子にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間
反復経口投与したときのタadalafilの薬物動態パラメータ

	初日	5 日目	10 日目
N	14	13	13
AUC_{τ} (ng·h/mL)	8560 (22.8)	10900 (24.6)	11800 (23.9)
C_{max} (ng/mL)	614 (23.0)	763 (20.7)	807 (19.8)
t_{max} (h) ^a	4.00 (3.00-4.07)	4.00 (2.00-4.00)	4.00 (2.00-4.07)
CL_{ss}/F (L/h)	-	3.68 (24.6)	3.39 (23.9)
$t_{1/2}$ (h)	-	-	15.8 (23.3)
$V_{Z,ss}/F$ (L)	-	-	77.1 (20.8)
RA1	-	1.28 (15.5)	1.36 (20.1)
RA3	-	1.30 (14.5)	1.41 (19.2)
AUC_{0-t}	-	-	18700 (32.9)
$AUC_{0-\infty}$	-	-	19000 (34.6)

幾何平均値 (CV%)

^a中央値 (範囲 : 最小値 - 最大値)

注 : $AUC_{\tau} = AUC_{0-24}$ (実測値に基づいて算出した)

RA1 = 投与 5 日目又は 10 日目の C_{max} / 投与初日の C_{max}

RA3 = 投与 5 日目又は 10 日目の AUC_{τ} / 投与初日の AUC_{τ}

出典 : LVGZ 試験総括報告書 表 LVGZ.7.1

表 2.7.2.2-6. 外国人健康成人男子にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間
反復経口投与したときの総メチルカテコール体の薬物動態パラメータ

	初日	5 日目	10 日目
N	14	13	13
AUC_{τ} (ng·h/mL)	3540 (17.3)	13100 (30.0)	12800 (32.5)
C_{max} (ng/mL)	225 (23.1)	647 (26.5)	616 (30.6)
t_{max} (h) ^a	23.8 (23.8-23.9)	4.00 (2.00-16.0)	4.03 (0.520-24.0)
$t_{1/2}$ (h)	-	-	24.7 (22.0)
RA1	-	2.91 (21.1)	2.77 (27.1)
RA3	-	3.74 (25.2)	3.65 (29.5)
AUC_{0-t}	-	-	28900 (41.8)
$AUC_{0-\infty}$	-	-	31500 (44.8)
代謝比		1.21 (28.5)	1.09 (27.4)

幾何平均値 (CV%)

^a中央値 (範囲 : 最小値 - 最大値)

注 : $AUC_{\tau} = AUC_{0-24}$ (実測値に基づいて算出した)

RA1 = 投与 5 日目又は 10 日目の C_{max} / 投与初日の C_{max}

RA3 = 投与 5 日目又は 10 日目の AUC_{τ} / 投与初日の AUC_{τ}

代謝比 = 総メチルカテコール体の AUC_{τ} / タadalafilの AUC_{τ}

出典 : LVGZ 試験総括報告書 表 LVGZ.7.2

LVHC 試験：日本人健康成人男性及び女性を対象としたタadalafil (40 mg) を反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討試験

日本人健康成人 24 例（男性 13 例及び女性 11 例、20～29 歳）を対象にタadalafil を 40 mg の用量で経口投与したときの安全性及び反復投与時のタadalafil 並びに総メチルカテコール体（総 IC710）の薬物動態を検討した。本試験は、治験責任医師及び被験者盲検、無作為化、プラセボ対照比較試験である。被験者には、タadalafil の 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間、朝に反復経口投与した。薬剤の投与は、食後 30 分以降に行った。

結果及び結論：タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの投与初日、5 及び 10 日目における血漿中タadalafil 濃度及び総メチルカテコール体（総 IC710）濃度推移を図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に示す。投与期間を通じて、タadalafil の血漿中濃度は投与後約 3 時間に C_{max} に達し、その後一相性の消失推移を示した。反復投与したとき、血漿中タadalafil 及び総メチルカテコール体濃度は、いずれも投与 5 日目までに定常状態に達した。反復経口投与時のタadalafil の曝露量（ AUC_{τ} 及び C_{max} ）は、単回投与時の値と比べて約 1.3 倍に増加し、総メチルカテコール体は約 2～3 倍に増加した（表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8）。

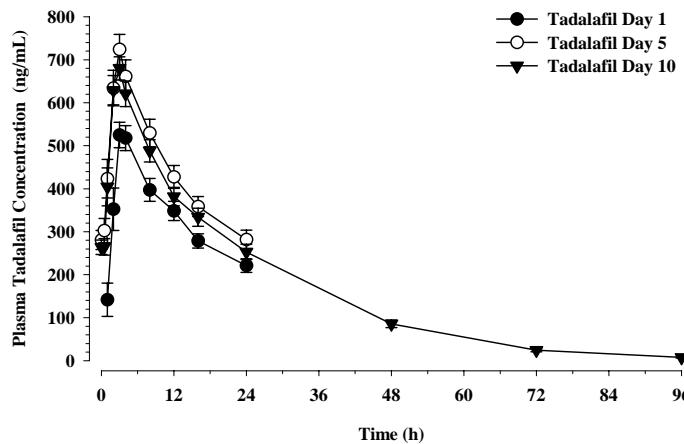


図 2.7.2.2-3. 日本人健康成人男性及び女性にタadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの投与初日、5 日目及び 10 日目における血漿中タadalafil 濃度推移（算術平均値±標準誤差）

出典：LVHC 試験総括報告書 図 LVHC.7.1

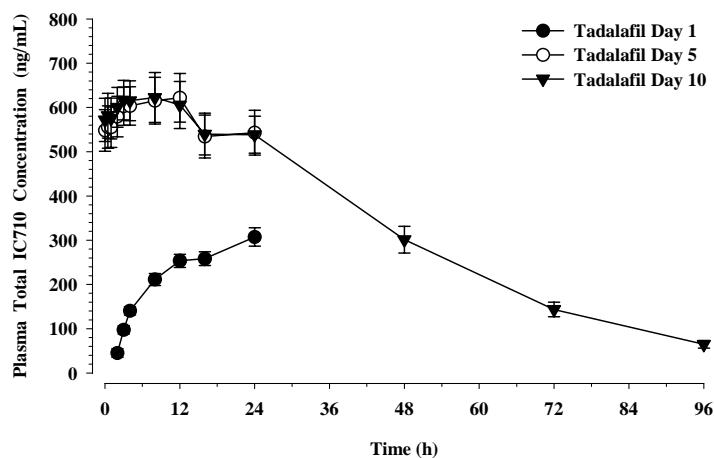


図 2.7.2.2-4. 日本人健康成人男性及び女性にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの投与初日、5 日目及び 10 日目における 血漿中総メチルカテコール体濃度推移（算術平均値±標準誤差）

出典：LVHC 試験総括報告書 図 LVHC.7.2

表 2.7.2.2-7. 日本人健康成人男性及び女性にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのタadalafilの薬物動態パラメータ

	初日	5 日目	10 日目
N	18	15	15
AUC _τ (ng·h/mL)	7570 (24.5) [6970, 8600]	10300 (23.8) [9500, 11700]	9630 (20.5) [8920, 10700]
C _{max} (ng/mL)	557 (19.0) [521, 612]	732 (19.3) [681, 807]	688 (16.1) [647, 745]
t _{max} (h) ^a	3.00 (2.00 – 4.00)	3.00 (2.00 – 4.00)	3.00 (2.00 – 4.00)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	-	-	14600 (24.5)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	-	-	14800 (24.9)
RA1	-	1.33 (11.2) [1.27, 1.40]	1.25 (15.4) [1.17, 1.35]
RA3	-	1.39 (11.9) [1.32, 1.48]	1.29 (14.0) [1.23, 1.39]
CL _{ss} /F (L/h)	-	-	4.15 (20.5) [3.84, 4.63]
V _{Z, ss} /F (L)	-	-	85.7 (19.5) [79.4, 95.0]
t _{1/2} (h)	-	-	14.3 (12.1)

幾何平均値 (CV%)

AUC_τ、C_{max}、RA1、RA3、CL_{ss}/F、V_{Z, ss}/F については [90%CI] を示した。

^a中央値 (範囲: 最小値 – 最大値)

RA1 = 投与 5 日目又は 10 日目の C_{max} / 投与初日の C_{max}

RA3 = 投与 5 日目又は 10 日目の AUC_τ / 投与初日の AUC_τ

出典：LVHC 試験総括報告書 表 LVHC.7.1

表 2.7.2.2-8. 日本人健康成人男性及び女性にタadalafilを 40 mg の用量で
1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの総メチルカテコール体の薬物動態パラメータ

	初日 N 18	5 日目 15	10 日目 15
AUC _t (ng·h/mL)	4940 (25.4) [4560, 5620]	13100 (32.9) [11700, 15800]	13300 (31.2) [11900, 15900]
C _{max} (ng/mL)	297 (28.5) [272, 344]	615 (31.9) [549, 739]	624 (30.9) [555, 749]
t _{max} (h) ^a	23.83 (12.00 – 23.83)	8.00 (2.00 – 12.00)	4.00 (0.50 – 12.00)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	-	-	29500 (36.0)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	-	-	31800 (37.8)
RA1	-	2.17 (16.1) [2.04, 2.35]	2.20 (13.3) [2.09, 2.35]
RA3	-	2.76 (21.4) [2.56, 3.06]	2.80 (21.0) [2.60, 3.11]
t _{1/2} (h)	-	-	24.2 (18.7)
代謝比	-	-	1.38 (29.1) [1.23, 1.65]

幾何平均値 (CV%)

AUC_t、C_{max}、RA1、RA3、CL_{ss}/F、V_{Z ss}/F については [90%CI] を示した。

^a中央値 (範囲 : 最小値 – 最大値)

RA1 = 投与 5 日目又は 10 日目の C_{max} / 投与初日の C_{max}

RA3 = 投与 5 日目又は 10 日目の AUC_t / 投与初日の AUC_t

代謝比 = 総メチルカテコール体の AUC_t / タadalafil の AUC_t

出典 : LVHC 試験総括報告書 表 LVHC.7.2

2.7.2.2.2 内因性要因の検討

外国人健康成人女性にタadalafilを 10 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、定常状態における血漿中タadalafil濃度は、男性と比べてわずかに高い（13%）ことが示されている（LVAD 試験 : ED 申請時既提出資料）。この女性と男性の間でみられたタadalafilの曝露量の差は、臨床的に重要でないと考えられた。しかし、女性における特発性 PAH の有病率は男性の 2 倍であることをふまえ、経口避妊薬を投与中の外国人健康成人女性におけるタadalafil（40 mg）の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。

LVHM 試験 : 外国人健康成人女性を対象としたタadalafilと経口避妊薬との薬物動態学的相互作用試験

外国人健康成人女性を対象にタadalafilと経口避妊薬 [Microgynon® (国内未承認) : エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル] との薬物動態学的薬物相互作用を検討した。本試験のデザインは、2.7.2.2.4 項に後述する。

本試験では、タadalafilと経口避妊薬を併用投与したときの薬物動態学的薬物相互作用の検討であるが、本項では経口避妊薬とタadalafil（40 mg）を反復経口投与したときのタadalafil及び総メチルカテコール体の薬物動態を要約した¹。

結果及び結論 :外国人健康成人女性にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目における血漿中タadalafil濃度及び総メチルカテコール体（総 IC710）濃度推移を図 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-6 に示す。

¹ 経口避妊薬（主にエチニルエストラジオール）とタadalafilとの間で薬物動態学的薬物相互作用が生じる場合、タadalafilの薬物動態が影響を受けるよりむしろ、タadalafilがエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼす可能性が高いものと推察される。

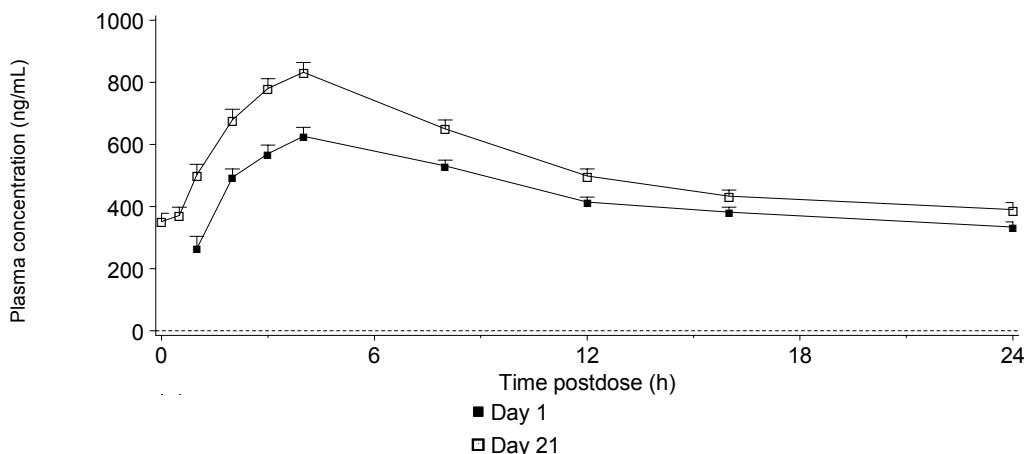


図 2.7.2.5. 経口避妊薬とタダラフィル (40 mg) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目における血漿中タダラフィル濃度推移
(算術平均値+標準誤差)

出典：LVHM 試験総括報告書 図 LVHM.7.11

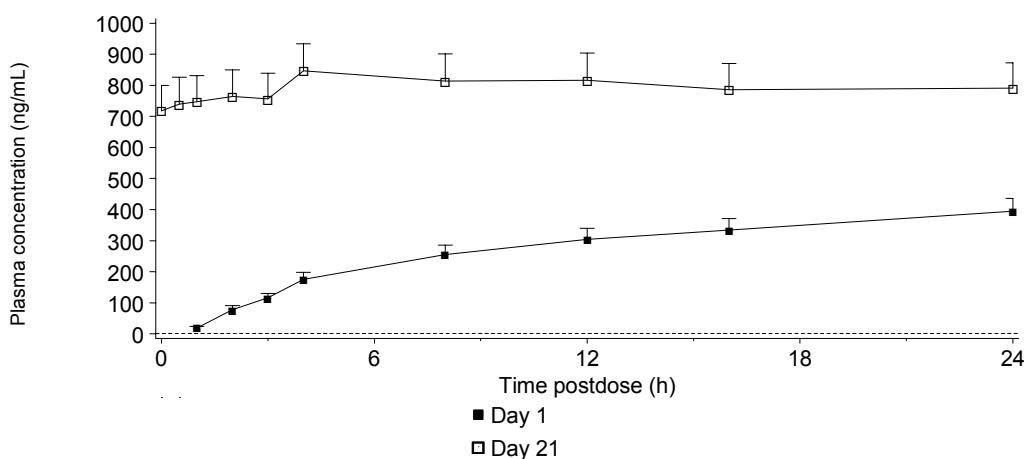


図 2.7.2.6. 経口避妊薬とタダラフィル (40 mg) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目における血漿中総メチルカテコール体濃度推移
(算術平均値+標準誤差)

出典：LVHM 試験総括報告書 図 LVHM.7.12

外国人健康成人女性に経口避妊薬とともにタダラフィルを 40 mg の用量で 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの曝露量 (AUC₀₋₂₄ 及び C_{max}) は、投与初日の値と比べて約 1.3 倍に増加した (表 2.7.2.9)。この曝露量の増加は、前述した外国人健康成人男性にタダラフィル (40 mg) を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき (LVGZ 試験) にみられた曝露量の増加と同程度であり、t_{1/2} (15.8 時間) から予測される累積の程度と一致した。これらのことから、外国人健康成人女性において、1 日 1 回 21 日間の反復

経口投与でタadalafilの薬物動態は変化しないことが示唆された。本試験でみられたタadalafilの曝露量は、前述の試験結果 (LVGZ 試験) とよく類似しており、曝露量の試験間差も 15%未満とこれまでに認められているばらつきの範囲内であった。このことから、経口避妊薬の併用投与はタadalafilの薬物動態に影響しないものと考えられた。

表 2.7.2.2-9. 経口避妊薬とタadalafil (40 mg) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときのタadalafilの薬物動態パラメータ

パラメータ	40 mg タadalafil+経口避妊薬	
	初日	21 日目
N	30	28
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	9834 (19.9)	12521 (23.0)
C _{max} (ng/mL)	647 (19.0)	827 (19.6)
t _{max} (h) ^a	4.00 (1.00 - 8.00)	4.00 (2.00 - 8.07)
CL _{ss/F} (L/h)	NA	3.19 (23.0)
RAAUC	NA	1.29 (16.4)
RACmax	NA	1.29 (16.9)

幾何平均値 (CV%)

a 中央値 (範囲 : 最小値 - 最大値)

RAAUC = 21 日目における AUC₀₋₂₄ / 初日における AUC₀₋₂₄

RACmax = 21 日目における C_{max} / 初日における C_{max}

NA = 該当せず

出典 : LVHM 試験総括報告書 表 LVHM.7.7

表 2.7.2.2-10. 経口避妊薬とタadalafil (40 mg) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの総メチルカテコール体の薬物動態パラメータ

パラメータ	40 mg タadalafil+経口避妊薬	
	初日	21 日目
N	30	28
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	5599 (50.7)	16621 (56.7)
C _{max} (ng/mL)	354 (48.2)	803 (51.3)
t _{max} (h) ^a	23.8 (12.0 - 24.1)	8.00 (0.500 - 23.8)
RAAUC	NA	3.01 (50.2)
RACmax	NA	2.31 (48.3)
MRRAUC	NA	1.33 (66.2)

幾何平均値 (CV%)

a 中央値 (範囲 : 最小値 - 最大値)

RAAUC = 21 日目における AUC₀₋₂₄ / 初日における AUC₀₋₂₄

RACmax = 21 日目における C_{max} / 初日における C_{max}

MRRAUC = 総メチルカテコール体の AUC₀₋₂₄ / タadalafil の AUC₀₋₂₄

NA = 該当せず

出典 : LVHM 試験総括報告書 表 LVHM.7.8

2.7.2.2.3 タadalafilの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

PAH 治療薬ボセンタンは ET_A と ET_B の両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。タadalafilとボセンタンは PAH 治療において異なる作用機序を有しており、共に経口製剤であるため、併用が可能であれば PAH の治療上有益であると考えられる。ボセンタンは CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導することが知られており、ボセンタンとタadalafilはともに CYP3A4 の基質である。したがって、ボセンタンとタadalafilの併用療法を行う場合、薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性が考えら

れる。このことをふまえて、ボセンタンとタadalafilを併用したときの薬物動態学的薬物相互作用を検討した。

LVGZ 試験：外国人健康成人男性を対象としたタadalafilとボセンタンとの薬物動態学的薬物相互作用試験

本試験のデザインは、2.7.2.2.2.1 項に記述した。本項では、タadalafil (40 mg) 及びボセンタン (125 mg、1 日 2 回) を併用で 10 日間反復経口投与したとき、ボセンタンがタadalafilの薬物動態に及ぼす影響について要約した。

結果及び結論：外国人健康成人男性にタadalafil (40 mg) とボセンタン (125 mg、1 日 2 回) の併用投与初日において、タadalafilの薬物動態に顕著な変化は認められなかつた（表 2.7.2.2-11）。しかし、タadalafilとボセンタンを併用投与 10 日目には、タadalafilの CL/F 及び V_z/F がそれぞれ約 70%及び 53%増加し、それにともなって $t_{1/2}$ はわずかに短くなつた。 t_{max} に変化はみられなかつた。このことを反映して、ボセンタンとタadalafilを併用で反復投与したときのタadalafilの AUC_{τ} 及び C_{max} は、タadalafilを単独で反復投与したときの値と比べてそれぞれ 41.5%、26.6%低値を示した。

表 2.7.2.2-11. 外国人健康成人男性にタadalafil (40 mg) を単独又はボセンタン (125 mg、1 日 2 回) と併用投与したときのタadalafilの薬物動態パラメータの統計比較

投与日	パラメータ	処置	N	幾何最小二乗		処置間の比較			
				平均値	平均値の 95%CI	比較	比	比の 90%CI	p-値
1	AUC_{τ} (ng·h/mL)	A	14	8550	(7770, 9400)	C/A	1.013	(0.917, 1.118)	0.8218
		C	14	8660	(7870, 9520)				
	C_{max} (ng/mL)	A	14	609	(549, 676)	C/A	1.061	(0.938, 1.201)	0.4080
		C	14	647	(583, 717)				
	t_{max} (h) *	A	14	4.00	(3.00, 4.03)	C-A	-0.03	(-1.00, 0.00)	0.6445
		C	14	4.00	(3.00, 4.03)				
10	AUC_{τ} (ng·h/mL)	A	13	12000	(10800, 13400)	C/A	0.585	(0.553, 0.620)	<.0001
		C	14	7050	(6330, 7850)				
	C_{max} (ng/mL)	A	13	819	(738, 909)	C/A	0.734	(0.680, 0.793)	<.0001
		C	14	601	(543, 666)				
	t_{max} (h) *	A	13	4.00	(3.00, 4.02)	C-A	-0.02	(-1.00, 0.00)	0.3789
		C	14	3.00	(3.00, 4.00)				

注：処置 A = タadalafil 40 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与

処置 C = タadalafil 40 mg を 1 日 1 回 + ボセンタン 125 mg を 1 日 2 回を 10 日間投与

* t_{max} は、中央値と信頼区間の推定値 (Hahn and Meeker 1991) 及び p-値 (Wilcoxon Sign Rank 検定) を表示した。推定値は、投与順序、投与期及び処置の固定効果並びに被験者の変量効果を含む混合効果モデルに基づいて算出した。

$AUC_{\tau} = AUC_{0-24}$

出典：LVGZ 試験総括報告書 表 LVGZ.7.5

2.7.2.2.2.4 他の薬剤の薬物動態に及ぼすタadalafilの影響

レボノルゲストレルとエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬 [Microgynon® (国内未承認)] とプラセボ又はタadalafil (10 mg) を併用で反復経口投与した。経口避妊薬とタadalafilの併用投与において、排卵に対する影響はみら

れず、内分泌特性（黄体化ホルモン、エストラジオール、プロゲステロン及び卵胞刺激ホルモン）にも臨床上問題となるような変化は認められなかった。また、血漿中レボノルゲストレル濃度は、タadalafilを併用投与したときと経口避妊薬の単独投与時で類似したが、血漿中エチニルエストラジオール濃度は、タadalafilの併用によって上昇した (C_{max} は 53%、 AUC_{τ} は 18%増加) [H6D-EW-LVAG (LVAG) 試験：ED 申請時既提出資料]。PAH の有病率は男性より女性で高い傾向であることをふまえると、タadalafilは経口避妊薬と併用投与される可能性が考えられる¹。タadalafilの臨床用量である 40 mg を経口避妊薬と併用投与したとき、臨床的に重要な薬物動態学的薬物相互作用の起こる可能性を検討するため、以下の試験 (LVHM 試験) を実施した。

LVHM 試験：外国人健康成人女性を対象としたタadalafilと経口避妊薬との薬物動態学的薬物相互作用試験

外国人健康成人女性 26 例を対象にタadalafilと経口避妊薬 (Microgynon® : エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル) との薬物動態学的薬物相互作用を検討した。本試験は、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、3 期 2 投与順序クロスオーバー試験である。被験者には経口避妊薬を 1 日 1錠 21 日間反復経口投与し、これを 3 期繰り返した。各投与期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。第 1 期は経口避妊薬とタadalafilの 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した。第 2 期は経口避妊薬のみ投与し、第 3 期は第 1 期の併用投与薬剤を入れ替えて経口避妊薬とタadalafil又はプラセボを投与した。試験後の評価は、最終投与から約 7～10 日後に実施した。

結果及び結論：経口避妊薬とタadalafil (40 mg) を併用投与初日におけるエチニルエストラジオールの曝露量 (AUC_{0-24} 及び C_{max}) は、経口避妊薬を単独投与したときの値と比べてそれぞれ 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曝露量は、単独投与時の値と比べて AUC_{0-24} で 26%、 C_{max} で 70%増加した (表 2.7.2.2-12)。

¹ 国内では、肺高血圧症患者へのエチニルエストラジオール製剤の投与は禁忌である。

表 2.7.2.2-12. 外国人健康成人女性に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及び レボノルゲストレル 150 µg を含有する製剤）とタadalafil（40 mg）又はプラセボを併用で 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目における
エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータの統計比較

エチニルエストラジオールの パラメータ	投与日	幾何最小二乗平均値の比 (タadalafil / プラセボ)	比の 90%CI (タadalafil / プラセボ)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/mL)	1	1.54	1.44, 1.65
	21	1.26	1.18, 1.34
AUC ₀₋₂₄ ^a (pg.h/mL)	1	1.53	1.43, 1.64
	21	1.25	1.17, 1.33
AUC ₀₋₈ (pg.h/mL)	1	1.66	1.54, 1.79
	21	1.39	1.30, 1.49
AUC ₀₋₈ ^a (pg.h/mL)	1	1.65	1.53, 1.79
	21	1.39	1.30, 1.48
C _{max} (pg/mL)	1	1.90	1.71, 2.10
	21	1.70	1.58, 1.82
C _{min} (pg/mL)	1	1.29	1.18, 1.41
	21	1.07	1.00, 1.15
t _{max} (h) ^b	1	0	-0.500, 0.525
	21	-0.500	-1.00, -0.0500

^a 被験者番号 2 の値を除く

^b 中央値の差（タadalafil - プラセボ）及び差の 90%CI を表示した。

出典：LVHM 試験総括報告書 表 LVHM.7.2

タadalafil と経口避妊薬を併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオール濃度の上昇は、投与後 8 時間までみられたエチニルエストラジオール硫酸抱合体濃度の低下によるものと考えられた。実際、経口避妊薬とタadalafil の併用投与初日におけるエチニルエストラジオール硫酸抱合体の曝露量は、経口避妊薬を単独投与したときの値と比べて AUC₀₋₂₄ で 62%、C_{max} で 55% 減少した。このことから、タadalafil によってエチニルエストラジオールの硫酸抱合化が阻害されることが示唆された（表 2.7.2.2-13）。併用投与 21 日目におけるエチニルエストラジオール硫酸抱合体の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は単独投与時の値と比べてそれぞれ 71% 及び 63% 低下した。

表 2.7.2.2-13. 外国人健康成人女性に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及び レボノルゲストレル 150 µg を含有する製剤）とタadalafil（40 mg）又はプラセボを併用で 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目における
エチニルエストラジオール硫酸抱合体の薬物動態パラメータの統計比較

エチニルエストラジオール 硫酸抱合体のパラメータ	投与日	幾何最小二乗平均値の比 (タadalafil / プラセボ)	比の 90%CI (タadalafil / プラセボ)
AUC ₀₋₂₄ (pg.h/mL)	1	0.381	0.325, 0.446
	21	0.285	0.242, 0.335
C _{max} (pg/mL)	1	0.445	0.387, 0.511
	21	0.367	0.330, 0.408
C _{min} (pg/mL)	1	0.610	0.531, 0.701
	21	0.375	0.341, 0.412
t _{max} (h) ^a	1	-0.483	-0.992, 0.0333
	21	-0.500	-1.00, 0

^a 中央値の差（タadalafil - プラセボ）及び差の 90%CI を表示した。

出典：LVHM 試験総括報告書 表 LVHM.7.4

経口避妊薬とタadalafilの併用投与時と経口避妊薬の単独投与時でレボノルゲストレルの薬物動態に統計学的に有意な差は認められなかった。併用投与時と単独投与時のレボノルゲストレルの曝露量 (AUC_{0-24} 及び C_{max}) の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は、予め定めた基準内 ($AUC_{0-24} : 0.80, 1.25$ 、 $C_{max} : 0.70, 1.43$) であった（表 2.7.2.2-14）。

**表 2.7.2.2-14. 外国人健康成人女性に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及び レボノルゲストレル 150 µg を含有する製剤）とタadalafil（40 mg）又はプラセボを併用で 21 日間反復経口投与したときの投与初日及び 21 日目における
レボノルゲストレルの薬物動態パラメータの統計比較**

レボノルゲストレル のパラメータ	投与日	幾何最小二乗平均値の比 (タadalafil/プラセボ)	比の 90%CI (タadalafil/プラセボ)
AUC_{0-24} (pg.h/mL)	1	0.890	0.820, 0.967
	21	1.02	0.961, 1.08
C_{max} (pg/mL)	1	0.828	0.752, 0.912
	21	1.02	0.969, 1.08
C_{min} (pg/mL)	1	0.916	0.823, 1.02
	21	0.994	0.925, 1.07
t_{max} (h) ^a	1	0.250	-0.250, 0.750
	21	-0.00833	-0.417, 0.250

^a 中央値の差（タadalafil-プラセボ）及び差の 90%CI を表示した。

出典：LVHM 試験総括報告書 表 LVHM.7.6

LVGZ 試験：外国人健康成人男性を対象としたタadalafilとボセンタンとの薬物動態学的相互作用試験

本試験のデザインは、2.7.2.2.1 項に記述した。本項では、タadalafil（40 mg）及びボセンタン（125 mg、1 日 2 回）を併用で 10 日間反復経口投与したとき、タadalafilがボセンタンの薬物動態及ぼす影響について示す。

結果及び結論：外国人健康成人男性にタadalafilとボセンタンを併用投与初日のボセンタンの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、単独投与時の値と比べて顕著な差はみられなかった（表 2.7.2.2-15）。単独投与時と併用投与時でみられたわずかな曝露量の差は変動の予測値（29%）の範囲内であり、臨床的に問題となる変化ではないと考えられた。また、ボセンタンとタadalafilを併用投与したときのボセンタンの代謝物の曝露量は、ボセンタン単独投与時の値と比べて顕著な差はみられなかった。タadalafilとボセンタンとの併用投与 10 日目においても、併用投与初日と同様にボセンタンの曝露量に差はみられなかった。

表 2.7.2.2-15. 外国人健康成人男性にタadalafil (40 mg) を単独又はボセンタン (125 mg、1日2回) と併用投与したときのボセンタンの薬物動態パラメータ

投与日	パラメータ	処置	N	処置間の比較				
				幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均値の95%CI	比較	比	p-値
1	AUC_{τ} (ng·h/mL)	B	14	7460	(5960, 9330)	C/B	1.084	(0.923, 1.272) 0.3867
		C	14	8080	(6460, 10100)			
	C_{max} (ng/mL)	B	14	1870	(1500, 2330)	C/B	1.075	(0.925, 1.250) 0.4065
		C	14	2010	(1610, 2500)			
	t_{max} (h) *	B	14	3.50	(3.00, 4.05)	C-B	0.00	(-1.00, 0.00) 0.5898
		C	14	3.00	(2.02, 5.00)			
10	AUC_{τ} (ng·h/mL)	B	14	4670	(3770, 5780)	C/B	1.126	(1.020, 1.243) 0.0546
		C	14	5260	(4250, 6510)			
	C_{max} (ng/mL)	B	14	1180	(918, 1520)	C/B	1.195	(1.054, 1.356) 0.0275
		C	14	1410	(1100, 1820)			
	t_{max} (h) *	B	14	4.02	(3.00, 5.00)	C-B	-0.99	(-1.03, 0.00) 0.2041
		C	14	3.00	(3.00, 4.02)			

注：処置 B = ボセンタン 125 mg を 1 日 2 回 10 日間投与

処置 C = タadalafil 40 mg を 1 日 1 回 + ボセンタン 125 mg を 1 日 2 回 10 日間併用投与

* t_{max} は、中央値と信頼区間の推定値 (Hahn and Meeker 1991) 及び p-値 (Wilcoxon Sign Rank 検定) を表示した。推定値は、投与順序、投与期及び処置の固定効果並びに被験者の変量効果を含む混合効果モデルに基づいて算出した。 $AUC_{\tau} = AUC_{0-12}$

出典：LVGZ 試験総括報告書 表 LVGZ.7.15

LVHL 試験：外国人健康成人を対象としたタadalafil とジゴキシンとの薬物動態学的相互作用試験

ジゴキシンは PAH 患者に投与される可能性があること並びにジゴキシンは P-糖蛋白質の基質となることをふまえ、外国人健康成人 20 例（男性 14 例、女性 6 例、18～57 歳）を対象に、タadalafil とジゴキシンとの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を検討した。本試験は、非盲検、1 投与順序試験である。被験者にはジゴキシンを 0.5 mg の負荷用量で投与 1 日目に 2 回経口投与し、投与 2 日目から投与 17 日目まで（16 日間）ジゴキシンの 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 8 日目～17 日目までの 10 日間は、ジゴキシンとタadalafil (40 mg、1 日 1 回) を併用で経口投与した。

結果及び結論：ジゴキシンとタadalafil を併用投与したとき、ジゴキシンの AUC_{τ} 及び C_{max} は、単独投与時の値と比べてそれぞれ 10% 及び 5% 低下したが（表 2.7.2.2-16）、幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は、 AUC_{τ} 及び C_{max} いずれも 0.80, 1.25 の範囲であった（表 2.7.2.2-17）。同様に、併用投与時のジゴキシンの C_{min} は、単独投与時の値と比べて 14% 低値を示したもの、 C_{min} の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI は、0.80, 1.25 の範囲内であった。以上のことから、ジゴキシンとタadalafil (40 mg) の併用投与で薬物動態学的薬物相互作用は起こらないことが示された。

表 2.7.2.2-16. 外国人健康成人にジゴキシンを単独又はジゴキシンとタadalafil (40 mg) を併用で反復経口投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	処置	
	ジゴキシン単独投与 (7日目)	ジゴキシン+タadalafil併用投与 (17日目)
N	20	19
AUC _{t, ss} (ng·h/mL)	16.5 (23.8)	15.1 (20.3)
C _{max, ss} (ng/mL)	1.48 (26.1)	1.40 (20.4)
t _{max, ss} (h) ^a	1.30 (0.500-4.00)	1.50 (0.500-3.00)
C _{min, ss} (ng/mL)	0.512 (25.7)	0.445 (23.0)
CL _{ss/F} (L/h)	15.1 (23.8)	16.6 (20.3)

幾何平均値 (CV%)

^a 中央値 (範囲: 最小値-最大値)

出典 : LVHL 試験総括報告書 表 LVHL.7.1

表 2.7.2.2-17. 外国人健康成人にジゴキシンを単独又はジゴキシンとタadalafil (40 mg) を併用で反復経口投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータの統計比較結果

パラメータ	処置	
	幾何最小二乗平均値の比 (17日目 / 7日目)	比の 90%CI (17日目 / 7日目)
N	20	19
AUC _{t, ss} (ng.h/mL)	0.905	0.856, 0.957
C _{max, ss} (ng/mL)	0.949	0.863, 1.04
t _{max, ss} (h) ^a	0.200	-0.250, 0.450
C _{min, ss} (ng/mL)	0.860	0.811, 0.912

^a 中央値の差 [(ジゴキシン+タadalafil併用) - ジゴキシン単独] 及びその差の 90%CI

出典 : LVHL 試験総括報告書 表 LVHL.7.2

2.7.2.2.5 母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析

LVGY 試験 : PAH 患者を対象としたタadalafil の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 1 相試験

外国人及び日本人 PAH 患者を対象に、タadalafil 2.5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を評価した (LVGY 試験)。本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。投与開始前、投与後 4、8、12 及び 16 週に 6 分間歩行試験を実施し、主要有効性を評価した。また、投与後 4、8、12 及び 16 週に血漿中タadalafil 濃度測定のための血液検体を採取した。薬物動態解析は、タadalafil を投与した被験者 305 例から得た 1102 点の濃度測定値を用いて行い、プラセボを投与した被験者を含む 389 例から得た 1827 件の 6 分間歩行試験結果を薬力学解析用データとした。

薬物動態モデリング

血漿中タadalafil濃度、患者特性及び臨床検査値のデータを用いて、母集団解析法により薬物動態の検討を行った。薬物動態解析には、PAH 患者 305 例（男性 69 例、女性 236 例）にタadalafil 2.5 mg (77 例)、10 mg (77 例)、20 mg (77 例) 又は 40 mg (74 例) を 1 日 1 回投与して得られた血漿中濃度 1102 点を用いた。このうち、日本人被験者は 22 例であり、82 点の血漿中濃度が薬物動態解析対象に含まれた。最終モデルの母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示した。タadalafil を 1 日 1 回投与したときの薬物動態は、1-コンパートメントモデルで表わされ、一次吸収速度は 0.84 h^{-1} と速やかであった。タadalafil を単独投与した（ボセンタンを併用投与していない）被験者における CL/F 及び V/F の推定値 [推定値の標準誤差% (%SEE)] は、それぞれ 1.59 L/h (5.0%) 及び 79.7 L (6.7%) であった。推定した全てのパラメータについて %SEE は 22%未満であり、予測精度は良好であった。

表 2.7.2.2-18. 外国人及び日本人 PAH 患者を対象とした母集団薬物動態解析における最終モデルによるタadalafil の母集団パラメータ

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) ボセンタン併用投与時の CL/F の増加 (L/h)	1.59 (5.0) 1.20 (10.8)	48.6% (12.1)
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 40 mg 投与時の F	1 (固定) 0.65 (5.3)	---
残差誤差 (比例誤差に対する等誤差の比 ^c) 残差誤差 (比例誤差)	25.5 (41.6) 0.0685 (8.7)	

略語 : 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 バイオアベイラビリティ、ただしタadalafil の投与量が 2.5、10 又は 20 mg のとき F=1、投与量が 40 mg のときは F=0.65 とする。

^c 残差変動 (CV%) は、予測される濃度範囲 (10 ng/mL~2000 ng/mL) で 71.7%~26.2% と推定された。

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.9.7

共変量候補として検討する被験者要因は、これまでに実施した母集団薬物動態解析 (LVBG、LVBF、LVAC、LVCE、LVDI、LVDJ、及び LVFP 試験) 並びに疾患に関連した要因を考慮して設定した (表 2.7.2.2-19)。

表 2.7.2.2-19. 外国人及び日本人 PAH 患者を対象とした母集団薬物動態解析で検討した
共変量候補

カテゴリー変数
性別
民族
心血管系疾患 (CAD1、CAD2) の既往歴
PAH の原疾患
タadalafil の投与量 (mg)
併用薬—ボセンタン、ジゴキシン、ワルファリン ^a
連続変数
年齢 (歳)
治療時間 (時間)
体重 (kg)
PAH の罹患期間 (年)
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)
AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)
TBIL : 総ビリルビン ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
CrCL : クレアチニクリアランス (mL/min)
血清総蛋白 (g/L)

^a時間依存性の変数は、投与 4、8、12 及び 16 週目の試験来院時に測定した。

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.8.1.

タadalafil の曝露量 (AUC) に対する心血管系疾患、性別、民族、PAH の原疾患又は罹患期間、クレアチニクリアランス、血清総蛋白、体重、ワルファリン又はジゴキシンの影響は認められなかった。このことから、タadalafil はこれらの要因を考慮せずに投与を行うことが可能と考えられた。

40 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティの推定値は 0.65 であり、本試験で検討した低用量 (2.5、10 及び 20 mg) を投与した場合と比較し、バイオアベイラビリティは 35% [95% 信頼区間 (CI) : 28.6%、42.0%] 低下した。40 mg と 20 mg を反復経口投与時の AUC の幾何平均値を比較したところ、その比は 1.48 (90%CI : 1.30, 1.68) であった。ボセンタンの併用の有無で層別化して 40 mg と 20 mg を反復経口投与時の AUC の幾何平均値の比較を行った場合も同様の結果が得られた。すなわち、投与量を 20 mg から 40 mg に增量しても、タadalafil の曝露量 (AUC) の増加はボセンタン併用患者で 1.41 倍 (90%CI : 1.22, 1.64)、タadalafil 単独投与患者で 1.53 倍 (90%CI : 1.28, 1.82) であると推定された。このように、タadalafil の 20 mg と 40 mg の用量間で曝露量の増加に用量比例性がみられなかった。なお、タadalafil の曝露量が 20 mg 以上でも用量比例性を示すと仮定した場合、本試験でみられた 40 mg 投与時の曝露量は 30 mg (90%CI : 26 mg, 34 mg) の投与に相当するものと推定される。このことを反映して、タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの推定曝露量の分布の大半 (約 81%) は 20 mg 投与時の推定曝露量の 5~95 パーセンタイルの範囲内に含まれた (図 2.7.2.2-7)。

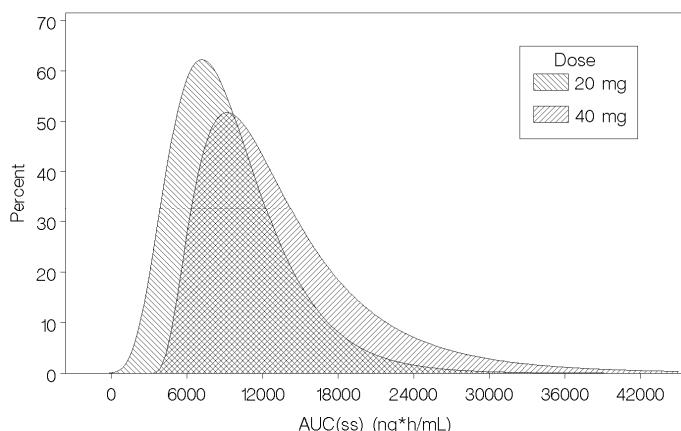


図 2.7.2.2-7. 外国人及び日本人 PAH 患者にタダラフィル 20 mg 又は 40 mg の用量で投与したときのタダラフィルの推定 AUC の分布

出典：LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.7.

本試験では、被験者の 51%がボセンタンを併用しており、母集団解析から、ボセンタンの併用投与とタダラフィルの CL/F の間に明らかな関連が認められた。すなわち、ボセンタンを併用投与した患者におけるタダラフィルの CL/F は 2.79 L/h であり、ボセンタンを併用投与していない患者の値 (1.59 L/h) と比べて増加した。タダラフィル 40 mg を単独投与及びボセンタンと併用投与したときの定常状態における推定 AUC の中央値は、それぞれ 14825.50 ng·hr/mL (範囲 : 6195 – 43426 ng·hr/mL) 及び 9599.95 ng·hr/mL (範囲 : 5059 – 23687 ng·hr/mL) であり、タダラフィルにボセンタンを併用すると曝露量 (AUC) が約 35%低下すると推定された。さらに、タダラフィルの 40 mg をボセンタンと併用投与したときの推定曝露量 (AUC) の分布の 97%は、タダラフィルの 20 mg を単独投与したとき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 (図 2.7.2.2-8)。このことから、タダラフィルの 40 mg をボセンタンと併用投与したときとタダラフィルの 20 mg を単独投与したとき、タダラフィルの曝露量は類似していることが示唆された。

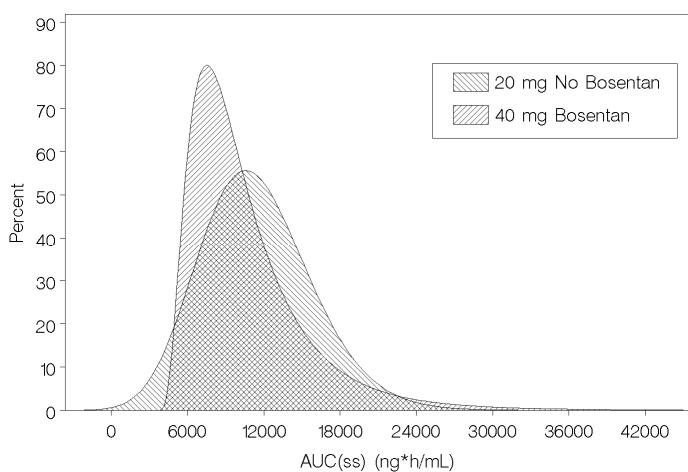


図 2.7.2.2-8. 外国人及び日本人 PAH 患者にタadalafil を 20 mg の用量で単独投与
又はタadalafil を 40 mg の用量でボセンタンと併用投与したときのタadalafil の
推定 AUC の分布

出典：LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.13.

薬物動態 / 薬力学モデリング

母集団解析の手法を用いて、6 分間歩行距離とタadalafil の曝露量の関係及び 6 分間歩行距離に影響を及ぼす被験者要因を検討した。タadalafil を反復投与時の曝露量 (AUC、 C_{max} 及び C_{min}) には、最終 PK モデルの母集団薬物動態パラメータを用いた。タadalafil を投与した患者 ($n=307$) は、同じ来院時点にタadalafil の血漿中濃度を測定しており、投与期間を通じて CL/F に影響を及ぼすような時間依存性の共変量は認められなかった。なお、プラセボを投与した患者の曝露量は全て 0 とした。プラセボ投与 ($n=82$) 並びにタadalafil の 2.5 mg ($n=77$) 、10 mg ($n=77$) 、20 mg ($n=78$) 又は 40 mg ($n=75$) を 1 日 1 回投与した患者 389 例 (男性 86 例、女性 303 例) から得た 6 分間歩行距離の測定値 1827 件を薬物動態／薬力学 (PK/PD) 解析の対象とした。このうち、日本人 PAH 患者は 26 例であり、119 件の 6 分間歩行距離の測定値が PK/PD 解析対象に含まれた。

図 2.7.2.2-9 にプラセボで補正していない 6 分間歩行距離のベースラインからの変化 (中央値) を示した。プラセボ投与群とタadalafil の 2.5 mg 投与群における歩行距離の変化は同程度であったが、タadalafil の 10、20 及び 40 mg 投与群では全ての測定時点でプラセボ投与群と比べて歩行距離に明らかな増加がみられた。本試験の最終測定時点において、タadalafil の 20 mg 及び 40 mg 投与群の歩行距離の変化は同程度であった。20 mg までの用量では、投与量及び投与期間に応じて歩行距離が増加した。

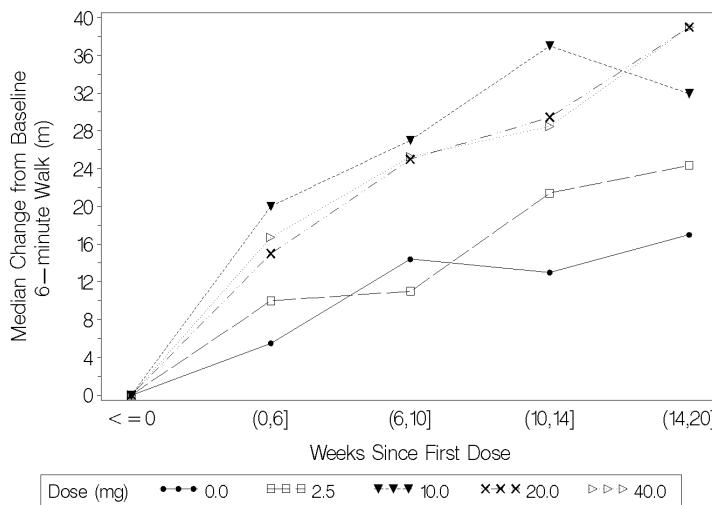


図 2.7.2.2-9. PAH 患者にプラセボ又はタダラフィルの 2.5、10、20 及び 40 mg を投与したときの 6 分間歩行距離のベースライン（投与開始前値）からの変化量（中央値）

出典：LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.17.

最終 PK/PD モデルを用いてプラセボ投与群及びタダラフィル投与群における PK/PD パラメータ及びその変動を推定した。プラセボ投与群において、投与期間中の 6 分間歩行距離は年齢及び 6 分間歩行距離のベースラインでよく表された（式 1）が、投与期間と 6 分間歩行距離の増加の関係は明らかでなかった。一方、タダラフィル投与群では、投与期間と 6 分間歩行距離の増加を E_{max} モデルで表すことができた。この E_{max} モデルにおいて、年齢及び AUC が最大効果に影響を及ぼすことが示された。また、6 分間歩行距離のベースライン測定値、PAH の原疾患及びカルシウム拮抗剤の投与が最大効果到達時間の 50% 時間 (T_{50}) に対して有意な影響を及ぼすことが示された（式 2）。しかし、 T_{50} に影響を及ぼす共変量は、6 分間歩行距離の増加に影響しなかった。また、全ての被験者で PAH の WHO 機能分類は 6 分間歩行距離のベースライン値の予測に対する有意な因子であった。すなわち、WHO 機能分類クラス III/IV の患者では、クラス I / II の患者と比べて 6 分間歩行距離のベースライン値は 50 m 減少すると予測された。なお、6 分間歩行距離の増加に対する PAH の罹患期間、体重、性、民族、ジゴキシン又はボセンタンの併用の影響は認められなかった。最終 PK/PD モデルから推定したパラメータについて %SEE は 45% 未満であり、予測精度は良好であった。最終 PK/PD モデルでは、ベースモデルと比べて 6 分間歩行距離のベースライン値の個体間変動は減少し（CV% = 19.29%）、 E_{max} （標準偏差 = 62.21 m）は変化しなかった。

式 1

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

式 1において、WHO 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。

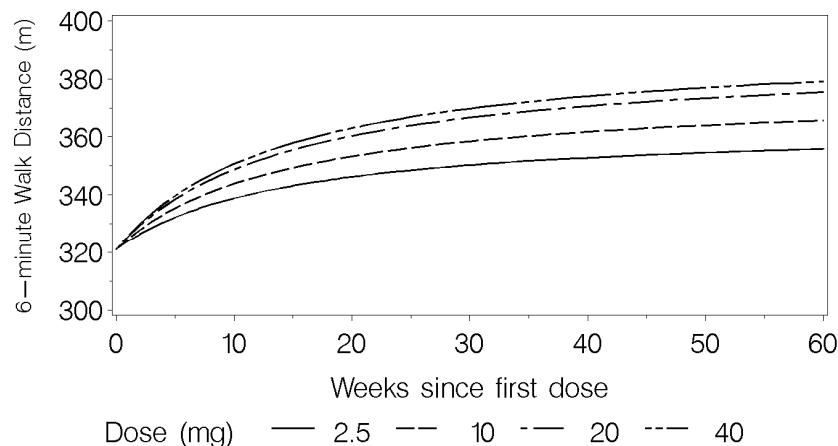
式 2

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

式 2において、WHO 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。カルシウム拮抗剤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 はタadalafilの投与期間（週）。

出典：LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.9.16.

最終 PK/PD モデルから、タadalafilを投与した PAH 患者集団¹における 6 分間歩行距離のベースラインは 321 m、T₅₀ は 14 週と推定され、この患者集団における最大効果の代表値は、AUC を 5955.3 ng·hr/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 359 m とした場合に 61 m と推定された（図 2.7.2.2-10）。また、この PAH 患者集団では、年齢が 1 歳えると 6 分間歩行距離の最大効果は 1.96 m 減少すると推定された。



Age and baseline 6-minute walk were fixed to the tadalafil population median values.
The model-predicted lines assume idiopathic PAH history and no calcium channel blockers.

図 2.7.2.2-10. 最終 PK/PD モデルから推定した外国人及び日本人 PAH 患者にタadalafilを投与したときの 6 分間歩行距離
(投与量で層別化した。)

最終 PK/PD モデル（式 2）を用いて推定した PAH 患者集団¹における 6 分間歩行距離。年齢及び 6 分間歩行距離のベースライン測定値を LVGY 試験の母集団中央値（年齢：53.9 歳、6 分間歩行距離のベースライン測定値：359 m）に固定した。また、投与量別に投与期間ごとの 6 分間歩行距離を推定するため、タadalafilの曝露量（AUC_{ss}）は、最終 PK モデルによってペ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最終 PK/PD モデルに使用した。

出典：LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.9.25

¹ WHO 機能分類クラス III 又は IV に属し、特発性 PAH の既往歴を有するカルシウム拮抗剤を併用していない PAH 患者集団

最終 PK モデルから推定された投与量別の AUC (中央値) を用い、最終 PK/PD モデルによってタadalafil を投与した PAH 患者¹における 6 分間歩行距離ベースラインからの増加を推定した。その結果、タadalafil の 20 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回 16 週間反復経口投与したときの 6 分間歩行距離のベースラインからの増加 [中央値 (10 パーセンタイル、90 パーセンタイル)] は、それぞれの用量で 35.63 m (30.49、39.57 m) 及び 38.09 m (33.52、43.20 m) と推定された。一方、2.5 mg 及び 10 mg 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 20~30 m 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 (図 2.7.2.2-11)。

さらに、ボセンタンの併用の有無で層別すると、最終 PK/PD モデルから推定された 16 週間後の 6 分間歩行距離のベースラインからの増加 (中央値) は、タadalafil 20 mg 単独投与患者で 37.43 m、タadalafil 20 mg とボセンタンの併用投与患者で 33.32 m であった (表 2.7.2.2-20)。同様に、タadalafil 40 mg 単独投与患者で 39.61 m、タadalafil 40 mg とボセンタンの併用投与患者で 35.92 m と推定された。

なお、最終 PK/PD モデルにおいて PAH の原疾患は T_{50} に影響を及ぼし、特発性 PAH 患者 ($T_{50}=\text{約 } 14 \text{ 週}$) は膠原病に伴って起こる PAH 患者 ($T_{50}=\text{約 } 28 \text{ 週}$) と比べて応答は速やかであると推定された。なお、膠原病に伴って起こる PAH 患者における投与 16 週の 6 分間歩行距離のベースラインからの増加は、タadalafil 20 mg 投与と 40 mg 投与で 2 m 未満の差であった。しかし、これらの患者背景因子を考慮した場合においてもタadalafil 20 mg 及び 40 mg 投与で 6 分間歩行距離は 30 m 以上増加すると推定された。

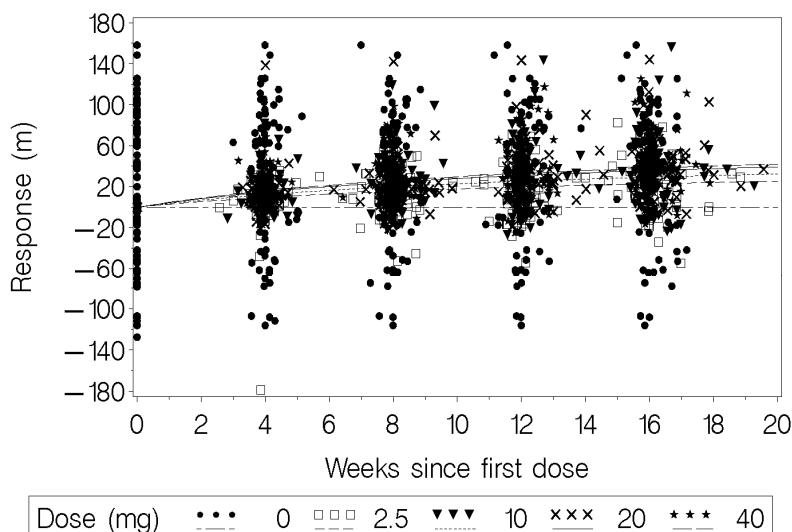


図 2.7.2.2-11. 外国人及び日本人 PAH 患者に 16 週間プラセボ又はタadalafil を投与したときの 6 分間歩行距離の個体別変化量
(投与量で層別化した。図中の曲線は最終 PK/PD モデルからの予測値)

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.9.37

¹ WHO 機能分類クラス III 又は IV に属し、特発性 PAH の既往歴を有するカルシウム拮抗剤を併用していない PAH 患者集団

表 2.7.2.2-20. 外国人及び日本人 PAH 患者にタadalafil を 16 週間投与したときの AUC 及び最終 PK/PD モデルから推定した 6 分間歩行距離のベースラインからの増加

投与量	タadalafil 単独投与		ボセンタン併用投与	
	AUC _{ss} (ng·hr/mL) ^a	6 分間歩行距離のベースラインからの増加 (m)	AUC _{ss} (ng·hr/mL) ^a	6 分間歩行距離のベースラインからの増加 (m)
2.5 mg	1950.4 (913.4 – 3737.6)	25.10 (21.16 – 29.05)	1092.1 (680.46 – 2128.0)	22.03 (19.80 – 25.60)
10 mg	6936.9 (2870.4 – 10898.0)	33.39 (27.38 – 36.96)	2902.8 (2193.5 – 4279.0)	27.45 (25.77 – 29.95)
20 mg	11524.5 (6179.6 – 15449.0)	37.43 (32.53 – 39.98)	6874.60 (4390.0 – 10595.0)	33.32 (30.13 – 36.73)
40 mg	14825.5 (10017.0 – 26792.0)	39.61 (36.27 – 45.26)	9600.0 (5906.3 – 17306.0)	35.92 (32.21 – 41.02)

^a中央値 (10–90 パーセンタイル)

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.9.20

以上の PK/PD 解析から、外国人及び日本人 PAH 患者にタadalafil を 1 日 1 回 16 週間反復投与したときの 6 分間歩行距離のベースラインからの増加は、タadalafil 40 mg 投与で最も増加すると推定された。また、最終 PK モデルから、ボセンタン併用投与によりタadalafil の AUC が約 35% 低下すると推定されたが、ボセンタン併用時、非併用時のいずれにおいても、タadalafil 20 mg 及び 40 mg 投与で 6 分間歩行距離は 30 m 以上増加すると推定された。また、そのほかの患者背景因子は 6 分間歩行距離の増加に影響しないと推定された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 健康成人に 40 mg の用量で経口投与したときの薬物動態

タadalafil を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与初日、5 日目、10 日目のいずれにおいても血漿中タadalafil 濃度は投与後約 4 時間に C_{max} に到達した。一方、血漿中総メチルカテコール体濃度は、投与初日は投与後 24 時間まで上昇し、タadalafil から総メチルカテコール体の代謝生成速度は緩やかであることが示された。タadalafil の薬物動態は反復投与しても変化しなかった。タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの CL/F の幾何平均値は 3.39 L/h (範囲 : 2.32 – 5.17 L/h) であり、ばらつき (CV%) は 23.9% であった。一方、母集団薬物動態解析から、PAH 患者にタadalafil を 40 mg の用量で投与したときの相対的バイオアベイラビリティ¹ は 0.647 と推定された (LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書)。この値を用いると、40 mg 投与時の CL/F は 2.19 L/h となり、これまでに健康成人で得られている 20 mg 投与時の CL/F 値とほぼ一致した。タadalafil を反復投与したときの曝露量 (AUC_{τ} 、 C_{max}) の増加は、約 1.3 倍であり、この値は、タadalafil の消失半減期 (15.8 h) から推定される理論累積比 (1.54) とほぼ一致した。タadalafil 及び総メチルカテコール体の曝露量 (AUC、 C_{max}) は、投与 5 日目及び 10 日目で同程度であり、反復投与 5 日目までに血漿中濃度は

¹ タadalafil 低用量 (2.5~20 mg) 投与時のバイオアベイラビリティを 1 としたときの相対的バイオアベイラビリティを示す。

定常状態に到達することが示唆された。タadalafil及び総メチルカテコール体の AUC から推定される代謝比（総メチルカテコール体の AUC／タadalafilの AUC）は、1.09～1.21 であった。タadalafilの 40 mg を反復投与したときの AUC 及び C_{max} の個体内変動は、最大でそれぞれ 14.3%及び 18.1%と推定され、反復投与期間を通じて曝露量はほぼ一定であることが示唆された。

2.7.2.3.1.2 PAH 患者及び ED 患者における母集団薬物動態解析

PAH 患者におけるタadalafilの薬物動態は、1-コンパートメントモデルで表された。PAH 患者におけるタadalafilの CL/F 及び V/F の推定値は、それぞれ 1.59 L/h 及び 79.7 L であった。母集団薬物動態解析において、タadalafilの曝露量（AUC）は心血管系疾患、性別、民族、PAH の原疾患又は罹患期間、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、体重、ワルファリン又はジゴキシン投与の影響を受けず、タadalafilはこれら因子を考慮することなく投与可能であることが示唆された。投与量（40 mg）及びボセンタンの併用投与は、母集団薬物動態解析において有意な共変量であった。

タadalafilを 40 mg 投与したときの相対的バイオアベイラビリティは、低用量における値と比べて統計学的に有意な低下が認められ、20 mg と 40 mg の用量間では投与量は 2 倍に増加しても、曝露量（AUC）の増加は 1.48 倍であった（図 2.7.2.3-1）。

タadalafilとボセンタンを併用投与したとき、タadalafilの CL/F は 75%増加し、タadalafilの曝露量（AUC）は単独投与時の値と比べて 35%低下した。

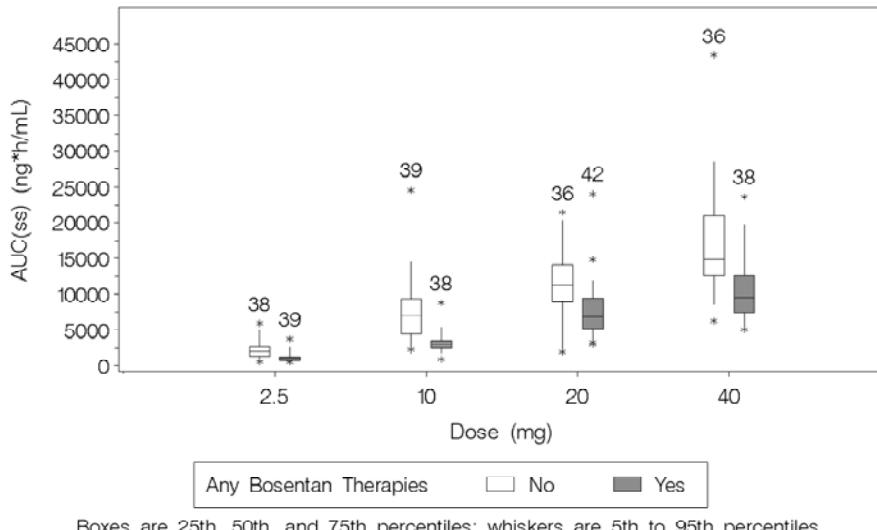


図 2.7.2.3-1. 外国人及び日本人 PAH 患者にタadalafilを投与したときのタadalafil の AUC の個体別推定値（投与量及びボセンタン併用の有無で層別化した）

出典：LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.10

外国人及び日本人 PAH 患者における母集団薬物動態モデルと同様に、タadalafil を 2.5 mg 又は 5 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した外国人 ED 患者におけるタダラ

フィルの薬物動態は、1-コンパートメントモデルで表された。また、外国人 ED 患者において、タadalafil の用量調節を必要とするような患者固有の背景因子は確認されなかつた (LVFP 試験 Pop-PK 解析報告書)。最終モデルから推定した代表値及びその 95%CI 並びにパラメータ感度分析結果を外国人 ED 患者 (LVFP 試験 Pop-PK 解析報告書) と外国人及び日本人 PAH 患者 (LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書) で比較した。両試験における CL/F 及び V/F の代表値の差は 20%未満とほぼ同様であり、この差が臨床的に問題となる可能性は低いものと考えられた (表 2.7.2.3-1)。しかし、ED 患者では検討した用量範囲が 2.5~20 mg であり、ボセンタンの併用投与は PAH 患者に行われる。このことをふまえて、タadalafil 20 mg を単独投与した PAH 患者の薬物動態を ED 患者の薬物動態と比較した。その結果、血漿中濃度推移の 95%CI は ED 患者と PAH 患者で大きく重なり合っており (図 2.7.2.3-2)、PAH 患者におけるタadalafil の曝露量は同じ用法・用量のタadalafil を投与した ED 患者の曝露量と基本的に同様であることが示唆された。

表 2.7.2.3-1. 外国人 ED 患者と外国人及び日本人 PAH 患者におけるタadalafil の母集団パラメータ

	k_a (h^{-1})	CL/F (L/h)	V/F (L)
LVFP 試験 (ED 患者)	1.01 (0.758 – 1.34)	1.87 (1.70 – 2.08)	75.8 (65.8 – 88.3)
LVGY 試験 (PAH 患者)	0.844 (0.655 – 1.10)	1.59 (1.45 – 1.74) ^a	79.7 (70.9 – 90.9)

推定値 (95%CI)

^a ボセンタンを併用投与していない患者における推定値。

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 表 LVGY.9.19

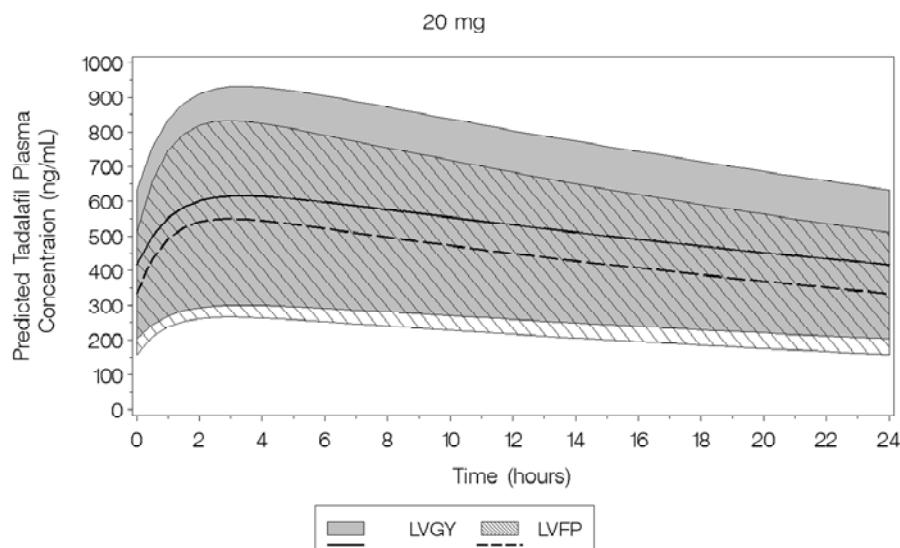


図 2.7.2.3-2. 外国人 ED 患者 (LVFP 試験) 並びに外国人及び日本人 PAH 患者 (LVGY 試験) にタadalafil を 20 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中濃度推移 (網掛け部は 95%CI を示す)

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.31

ボセンタンを併用投与していない PAH 患者において、タadalafil を 40 mg の用量で反復投与したときの定常状態における曝露量（AUC の中央値）は 14825.50 ng·hr/mL と推定され、これは健康成人の値と比べて 26% 高値であった。一方、タadalafil の C_{max} に PAH 患者と健康成人で臨床的に意味のある差はみられなかった（図 2.7.2.3-3）。これらの結果から、PAH 患者では健康成人と比べてクリアランスが低いことが示唆された。しかし、健康成人における血漿中タadalafil 濃度推移は、PAH 患者における血漿中タadalafil 濃度の 95%CI の範囲に含まれ、健康成人と PAH 患者におけるタadalafil の曝露量は同じ用法・用量では同程度であることが示唆された。

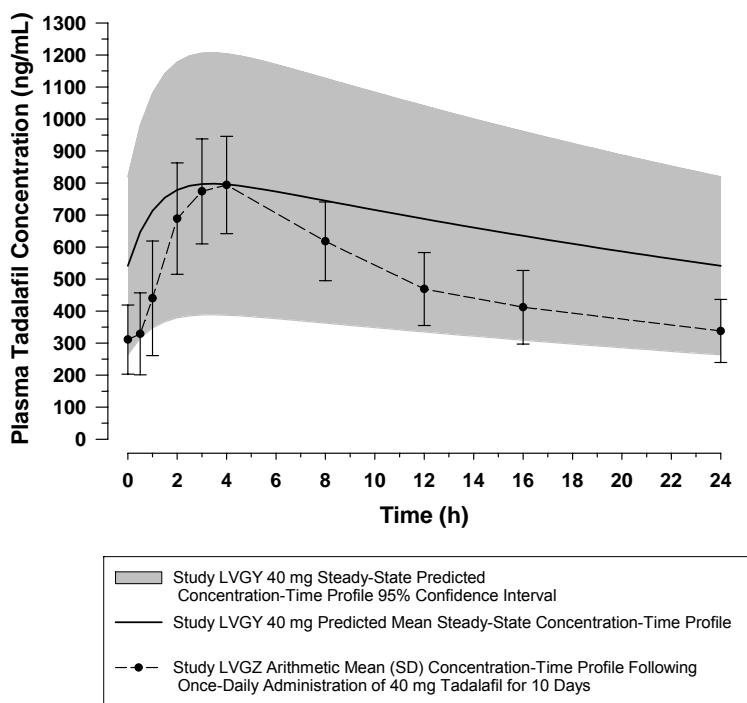


図 2.7.2.3-3. 外国人健康成人 (LVGZ 試験) 並びに外国人及び日本人 PAH 患者 (LVGY 試験) にタadalafil を 40 mg の用量で反復経口投与したときの定常状態における血漿中タadalafil 濃度推移 (網掛け部は PAH 患者の 95%CI を示す)

2.7.2.3.1.3 線形性/用量比例性

タadalafil を 5～40 mg の用量で単回経口投与したとき (LVCS 試験) 、投与量と $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の回帰直線の傾きはそれぞれ 0.93 (90%CI : 0.89, 0.97) 及び 0.80 (90%CI : 0.76, 0.85) であり、この用量範囲における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の増加は投与量の増加と比べてわずかに少なかった。タadalafil の 40 mg を反復経口投与したときの t_{max} (中央値 ; 4 時間) は、低用量 (20 mg 以下) で得られた値と比べて遅延しており、高用量 (40 mg) を投与したときに吸収速度が低下する可能性が示唆されるが、この t_{max} は 20 mg 投与時にみられる t_{max} の範囲内であった (LVGZ 試験)。タadalafil の 40 mg を反復投与したときの AUC 及び C_{max} の個体内変動は、最大でそれぞれ 14.3% 及び 18.1% と推定され、定常状態においてほぼ一定の曝露量が得られることが示唆された。

外国人及び日本人 PAH 患者にタadalafilを投与した試験 (LVGY 試験) について、40 mg と 20 mg 投与時の AUC の幾何平均値を比較したところ、その比は 1.48 (90%CI : 1.30, 1.68) であった。このように、タadalafilの 20 mg と 40 mg の用量間で曝露量に用量比例性はみられなかった。なお、タadalafilの曝露量が 20 mg 以上の用量でも比例して増加すると仮定した場合、40 mg 投与時の曝露量 (AUC) は約 30 mg (90%CI : 26 mg, 34 mg) に相当すると推定された。ボセンタンの併用の有無で層別化して 40 mg と 20 mg 投与時の AUC の幾何平均値の比較を行った場合も同様の結果が得られた。タadalafilの 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの推定曝露量 (AUC) の分布の大半 (81%) は、20 mg を同様に反復投与したときの推定曝露量の分布の範囲内に含まれた (図 2.7.2.3-4)。

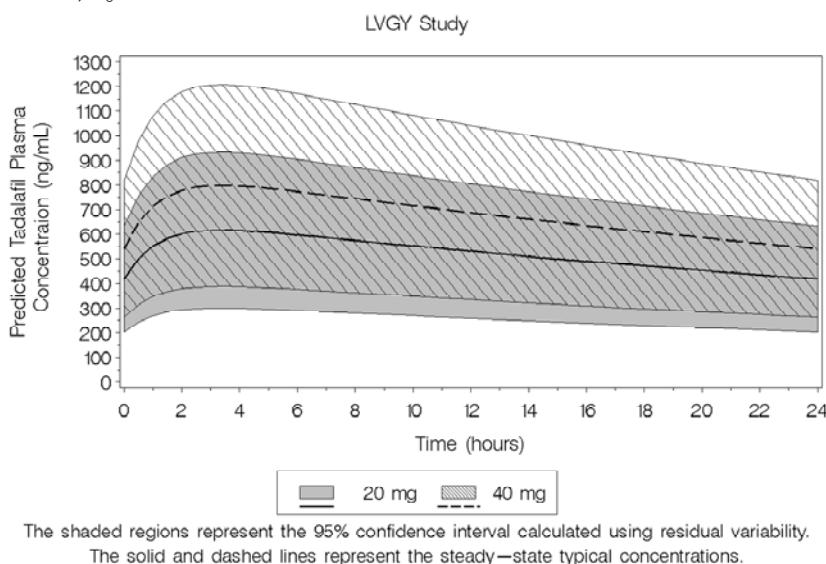


図 2.7.2.3-4. 外国人及び日本人 PAH 患者 (LVGY 試験) にタadalafilを 20 mg 又は 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の推定血漿中濃度推移
(網掛け部は 95%CI を示す)

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.6

2.7.2.3.2 内因性要因の影響

特別な集団におけるタadalafilの薬物動態は、これまでに主に 10 mg の単回投与で検討しており、40 mg の用量での新たな検討は行っていない。このため、タadalafilの薬物動態が線形性を示すと仮定して、既知の内因性要因の影響を考察するが、この場合、内因性要因の影響を過大評価する可能性があり、実際の影響はより小さいものと推察される。なお、20 mg と 40 mg の用量間でタadalafilの薬物動態が線形性を示さなかつた原因は、代謝の亢進などの個体内要因の変動によるものでなく、吸収率が低下したものと考えられた。

2.7.2.3.2.1 性別

外国人健康成人男性及び女性にタadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき、個別の血漿中タadalafil濃度推移に男性と女性で大差はみられなかった (LVHC 試験、LVGZ 試験及び LVHM 試験)。タadalafil 40 mg 投与時の AUC_{τ} 及び C_{max} の個別値の分布は女性及び男性で大きく重なり合っており、平均値の男女間差も 10%未満と臨床的に意味のある差はみられなかった (図 2.7.2.3-5)。

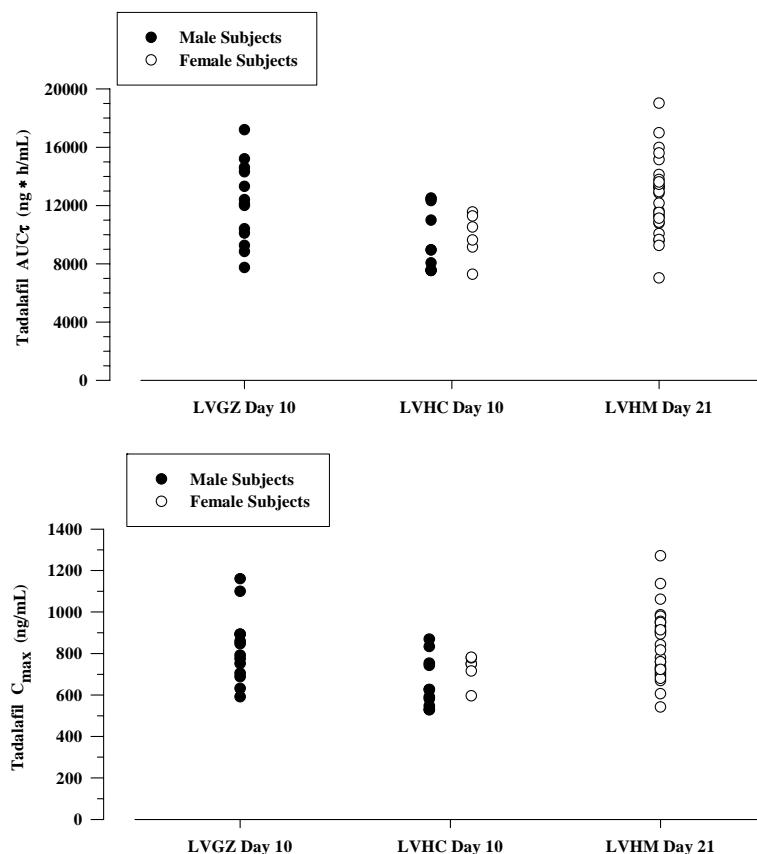


図 2.7.2.3-5. 外国人健康成人男性及び女性に (LVGZ、LVHC 及び LVHM 試験) タadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC_{τ} 及び C_{max} の個別値
上図 : AUC_{τ} 、下図 : C_{max}

さらに、非線形混合効果モデルを用いて男女間のタadalafilの薬物動態を比較した (LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書)。なお、臨床的に重要と考え、CL/F の変化 ($\geq 20\%$) を統計学的基準に含めた。男性と女性でタadalafilの曝露量 (AUC) に臨床上問題となるような差はみられず (図 2.7.2.3-6)、投与量と曝露量の関係にも男性と女性で明確な傾向や差は認められなかった。女性におけるタadalafilの CL/F の中央値は、男性の値と比べて約 5%高いと推定されたが、男性における CL/F の 5~95 パーセンタイルの範囲内に含まれた。この試験における女性患者の割合は約 77%であり、男女間で曝露量に明らかな差 (25%) があれば、性別をタadalafilの薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量と特定できたものと考えられた。以上から、性別はタadalafilの CL/F に対する有意な共変量でなく、性別でタadalafilの用量調節を行う必要はないことが示された。

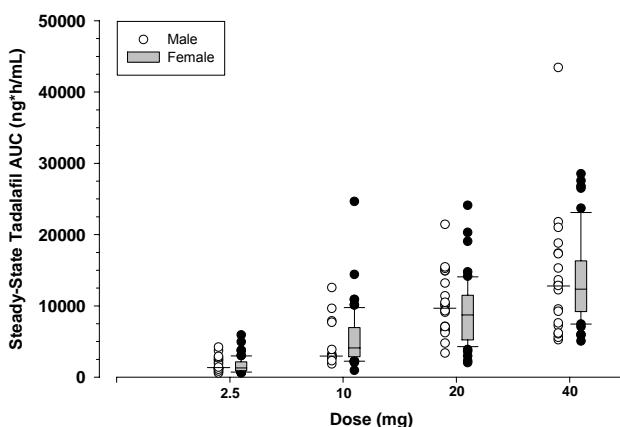


図 2.7.2.3-6. 外国人及び日本人 PAH 患者 (LVGY 試験) にタダラフィルの 2.5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC の個体別推定値
(性別及び投与量で層別化した)

また、PAH 患者を対象とした試験 (LVGY 試験及び LVGX 試験) において、タダラフィルの安全性及び忍容性は男性と女性で同様であり (2.7.4 項) 、曝露量に依存した有害事象は男性及び女性で認められなかった。したがって、男女間のわずかな曝露量の差は臨床的に重大な問題とならないと考えられ、タダラフィルの投与量を男女で調節する必要はないと判断された。

2.7.2.3.2.2 民族

外国人及び日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (LVGY 試験) の母集団薬物動態解析対象の大多数は白人 (79%) であり、他に 10%以上を占める民族 (アフリカ系、東アジア系など) はなかった (LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書)。このことをふまえて、タダラフィルの薬物動態に及ぼす民族の影響の評価は、CL/F に関する統計学的比較を白人とそれ以外の民族で層別化して行った。その結果、タダラフィルの CL/F に及ぼす民族の影響は認められなかった。また、母集団薬物動態解析対象の 2% (N=6) 以上を占める民族において、タダラフィルの曝露量 (AUC) に顕著な差は認められなかった (図 2.7.2.3-7)。

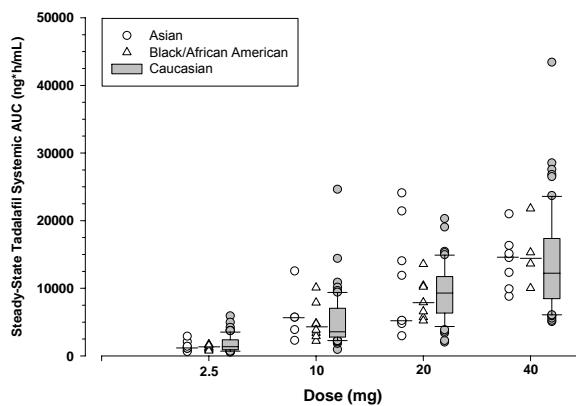


図 2.7.2.3-7. PAH 患者 (LVGY 試験) にタadalafil の 2.5, 10, 20 及び 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC の個体別推定値
(民族及び投与量で層別化した)

日本人 (N=22) と白人 (N=241) の PAH 患者における薬物動態パラメータの類似性を検討した。ベイジアン法により推定した個体別 CL/F 値の分布 (図 2.7.2.3-8) 及び個体別の曝露量 (AUC) (図 2.7.2.3-9) を比較した。その結果、日本人患者と白人患者の CL/F 及びタadalafil の曝露量のほとんど (96%以上) は重なり合っており、民族間差は認められなかった。

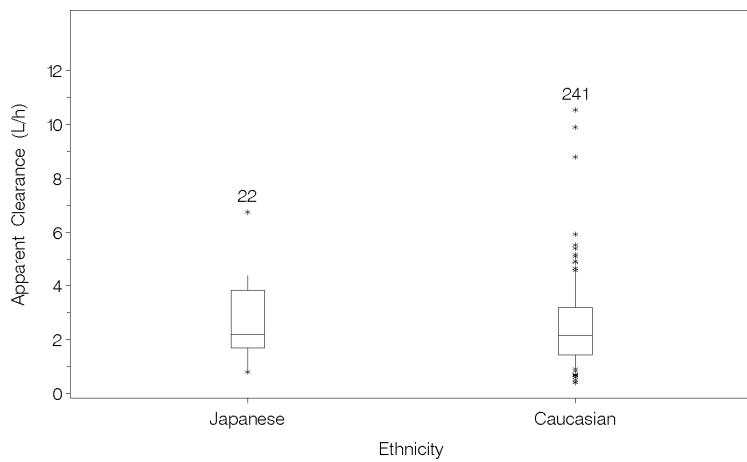


図 2.7.2.3-8. PAH 患者 (LVGY 試験) にタadalafil を 2.5, 10, 20 及び 40 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの CL/F の個体別推定値の比較
(日本人及び白人で層別化)

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.33

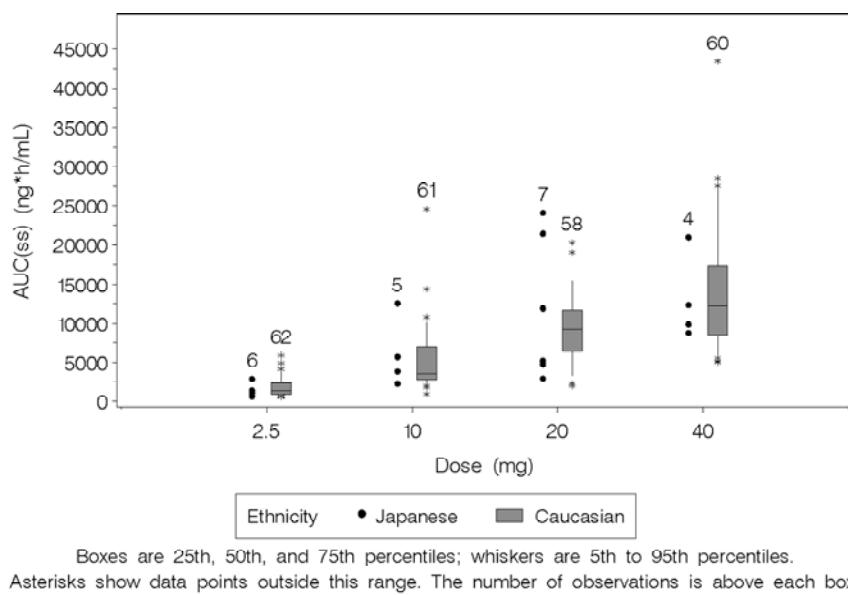


図 2.7.2.3-9. PAH 患者 (LVGY 試験) にタダラフィルを 2.5、10、20 及び 40 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの AUC の個体別推定値の比較
(日本人及び白人並びに投与量で層別化)

出典 : LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書 図 LVGY.9.35

さらに、他の臨床薬物動態試験 (LVHC 試験、LVGZ 試験) の結果も用いて、日本人と外国人にタダラフィルを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態を比較した。なお、LVGZ 試験は外国人男性のみ (N=15、白人=80%) を対象とした試験であるが、被験者の人口統計学的背景及びベースラインの値は、両民族間で類似した。タダラフィル及び総メチルカテコール体の曝露量 (C_{max} 及び AUC) について、日本人及び外国人の個別値の分布を比較した (図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11)。日本人におけるタダラフィルの曝露量は、外国人の値と比べて低い傾向がみられたが、この差は単回投与 (投与初日) 及び反復投与 (投与 10 日目) で同様に 25%未満であった。このことは、低用量 (20 mg) でみられた傾向と一致した (LVCS 試験 : ED 申請時既提出資料)。また、タダラフィルを 40 mg の用量で反復経口投与したとき、定常状態 (投与 5 日目～10 日目) における代謝比 (総メチルカテコール体の AUC/タダラフィルの AUC) は日本人で 1.38、外国人で 1.09～1.21 と大差なかった。このことから、タダラフィルの薬物代謝の民族間差は無視できる程度であることが示唆された。

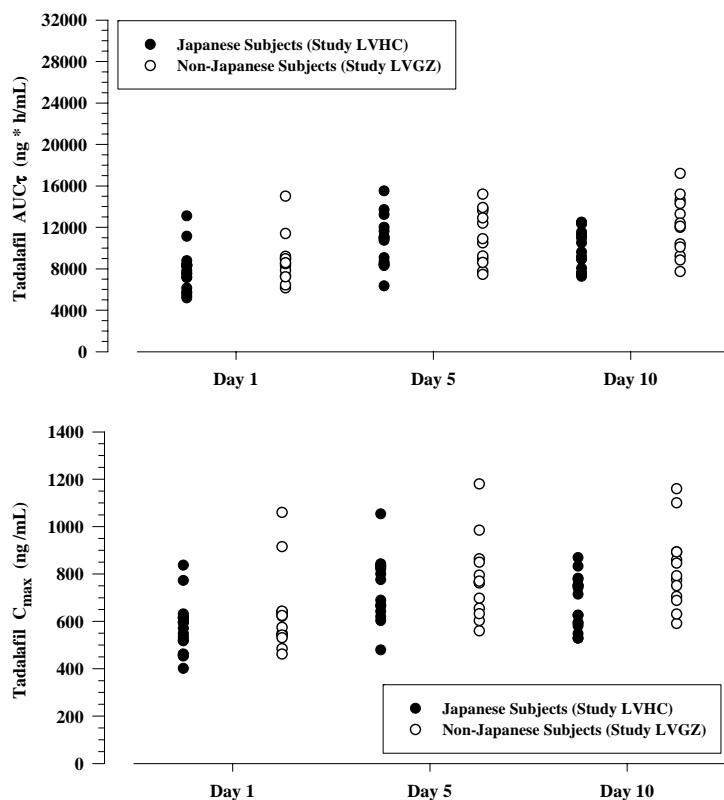


図 2.7.2.3-10. 日本人及び外国人健康成人（LVHC 試験及び LVGZ 試験）にタadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのタadalafil の薬物動態の比較
上段 : AUC_T、下段 : C_{max}

出典 : LVHC 試験総括報告書 図 LVHC.7.10

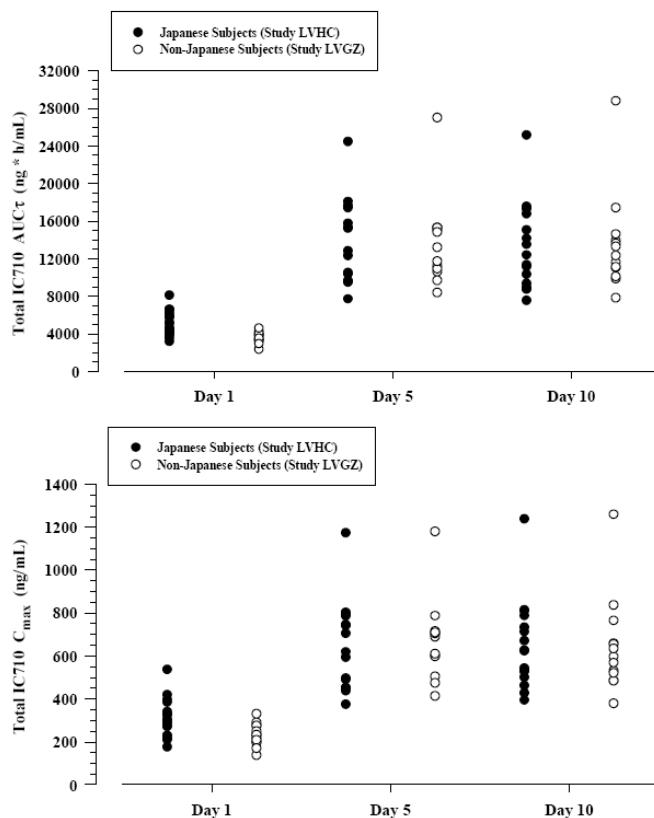


図 2.7.2.3-11. 日本人及び外国人健康成人（LVHC 試験及び LVGZ 試験）にタadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの総メチルカテコール体 (IC710) の
薬物動態の比較

上段 : AUC_τ、下段 : C_{max}

出典 : LVHC 試験総括報告書 図 LVHC.7.11

これらの結果は、これまでに実施したタadalafilを 5~40 mg の用量で単回経口投与 (LVCS 試験及び LVFU 試験 : ED 申請時既提出資料)、20 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与 (LVCT 試験 : ED 申請時既提出資料) 及び ED 患者 (LVDI/LVDJ 試験 : ED 申請時既提出資料) での検討結果と一致しており、タadalafilの薬物動態に用量調節を必要とするような薬物動態の民族間差はみられなかった。

2.7.2.3.2.3 年齢

高齢者におけるタadalafilの薬物動態は臨床薬理試験で検討しており、ノンコンパートメント法で算出した薬物動態パラメータを若年者の値と比較した (LVBW 試験 : ED 申請時既提出資料)。また、ED 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験において母集団薬物動態解析を実施し、高齢者におけるタadalafilの薬物動態を検討した。

ED 治療薬シアリス®錠の添付文書に記載しているように、外国人健康高齢男性被験者 12 例 (65~78 歳) にタadalafilを 10 mg の用量で単回投与したときのタadalafil の薬物動態を若年男性 12 例 (19~45 歳) の値と比較した (LVBW 試験 : ED 申請時既提出資料)。その結果、タadalafilの薬物動態に及ぼす年齢の影響は臨床的に重要でな

いと考えられた。高齢者におけるタadalafilの曝露量は若年者と比べて高く、AUC の最小二乗平均値の比（高齢者／若年者）は 1.25 (90%CI ; 0.97, 1.61) であった。しかし、高齢者の 83% (10 例／12 例) においてタadalafil の $AUC_{0-\infty}$ は若年者の最高値より低値を示し、高齢者と若年者でタadalafil の曝露量の分布は重なり合った。このことから、年齢のみに基づいてタadalafil の用量調節を行う必要はないと考えられた。

タadalafil の $t_{1/2}$ は、若年者 (16.9 時間) と比べて高齢者 (21.6 時間) で延長することが認められており、高齢者にタadalafil を 40 mg の用量で反復経口投与したときの血漿中濃度の累積は若年者と比べて高くなると考えられた。単回投与時の血漿中タadalafil 濃度推移の重ね合わせにより、高齢者に 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中濃度の上昇を推定した。高齢者の血漿中濃度 (LVBW 試験 : ED 申請時既提出資料) を用いて推定した定常状態の血漿中タadalafil 濃度に高齢者と若年者で大差はみられなかった (図 2.7.2.3-12)。高齢者にタadalafil を 40 mg の用量で反復投与したとき、定常状態における曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、若年者の値と比べて約 22%高いと推定されるが、推定血漿中濃度推移は高齢者と若年者でほぼ重なり合っており、臨床的に問題となる違いはないものと考えられた。

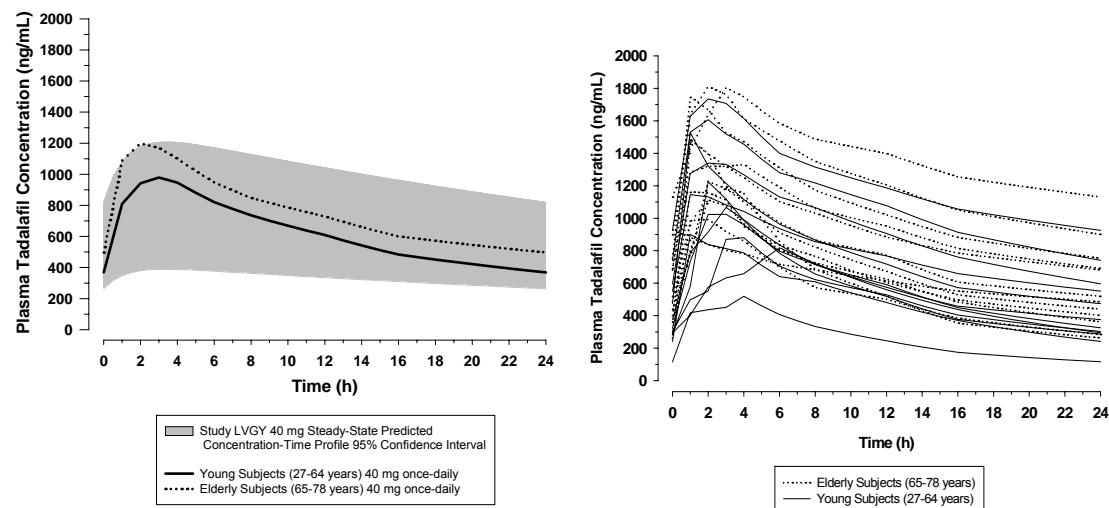


図 2.7.2.3-12. 外国人高齢者及び若年者にタadalafil を 40 mg の用量で 1 日 1 回
反復経口投与したときの血漿中タadalafil 濃度推移
左図：推定推移（網掛け部は 95%CI）、右図：個体別推移

前述の試験 (LVBW 試験 : ED 申請時既提出資料) において、高齢者と若年者でタadalafil の曝露は同様であったと同様に、PAH 患者における母集団薬物動態解析において、高齢者と若年者の薬物動態に有意な差は検出されなかつた (LVBW 試験 Pop-PK/PD 解析報告書)。PAH 患者における母集団薬物動態解析における解析対象は、65 歳未満が 222 例 (72.8%)、65 歳以上は 83 例 (27.2%) であった (図 2.7.2.3-13)。この解析において、高齢者と若年者間の CL/F の差 (20%) の検出力は 95%超であった。したがつて、高齢者と若年者で曝露量に明らかな差 (25%) があれば、年齢をタadalafil の薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量として検出できたものと考えられた。

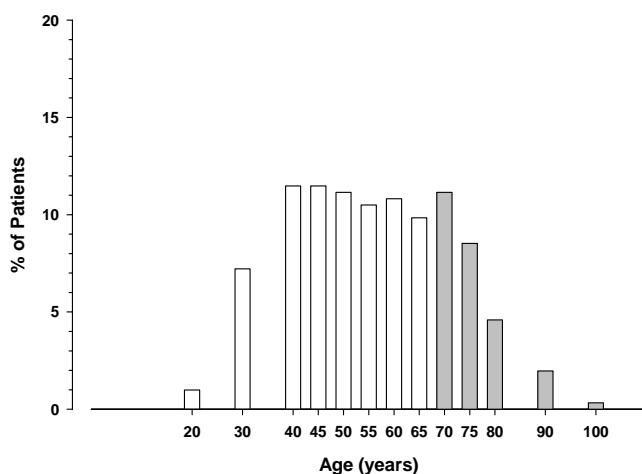
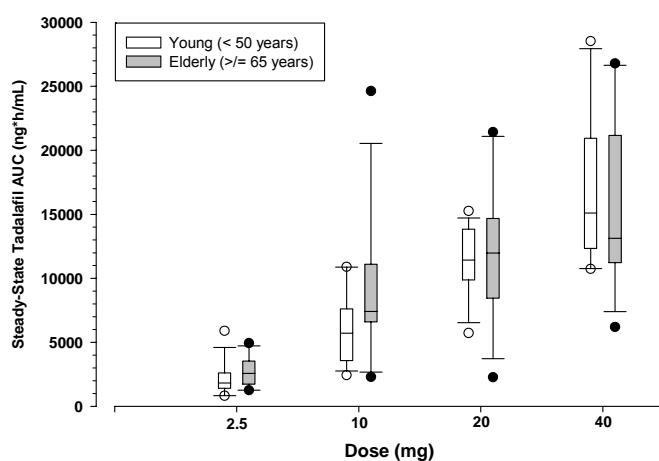


図 2.7.2.3-13. PAH 患者を対象とした試験 (LVGY 試験) における被験者の年齢分布

さらに、高齢者の薬物動態を検討した試験 (LVBW 試験 : ED 申請時既提出資料) における高齢者及び若年者の平均年齢（それぞれ 71 歳及び 36 歳）を基準として、PAH 患者を対象とした試験 (LVGY 試験) におけるタadalafil の曝露量 (AUC) と年齢の関係を視覚的に比較した。この試験における投与開始時の平均年齢は高齢者（65 歳超）で 72 歳、50 歳以下の患者で 38.4 歳であり、患者特性は前述の高齢者の薬物動態を検討した試験と類似した。PAH 患者におけるタadalafil の曝露量は、若年者と比べて高齢者でやや高い値を示した（図 2.7.2.3-14）。高齢者と若年者のタadalafil の曝露量 (AUC) の差は 10 mg 投与時で最大（約 63%）であったが、20 mg 及び 40 mg の投与時の曝露量の分布は高齢者と若年者で重なり合っており、曝露量の差も 20%未満であった。

図 2.7.2.3-14. PAH 患者を対象とした試験でタadalafil を 2.5、10、20 及び 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与（ボセンタン非併用）したときの高齢者（65 歳以上）及び若年者（50 歳以下）におけるタadalafil の曝露量の個体別推定値の比較
(若年者及び高齢者並びに投与量で層別化)

高齢者における薬物動態を検討した臨床薬理試験 (LVBW 試験) の結果、ED 患者 (25.5 歳～79.1 歳) 及び PAH 患者 (15～90 歳) を対象とした高齢者に関する母集団薬

物動態解析結果をふまえると、薬物動態の観点から年齢のみを考慮してタadalafilの用量調節を行う必要はないと考えられた。しかし、一般に高齢者では若年者と比べて腎機能や肝機能が低下している場合などがあるため、タadalafilの高齢者への投与は注意して行うべきである。PAH 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、16 週間の被験者盲検期間 (LVGY 試験) 及び最長 1 年までの非盲検期間 (LVGX 試験) の両方において、タadalafilの安全性及び忍容性は 65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者で同様であった (2.7.4 項)。

2.7.2.3.2.4 腎障害

腎障害の程度¹がタadalafilの薬物動態に及ぼす影響について、2 つの臨床薬理試験 (LVAJ、LVDT 試験 : ED 申請時既提出資料) におけるノンコンパートメント解析並びに ED 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験における母集団薬物動態解析結果を用いて評価した。

ED 治療薬シアリス®錠の添付文書に記載しているように、外国人健康成人 12 例（男性 11 例、女性 1 例；31～55 歳）、軽度から中等度の腎障害を有する患者 16 例（男性 14 例、女性 2 例；30～65 歳）にタadalafilを 5 及び 10 mg の用量で単回経口投与し、タadalafil及び総メチルカテコール体の薬物動態を検討した (LVAJ 試験 : ED 申請時既提出資料)。また、血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 16 例（男性 13 例、女性 3 例；28～74 歳）にタadalafilを 5、10 及び 20 mg の用量で単回経口投与し、タadalafil及び総メチルカテコール体の薬物動態を検討した (LVDT 試験 : ED 申請時既提出資料)。

軽度 [クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) ; 51～80 mL/min] 又は中等度 (CL_{CR} ; 31～50 mL/min) の腎障害を有する患者にタadalafilを 5 mg 及び 10 mg の用量で経口投与したとき、タadalafilの曝露量 (AUC) は健康成人の値と比べて約 2 倍に増加した。また、末期腎不全患者にタadalafilを 10 mg 及び 20 mg の用量で経口投与したとき、タadalafilの AUC 及び C_{max} は、健康成人の値と比べてそれぞれ 2 倍及び 2.7～4.1 倍に増加した。腎障害患者における総メチルカテコール体の曝露量 (AUC) は、健康成人の 2～4 倍高値を示した。タadalafilを投与後 24～30 時間に血液透析を実施したが、タadalafil及び代謝物は血液中からほとんど除去されなかった。

一方、PAH 患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析 (LVGY 試験) において、Cockcroft-Gault 式から算出した CL_{CR} は、タadalafilの薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった (LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書)。治験組み入れ時点において、被験者 170 例 (55.7%) は正常な腎機能に分類され、90 例 (29.5%) 及び 39 例 (12.8%) はそれぞれ軽度及び中等度の腎障害に分類された。残り 6 例 (1.97%) の被験者は、重度の腎障害に分類されたが、血液透析有無の記録を収集しなかったため、末期腎不全患者に関する分類はできなかった。PAH の病態を考慮すると、血清クレアチニンの異常値には年齢、骨格筋障害や悪液質が影響している可能性があり、Cockcroft-Gault 式から算

¹ Cockcroft-Gault 式から算出したクレアチニンクリアランスを基に分類した。

軽度 (CL_{CR} : 51～80 mL/min) 、中等度 (CL_{CR} : 31～50 mL/min) 、重度 (CL_{CR} : ≤ 30 mL/min)

出した CL_{CR} のみをもって慢性腎不全と特定することは困難であると考えられた。このことを考慮し、腎障害を有する PAH 患者におけるタadalafil の薬物動態の考察は、臨床薬理試験 (LVAJ 試験及び LVDT 試験 : ED 申請時既提出資料) の成績に基づいて行った。

健康成人、軽度及び中等度腎障害患者にタadalafil を単回経口投与したとき (LVAJ 試験 : ED 申請時既提出資料) の血漿中濃度推移の重ね合わせにより、定常状態の血漿中濃度を推定した。軽度及び中等度の腎障害患者にタadalafil を 20 mg の用量で反復経口投与したときの定常状態における血漿中濃度は、健康成人に 40 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度と類似した (図 2.7.2.3-15)。軽度及び中等度の腎障害患者にタadalafil を 20 mg の用量で反復経口投与したときの AUC_{τ} は、健康成人に 40 mg を反復経口投与したときの値と比較してそれぞれ、約 10%高値及び 3%低値と推定された (図 2.7.2.3-16)。また、 C_{max} はそれぞれ 20%及び 14%低値と推定された (図 2.7.2.3-16)。さらに、軽度及び中等度の腎障害患者における総メチルカテコール体の曝露量は、健康成人の値と分布が重なり合うものの、17~70%高値と推定された。軽度及び中等度の腎障害患者にタadalafil を 20 mg の用量で反復経口投与したときの定常状態の血漿中濃度の推定値は、PAH 患者¹に 40 mg の用量でタadalafil を反復経口投与したときの定常状態の血漿中濃度の推定値の 95%CI の範囲内に含まれた。実際、LVGY 試験でタadalafil 40 mg 投与した腎障害を有する PAH 患者と正常な腎機能を有する PAH 患者で血漿中濃度に顕著な差はみられなかつたが、腎障害を有する PAH 患者への 20 mg 投与では正常な腎機能を有する PAH 患者に 40 mg を反復投与したときと同程度の血漿中濃度に到達した (図 2.7.2.3-17)。また、これまでに得られたタadalafil の吸収・分布・代謝及び排泄の検討結果から、投与量の約 36%に相当するタadalafil 及びその代謝物が尿中排泄されることが示されている (2.7.2.1.1.2.1 項)。したがって、これらの薬物動態成績を考慮すると、腎障害を有する PAH 患者では、タadalafil の AUC が増加する可能性が推察された。

PAH 患者を対象とした臨床試験 (LVGY 及び LVGX 試験) では、腎障害を有する PAH 患者への投与経験は限られているものの、20 mg 群では腎障害の程度が重くなるほど 6 分間歩行距離の変化量が増加する傾向がみられ、軽度及び中等度の腎障害においては、20 mg 群の変化量は 40 mg 群での変化量と同程度であった (2.7.3 項)。

LVGY 試験において、軽度及び中等度の腎障害を有する PAH 患者と正常な腎機能を有する PAH 患者でタadalafil 投与に関連した有害事象の発現率に明らかな違いはみられなかつたが (2.7.4 項)、腎障害を有する PAH 患者に対するタadalafil の投与経験は限られており、特に軽度及び中等度の腎障害を有する PAH 患者に 40 mg を投与した経験は少なく、タadalafil 40 mg 投与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つた。以上、腎障害を有する PAH 患者におけるタadalafil の薬物動態、有効性及び安全性の結果を考慮すると、軽度及び中等度の腎障害を有する患者に対する用法・用量は 20 mg 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

¹ LVGY 試験の母集団薬物動態解析対象例。正常な腎機能を有する PAH 患者及び腎機能障害を有する PAH 患者を含む。

常用量（1日1回40 mg）と比較すると少ないが、母集団薬物動態/薬力学（PK/PD）解析の結果、20 mg 投与時の6分間歩行距離の増加と40 mg 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ており¹（図 2.7.2.2-10）、20 mg 投与でも、6分間歩行距離の増加は期待できるものと考えられる。なお、重度の腎障害を有するPAH患者については、タadalafil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タadalafilを除去できないことから、タadalafilを投与すべきでないと考えられた。

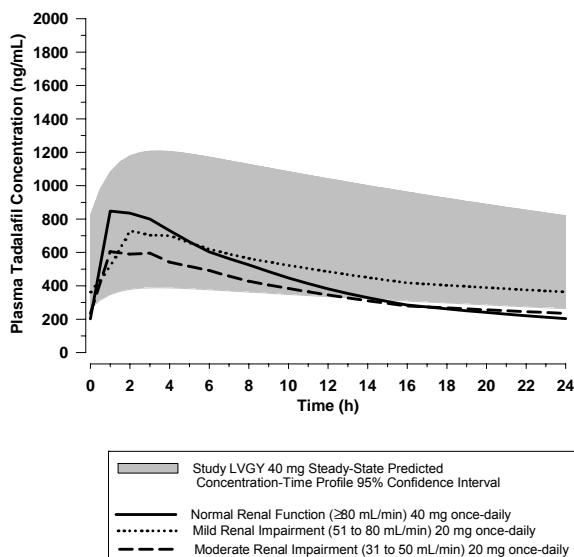


図 2.7.2.3-15. 外国人健康成人にタadalafilを40 mgの用量並びに軽度及び中等度の腎障害患者に20 mgの用量で1日1回反復経口投与したときの推定血漿中濃度推移（網掛け部はPAH患者に40 mgを投与時の推定血漿中濃度推移の95%CIを示す）

¹ 最終PK/PDモデルから推定されたタadalafil投与による6分間歩行距離の増加〔中央値（10パーセンタイル、90パーセンタイル）〕は、20 mg及び40 mgの用量でそれぞれ35.63 m（30.49、39.57 m）及び38.09 m（33.52、43.20 m）であった。

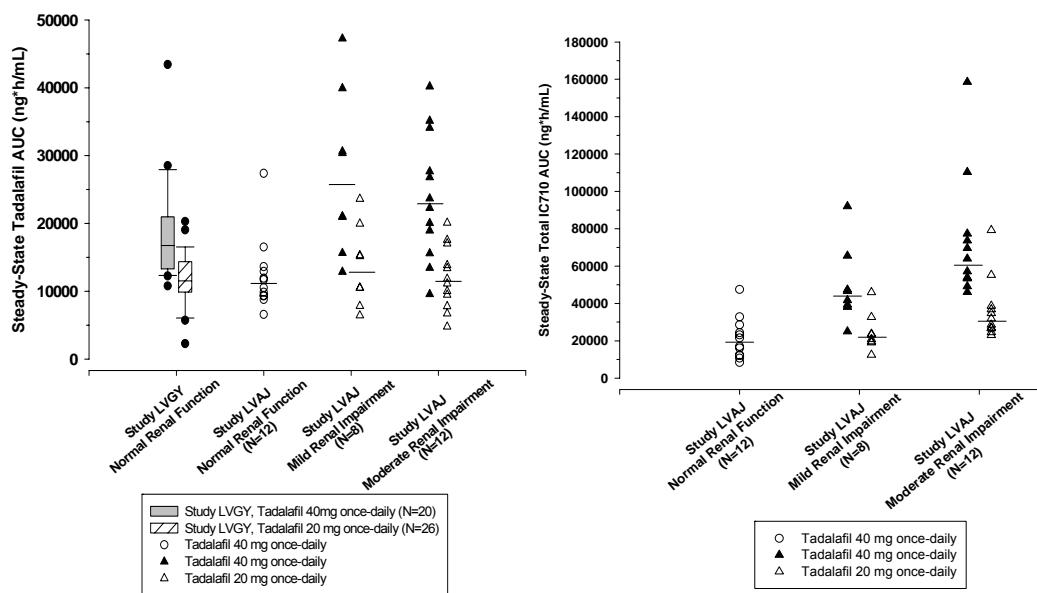


図 2.7.2.3-16. 正常な腎機能を有する被験者並びに軽度及び中等度の腎障害を有する患者の定常状態におけるタadalafil及び総メチルカテコール体 (IC710) の個体別曝露量推定値 (PAH 患者におけるタadalafilの曝露量の推定値を併記した)

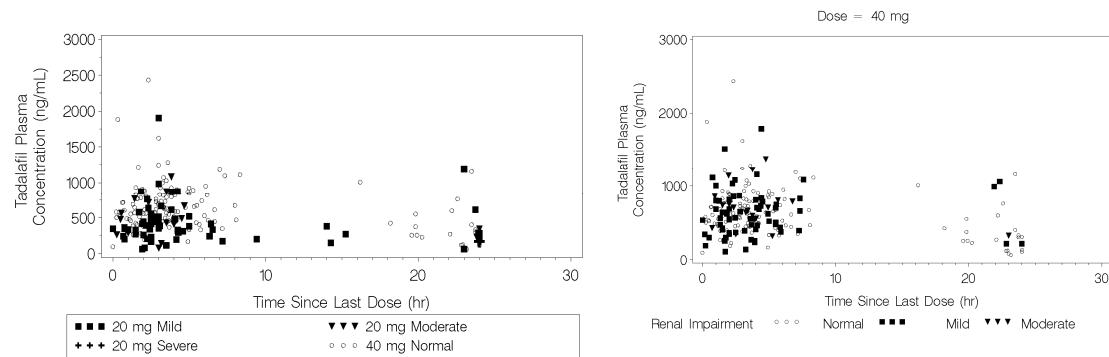


図 2.7.2.3-17. PAH 患者にタadalafil 20 mg 及び 40 mg 1 日 1 回反復投与したときの血漿中タadalafil濃度 (LVGY 試験)
(左図：投与量及び腎障害の程度で層別化、右図：腎障害の程度で層別化)

2.7.2.3.2.5 肝障害

肝障害の程度¹がタadalafilの薬物動態に及ぼす影響について、臨床薬理試験 (LVAK 試験 : ED 申請時既提出資料) におけるノンコンパートメント解析結果を用いて評価した。

ED 治療薬シアリス®錠の添付文書に記載しているように、外国人健康成人 8 例及び肝障害を有する患者 25 例（男性 16 例、女性 9 例；25～63 歳）にタadalafilを 10 mg の

¹ 肝障害の程度は、Child-Pugh 分類に準じて分類した。

用量で単回経口投与し、タadalafilの薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した（LVAK 試験：ED 申請時既提出資料）。肝障害の程度は、Child-Pugh 分類に準じて分類し、軽度（8例、Class A：5～6 ポイント）、中等度（8例、Class B：7～9 ポイント）、重度（1例、Class C：10～15 ポイント）、及び軽微（8例、脂肪肝が認められる患者で、5 ポイント未満）とした。

軽微、軽度、及び中等度の肝障害患者にタadalafilを 10 mg の用量で単回経口投与したときの曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、同年齢の健康成人における値と同程度であった。PAH 患者にタadalafilを 2.5、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与した試験における母集団薬物動態解析では、Child-Pugh データを収集しなかったため、肝障害の程度を共変量として解析することはできなかった（LVGY 試験 Pop-PK/PD 解析報告書）。また、この試験では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える肝胆道系疾患の患者又は Child-Pugh 分類の Class C と判定される重度の肝障害を有する患者を除外基準に含めたため、重度の肝障害患者におけるデータは得られなかった。さらに、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%にすぎず、肝障害に関する Hy's rule¹ (Bjornsson 2006) に該当する患者はいなかった。このことをふまえて、ALT、AST 及び総ビリルビンを共変量候補としなかった。したがって、タadalafilの薬物動態に及ぼす肝障害の影響に関する評価は肝障害患者を対象とした臨床薬理試験の結果（LVAK 試験：ED 申請時既提出資料）を用いた。

肝障害患者への 10 mg を超える用量でのタadalafilの臨床使用経験が限られていることから、軽度及び中等度肝障害患者にタadalafilを単回経口投与したとき（LVAK 試験：ED 申請時既提出資料）の血漿中濃度推移の重ね合わせにより、タadalafil 20 mg 投与時の血漿中濃度を推定した。軽度及び中等度の肝障害患者にタadalafil 20 mg を反復経口投与したときの定常状態における血漿中濃度は、健康成人に 40 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度と比較して低いと推定された（図 2.7.2.3-18）。このことをふまえて、軽度及び中等度の肝障害患者にタadalafil 20 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度の推定値と PAH 患者²にタadalafil 20 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度の推定値を比較した結果、前者は後者の 95%CI の範囲内に含まれた。

一方、これまでに得られたタadalafilの吸収・分布・代謝及び排泄の検討結果から、タadalafilは主に CYP3A4 で代謝されること及び投与量の約 60%に相当するタadalafil及びその代謝物は糞中排泄されることが示されている（CTD 2.7.2.1.1.2.1 項）。このため、肝細胞障害や胆汁うつ滞を伴うような病態時において、タadalafil 20 mg 及び 40 mg 投与時の AUC が増加する可能性を否定できない。

前述したように、PAH 患者を対象とした臨床試験（LVGY 試験及び LVGX 試験）では、重度の肝障害患者は組み入れられず、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及びビリルビン上昇が認められた患者はわずかであったことから、

¹ 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。

² LVGY 試験の母集団薬物動態解析対象例。正常な肝機能を有する PAH 患者及び肝機能障害を有する PAH 患者を含む。

この試験で肝障害を有する PAH 患者におけるタadalafil の有効性及び安全性を評価できなかった。また、慢性肝硬変患者に対する 10 mg を超える用量でのタadalafil 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タadalafil 20 mg 及び 40 mg を投与したときの安全性プロファイルを類推することは困難である。

以上、これまでに得られた肝障害患者におけるタadalafil の薬物動態成績並びに肝障害を有する PAH 患者にタadalafil を投与したときの安全性の類推が困難であることを考慮すると、軽度又は中等度の肝障害を有する PAH 患者についてはリスク・ベネフィットの評価を行い、タadalafil を投与する場合はその用量・用法を 20 mg の 1 日 1 回投与とするべきであると考える。この投与量は、通常用量（1 日 1 回 40 mg）と比較すると少ないが、母集団 PK/PD 解析の結果、20 mg 投与時の 6 分間歩行距離の増加と 40 mg 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ており¹（図 2.7.2.2-10）、20 mg 投与でも、6 分間歩行距離の増加は期待できるものと考えられる。なお、重度の肝障害（Child-Pugh 分類の Class C）を有する患者については、タadalafil の臨床使用経験が十分得られていないため、投与すべきでないと考えられた。

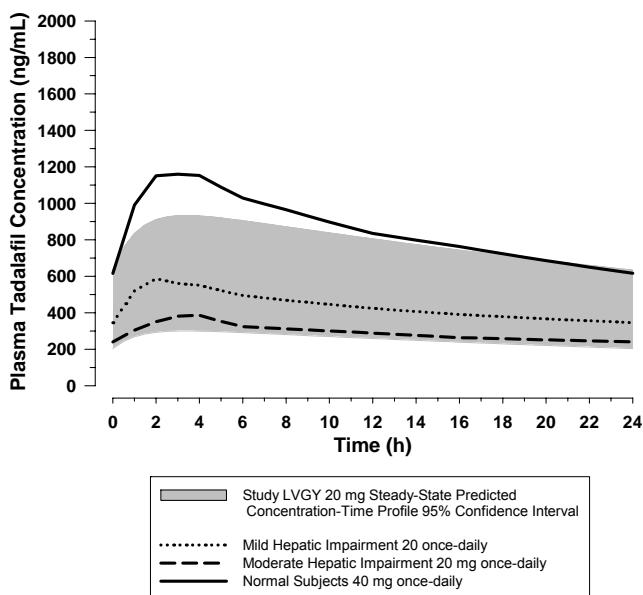


図 2.7.2.3-18. 軽度及び中等度の肝障害を有する患者又は健康成人にタadalafil をそれぞれ 20 mg 又は 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの推定血漿中濃度推移（網掛け部は PAH 患者に 20 mg を投与時の推定血漿中濃度推移の 95%CI を示す）

¹ 最終 PK/PD モデルから推定されたタadalafil 投与による 6 分間歩行距離の増加〔中央値（10 パーセンタイル、90 パーセンタイル）〕は、20 mg 及び 40 mg の用量でそれぞれ 35.63 m（30.49、39.57 m）及び 38.09 m（33.52、43.20 m）であった。

2.7.2.3.3 外因性要因の影響

外国人健康成人女性にタadalafilの 40 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき (LVHM 試験) 、 C_{max} の中央値は 829 ng/L であり、個体別血漿中濃度の最高値は 1271 ng/L (3.26 μ mol/L) であった。この濃度のタadalafilは、生体内で CYP3A、CYP2C9、CYP1A2 及び CYP2C19 を介した代謝をそれぞれ 7.3%、4.7%、19.1%及び 4.3%阻害すると推定された¹。したがって、これら CYP 酵素によって代謝される薬剤の代謝クリアランスをタadalafil (40 mg) が阻害して臨床上重大な薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低いものと考えられる。一方、*in vitro* においてタadalafilは時間及び濃度依存的に CYP3A4 を阻害したことから、その阻害様式は mechanism-based inhibition であることが示唆された (ADME 報告書 5 : ED 申請時既提出資料)。しかし、臨床試験においてタadalafilによる CYP3A4 の阻害が原因となる薬物動態学的薬物相互作用は認められなかった。

2.7.2.3.3.1 CYP3A4 阻害剤

タadalafilは主に CYP3A4 を介して代謝されるため、CYP3A4 を強く阻害する薬剤 (ケトコナゾール、リトナビル) がタadalafilの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復投与 (LVEV 試験 : ED 申請時既提出資料) 及びリトナビル 500 又は 600 mg の 1 日 2 回反復投与 (LVFV 試験 : ED 申請時既提出資料) がタadalafilを 20 mg の用量で単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討した。CYP3A4 の阻害作用が強いケトコナゾールとの併用で、タadalafilを 20 mg の用量で投与したときの AUC 及び C_{max} は、タadalafilを単独投与したときの値と比べてそれぞれ 312%及び 22%増加した (図 2.7.2.3-19)。また、 $t_{1/2}$ は 50.7 時間に延長した。また、このケトコナゾールがタadalafilの曝露量に及ぼす影響は、リトナビル (200、500 又は 600 mg を 1 日 2 回投与) と比べて強かった (LVEV 試験及び LVFV 試験 : ED 申請時既提出資料)。

CYP3A4 を阻害する薬剤とタadalafilを 20 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC_{τ} 及び C_{max} は、タadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの値と比べてそれぞれ 109%及び 49%高値を示すと推定された。一方、ケトコナゾールとともにタadalafilを 10 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC_{τ} 及び C_{max} は、タadalafilを 40 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの値と同程度と推定された。臨床薬理試験及び臨床試験では、これら CYP3A4 を強く阻害する薬剤とタadalafilを併用時の安全性上の懸念は特定されなかつたが、PAH 患者におけるタadalafilと CYP3A4 を強く阻害する薬剤の併用経験は少ない。PAH の治療にはタadalafilを連日投与する必要があること及び PAH 治療のためのタadalafilの製剤は 20 mg 錠のみであることをふまえると、CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の PAH 患者には、タadalafilを投与すべきでないと考えられた。なお、CYP3A4 に対する阻害能が中等度又は弱い薬剤との併用では、CYP3A4 を強く阻害する薬剤と比べてタadalafilの

¹ 血漿蛋白結合率 (94%) は考慮していない。

AUC 及び C_{max} に対する影響が小さいと推定されるため、タadalafilの投与量を調節する必要はないが、タadalafilの AUC 及び C_{max} が増加するおそれがあるため、併用にあたっては注意が必要であると考えられた。

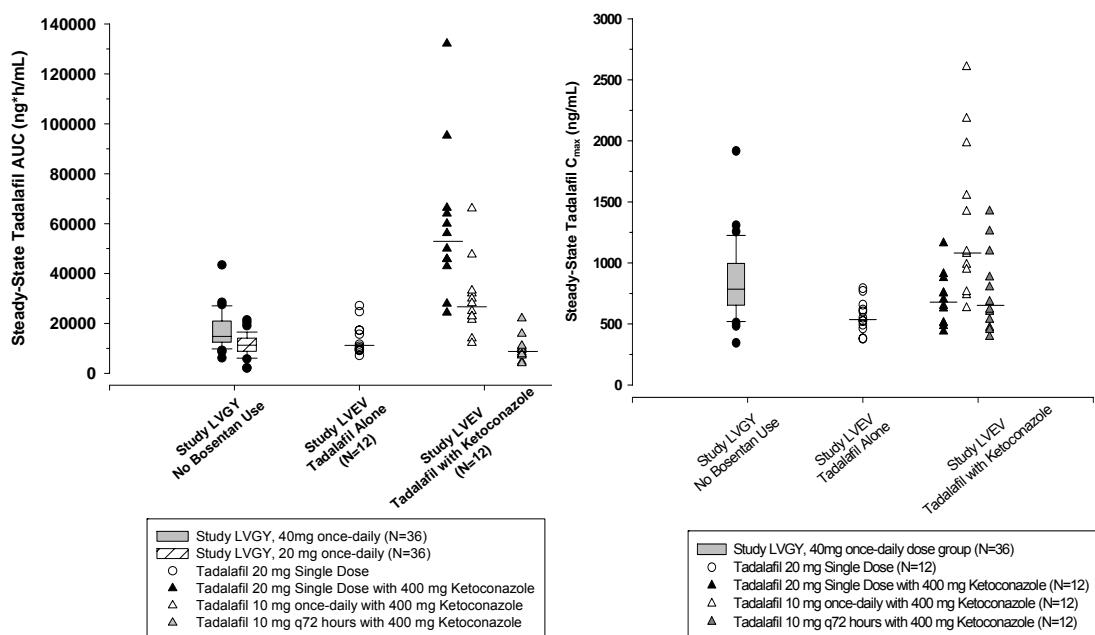


図 2.7.2.3-19. 外国人健康成人にケトコナゾールとタadalafilを併用投与したときの定常状態におけるタadalafilの個体別曝露量
(PAH 患者におけるタadalafilの曝露量の推定値を併記した)
左図 : AUC、右図 : C_{max}

2.7.2.3.3.2 CYP3A4 誘導剤

タadalafilは主に CYP3A4 を介して代謝されるため、CYP3A4 を強く誘導する薬剤(リファンピシン)がタadalafilの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

CYP3A4 の誘導作用が強いリファンピシンとタadalafilの併用において、血漿中タadalafil濃度の低下が認められた (LVAZ 試験 : ED 申請時既提出資料)。CYP3A4 の誘導能が強いリファンピシン (600 mg、1 日 1 回反復投与) とともにタadalafilを 10 mg の用量で単回経口投与したとき、タadalafilの CL/F (幾何平均値) は約 8.5 倍に増加した。その結果、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 88% 及び 46% 低下し (図 2.7.2.3-20)、この曝露量の低下は臨床的に重要であると考えられた。一方、強くはないものの CYP3A4 の誘導作用を有するボセンタンとタadalafilを併用したとき、タadalafilの AUC 及び C_{max} の低下はタadalafil単独投与時の値と比べてそれぞれ 41.5% 及び 26.6% であった (LVGZ 試験)。このように、CYP3A4 の誘導能が強い薬剤とタadalafilを併用投与したときの AUC 及び C_{max} の低下は顕著であり、タadalafilを 40 mg の用量で投与しても、5 mg 以下の用量で投与したときの曝露量しか得られないものと推定され、十分な有効性が期待できないと考えられた。このことから、CYP3A4 の誘導能が強いリファンピシンのような薬剤を長期的に投与中の PAH 患者にはタadalafilを投

与すべきでないと考えられた。なお、CYP3A4 の誘導能が中程度又は弱い薬剤とタadalafilとの併用では、CYP3A4 を強く誘導する薬剤と比べてタadalafilの曝露量に対する影響が小さいと推察されるため、タadalafilの投与量を調節する必要はないが、タadalafilの AUC 及び C_{max} が低下するおそれがあるため、併用にあたっては注意が必要であると考えられた。

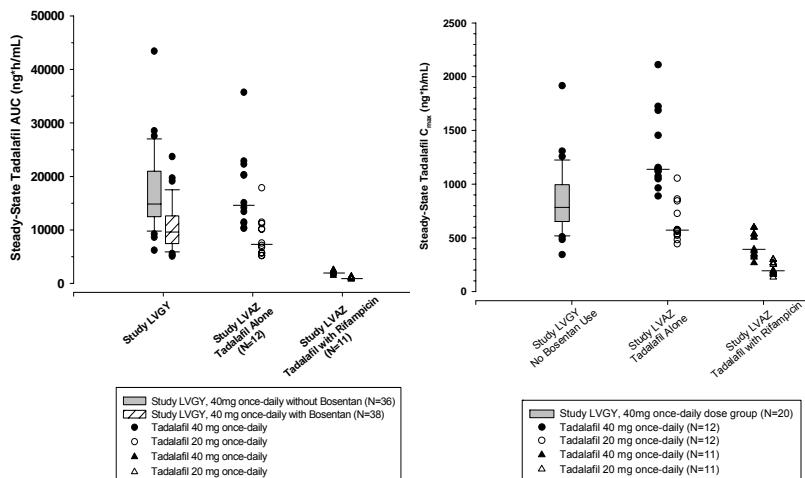


図 2.7.2.3-20. 外国人健康成人にリファンピシンとタadalafilを併用投与したときの定常状態におけるタadalafilの個体別曝露量
(PAH 患者におけるタadalafilの曝露量の推定値を併記した)
左図 : AUC、右図 : C_{max}

2.7.2.3.3.3 降圧剤との薬力学的薬物相互作用

これまでに実施した外国人高血圧患者及び健康成人にタadalafilと種々の降圧剤を併用投与した試験において、臨床的に重要な薬力学的薬物相互作用は認められなかった。したがって、タadalafilの 10 mg 及び 20 mg とこれら種々の降圧剤との併用において、血圧及び心拍数に対する臨床的に重大な影響は認められないものと考えられた。外国人健康成人を対象にタadalafilを反復経口投与したときの血行動態を検討した試験 (LVDK 試験 : ED 申請時既提出資料) において、血圧に対するタadalafilの作用は概して 10 mg の投与量でプラトーに達することが示唆された。また、タadalafilを 10 mg 及び 20 mg の用量で投与したとき、バイタルサインの変化に統計学的に有意な差は認められなかった。これらの結果から、健康成人にタadalafilの 40 mg を投与したときの血圧に対する影響は 10 mg 及び 20 mg 投与時と同程度であるものと推察された。しかし、タadalafilは血管拡張作用を有することから、種々の降圧剤と併用投与したときにその血圧降下作用を増強する可能性がある。血圧降下作用の増強は、血圧調整が不十分な患者で顕著に現れるものと考えられた。したがって、タadalafilと降圧剤は注意しながら併用する必要があると考えられた。

2.7.2.3.4 エンドセリン受容体拮抗薬との薬力学的薬物相互作用

ボセンタンとタダラフィルを併用投与した試験 (LVGZ 試験) では、外国人健康成人に、①タダラフィルを 40 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、②ボセンタンを 125 mg の用量で 1 日 2 回 10 日間反復経口投与、③タダラフィル及びボセンタンを併用で 10 日間反復経口投与した。いずれの投与群も、投与初日及び 10 日目の投与後 12 時間までの臥位及び立位血圧は投与開始前値と比べて低下した。血圧下降の程度はタダラフィル単独投与時とボセンタンとの併用投与時で同程度であったが、投与初日及び 10 日目における臥位収縮期血圧及び投与 10 日目における立位拡張期血圧下降の程度は、タダラフィル単独投与時と比べてボセンタンとの併用投与時で大きかった。

少数の被験者で臨床的に問題となる可能性のある立位及び臥位収縮期血圧並びに立位拡張期血圧の低下が認められたが、臥位拡張期血圧が <45 mm Hg となった被験者は、各投与群で 36~64%認められた。

2.7.2.4 特別な試験

本申請では、該当する特別な試験は行っていない。過去に実施した本項に関する試験結果は、2.7.2.1.1.2 項に要約した。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（既提出資料）

ADME 報告書 番号	試験目的	試験方法	薬剤	生体試料	試験結果（算術平均値）
25	血漿蛋白結合率の検討	<i>In vitro</i> 平衡透析法	¹⁴ C-タダラフィル 10~10000 ng/mL	ヒト血漿	蛋白結合率：94±2%（標準偏差）
26	血漿蛋白結合率の検討	<i>In vitro</i> 平衡透析法	¹⁴ C-タダラフィル 12~1200 ng/mL	ヒト血漿成分	血漿蛋白結合率：アルブミン 85%、 α_1 酸性糖蛋白 90%、 γ -グロブリン 15%、混合蛋白 96% (アルブミン/ α_1 酸性糖蛋白/ γ -グロブリン=40/0.75/9 mg/mL)
24	血球への移行	<i>In vitro</i>	¹⁴ C-タダラフィル 40~10000 ng/mL	ヒト血液 (全血)	血漿/血液（全血）比：1.39
7	ヒト肝スライスにおける代謝	<i>In vitro</i>	¹⁴ C-タダラフィル 100 μ M	ヒト肝 スライス	主代謝物はメチルカテコールグルクロン酸抱合体、他わずかにN-デスマチル体、3種の水酸化体
8	ヒト肝ミクロソームにおける代謝	<i>In vitro</i>	¹⁴ C-タダラフィル 10 μ M	ヒト肝 ミクロソーム	代謝物：カテコール体のみ
34	代謝酵素同定	<i>In vitro</i>	タダラフィル 1.8 μ M CYP 酵素発現系 ミクロソーム	ヒト肝 ミクロソーム	CYP3A4 を発現させたミクロソームでのカテコール体生成速度は、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 による生成速度の 13 倍以上。CYP3A4 のモノクローナル抗体により、カテコール体生成量は 84% 阻害される。一方、CYP2C、CYP2D6 のモノクローナル抗体によるカテコール体生成阻害率は 13% 未満。

表 2.7.2.5-1. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約（既提出資料）（続き）

ADME 報告書 番号	試験目的	試験方法	薬剤	生体試料	試験結果（算術平均値）
63	CYP (CYP3A、CYP2C9、CYP1A2) への影響	<i>In vitro</i>	ミダゾラム 5.0、10、25、50、100 μM (タダラフィル: 1.0、10、25、50 μM) ジクロフェナク (2.5、5.0、10、25、50 μM (タダラフィル: 10、25、50、100 μM) フェナセチル 12.5、25、50、75、100 μM (タダラフィル: 0.1、1.0、10、25 μM)	ヒト肝 ミクロソーム	見かけの K_i (± 標準誤差) CYP3A : ミダゾラム $41.2 \pm 4.5 \mu\text{M}$ 非競合阻害 CYP2C9 : ジクロフェナク $65.8 \pm 6.1 \mu\text{M}$ 競合阻害 CYP1A2 : フェナセチル $13.8 \pm 0.5 \mu\text{M}$ 競合阻害
89	CYP2C19 への影響	<i>In vitro</i>	S-メフェニトイント : 5.0、10、25、50、100 μM (タダラフィル: 35、50、65、80 μM)	ヒト肝 ミクロソーム	見かけの K_i (± 標準誤差) = $72.7 \pm 8.4 \mu\text{M}$ 非競合阻害
5	酵素阻害 (CYP3A に対する Mechanism-based inhibition) の検討	<i>In vitro</i>	タダラフィル 25 μM	ヒト肝 ミクロソーム	CYP3A を最大 76% 阻害。(タダラフィル 25 μM を加えたヒト肝ミクロソームを NADPH 存在下で 60 分間プレインキュベーションした)
43	酵素誘導及び酵素阻害の検討	<i>In vitro</i>	タダラフィル (0.1~50 μM)	ヒト肝 初代培養細胞	CYP1A2 活性については一貫した傾向が認められなかつたが、CYP3A 活性に対して、タダラフィルによる Mechanism-based inhibition 及び CYP3A 蛋白の発現誘導が認められた。

CYP=cytochrome P450 (チトクロム P450)、 K_i =阻害定数、NADPH=reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)、SD=standard deviation (標準偏差)、SE=standard error (標準誤差)

表 2.7.2.5-2. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（既提出資料）

試験 ID	試験名
血漿蛋白結合率	
ADME 25	The Binding of ¹⁴ C-IC351 in Rat, Dog and Human Plasma Proteins In Vitro
ADME 26	The Binding of IC351 to Individual Human Plasma Protein In Vitro
血球移行	
ADME 24	The Distribution of ¹⁴ C-IC351 in Rat, Dog and Human Whole Blood In Vitro
代謝物同定	
ADME 7	In Vitro Metabolism of IC351 (LY450190) in Human, Rat, Dog, and Mouse Liver Slices
ADME 8	In Vitro Metabolism of IC351 (LY450190) by Microsomes from the Livers of Rat, Dog, Mouse, and Human
ADME 34	Identification of the Human Enzyme Responsible for the Formation of the Catechol Metabolite (IC711) of IC351 (LY450190)
薬物相互作用評価	
ADME 4	In Vitro Interaction of IC351 (LY450190) with Human Cytochromes P450 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, and CYP1A2
ADME 89	In Vitro Interaction of IC351 with Human Cytochrome P450 2C19
ADME 5	Examination of Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 CYP3A by IC351 (LY450190)
ADME 43	The Effect of IC351 (LY450190) on CYP3A and CYP1A2 in Primary Cultures of Human Hepatocytes

タダラフィルと LY450190 及び IC351 は同一の化合物である。

略語 : CYP = cytochrome P450 (チトクロム P450)

表 2.7.2.5-3. 肺動脈性肺高血圧症適応症を申請するための臨床試験の要約

試験実施 計画書番 号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解 析対象被験 者	定常状態の薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	資料添 付場所		
					C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-τ}		
65 LVGZ	ボセンタンと の薬物動態学 的相互作用の 検討	非盲検 無作為化 3期クロスオーバー	タダラフィル (1日1回) 2 x 20 mg 10日間	健康成人 男性13例 (外国人)	807 (19.8)	4.00	11800 ^b (23.9)	15.8 (23.3)	3.39 (23.9)	77.1 (20.8)			5.3.3.4	
					1190 (44.2)	4.02	4700 ^c (37.2)		26.6 (37.2)					
			タダラフィル(1 日1回)2 x 20 mg +ボセンタン(1 日2回)125 mg 10日間	健康成人 男性14例 (外国人)	タダラフィルの薬物動態									
					598 (20.2)	3.00	6950 ^b (23.8)	12.0 (23.1)	5.76 (23.8)	54.4 (22.5)	ボセンタン併用/タダラフィ ル単剤			
											0.734 (0.680, 0.793)	0.585 ^b (0.553, 0.620)		
					ボセンタンの薬物動態									
					1420 (43.5)	3.00	5330 ^c (37.7)		23.4 (37.7)		ボセンタン併用/ボセンタン 単剤			
											1.195 (1.054, 1.356)	1.126 ^c (1.020, 1.243)		

表 2.7.2.5-3. 肺動脈性肺高血圧症適応症を申請するための臨床試験の要約（続き）

試験実施 計画書番 号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解 析対象被験 者	定常状態の薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)					幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		資料添 付場所	
					C _{max} (μ g/L)	t _{max} ^a (h)	AUC (μ g·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	C _{max}	AUC _{0-t}	
LVHC	日本人を対象とした反復投与におけるタダラフィルの安全性及び薬物動態の検討	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	タダラフィル 2 x 20 mg 又は プラセボ(1日1回) 10日間	健康成人 15例 (日本人)	688 (16.1)		9630 ^b (20.5)	14.3 (12.1)	4.15 (20.5)	85.7 (19.5)			5.3.3.1
66	タダラフィル 反復投与のジゴキシン安全性及び薬物動態への影響	非盲検 単回 sequence	ジゴキシン 0.25 mg (Day1 : 0.5 mg 1日2回、Day2 ～Day17 : 1日1回) +プラセボ	健康成人 20例 (外国人)	1.48 (26.1)	1.30	16.5 ^b (23.8)		15.1 (23.8)				5.3.3.4
			タダラフィル 2 x 20 mg (Day8～17 : 1日1回) + ジゴキシン 0.25 mg (Day1 : 0.5 mg 1日2回、Day2 ～Day17 : 1日1回)	健康成人 19例 (外国人)	1.40 (20.4)	15.0	15.1 ^b (20.3)		16.6 (20.3)		タダラフィル併用/ジゴキシン単剤 0.949 (0.863, 1.04)	0.905 ^b (0.856, 0.957)	

表 2.7.2.5-3. 肺動脈性肺高血圧症適応症を申請するための臨床試験の要約（続き）

試験実施 計画書番 号	試験目的	試験 デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解 析対象被験 者	定常状態の薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	資料添 付場所		
					C _{max} (μ g/L)	t _{max} ^a (h)	AUC (μ g·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)				
67 LVHM	経口避妊薬との安全性及び 薬物動態学的 相互作用の検 討	二重盲検 3期、2群、 無作為化 クロスオーバー — プラセボ対照			タダラフィルの薬物動態									
					タダラフィル 2 x 20 mg (1日1回) + 経口避妊薬(1日1 回) 21日間	健康成人 28 例 (外国人)	827 (19.6)	4.00	12521 ^b (23.0)	3.19 (23.0)				
					エチニルエストラジオールの薬物動態									
					プラセボ(1日1 回)+経口避妊薬 (1日1回) 21日間	健康成人 26 例 (外国人)	65.9 (36.0) pg/mL	3.0	739 ^b (33.5) pg·h/mL					
					タダラフィル 2 x 20 mg(1日1 回)+経口避妊薬(1 日1回) 21日間	健康成人 28 例 (外国人)	115 (33.0) pg/mL	2.58	971 ^b (33.4) pg·h/mL			タダラフィル併用 /経口避妊薬単剤		
					レボノルゲストレルの薬物動態									
					プラセボ(1日1 回)+経口避妊薬 (1日1回) 21日間	健康成人 26 例 (外国人)	6047 (35.1) pg/mL	2.0	77890 ^b (49.2) pg·h/mL					
					タダラフィル 2 x 20 mg(1日1 回)+経口避妊薬(1 日1回) 21日間	健康成人 28 例 (外国人)	6245 (33.7) pg/mL	1.54	80479 ^b (43.2) pg·h/mL			タダラフィル併用 /経口避妊薬単剤		

経口避妊薬：エチニルエストラジオール 30 μ g 及びレボノルゲストレル 150 μ g 配合剤C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、AUC = 血漿中濃度時間曲線下面積、t_{1/2} = 消失半減期、CL/F = 見かけのクリアランス、V_d/F = 見かけの分布容積、h = 時間 μ g/L = ng/mL、a 中央値、b 定常状態の AUC₀₋₂₄、c 定常状態の AUC₀₋₁₂

5.3.3.4

表 2.7.2.5-4. 健康成人を対象とした臨床薬理試験の要約（既提出資料）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVCS 68	外国人と日本人を対象とした単回投与におけるタダラフィルの薬物動態の比較	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 3期	タダラフィル 5 mg×1錠 単回	健康成人 23 例 (日本人)	95.6 (30.0)	3.00	1784 (35.3)	14.2 (19.9)	2.80 (35.3)	57.2 (31.1)	日本人/外国人	
				健康成人 24 例 (外国人)	101 (31.4)	2.04	1928 (36.5)	15.7 (35..1)	2.59 (36.5)	58.6 (27.0)	0.95 (0.82,1.10)	0.92 (0.78,1.10)
			タダラフィル 10 mg×1錠 単回	健康成人 23 例 (日本人)	174 (26.5)	3.00	3319 (32.5)	14.6 (20.9)	3.01 (32.5)	63.5 (24.8)	日本人/外国人	
				健康成人 24 例 (外国人)	187 (29.0)	2.00	3701 (39.3)	15.4 (32.2)	2.70 (39.3)	60.1 (31.4)	0.93 (0.81,1.16)	0.90 (0.76,1.06)
			タダラフィル 20 mg×1錠 単回	健康成人 24 例 (日本人)	292 (26.1)	3.00	5825 (23.2)	13.6 (17.1)	3.43 (23.2)	67.3 (16.4)	日本人/外国人	
				健康成人 24 例 (外国人)	318 (29.9)	3.00	7175 (40.3)	15.7 (30.1)	2.79 (40.3)	63.3 (26.6)	0.92 (0.81,1.05)	0.81 (0.70,0.95)
			タダラフィル 20 mg×2錠 単回	健康成人 23 例 (日本人)	446 (20.2)	3.00	10371 (32.3)	14.9 (20.0)	3.86 (32.3)	83.1 (20.8)	日本人/外国人	
				健康成人 22 例 (外国人)	562 (26.6)	3.00	14015 (26.3)	16.5 (26.9)	2.85 (26.3)	67.8 (24.3)	0.79 (0.71,0.89)	0.74 (0.64,0.86)
LVCT	日本人を対象とした反復投与におけるタダラフィルの薬物動態の検討	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 並行群間	タダラフィル 20 mg×1錠 1日1回 10日間	健康成人 17 例 (日本人)	461 (18.4)	3.00	6430 (18.7)	14.5 (17.9)	3.11 (18.7)	64.9 (18.0)	—	—

表 2.7.2.5-4. 健康成人を対象とした臨床薬理試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
					C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}	
69 LVDK	外国人を対象とした反復投与におけるタダラフィルの心血管系への薬力学的作用及び薬物動態の検討	二重盲検 プラセボ対照* 無作為化 並行群間 *パート Aのみ	パート A (心血管系作用) タダラフィル 10 mg × 1錠 10 mg × 2錠 10 日間	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
				パート B (PK 比較) タダラフィル 10 mg × 1錠 10 日間	健康成人 15 例 (外国人)	286 (25.7)	2.00	3887 (29.5)	18.0 (28.0)	2.57 (29.5)	67.0 (23.1)	—	—
				パート B (PK 比較) タダラフィル 10 mg × 2錠 10 日間	健康成人 13 例 (外国人)	481 (31.0)	2.00	7389 (38.2)	18.7 (40.4)	2.71 (38.2)	73.1 (22.9)	—	—
LVAA	¹⁴ C-タダラフィルの全身への分布	非盲検	¹⁴ C-タダラフィル (経口液剤) 100 mg 単回	健康成人 6 例 (外国人)	727 (37.1)	4.00	23684 (25.7)	15.3 (28.8)	4.22 (25.7)	93.3 (25.8)	—	—	

表 2.7.2.5-4. 健康成人を対象とした臨床薬理試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (μ g/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μ g·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVAD	タダラフィルの 薬物動態	非盲検、並行 群間、2期	タダラフィル 10 mg 単回	健康成人女性 12例 (外国人)	140 (21.0)	3.51	4097 (28.2)	19.8 (26.1)	2.44 (28.2)	69.8 (19.3)	—	
				健康成人男性 12例 (外国人)	142 (26.5)	3.50	3565 (23.1)	16.6 (21.0)	2.81 (23.1)	67.2 (16.5)	—	
			タダラフィル 10 mg 1日1回 10日間 (Day8 ~ Day 17)	健康成人女性 12例 (外国人)	277 (26.0)	3.02	4184 (33.1)	20.3 (25.5)	2.39 (33.1)	69.9 (25.4)	女性/男性(Day12とDay17併合)	1.16 (0.96, 1.39)
				健康成人男性 12例 (外国人)	232 (26.6)	4.00	3633 (29.5)	17.8 (27.4)	2.75 (29.5)	70.6 (17.1)	1.13 (0.89, 1.44)	—
		非盲検、並行 群間、2期	タダラフィル 10 mg 1日1回 10日間 (Day8 ~ Day 17)	健康成人女性 12例 (外国人)	277 (26.0)	3.02	4184 (33.1)	20.3 (25.5)	2.39 (33.1)	69.9 (25.4)	女性/男性(Day12とDay17併合)	1.16 (0.96, 1.39)
				健康成人男性 12例 (外国人)	232 (26.6)	4.00	3633 (29.5)	17.8 (27.4)	2.75 (29.5)	70.6 (17.1)	1.13 (0.89, 1.44)	—
				健康成人女性 12例 (外国人)	277 (26.0)	3.02	4184 (33.1)	20.3 (25.5)	2.39 (33.1)	69.9 (25.4)	女性/男性(Day12とDay17併合)	1.16 (0.96, 1.39)
				健康成人男性 12例 (外国人)	232 (26.6)	4.00	3633 (29.5)	17.8 (27.4)	2.75 (29.5)	70.6 (17.1)	1.13 (0.89, 1.44)	—

AUC = 血漿中濃度時間曲線下面積、BID = 1日2回、C_{max} = 最高血漿中濃度、CI = 信頼区間、CL/F = 見かけのクリアランス、CV = 変動係数、h = 時間、PD = 有効性、PK = 薬物動態、t_{1/2} = 消失半減期、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、V_z/F = 見かけの分布容積

a 中央値

μ g/L = ng/mL.

表 2.7.2.5-5. 特殊集団における薬物動態試験の要約（既提出資料）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}	
71 LVAJ	軽度、中等度の腎障害患者及び健康成人を対象とした薬物動態の比較	非盲検、並行群間	タダラフィル 5 mg 錠 単回	健康成人 4 例 (外国人)	101 (31.2)	1.00	1472 (25.1)	18 (18.3)	3.40 (25.1)	87.1 (11.3)	—		
				軽度腎障害患者 3 例 (外国人)	111 (17.4)	2.00	3119 (62.3)	25 (66.9)	1.60 (62.3)	57.6 (22.0)	—		
				中等度腎障害患者 6 例 (外国人)	136 (13.2)	0.500	3135 (37.5)	26 (41.7)	1.59 (37.5)	59.9 (25.3)	—		
				健康成人 8 例 (外国人)	183 (31.2)	1.00	2868 (44.2)	14 (45.8)	3.49 (44.2)	71.8 (39.5)	—		
				タダラフィル 10 mg 錠 単回	軽度腎障害患者 5 例 (外国人)	217 (21.0)	2.00	6280 (46.1)	26 (32.7)	1.59 (46.1)	59.2 (15.8)	—	
				中等度腎障害患者 6 例 (外国人)	220 (22.2)	2.00	4911 (50.1)	22 (43.0)	2.04 (50.1)	65.9 (17.5)	—		
			タダラフィル 10 mg 錠 単回	高齢男性 12 例 (外国人)	196 (26.9)	2.00	4881 (31.7)	21.6 (39.0)	2.05 (31.7)	63.9 (25.5)	高齢男性/若年男性		
				若年男性 12 例 (外国人)	183 (25.5)	2.50	3896 (42.6)	16.9 (29.1)	2.57 (42.6)	62.5 (17.3)	1.07 (0.895,1.28)	1.25 (0.972,1.61)	
										—			
LVBW	高齢男性及び若年男性を対象とした単回経口投与における薬物動態の比較	非盲検 並行群間	タダラフィル 10 mg 錠 単回	高齢男性 12 例 (外国人)	196 (26.9)	2.00	4881 (31.7)	21.6 (39.0)	2.05 (31.7)	63.9 (25.5)	—		

表 2.7.2.5-5. 特殊集団における薬物動態試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
72 LVDT	血液透析を受けている末期腎不全患者を対象とした薬物動態の検討	非盲検	タダラフィル 5 mg 錠 単回	末期腎不全患者 6例 (外国人) ポーランド	78.6 (21.6)	3.00	1633 (63.0)	13.8 (51.3)	3.06 (63.0)	60.9 (18.2)	—	
			タダラフィル 10 mg 錠 単回	末期腎不全患者 6例 (外国人) ポーランド	186 (17.2)	4.00	4023 (38.2)	15.2 (41.6)	2.49 (38.2)	55.0 (19.9)		
			タダラフィル 20 mg 錠 単回	末期腎不全患者 6例 (外国人) 英国	394 (20.8)	2.04	13749 (36.7)	24.8 (37.9)	0.73 (36.7)	26.1 (22.9)		
			タダラフィル 20 mg 錠 単回	末期腎不全患者 6例 (外国人) 英国	621 (26.6)	2.04	18090 (38.8)	18.7 (34.6)	1.11 (38.8)	29.8 (16.9)		
LVAK	軽微、軽度、中等度、重度*肝障害患者及び健康成人を対象とした薬物動態の比較 *重度患者は1例のみであったため、薬物動態パラメータ値は示さず	非盲検 並行群間	タダラフィル 10 mg 錠 単回	健康成人 8例 (外国人)	180 (38.1)	2.50	5823 (74.4)	24.2 (52.6)	1.72 (74.4)	59.9 (30.0)	—	
			タダラフィル 10 mg 錠 単回	軽微肝障害患者 8例 (外国人)	133 (20.8)	3.01	3961 (34.3)	24.7 (42.6)	2.52 (34.3)	90.1 (19.3)	0.74 (0.57,0.96)	0.68 (0.44,1.05)
			タダラフィル 10 mg 錠 単回	軽度肝障害患者 8例 (外国人)	146 (22.8)	2.00	5760 (51.7)	34.9 (48.4)	1.74 (51.7)	87.5 (24.9)	軽度/健康成人	
			タダラフィル 10 mg 錠 単回	中等度肝障害患者 8例 (外国人)	101 (39.4)	2.50	4049 (55.5)	37.8 (62.0)	2.47 (55.5)	135 (55.0)	0.81 (0.63,1.05)	0.99 (0.64,1.53)

表 2.7.2.5-5. 特殊集団における薬物動態試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _r /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVAS	糖尿病患者及び健康成人を対象とした薬物動態の比較	非盲検並行群間	タダラフィル 10 mg 錠 単回	糖尿病患者 12例 (外国人)	184 (27.1)	3.00	3458 (38.2)	13.8 (33.2)	2.89 (38.2)	57.4 (18.2)	糖尿病患者/健康成人	
				健康成人 12 例 (外国人)	193 (21.6)	2.00	4249 (36.2)	17.1 (26.8)	2.35 (36.2)	58.2 (23.3)	0.95 (0.79,1.13)	0.81 (0.63,1.06)

C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、AUC = 血漿中濃度時間曲線下面積、t_{1/2} = 消失半減期、CL/F = 見かけのクリアランス、V_r/F = 見かけの分布容積

^a CV = 変動係数、h = 時間

a 中央値

$\mu\text{g}/\text{L}$ = ng/mL.

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約（既提出資料）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}	
74 LVAZ	タダラフィルの薬物動態に対するリファンピシン及びケトコナゾールの影響の検討	非盲検 無作為化	パート A タダラフィル 10 mg 錠	健康成人 12 例 (外国人)	195 (28.5)	2.00	4017 (40.4)	16.7 (28.1)	2.49 (40.4)	60.0 (26.6)	リファンピシン併用 /タダラフィル単剤	0.54 (0.49,0.58)	0.12 (0.10,0.14)
			パート A タダラフィル 10 mg 錠 + リファンピシン 300 mg × 2 カプセル	健康成人 11 例 (外国人)	105 (28.1)	0.500	479 (22.4)	3.65 (15.1)	20.9 (22.4)	110 (22.2)	—	—	—
			パート B タダラフィル 10 mg 錠	健康成人 12 例 (外国人)	213 (20.7)	1.50	4005 (37.8)	15.9 (28.3)	2.50 (37.8)	57.4 (25.0)	ケトコナゾール併用 /タダラフィル単剤	1.15 (1.06,1.25)	2.07 (1.71,2.51)
			パート B タダラフィル 10 mg 錠 + ケトコナゾール 200 mg × 1 錠	健康成人 11 例 (外国人)	245 (16.7)	2.00	8442 (43.2)	30.4 (43.4)	1.18 (43.2)	51.9 (23.1)	—	—	—
LVEV	タダラフィルの薬物動態に対するリトナビル及びケトコナゾールの影響の検討	非盲検	パート A タダラフィル 20 mg 錠	健康成人 16 例 (外国人)	561.976 (23.2)	3.00	12850 (36.4)	16.4	1.56 (36.4)	36.9 (18.7)	リトナビル併用/ タダラフィル単剤	0.980 (0.822,1.17)	2.24 (1.86,2.71)
			パート A タダラフィル 20 mg 錠 + リトナビル 10 mg × 2 カプセル	健康成人 8 例 (外国人)	533.887 (25.3)	4.00	33033 (40.3)	31.9	0.605 (40.3)	27.9 (24.2)	—	—	—
			パート B タダラフィル 20 mg 錠	健康成人 12 例 (外国人)	548.156 (24.0)	3.00	13006 (43.9)	15.7	1.54 (43.9)	34.8 (24.7)	ケトコナゾール併用 /タダラフィル単剤	1.22 (1.11,1.35)	4.12 (3.70,4.58)
			パート B タダラフィル 20 mg 錠 + ケトコナゾール 200 mg × 2 錠	健康成人 12 例 (外国人)	669.731 (29.9)	4.00	53524 (49.2)	50.7	0.374 (49.2)	27.3 (32.3)	—	—	—

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _r /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVFV 75	タダラフィルの 薬物動態に対する リトナビルの 影響の検討	非盲検 無作為化 2期 並行群間	タダラフィル 20 mg 錠	健康成人 8 例 (外国人)	320.459 (25.3)	3.50	7930 (37.2)	16.6	2.52 (37.2)	60.4 (19.1)	リトナビル 500 mg 併用/タダラフィル 単剤	0.708 (0.572,0.877)
			タダラフィル 20 mg 錠+リトナ ビル 100 mg×5 カ プセル	健康成人 8 例 (外国人)	226.915 (20.2)	3.00	11704 (26.5)	23.7	1.71 (26.5)	58.4 (24.6)	—	1.48 (1.23,1.77)
			タダラフィル 20 mg 錠	健康成人 8 例 (外国人)	297.158 (28.2)	1.00	7904 (31.6)	16.5	2.53 (31.6)	60.1 (26.2)	リトナビル 600 mg 併用/タダラフィル 単剤	0.688 (0.555,0.852)
			タダラフィル 20 mg 錠+リトナビ ル 100 mg×6 カプ セル	健康成人 8 例 (外国人)	204.412 (44.6)	1.50	9298 (34.4)	21.3	2.15 (34.4)	66.0 (37.8)	—	1.18 (0.982,1.41)

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計 画書番号	試験目的	試験デザ イン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{L}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}	
LVAF 76	タダラフィル単回及び反復投与によるCYP3A4基質薬剤ミダゾラムの薬物動態への影響の検討	非盲検	試験 15 日目 タダラフィル [REDACTED] 10 mg 錠 + ミダゾラム 15 mg 錠	健康成人 10 例 (外国人)	114 (43.4)	0.517	235 (51.7)	3.48 (50.2)	64.0 (51.7)	321 (38.4)	ミダゾラム + タダラフィル (Day 15) / (ミダゾラム初回及び 2 回目投与の平均), N = 12	1.02 (0.87, 1.20)	1.10 (0.98, 1.23)
			試験 28 日目 タダラフィル [REDACTED] 10 mg 錠 + ミダゾラム 15 mg 錠	健康成人 10 例 (外国人)	117 (28.9)	0.500	185 (48.0)	3.02 (60.1)	81.0 (48.0)	353 (46.1)	ミダゾラム + タダラフィル (Day 28) / (ミダゾラム初回及び 2 回目投与の平均), N = 12	1.04 (0.87, 1.23)	0.87 (0.77, 0.98)

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計 画書番号	試験目的	試験デザ イン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (μg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _F /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
ロバスタチンの薬物動態パラメータ												
LVDM 77	タダラフィル単回及び反復投与によるCYP3A4基質薬剤ロバスタチンの薬物動態への影響の検討	非盲検 *N=10 **N=9	試験 1 日目 ロバスタチン 40 mg 錠	健康成人 16 例 (外国人)	7.62 (47.1)	2.50	30.8* (95.5)	—	—	—	1 日目、35 日目：ロバスタチン単剤投与 9 日目、21 日目：タダラフィル反復投与中（14 日間）にロバスタチンを併用投与	
			試験 9 日目 タダラフィル 10 mg×2 錠+ロバ スタチン 40 mg 錠	健康成人 16 例 (外国人)	8.38 (43.6)	1.75	43.8* (66.6)	—	—	—	タダラフィル併用（9 日目）/ ロバスタチン単剤（1 日目） 1.10 (0.929, 1.30)	1.15 (0.985, 1.35)
			試験 21 日目 タダラフィル 10 mg×2 錠+ロバ スタチン 40 mg 錠	健康成人 16 例 (外国人)	8.82 (49.9)	2.00	34.4** (48.3)	—	—	—	タダラフィル併用（21 日目）/ ロバスタチン単剤（1 日目） 1.16 (0.977, 1.37)	1.03 (0.884, 1.21)
			試験 35 日目 ロバスタチン 40 mg 錠	健康成人 16 例 (外国人)	8.93 (70.0)	2.50	44.1* (64.8)	—	—	—	タダラフィル併用（35 日目）/ ロバスタチン単剤（1 日目） 1.17 (0.989, 1.39)	1.16 (0.989, 1.35)

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計 画書番号	試験目的	試験デザ イン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (mg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVAQ 78	ワルファリンと の薬物動態学的・薬力学的相 互作用の検討	二重盲検 プラセボ 対照 無作為化 2期クロ スオーバ ー	タダラフィルプラ セボ錠+ワルファ リン 5 mg × 5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.51 (19.6)	1.00	74.4 (16.2)	46.9 (14.5)	0.168 (16.2)	11.4 (12.0)	タダラフィル併用 /ワルファリン単剤	
			タダラフィル 10 mg 錠+ワルファ リン 5 mg × 5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.23 (18.8)	1.50	65.9 (14.9)	44.9 (14.4)	0.190 (14.9)	12.3 (13.8)	(R) -ワルファリンの薬物動態パ ラメータを示した。	
			タダラフィルプラ セボ錠+ワルファ リン 5 mg × 5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.56 (20.4)	1.00	56.6 (38.4)	35.6 (38.7)	0.221 (38.4)	11.4 (12.0)	タダラフィル併用 /ワルファリン単剤	
			タダラフィル 10 mg 錠+ワルファ リン 5 mg × 5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.25 (21.0)	1.00	49.3 (35.8)	34.0 (34.8)	0.254 (35.8)	12.5 (13.0)	(S) -ワルファリンの薬物動態パ ラメータを示した。	

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約(既提出資料)(続き)

試験実施計 画書番号	試験目的	試験デザ イン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均(%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} (mg/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (mg・h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
79 LVEX	ワルファリンと の薬物動態学的・ 薬力学的相互作用の検討	二重盲検 プラセボ 対照 無作為化 2期クロ スオーバ ー	タダラフィルプラ セボ錠+ワルファリ ン 5 mg×5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.40 (13.1)	1.00	71.1 (20.0)	45.7	0.176 (20.0)	11.6 (9.63)	タダラフィル併用 /ワルファリン単剤	
			タダラフィル 20 mg 錠+ワルファ リン 5 mg×5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.35 (16.1)	0.75	66.1 (19.2)	42.3	0.189 (19.2)	11.5 (11.5)	(R)-ワルファリンの薬物動態パ ラメータを示した。	
			タダラフィルプラ セボ錠+ワルファリ ン 5 mg×5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.46 (15.1)	0.75	42.5 (21.5)	29.3	0.294 (21.5)	12.5 (12.7)	タダラフィル併用 /ワルファリン単剤	
			タダラフィル 20 mg 錠+ワルファ リン 5 mg×5錠	健康成人 12 例 (外国人)	1.41 (16.7)	0.75	39.0 (24.0)	27.9	0.321 (24.0)	12.9 (13.4)	(S)-ワルファリンの薬物動態パ ラメータを示した。	

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約（既提出資料）（続き）

試験実施計 画書番号	試験目的	試験デザ イン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均 (%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)	
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{L}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVAP	テオフィリンと の薬力学的・薬 物動態学的相互 作用の検討	二重盲検 プラセボ 対照 無作為化 4期クロス オーバー	タダラフィル 10 mg 錠+テオフィリン錠 (1日2回) 投与 (200 mg から漸 増)	健康成人 14 例 (外国人)	16.6 ^b (14.2) (mg/L)	4.00	175 ^c (13.7) (mg · hr /L)	—	3.12 (26.7)	—	タダラフィル併用/テオフィリン単 剤	0.982 (0.915,1.05)
			タダラフィルプラ セボ錠+テオフィ リン錠 (1日2 回) 投与 (200 mg から漸増)	健康成人 14 例 (外国人)	16.7 ^b (22.8) (mg/L)	4.00	177 ^c (22.4) (mg · hr /L)	—	3.09 (31.8)	—	定常状態におけるテオフィリンの 薬物動態パラメータを示した。	0.978 (0.915,1.05)
LVAR	制酸剤及びH ₂ 受 容体拮抗剤併用 時におけるタダ ラフィルの薬物 動態の検討	非盲検 無作為化 3期クロス オーバー	タダラフィル 10 mg 錠	健康成人 12 例 (外国人)	196 (21.9)	2.00	4096 (30.8)	16.7 (25.6)	—	—	—	—
			タダラフィル 10 mg 錠+ニザチジン 300 mg カプセル	健康成人 12 例 (外国人)	170 (20.9)	2.00	4088 (23.3)	17.2 (24.4)	—	—	ニザチジン/タダラフィル単剤	0.86 (0.79,0.94)
			タダラフィル 10 mg 錠+ 制酸配合剤 20 mL	健康成人 11 例 (外国人)	139 (24.9)	4.00	3900 (29.6)	17.7 (27.6)	—	—	制酸配合剤併用/タダラフィル単剤	0.70 (0.64,0.77)
											0.94 (0.87,1.02)	

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約(既提出資料)(続き)

試験実施計画書番号	試験目的	試験デザイン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均(%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		
					C _{max} (μ g/L)	t _{max^a} (h)	AUC _{0-∞} (μ g·h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}	
81	LVAE	アルコールとの 薬力学的・薬物 動態学的相互作 用の検討	二重盲検 プラセボ 対照 無作為化 4期クロス オーバー	タダラフィル 10 mg 錠+アルコー ル 0.7 g/kg	健康成人 16 例 (外国人)	79.3 (15.1) (mg/dL)	0.750	AUC ₀₋₃ 値 160 (12.7) (mg·h/dL)	—	—	—	アルコールの薬物動態パラメータ を示した。	
				タダラフィルプラ セボ錠+アルコー ル 0.7 g/kg	健康成人 16 例 (外国人)	76.6 (19.7) (mg/dL)	0.750	AUC ₀₋₃ 値 158 (9.46) (mg·h/dL)	—	—	—		
81	LVET	アルコールとの 薬力学的・薬物 動態学的相互作 用の検討	二重盲検 プラセボ 対照 無作為化 3期クロス オーバー	タダラフィル 20 mg 錠+アルコー ル 0.7 g/kg	健康成人 54 例 (外国人)	349 (25.8)	3.08	AUC _{0-tlast} 値 5107 (23.2)	—	—	—	アルコールの薬物動態パラメータ を示した。	
				タダラフィルプラ セボ錠+アルコー ル 0.7 g/kg	健康成人 54 例 (外国人)	356 (29.4)	1.94	AUC _{0-tlast} 値 5157 (29.2)	—	—	—		
				タダラフィル 20 mg 錠+アルコー ル 0.7 g/kg	健康成人 53 例 (外国人)	84 (15) (mg/dL)	0.83	AUC ₀₋₂ 値 127 (12.2) (mg·h/dL)	—	—	—		
				タダラフィルプラ セボ錠+アルコー ル 0.7 g/kg	健康成人 51 例 (外国人)	81 (15) (mg/dL)	0.83	AUC ₀₋₂ 値 121 (14.4) (mg·h/dL)	—	—	—		

表 2.7.2.5-6. 薬物動態学的相互作用試験の要約(既提出資料)(続き)

試験実施計 画書番号	試験目的	試験デザ イン	投与方法 (用量、剤型)	薬物動態解析 対象被験者	薬物動態パラメータの幾何平均(%変動係数)						幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間))	
					C _{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{L}$)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _v /F (L)	C _{max}	AUC _{0-∞}
LVAV	Ca拮抗剤(アムロジピン)との薬力学的・薬物動態学的相互作用の検討	二重盲検 プラセボ 対照 無作為化 2期クロス オーバー	タダラフィル 10 mg錠 +アムロジピン 5 mg錠	健康成人 18 例 (外国人)	9.34 (36.6)	8.00	174 ^c (37.8)	—	—	—	タダラフィル併用/アムロジピン単剤	1.06 (1.02, 1.10)
			タダラフィルプラ セボ錠 +アムロジピン 5 mg錠	健康成人 17 例 (外国人)	8.57 (31.3)	8.00	163 ^c (34.2)				アムロジピンの薬物動態パラメータを示した。	1.04 ^c (0.994, 1.09)

8 C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、AUC = 血漿中濃度時間曲線下面積、t_{1/2} = 消失半減期、CL/F = 見かけのクリアランス、V_v/F = 見かけの分布容積

CV = 変動係数、h = 時間

a 中央値

b 定常状態の C_{max}

c AUC₀₋₂₄

μg/L = ng/mL.

表 2.7.2.5-7. 臨床薬理・薬物動態・解析試験の目次

試験内容	試験 略号	資料添付 場所
組織内分布及び代謝試験		
外国人を対象とした[¹⁴ C]タadalafil (100 mg) 単回経口投与後の全身への分布	LVAA	既提出資料
健康成人を対象とした忍容性、有効性、薬物動態評価試験		
タadalafil (5 mg) 投与における安全性・忍容性・薬物動態評価試験 (初回)	LVBS	既提出資料
外国人軽度から中等度腎障害患者および健康成人を対象としたタadalafil (5 及び 10 mg) 経口投与における薬物動態の比較	LVAJ	既提出資料
外国人末期腎不全患者を対象としたタadalafil (5, 10, 20 及び 40 mg) 経口投与における薬物動態の検討	LVDT	既提出資料
単回及び反復投与によるタadalafil (10 mg) の安全性・忍容性・薬物動態評価試験	LVAD	既提出資料
外国人における単回及び反復 (5 及び 10 mg) 投与後の薬物動態の検討	LVAU	
外国人を対象としたタadalafil (10 及び 20 mg) 反復経口投与における新血管系への薬力学作用及び薬物動態の検討	LVDK	既提出資料
外国人と日本人を対象としたタadalafil (5, 10, 20 及び 40 mg) 単回経口投与における薬物動態の比較	LVCS	既提出資料
日本人を対象としたタadalafil (20 mg) 反復経口投与におけるタadalafilの薬物動態の検討	LVCT	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタadalafil (2.5, 5, 10 及び 20 mg) 投与における相対的生物学的同等性及び用量比例性の検討	LVBX	既提出資料
内因性要因への影響		
外国人高齢男性及び若年男性を対象としたタadalafil (50 mg) 単回及び反復投与における薬物動態の検討	LVBU	既提出資料
外国人高齢男性を対象としたタadalafil (10, 50 及び 100 mg) 単回及び反復投与における薬物動態の検討	LVBH	既提出資料
外国人高齢男性及び若年男性を対象としたタadalafil (10 mg) 単回投与における薬物動態の比較	LVBW	既提出資料
単回及び反復投与によるタadalafil (10 mg) の安全性・忍容性・薬物動態評価試験	LVAD	既提出資料
外国人と日本人を対象としたタadalafil (5, 10, 20 及び 40 mg) 単回投与における薬物動態の比較	LVCS	既提出資料
中国人における単回 (10 及び 20 mg) 投与後の薬物動態の検討	LVFU	既提出資料
外国人糖尿病患者及び健康成人を対象としたタadalafil (10 mg) 単回投与の薬物動態の比較	LVAS	既提出資料
外国人軽度から中等度腎障害患者および健康成人を対象としたタadalafil (5 及び 10 mg) 単回投与における薬物動態の比較	LVAJ	既提出資料
外国人末期腎不全患者を対象としたタadalafil (5, 10 及び 20 mg) 単回経口投与における薬物動態の検討	LVDT	既提出資料
外国人軽微、軽度、中等度、重度*肝障害患者及び健康成人を対象としたタadalafil (10 mg) 単回投与の薬物動態の比較	LVAK	既提出資料
タadalafilの薬物動態に対する併用薬の影響		
外国人健康成人を対象としたタadalafilの薬物動態に対するリファンピシン及びケトコナゾールの影響の検討	LVAZ	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタadalafilの薬物動態に対するリトナビル及びケトコナゾールの影響の検討	LVEV	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタadalafilの薬物動態に対するリトナビルの影響の検討	LVFV	既提出資料
制酸剤もしくは H ₂ 受容体拮抗剤併用時におけるタadalafilの薬物動態の検討	LVAR	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタadalafilの薬物動態に対する経口避妊薬の影響の検討	LVAG	既提出資料
併用薬の薬物動態に対するタadalafilの影響		
外国人健康成人を対象としたタadalafil単回及び反復経口投与による CYP3A4 基質薬剤ミダグラムの薬物動態への影響の検討	LVAF	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタadalafil単回及び反復投与による CYP3A4 基質薬剤ロバスタチンの薬物動態への影響の検討	LVDM	既提出資料
テオフィリンとの薬物相互作用の検討	LVAP	既提出資料
外国人健康成人を対象としたワルファリンとの薬物相互作用の検討	LVAQ	既提出資料
外国人健康成人を対象としたワルファリンとの薬物相互作用の検討	LVEX	既提出資料
外国人高血圧患者を対象としたタadalafil (10 mg) と β 遮断剤 (メトプロロール、25 ~200 mg) との薬物相互作用の検討	LVAW	既提出資料
外国人健康成人男性を対象としたタadalafil (10 mg) とアスピリンの薬物相互作用の検討	LBVB	既提出資料
外国人健康成人男性を対象としたタadalafil (20 mg) とアスピリンの薬物相互作用の検討	LVEY	既提出資料

表 2.7.2.5-7. 臨床薬理・薬物動態・解析試験の目次(続き)

試験内容	試験 略号	資料添付 場所
アルコールとの薬物相互作用試験		
タダラフィル (10 mg) とアルコールとの薬物相互作用の検討	LVAE	既提出資料
タダラフィル (20 mg) とアルコールとの薬物相互作用の検討	LVDO	既提出資料
タダラフィル (20 mg) とアルコールとの薬物相互作用の検討	LVET	既提出資料
タダラフィル (20 mg) とアルコールとの薬物相互作用の検討	LVFS	既提出資料
硝酸剤との薬物相互作用試験		
外国人健康成人を対象としたニトログリセリン併用タダラフィル (10 mg) 単回及び反復投与における低血圧作用	LVAB	既提出資料
55歳以上の外国人健康成人を対象としたニトログリセリン併用タダラフィル (10 mg) 単回投与における低血圧作用	LVCM	既提出資料
外国人慢性安定狭心症患者を対象としたタダラフィルとニトログリセリンもしくは一硝酸イソソルビドとの相互作用試験	LBVY	既提出資料
外国人慢性安定冠動脈疾患患者を対象としたタダラフィルとニトログリセリンとの相互作用試験	LVCP	既提出資料
外国人健康成人及び糖尿病患者を対象としたタダラフィルとニトログリセリンとの相互作用試験	LVDN	既提出資料
<i>a</i>ブロッカーとの薬物相互作用試験		
タムスロシン (0.4 mg) とタダラフィル (10 及び 20 mg) との薬物相互作用の検討	LVAY	既提出資料
ドキサツシン (8 mg) とタダラフィル (20 mg) との薬物相互作用の検討	LVFG	既提出資料
ドキサツシン (1、2、4 及び 8 mg) とタダラフィル (20 mg) との薬物相互作用の検討	LVFT	既提出資料
タムスロシン (0.4 mg) とタダラフィル (5 mg) との薬物相互作用の検討	LVGN	5.3.4.1
ドキサツシン (1、2 及び 4 mg) とタダラフィル (5 mg) との薬物相互作用の検討	LVGT	5.3.4.1
抗高血圧治療薬との薬物相互作用試験		
外国人高血圧患者を対象としたタダラフィル (10 mg) と β 遮断剤 (メトプロロール、25~200 mg) との薬物相互作用の検討	LVAW	既提出資料
外国人高血圧患者を対象としたタダラフィル (20 mg) とチアジド系利尿剤 (ベンドロフルアジド、2.5 mg) との薬物相互作用の検討	LVAX	既提出資料
外国人高血圧患者を対象としたタダラフィル (10 mg) と ACE 阻害剤 (エナラブリル、1日量 10 及び 20 mg) との薬物相互作用の検討	LVBC	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタダラフィル (10 mg) と Ca 拮抗剤 (アムロジビン 5 mg) との薬物相互作用の検討	LVAV	既提出資料
外国人健康成人を対象としたタダラフィル (20 mg) と Ca 拮抗剤 (アムロジビン 5 mg) との薬物相互作用の検討	LVDP	既提出資料
外国人高血圧患者を対象としたタダラフィル (20 mg) とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤との薬物相互作用の検討	LVDS	既提出資料
外国人高血圧患者を対象としたタダラフィル (20 mg) と抗高血圧症治療剤 (複数) との薬物相互作用の検討	LVDV	既提出資料
抗凝固剤との薬力学的相互作用試験		
外国人健康成人男性を対象としたタダラフィル (10 mg) とアスピリンの薬物相互作用の検討	LVBV	既提出資料
外国人健康成人男性を対象としたタダラフィル (20 mg) とアスピリンの薬物相互作用の検討	LVEY	既提出資料
外国人健康成人男性を対象としたタダラフィル (10 mg) とワルファリンの薬物相互作用の検討	LVAQ	既提出資料
外国人健康成人男性を対象としたタダラフィル (20 mg) とワルファリンの薬物相互作用の検討	LVEX	既提出資料
綿密な (Thorough) QTc 試験		
タダラフィル (100 mg) 投与における QTc 間隔への影響	LVFB	既提出資料
特殊な試験		
タダラフィル (10 及び 20 mg) 投与の視覚・色覚への影響	LVAN	既提出資料
タダラフィル (20 mg) 及びクエン酸シルディナフィル (100 mg) の視覚・色覚への影響	LVCN	既提出資料
タダラフィル (40 mg) 及びクエン酸シルディナフィル (200 mg) の視覚・色覚への影響	LVFF	既提出資料
腎血流への影響	LVFA	既提出資料
外国人慢性安定狭心症患者を対象としたタダラフィルとニトログリセリンもしくは一硝酸イソソルビドとの相互作用試験	LBVY	既提出資料
外国人慢性安定冠動脈疾患患者を対象としたタダラフィルとニトログリセリンとの相互作用試験	LVCP	既提出資料
テオフィリンとの薬物相互作用の検討	LVAP	既提出資料
心筋血流への影響	LVBZ	既提出資料

表 2.7.2.5-7. 臨床薬理・薬物動態・解析試験の目次（続き）

試験内容	試験略号	資料添付場所
母集団PK 解析及びPD 解析を実施した第3相試験		
外国人 ED 患者を対象とした母集団薬物動態解析(2.5 及び 5 mg)	LVFP	5.3.3.5
日本人及び外国人における母集団薬物動態解析	LVDJ LVDI	既提出資料
外国人における母集団薬物動態解析	LVCE	既提出資料

アドシルカ錠 20 mg

2.7.3 臨床的有効性の概要

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要	1
2.7.3.1 背景及び概観	2
2.7.3.1.1 LVGY 試験（検証試験）	2
2.7.3.1.1.1 LVGY 試験（検証試験）の試験デザイン	2
2.7.3.1.1.2 LVGY 試験（検証試験）の統計的評価方法	4
2.7.3.1.2 LVGX 試験（継続試験）	5
2.7.3.1.2.1 LVGX 試験（継続試験）の試験デザイン	5
2.7.3.1.2.2 LVGX 試験（継続試験）の統計的評価方法	7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	7
2.7.3.2.1 個々の試験の結果の分析	10
2.7.3.2.1.1 対象集団	10
2.7.3.2.1.1.1 LVGY 試験（検証試験）における対象集団	10
2.7.3.2.1.1.2 LVGX 試験（継続試験）における対象集団	16
2.7.3.2.1.2 有効性の結果	30
2.7.3.2.1.2.1 LVGY 試験（検証試験）	30
2.7.3.2.1.2.1.1 LVGY 試験（検証試験）における有効性の主要評価項目－6分間歩行距離	30
2.7.3.2.1.2.1.2 LVGY 試験（検証試験）における有効性の副次的評価項目	34
2.7.3.2.1.2.1.2.1 LVGY 試験（検証試験）における WHO 機能分類	36
2.7.3.2.1.2.1.2.2 LVGY 試験（検証試験）における臨床症状の悪化が認められるまでの期間	38
2.7.3.2.1.2.1.2.3 LVGY 試験（検証試験）における Borg 呼吸困難指數	40
2.7.3.2.1.2.1.3 LVGY 試験（検証試験）におけるその他の有効性の副次的評価項目	42
2.7.3.2.1.2.1.3.1 LVGY 試験（検証試験）における肺血行動態	42
2.7.3.2.1.2.1.3.2 LVGY 試験（検証試験）における QOL 評価	47
2.7.3.2.1.2.1.4 LVGY 試験（検証試験）における部分集団解析の結果の比較	55
2.7.3.2.1.2.1.4.1 LVGY 試験（検証試験）における有効性の主要評価項目（6分間歩行距離）－部分集団解析の要約	56
2.7.3.2.1.2.1.4.2 LVGY 試験（検証試験）におけるボセンタン使用の有無別の副次的評価項目：WHO 機能分類、臨床症状の悪化及び Borg 呼吸困難指數	60
2.7.3.2.1.2.1.5 LVGY 試験（検証試験）における 6 分間歩行試験の実施時期	63
2.7.3.2.1.2.1.5.1 投与 12 週後における 6 分間歩行距離	63
2.7.3.2.1.2.1.5.2 投与 12 週後において投与 18 時間以降に実施した 6 分間歩行試験	63
2.7.3.2.1.2.1.5.3 6 分間歩行試験の投与 12 週後（投与後 18 時間以降に実施）と投与 16 週後（投与後 12 時間以内に実施）の比較	64
2.7.3.2.1.2.1.6 薬物動態及び薬力学	64
2.7.3.2.1.2.2 LVGX 試験（中間報告）：6 分間歩行距離、WHO 機能分類及び Borg 呼吸困難指數	65
2.7.3.2.1.2.2.1 LVGX 試験（中間報告）の 6 分間歩行距離	65

2.7.3.2.1.2.2.2	LVGX 試験（中間報告）の WHO 機能分類	68
2.7.3.2.1.2.2.3	LVGX 試験（中間報告）の Borg 呼吸困難指数	68
2.7.3.2.1.2.3	LVGX 試験（最終報告）：6 分間歩行距離、WHO 機能 分類、Borg 呼吸困難指数及び臨床症状の悪化が認めら れるまでの期間	68
2.7.3.2.1.2.3.1	LVGX 試験（最終報告）の 6 分間歩行距離	68
2.7.3.2.1.2.3.2	LVGX 試験（最終報告）の WHO 機能分類	73
2.7.3.2.1.2.3.3	LVGX 試験（最終報告）の Borg 呼吸困難指数	73
2.7.3.2.1.2.3.4	LVGX 試験（最終報告）の臨床症状の悪化が認め られるまでの期間	73
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	74
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	74
2.7.3.4.1	PAH 治療におけるタadalafil 40 mg 投与の有効性	74
2.7.3.4.2	特定の患者集団における用法・用量に関する検討.....	75
2.7.3.4.2.1	高齢者（65 歳以上の被験者及び 75 歳以上の被験者）	75
2.7.3.4.2.2	腎障害患者	76
2.7.3.4.2.3	肝障害患者	77
2.7.3.4.2.4	薬物相互作用	77
2.7.3.4.2.4.1	CYP3A4 誘導剤	77
2.7.3.4.2.4.2	CYP3A4 阻害剤	78
2.7.3.4.2.4.3	フルファリン	78
2.7.3.4.2.4.4	ジゴキシン	79
2.7.3.4.2.4.5	Alpha 遮断剤	79
2.7.3.4.2.4.6	性別	79
2.7.3.4.2.4.7	経口避妊薬-女性	79
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	80
2.7.3.6	付録	81

2.7.3 臨床的有効性の概要

本申請は世界同時申請であり、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : 以下、PAH とする) 治療におけるタadalafil 40 mg の有効性を検討した臨床試験の結果を以下に示す。

本臨床的有効性の結果から以下の結論が得られた。

- PAH を有する被験者においてタadalafil 40 mg 1 日 1 回投与はプラセボ群に比べて 6 分間歩行距離を統計学的に有意に改善した ($p=0.0004$ 、LVGY 試験)。6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群とプラセボ群の差は 32.8 m であった (95%信頼区間 : 15.2~50.3 m、2.7.3.2.1.2.1.1 項)。
- タadalafil 20 mg 群は事前に規定した統計学的有意水準 0.01 を満たさなかった ($p=0.0278$)。6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 20 mg 群とプラセボ群との差は 27.5 m であった (95%信頼区間 : 10.6~44.3 m)。
- WHO 機能分類の解析でタadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.3630$)。WHO 機能分類においてプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかつたが、ほかのすべての副次的評価項目に関して、試験結果に基づいて臨床的な評価を示す。
 - ・ 臨床症状が悪化するまでの期間に関して、タadalafil 40 mg 群のプラセボ群に対する p 値は 0.041 であった。投与 16 週後に臨床症状が悪化しなかつた被験者はプラセボ群で 84% (Kaplan-Meier 推定値、95%信頼区間 : 74%~90%) に対し、タadalafil 40 mg 群は 94% (95%信頼区間 : 85%~98%) であった (2.7.3.2.1.2.1.2.2 項)。
 - ・ Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、タadalafil 40 mg 群で -0.7 (1.8)、プラセボ群で 0.4 (1.9) であった。Borg 呼吸困難指数の変化量について、タadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかつた ($p=0.0679$)。
- ほぼすべての部分集団において、タadalafil 40 mg 群ではプラセボ群に比べ、投与終了時 (投与 16 週後) における 6 分間歩行距離に一貫して改善が認められた (2.7.3.2.1.2.1.4 項)。特に、ボセンタン非併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群のプラセボ群との差は共分散分析で 44.3 m (95%信頼区間 : 19.7~69.0 m) であり、有意な改善を示した ($p=0.0006$)。ボセンタン併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群のプラセボ群との差は共分散分析で 22.7 m (95%信頼区間 : -2.4~47.8 m) であった。

その他の副次的評価項目の結果から以下の結論が得られた。

- いずれの QOL 評価 [Short Form-36v2 (以下、SF-36v2 とする) 健康調査票及び EuroQOL 質問票] でも、プラセボ群に比ベタadalafil 40 mg 群に改善が認められた。タadalafil 40 mg 群では、SF-36v2 健康調査票の 8 項目の健康概念のうち 6 項目 [身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能]

で、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（共分散分析、6項目いずれも $p<0.05$ ）。タダラフィル 40 mg 群では EuroQOL における現在の健康状態のビジュアルアナログスケール（以下、VAS とする）及び効用値 [Index Score (US) 及び Index Score (UK)] においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（共分散分析、VAS : $p=0.0215$ 、効用値 : $p<0.001$ ）（2.7.3.2.1.2.1.3.2 項）。

- 肺血行動態を評価した部分集団において、タダラフィル 40 mg 群では平均肺動脈圧 (mPAP) 、肺血管抵抗 (PVR) 、心係数 (CI) 及び心拍出量 (CO) がベースラインから改善した（いずれのパラメータも $p<0.05$ 、2.7.3.2.1.2.1.3.1 項）。しかしながら、事後解析の結果、この変化量に関してプラセボ群との間に有意差は認められなかつた。
- ボセンタンの併用がタダラフィルの薬物動態に及ぼす影響、合併症及び被験者特性のいずれとも関係なく、タダラフィル投与による治療効果が最も大きかったのは、20 mg 以上の用量を投与された被験者であった（2.7.2 項）。
- 事後解析の結果、タダラフィル 40 mg 投与において、投与期間にわたって 6 分間歩行距離の改善が持続することが示唆された。

LVGX 試験（継続試験）の中間解析より以下の結果が得られている。

- 現在進行中の LVGX 継続試験の中間データベース固定時の解析の結果（中間報告）、LVGY 検証試験でタダラフィル 20 mg 又は 40 mg の投与を受け、その後 LVGX 継続試験で 52 週間の投与を完了した被験者で 6 分間歩行距離の改善が持続したと考えられる（2.7.3.5 項）。
- LVGX 継続試験に参加した被験者 357 例での解析の結果（最終報告）、上述の中間報告時の結果と同様、タダラフィルの投与を受けた被験者に認められた 6 分間歩行距離の改善が持続したと考えられる（2.7.3.5 項）。

2.7.3.1 背景及び概観

タダラフィルの PAH 治療に対する有効性が LVGY 試験（検証試験）で示され、LVGX 試験（継続試験）で確認された。LVGY 試験では評価可能なデータを有する被験者において母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析も実施した〔2.7.2 項及び LVGY 検証試験の母集団薬物動態解析報告書（5.3.3.5.2 項）〕。

2.7.3.1.1 LVGY 試験（検証試験）

2.7.3.1.1.1 LVGY 試験（検証試験）の試験デザイン

LVGY 試験は国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較第 III 相臨床試験である。本試験の主要目的は、PAH 患者においてタダラフィル 2.5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回 16 週間投与した際の有効性及び安全性を検討することである。副次的目的はタダラフィルの母集団薬物動態解析を実施し、更に、タダラフィルの推定曝露量と 6 分間歩行距離を用いて PK/PD 解析を実施することである。主解析の intent-to-treat (以下、ITT

とする)に基づく集団(ITT集団)は、無作為化され治験薬を1回以上投与された全被験者を対象とした。

以下の評価項目により有効性を評価した。

主要有効性評価項目

- ベースラインから投与終了時(投与16週後)までの6分間歩行距離の変化量

副次的有効性評価項目

- ベースラインから投与終了時(投与16週後)までのWHO機能分類の変化
- 臨床症状の悪化が認められるまでの期間〔死亡、肺移植、心房中隔裂開術、PAH増悪による入院、PAHに対する新たな治療(プロスタサイクリン及びその誘導体、エンドセリン受容体拮抗剤、PDE5阻害剤等)の開始、又はWHO機能分類の悪化のいずれかが見られた時点〕
- ベースラインから投与終了時(投与16週後)までのBorg呼吸困難指数の変化量
- 部分集団における、ベースラインから投与終了時(投与16週後)までの肺血行動態パラメータの変化量〔心拍数、平均肺動脈圧(mPAP)、肺血管抵抗(PVR)、平均右房圧(mRAP)、心係数(CI)、心拍出量(CO)、肺動脈楔入圧(PCWP)、平均動脈圧(mAP)、混合静脈血酸素飽和度(MVO₂)、全身動脈血酸素飽和度(SaO₂)及び全身血管抵抗(SVR)を含む〕
- SF-36v2健康調査票及びEuroQOL質問票スコアによるベースラインから投与終了時(投与16週後)までのQOLの変化

LVGY試験では、北米、欧州及び日本を含む約90実施医療機関で約400例の被験者を組み入れる予定であった。対象となる被験者は、特発性PAH、膠原病に伴って起こるPAH、食欲減退薬使用に伴って起こるPAH、HIV感染に伴って起こるPAH、心房中隔欠損症に伴って起こる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た12歳以上の患者であった。ボセンタンによる治療を受け安定している患者も組み入れ対象とした(ボセンタン併用被験者)。18歳未満(北米又は欧州)及び20歳未満(日本)の被験者が本試験に参加する場合、被験者本人の文書による同意(アセント)及び保護者の同意を取得した。

これまでに、健康成人でタadalafil 500mgまでの単回投与時及びED患者での100mgまでの21日間反復投与時の忍容性が臨床試験で確認されている(LVGB試験及びLVBI試験)。LVGY試験では、タadalafil 2.5~40mgを1日1回経口投与した。投与期間は16週間であった。タadalafil 40mgの投与では吸収が低下することが示されており(2.7.2項)、タadalafil 40mgを超える用量では血行動態の改善に限度があることが示唆されているため(Ghofrani et al. 2004)、PAHの臨床試験ではタadalafil 40mgを超える投与群は設けなかった。投与16週後の来院を完了した後LVGX試験に移行しなかった被験者は投与18週後にも来院した。試験を中止しLVGX試験に参加しなかった被験者は、無作為割付から約16週間後に、電話で又は治験実施医療機関への来院時にWHO機能分類及び有害事象のデータを収集した。

LVGY試験の試験デザインを図2.7.3-1に示す。

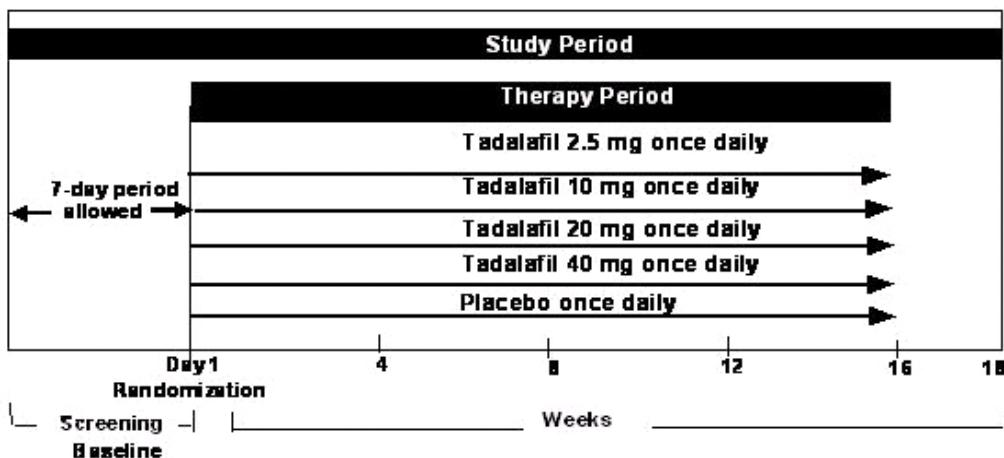


図 2.7.3-1. LVGY 試験の試験デザイン (LVGY 試験)

2.7.3.1.1.2 LVGY 試験 (検証試験) の統計的評価方法

主要解析の ITT 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者とした。主要有効性評価項目はベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの 6 分間歩行距離の変化量であった。主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目の検定における有意水準はそれぞれ両側 0.01 及び 0.05 とした。

複数の評価項目に関し、タダラフィルの各投与群とプラセボ群との比較において、検定の多重性は下降手順を用いて調整した [LVGY 治験総括報告書 9.7.1.4 章 (5.3.5.1.1 項)]。評価項目は、6 分間歩行距離の変化量（主要）、WHO 機能分類の変化、臨床症状の悪化が認められるまでの期間、Borg 呼吸困難指数の変化量の順に検定した。二方向の多重性を調整するため、まず、主要評価項目に関してタダラフィル 40 mg 群とプラセボ群を比較した。これが両側有意水準 0.01 で統計学的に有意であった場合は、(i) 主要評価項目に関し、順に低用量の両側有意水準 0.01 での検定に進み、(ii) 次に副次評価項目に関する両側有意水準 0.05 での検定に進んだ。

各タダラフィル群とプラセボ群の間に差はないことを帰無仮説として、検定を実施した。PAH の病因（特発性／食欲減退薬使用又はその他）、ボセンタンの使用の有無及びベースラインの 6 分間歩行距離 (>325 m 又は ≤325 m) で層別化した順位に基づくノンパラメトリックな並べ替え検定を用いて、連続変数（6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数）の主要解析及び主な副次解析を実施した。順位付けは、病状の変化による欠測がもたらすバイアスを低減するために、以下のように行った [(LVGY 治験総括報告書 9.7.1.2 章 (5.3.5.1.1 項)] 。

- 臨床症状の悪化（肺移植、心房中隔裂開術、WHO 機能分類の悪化、PAH 悪化による入院又は PAH に対する新たな治療の開始）により死亡又は試験を中止した被験者については、最下位の順位を割り当てた。
- 治験薬と因果関係が否定できない有害事象により臨床症状の悪化を認めることなく早期に中止した症例については、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を 0 として（治療による効果なし）順位付けした。

- 来院期間外に投与 16 週後の来院を完了した症例やその他の理由で早期に中止した症例を含むその他すべての症例については、ベースライン以降の最終測定値を補完した (last observation carried forward [LOCF])。

記述統計量も算出した。PAH 悪化による死亡又は中止例については、その後の予定来院時のデータは欠測とし、最終測定値を補完した (LOCF)。主要解析における順位に基づく結果の再現性を確認するため、記述統計量により事後的な感度分析も実施した。

無作為割付は 3 つの要因 (PAH の病因、ボセンタンの使用の有無、ベースラインの 6 分間歩行距離) で層別されたため、プラセボ群と各投与群との差は Type II 平方和を用いた共分散分析 (ANCOVA) により推定した。この方法は算術平均よりも適切であると考えられた。このモデルには、投与群、ベースラインの 6 分間歩行距離、PAH の病因及びボセンタンの使用を主効果として含めた。ANCOVA モデルにおける残差の正規性についても検定した。また、プラセボに対するタダラフィル群の差及び対応する 95% 信頼区間は、Hodges-Lehmann 法を用いて推定した。

ベースラインから改善した、変化しなかった又は悪化した被験者の WHO 機能分類の変化について、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて、層別因子 (PAH の病因、ボセンタンの使用及びベースライン 6 分間歩行距離) で調整した解析を実施した。欠測値は悪化として取り扱った。無作為化から最初の臨床症状悪化までの期間をログランクスコアに基づくノンパラメトリックな並べ替え検定を用いて、層別因子で調整した解析を実施した。臨床症状の悪化を認めることなく試験を早期に中止した症例は、試験中止時点で打ち切りとして取り扱った。臨床症状の悪化するまでの期間に対して、Kaplan-Meier 推定値を算出した。

肺血行動態パラメータの解析では、各投与群内で対応のある t 検定でベースラインと比較した。QOL の解析では、各タダラフィル群を ANCOVA モデルでプラセボ群と比較した。このモデルには層別因子及び投与群を固定効果として含め、各投与前値を共変量として含めた。これらは主要解析の結果を裏づけるための評価項目とみなしたため、多重検定に対する p 値の調整は行わなかった。

2.7.3.1.2 LVGX 試験（継続試験）

2.7.3.1.2.1 LVGX 試験（継続試験）の試験デザイン

LVGX 試験は現在進行中の国際共同試験で、2 つの試験期間からなる LVGY 試験の継続試験である。LVGX 試験の Part 1 は PAH を有する被験者を対象とし、タダラフィル 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与する二重盲検試験期間である。Part 2 は、PAH を有する被験者を対象とし、本剤 40 mg を 1 日 1 回経口投与するオープン試験期間である。Part 2 の治験期間は、タダラフィルが PAH 治療薬として市販されるか、又は治験依頼者が本試験を終了するまでである。本試験の目標症例数は約 350 例であり、北米、欧州及び日本における約 90 実施医療機関で実施することとした。中間報告時には 357 例の Part 1 のデータが含まれ（データカットオフ日：2007 年 10 月 4 日）、そのうち 125 例は Part 1 を完了している。

Part 1 の主要目的は、PAH を有する被験者を対象に PDE5 阻害剤であるタadalafil 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回投与した際の長期安全性を検討することである。Part 1 の副次的目的は 6 分間歩行距離、WHO 機能分類及び Borg 呼吸困難指数により有効性の持続を検討することである。Part 2 の主要目的は、本剤を投与した際の長期安全性を検討することである。

対象となる被験者は、プラセボ対照試験（LVGY 試験）に参加した、特発性 PAH、膠原病に伴って起こる PAH、食欲減退薬使用に伴って起こる PAH、HIV 感染に伴って起こる PAH、心房中隔欠損症に伴って起こる 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た 12 歳以上の患者であった。18 歳未満（北米又は欧州）又は 20 歳未満（日本）の被験者が本試験に参加する場合、被験者本人の文書による同意（アセント）及び保護者の同意を取得した。

LVGY 試験において臨床症状の悪化（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の開始又は WHO 機能分類の悪化）が認められ、かつタadalafil 40 mg の投与を受けていた被験者は LVGX 試験からは除外した。投与群は以下のとおり割り付けた。

以下に示す被験者には Part 1 において、タadalafil 40 mg が投与された。

- LVGY 試験において臨床症状の悪化のため治験中止となり、かつタadalafil 2.5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボの投与を受けていた。
- LVGY 試験を完了し、投与 16 週後において臨床症状の悪化が認められ、かつタadalafil 2.5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボの投与を受けていた。
- 臨床症状の悪化を認めることなく LVGY 試験を完了し、かつタadalafil 2.5 mg、10 mg、40 mg 又はプラセボの投与を受けていた。

以下に示す被験者には Part 1 において、タadalafil 20 mg が投与された。

- 臨床症状の悪化を認めることなく LVGY 試験を完了し、かつタadalafil 20 mg の投与を受けていた。

LVGX 試験のオープン試験期間（Part 2）では、全例にタadalafil 40 mg を投与した。ただし、タadalafil 40 mg に忍容性のない被験者に対しては、治験担当医師の判断で 20 mg に減量できることとした。

LVGX 試験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示す。

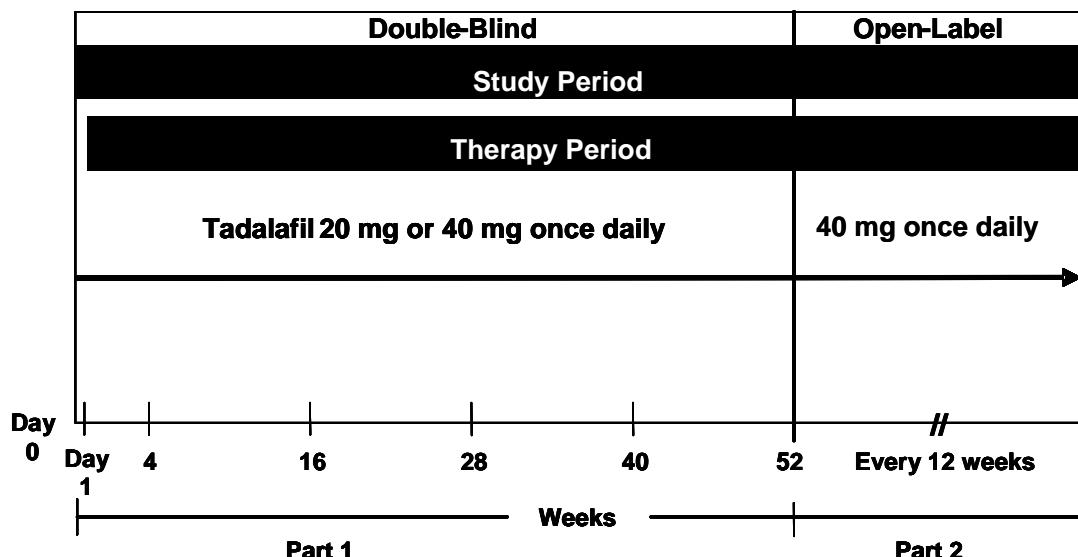


図 2.7.3-2. LVGX 試験の試験デザイン (LVGX 試験)

2.7.3.1.2.2 LVGX 試験（継続試験）の統計的評価方法

LVGX 試験での有効性解析は、ベースライン、投与 16 週後、投与 28 週後、投与 40 週後、投与 52 週後及び最終評価来院時に測定した 6 分間歩行距離、WHO 機能分類及び Borg 呼吸困難指数について実施した。有効性解析では、LVGX 試験のベースラインを LVGY 試験で有効性データが得られた最終評価来院時と定義した。安全性解析では、LVGX 試験のベースラインは LVGY 試験で用いたベースラインと同じとした。安全性又は有効性に関し、統計学的な有意性検定は実施しなかった。欠測値に対するデータの補完は行われなかった。利用可能なデータのみを用いて解析を行った。

各来院日及び最終評価来院時の 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数を要約した。各 WHO 機能分類の被験者数及び割合を各来院日で評価した。1 日目（投与初日）から投与 52 週後までの WHO 機能分類が悪化するまでの期間について、Kaplan-Meier 推定値を用いて図示した。Part 1 で臨床症状の悪化を認めることなく、早期に中止した症例は中止時点まで打ち切りとして取り扱った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

LVGY 試験（検証試験）の結果の要約

LVGY 試験では、PAH を有する被験者においてすべてのタダラフィル群でプラセボ群と比べて 6 分間歩行距離の改善が認められた。タダラフィルの用量の増加に伴い 6 分間歩行距離の改善が大きくなり、タダラフィル 40 mg 群では事前に規定したプラセボ群との間の有意水準 ($p=0.01$) を満たす統計学的に有意な改善を示した。タダラフィル 40 mg 群では、プラセボ群に比べて投与 16 週後の 6 分間歩行距離が有意に改善した ($p=0.0004$)。6 分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との差は 32.8 m であった (95%信頼区間 : 15.2~50.3 m)。

タadalafil 20 mg 群は事前に規定した統計学的有意水準 0.01 を満たさなかった ($p=0.0278$)。6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 20 mg 群とプラセボ群との差は 27.5 m であった (95%信頼区間 : 10.6~44.3 m)。下降手順に従い、他のタadalafil 群についてはプラセボ群との比較は行わなかった。

更に、タadalafil 40 mg 群の 6 分間歩行距離は、投与 8 週以降プラセボ群に比べ有意な改善が認められた (投与 8 週後 : $p=0.0152$ 、投与 12 週後 : $p=0.0084$ 、投与 16 週後 : $p=0.0004$)。

下降手順に従い (2.7.3.1.1.2 項)、WHO 機能分類の変化に関して検定を実施した。投与 16 週後において WHO 機能分類が 1 又は 2 クラス改善した被験者の割合は、タadalafil 群ではプラセボ群に比べてわずかに高かった (タadalafil 群の割合の範囲 : 22.8%~36.6%、プラセボ群の割合 : 20.7%)。WHO 機能分類が改善した割合、変化しなかった割合及び悪化した割合について、タadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.3630$)。

WHO 機能分類においてプラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかつたが、他のすべての副次的評価項目に関して、試験結果に基づいて臨床的な評価を示す。

- 臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関して、タadalafil 40 mg 群のプラセボ群に対する p 値は 0.041 であり、タadalafil 40 mg 群における改善が示された。投与 16 週後に臨床症状が悪化しなかった被験者はプラセボ群で 84% (Kaplan-Meier 推定値、95%信頼区間 : 74%~90%) に対し、タadalafil 40 mg 群は 94% (95%信頼区間 85%~98%) であった。
- Borg 呼吸困難指数 (6 分間歩行試験中に被験者が経験した最も大きな息切れのレベル) について、タadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかつた ($p=0.0679$)。Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、タadalafil 40 mg 群で -0.7 (1.8)、プラセボ群で 0.4 (1.9) であった。

右心カテーテル検査を受けた被験者の部分集団を対象に肺血行動態の評価を実施した。プラセボ群では、いずれの肺血行動態パラメータにもベースラインからの変化について統計学的に有意な差は認められなかつた。タadalafil 群では、ベースラインに比べて改善した肺血行動態パラメータがいくつか認められた。タadalafil 40 mg 群では平均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵抗 (PVR)、心係数 (CI) 及び心拍出量 (CO) のベースラインからの変化量が統計学的に有意であった (t 検定、mPAP : $p=0.0140$ 、PVR : $p=0.0385$ 、CI : $p=0.0126$ 及び CO : $p=0.0282$)。

しかしながら、事後解析の結果、これらの変化はプラセボ群と比べて有意ではなかつた。

タadalafil 40 mg 群では SF-36v2 健康調査票の 8 項目の健康概念のうち 6 項目 [身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能] でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した [共分散分析、身体機能 : $p=0.0022$ 、日常役割機能 (身体) : $p=0.0021$ 、身体の痛み : $p=0.0072$ 、全体的健康感 : $p=0.0011$ 、活力 : $p=0.0048$ 、社会生活機能 : $p=0.0007$]。タadalafil 40 mg 群は EuroQOL における現在の健康状態

の VAS 及び効用値 [Index Score (US) 及び Index Score (UK)] でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した (共分散分析、VAS : p=0.0215、効用値 : p<0.001)。

事後解析の結果、タadalafil 40 mg 群では、投与期間にわたって 6 分間歩行距離の改善が持続することが示唆された。タadalafil 40 mg 群において、投与後 18 時間以降に 6 分間歩行試験を実施した投与 12 週後と投与後 12 時間以内に実施した投与 16 週後の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の差は統計学的に有意ではなかった (t 検定、p=0.5063)。血漿中タadalafil 濃度の消失半減期は長いため、1 日 1 回の投与方法において血漿中タadalafil 濃度のピーク値とトラフ値の変動は比較的少なく、投与後 24 時間付近でも十分な濃度のタadalafil が認められた。したがって、タadalafil は半減期の短い薬剤と比べてトラフ値付近でも十分な効果が期待できる。

母集団薬物動態解析及びタadalafil の推定曝露量と 6 分間歩行距離を用いた PK/PD 解析の結果を 2.7.2 項に記載した [LVGY 試験母集団薬物動態解析解析報告書 (5.3.3.5.2 項)]。

LVGX 試験（継続試験）の結果の要約

(1) 中間報告

LVGX 試験の中間データベース固定時の解析の結果より、LVGY 試験でタadalafil 20 mg 又は 40 mg の投与を受け、その後 LVGX 試験で 52 週間の投与を完了した被験者で 6 分間歩行距離の改善が持続したことが示唆される [(2.7.3.5 項、LVGX 治験総括報告書 7.1.1.1 章 (5.3.5.2.1 項)]。

LVGX 試験で 52 週間を完了した被験者のうち大部分は WHO 機能分類が変化なし又は改善で、悪化は 9.6% であった。LVGY 試験から LVGX 試験まで用量の変更なくタadalafil 20 mg 又は 40 mg を投与された被験者において、WHO 機能分類が悪化した被験者の割合は同様であった [20 mg : 16.7% (4 例)、40 mg : 10.3% (3 例)]。

LVGX 試験で 52 週間を完了した被験者では、LVGY 試験で割り付けられた投与群にかかわらず、タadalafil 20 mg 群及び 40 mg 群ともに Borg 呼吸困難指数 (6 分間歩行試験中に被験者が経験した最も大きな息切れのレベル) はベースラインから変化しなかった。LVGY 試験から LVGX 試験まで用量の変更なくタadalafil 20 mg 又は 40 mg の投与を受けた被験者は、LVGX 試験で 52 週間を完了した後も Borg 呼吸困難指数の中央値は変化しなかった。

(2) 最終報告

LVGX 試験の Part 1 を完了した被験者の 6 分間歩行距離を評価した結果、LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 20 mg 又は 40 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の改善が、LVGX 試験の Part 1 (52 週間) においても維持されていることが示された。LVGX 試験でタadalafil 40 mg に增量された被験者でも 6 分間歩行距離の改善が認められたが、前出の投与量が変更されなかった被験者の 6 分間歩行距離の改善には及ばなかった。この結果は、ボセンタン併用の有無にかかわらず認められた [(2.7.3.5 項、LVGX 治験総括報告書 7.1.1.1 章及び 7.1.1.2 章 (5.3.5.2.2 項)]。

WHO 機能分類の悪化した被験者の割合は LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 40 mg を投与された被験者（8.96%、6/67 例）が LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 20 mg を投与された被験者（19.35%、12/62 例）より低かった。この傾向はボセンタン併用しなかった被験者で顕著であり、LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 40 mg を投与された被験者では 6.25%（2/32 例）に WHO 機能分類の悪化が見られ、LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 20 mg を投与された被験者では 30.77%（8/26 例）であった。WHO 機能分類の改善はタadalafil の用量がプラセボ→40 mg に増量された被験者及びタadalafil の用量が 2.5 mg→20 mg→40 mg に増量された被験者で多く認められ、その割合はそれぞれ 23.29%（17/73 例）及び 17.81%（26/146 例）であった。この結果は、ボセンタン併用の有無にかかわらず認められた。

LVGX 試験における 52 週間投与後に、タadalafil 20 mg を投与された被験者及び 40 mg を投与された被験者のいずれも、Borg 呼吸困難指数に変化はなかった。

LVGY 試験から LVGX 試験を通して、タadalafil 40 mg を投与された被験者では 17 例（21.52%）で臨床症状の悪化が認められ、20 mg を投与された被験者での発現例数 23 例（28.05%）より少なかった。

2.7.3.2.1 個々の試験の結果の分析

2.7.3.2.1.1 対象集団

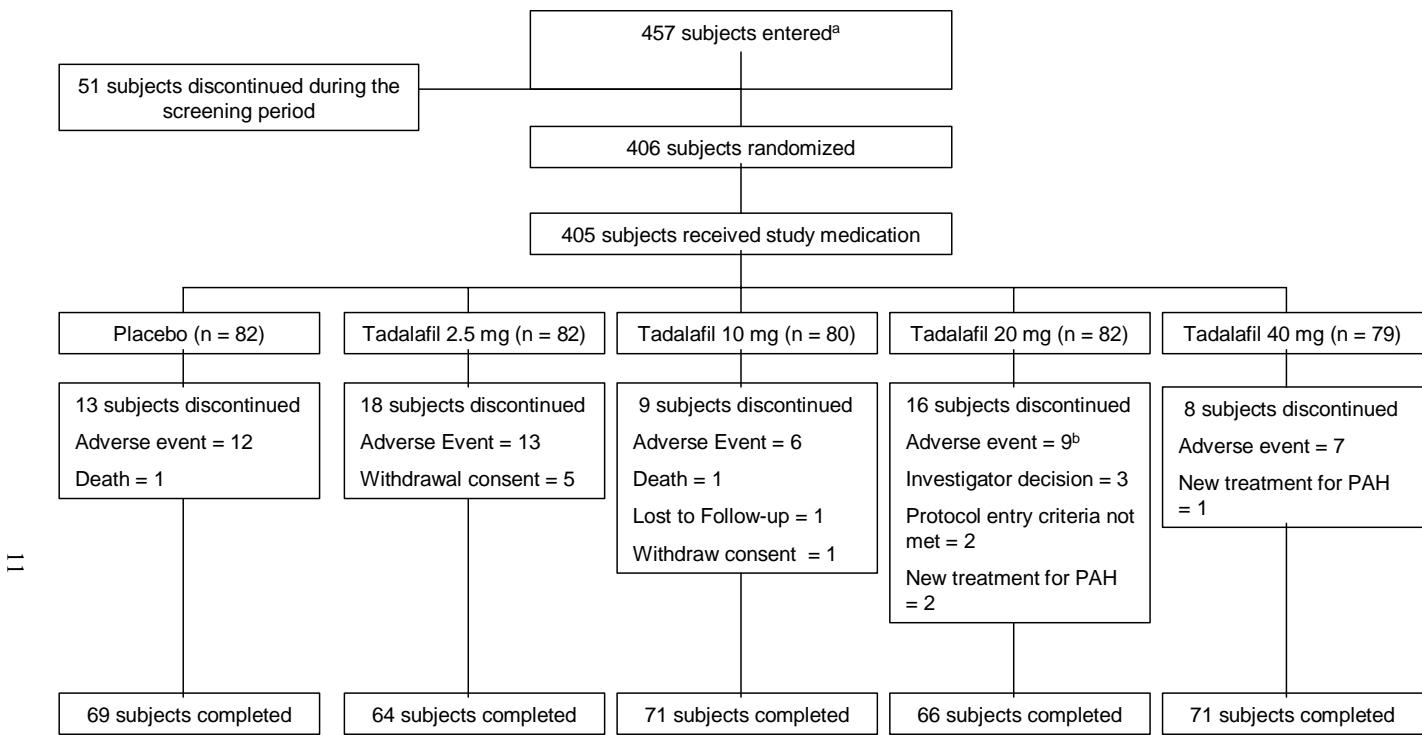
2.7.3.2.1.1.1 LVGY 試験（検証試験）における対象集団

LVGY 試験では、被験者は 5 つの投与群（タadalafil 2.5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 又はプラセボ）に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。無作為割付は、PAH の病因〔特発性（食欲減退薬使用を含む）及びその他〕、ボセンタンの使用の有無及びベースラインの 6 分間歩行距離（≤325 m 及び >325 m）の組み合わせで 8 層に分け、各層内で置換ブロック法により行った。

症例の内訳及び中止理由を図 2.7.3-3 に示す。LVGY 試験における症例の内訳、中止理由及び中止に至った有害事象の分類を表 2.7.3.6-1 に示す。中止理由で最も多かったのは有害事象であった（計 49 例、3 例の死亡を含む）。中止に至った有害事象のうち最も多かったのは WHO 機能分類の悪化であった。本試験中に 3 例（0.7%）の死亡が認められた。タadalafil 20 mg 群の 1 例に SAE（貪食細胞性組織球症）による中止後に死亡が認められ、治験担当医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。同意撤回による中止例は 6 例（1.5%）であった。

LVGY 試験の人口統計学的及び他のベースラインの特性を表 2.7.3-1 に示す。人口統計学的及び他のベースラインの特性に投与群間で大きな差はなかった。全被験者の平均年齢は 54 歳で、白人（80.5%）及び女性（78.3%）が多くいた。PAH の病因の大部分は、特発性（61.0%）及び膠原病に伴うもの（23.5%）であった。大部分の被験者は WHO 機能分類クラス III（65.2%）又は II（32.1%）であった。ベースラインでの 6 分間歩行距離の平均値は 343.6 m であった。

また、全被験者の 53.3% がボセンタンの併用投与を受けていた。LVGY 試験に参加した被験者のボセンタンによる前治療歴の平均期間は 1.6～2.0 年であった（表 2.7.3.6-2）。



a Subjects were allowed to screen more than once but were only counted as entered into the study once.

b One tadalafil 20-mg treated subject discontinued the study due to an adverse event and then later died due to the adverse event. The death was considered to have occurred during the study.

Source: RMP.H6DO.LVGY(RTFN01GY).

図 2.7.3-3. 症例の内訳 (LVGY 試験)

表 2.7.3-1. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGY 試験)

Variable	Tadalafil						
	Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)	Total (N=405)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Age (yrs)	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	Mean	54.98	54.28	53.65	52.84	52.56	53.67
	SD	15.25	16.23	15.19	15.53	15.34	15.47
	Minimum	24.13	14.69	24.16	18.98	22.13	14.69
	Median	54.44	57.55	52.95	53.57	52.67	54.08
	Maximum	81.50	90.29	84.45	82.63	86.12	90.29
Age Group (yrs)	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	12 - <18	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)
	18 - <65	57 (69.51)	57 (69.51)	58 (72.50)	60 (73.17)	60 (75.95)	292 (72.10)
	> =65	25 (30.49)	24 (29.27)	22 (27.50)	22 (26.83)	19 (24.05)	112 (27.65)
	> =75	11 (13.41)	6 (7.32)	7 (8.75)	5 (6.10)	5 (6.33)	34 (8.40)
Sex	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	Female	65 (79.27)	64 (78.05)	67 (83.75)	62 (75.61)	59 (74.68)	317 (78.27)
	Male	17 (20.73)	18 (21.95)	13 (16.25)	20 (24.39)	20 (25.32)	88 (21.73)
Ethnicity	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	Hispanic or Latino	9 (10.98)	8 (9.76)	8 (10.00)	5 (6.10)	13 (16.46)	43 (10.62)
	Not Hispanic or Latino	73 (89.02)	73 (89.02)	72 (90.00)	76 (92.68)	66 (83.54)	360 (88.89)
	Unknown	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	2 (0.49)
Race	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	White	72 (87.80)	65 (79.27)	64 (80.00)	61 (74.39)	64 (81.01)	326 (80.49)
	Asian	3 (3.66)	9 (10.98)	5 (6.25)	9 (10.98)	8 (10.13)	34 (8.40)
	Black or African American	7 (8.54)	7 (8.54)	8 (10.00)	8 (9.76)	4 (5.06)	34 (8.40)

(continued)

表 2.7.3-1. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGY 試験) (続き)

Variable	Tadalafil					Total (N=405)
	Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.25)	2 (2.44)	2 (2.53)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Unknown	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)
	American Indian or Alaska Native / White	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.27)
	Black or African American / Native Hawaiian or Other	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)
Weight (kg)	Number of Subjects	82	82	80	82	405
	Mean	76.59	75.71	74.29	75.64	75.25
	SD	21.82	19.52	20.93	20.83	20.29
	Minimum	41.00	40.45	41.00	42.00	40.45
	Median	73.00	72.86	72.50	71.50	73.00
	Maximum	155.45	128.64	139.00	126.82	139.00
Duration of PAH (yrs)	Number of Subjects	82	82	80	82	405
	>=0 - <2 year	49 (59.76)	41 (50.00)	47 (58.75)	46 (56.10)	224 (55.31)
	>=2 - <4 years	13 (15.85)	16 (19.51)	22 (27.50)	12 (14.63)	77 (19.01)
	>=4 years	20 (24.39)	25 (30.49)	11 (13.75)	24 (29.27)	24 (30.38)
Etiology	Number of Subjects	82	82	80	82	405
	Idiopathic	54 (65.85)	45 (54.88)	52 (65.00)	50 (60.98)	46 (58.23)
	Related to collagen vascular disease	16 (19.51)	16 (19.51)	23 (28.75)	21 (25.61)	19 (24.05)

(continued)

表 2.7.3-1. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGY 試験) (続き)

Variable	Tadalafil					Total (N=405)	
	Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Etiology							
Associated with an atrial septal defect	9 (10.98)	7 (8.54)	4 (5.00)	4 (4.88)	8 (10.13)	32 (7.90)	
Related to anorexigen use	2 (2.44)	5 (6.10)	1 (1.25)	4 (4.88)	4 (5.06)	16 (3.95)	
Surgical repair, of at least 1 year duration	1 (1.22)	9 (10.98)	0 (0.00)	3 (3.66)	2 (2.53)	15 (3.70)	
Current use of Bosentan	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	Yes	45 (54.88)	43 (52.44)	41 (51.25)	45 (54.88)	42 (53.16)	216 (53.33)
	No	37 (45.12)	39 (47.56)	39 (48.75)	37 (45.12)	37 (46.84)	189 (46.67)
6-minute walk distance [meters]	Number of Subjects	82	81	80	82	79	404
	Mean	343.41	346.87	338.21	337.54	352.26	343.61
	SD	84.19	71.31	74.87	73.95	78.02	76.42
	Minimum	152.40	158.60	157.00	150.00	170.90	150.00
	Median	363.00	360.00	357.00	352.60	380.00	360.00
	Maximum	463.00	450.00	444.00	450.00	450.00	463.00
WHO functional class	Number of Subjects	82	82	80	82	79	405
	Class I	1 (1.22)	1 (1.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.53)	4 (0.99)
	Class II	23 (28.05)	29 (35.37)	24 (30.00)	28 (34.15)	26 (32.91)	130 (32.10)
	Class III	56 (68.29)	49 (59.76)	54 (67.50)	54 (65.85)	51 (64.56)	264 (65.19)
	Class IV	2 (2.44)	3 (3.66)	2 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (1.73)

(continued)

表 2.7.3-1. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGY 試験) (続き)

Variable	Tadalafil					Total (N=405)	
	Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Borg dyspnea score	Number of Subjects	82	81	80	80	79	402
	Mean	4.07	4.00	4.03	3.83	4.06	4.00
	SD	2.25	2.30	2.07	2.22	2.42	2.25
	Minimum	0.00	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00
	Median	4.00	4.00	3.00	3.00	3.00	4.00
	Maximum	10.00	10.00	9.00	10.00	9.00	10.00

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
 SD = standard deviation.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(DEFN01GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(DEFN01GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

2.7.3.2.1.1.2 LVGX 試験（継続試験）における対象集団

(1) 中間報告

LVGX 試験の中間解析に含まれる投与群ごとに、症例の内訳、LVGY 試験の実施状況、LVGX 試験の中止理由及び中止に至った有害事象の分類を表 2.7.3-2 に示す。最も多かった中止理由は有害事象であった（29 例、うち死亡 11 例）。本試験において 11 例（3.1%）が死亡し、そのうち 1 例の死亡は治験担当医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した。新たに PAH の継続的な薬剤治療を開始するために治験を中止した被験者が 11 例（3.1%）、同意撤回による中止が 11 例（3.1%）であった。

LVGX 試験の中間解析結果における被験者の人口統計学的及びその他のベースラインの特性を表 2.7.3-3 に示す。ベースラインの人口統計学的データは LVGY 試験のスクリーニング時に収集したデータである。有効性評価項目のベースラインは LVGY 試験の最終来院時に得たデータを使用した。LVGY 試験において臨床症状の悪化が認められ、かつタダラフィル 2.5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボの投与を受けていた被験者並びに LVGY 試験において臨床症状の悪化を認めることなく、かつタダラフィル 2.5 mg、10 mg、40 mg 又はプラセボの投与を受けていた被験者は、LVGX 試験ではタダラフィル 40 mg 群に組み入れた。LVGY 試験において臨床症状の悪化を認めることなく、かつタダラフィル 20 mg の投与を受けていた被験者は、LVGX 試験ではタダラフィル 20 mg 群に組み入れた。

LVGX 試験の中間解析における全被験者の平均年齢は 54 歳で、白人（81.5%）及び女性（77.9%）が多くいた。PAH の病因の大部分は、特発性（62.5%）及び膠原病に伴うもの（21.9%）であった。全被験者の半数を超える 53.8%が維持用量のボセンタンの投与を受けていた。被験者はすべての WHO 機能分類クラスに見られたが、大部分は WHO 機能クラス II（49.9%）又は III（40.6%）であった。タダラフィル 20 mg 群及び 40 mg 群のベースラインでの 6 分間歩行距離の平均値は、それぞれ 397.7 m 及び 375.4 m であった。

(2) 最終報告

表 2.7.3-4 に症例の内訳、LVGY 試験の実施状況、中止理由及び中止に至った有害事象の分類を示す。本試験に参加した 357 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。そのうち 293 例が試験を完了し、64 例が試験を中止した。最も多かった中止理由は、有害事象であった（19 例、5.32%）。本試験において 11 例（3.08%）が死亡し、そのうち 1 例の死亡は治験担当医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した。11 例（3.08%）は PAH に対する新たな継続的な薬剤治療を開始するために試験を中止し、11 例（3.08%）は被験者による同意撤回のため試験を中止した。

表 2.7.3-5 に人口統計学的及びほかのベースラインの特性を示す。ベースラインの人口統計学的情報（年齢、性別、民族、人種、体重、PAH 罹患期間、病因、ボセンタンの使用など）は LVGY 試験のスクリーニング来院日に収集した。ベースラインの 6 分間歩行試験及び Borg 呼吸困難指数の測定、並びに WHO 機能分類の評価は、LVGX 試験のベースライン評価時又は LVGY 試験の 16 週目の来院日に実施した。

全被験者の平均年齢は 54 歳で、白人 (81.51%) 及び女性 (77.87%) が多かった。PAH の病因の大部分は特発性 (62.46%) 及び膠原病に伴うもの (21.85%) であった。全被験者の 53.78% が LVGY 試験開始時にボセンタンの投与を受けていた。

LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil の用量に変更がなかった被験者 (20 mg→20 mg 又は 40 mg→40 mg) は、タadalafil の用量が増量された被験者 (プラセボ→40 mg 又は 2.5 mg~20 mg→40 mg) に比べ、ベースラインにおいて、6 分間歩行距離が長く、WHO 機能分類クラスが低く、また、Borg 呼吸困難指数が小さかった。

ベースラインにおける 6 分間歩行距離の平均値は、タadalafil の用量に変更がなかった被験者では 397.74 m (20 mg→20 mg) 及び 403.31 m (40 mg→40 mg) 、タadalafil の用量が増量された被験者では 361.72 m (プラセボ→40 mg) 及び 368.97 m (2.5 mg~20 mg→40 mg) であった。ベースラインにおける WHO 機能分類がクラス I 又は II であった被験者の割合は、タadalafil の用量に変更がなかった被験者では 74.61% (20 mg→20 mg) 及び 60.87% (40 mg→40 mg) 、タadalafil の用量が増量された被験者では 44.00% (プラセボ→40 mg) 及び 48.00% (2.5 mg~20 mg→40 mg) であった。ベースラインにおける Borg 呼吸困難指数の平均値は、タadalafil の用量に変更がなかった被験者では 3.41 (20 mg→20 mg) 及び 2.97 (40 mg→40 mg) 、タadalafil の用量が増量された被験者では 4.31 (プラセボ→40 mg) 及び 3.65 (2.5 mg~20 mg→40 mg) であった。

表 2.7.3-2. 症例の内訳 (LVGX 試験: 中間報告)

	T 20 mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20 mg (N=150)	P:40 mg (N=69)	All T 40 mg (N=294)	TOTAL (N=357)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Entered	63 (100)	75 (100)	150 (100)	69 (100)	294 (100)	357 (100)	
Received Study Medication	63 (100)	75 (100)	150 (100)	69 (100)	294 (100)	357 (100)	
Previous Placebo-control double-blind study	Clinical Worsening	0 (0.00)	8 (10.67)	11 (7.33)	0 (0.00)	19 (6.46)	19 (5.32)
	Completed 16-wk treatment	63 (100.00)	67 (89.33)	135 (90.00)	69 (100.00)	271 (92.18)	334 (93.56)
	Other	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (2.67)	0 (0.00)	4 (1.36)	4 (1.12)
52-week Treatment Phase (Part 1)	Complete	24 (38.10)	24 (32.00)	48 (32.00)	29 (42.03)	101 (34.35)	125 (35.01)
18	Early Discontinuation	11 (17.46)	13 (17.33)	28 (18.67)	10 (14.49)	51 (17.35)	62 (17.37)
	Ongoing	28 (44.44)	38 (50.67)	74 (49.33)	30 (43.48)	142 (48.30)	170 (47.62)
Reason Discontinued	Adverse Event	3 (4.76)	2 (2.67)	9 (6.00)	4 (5.80)	15 (5.10)	18 (5.04)
	- Hospitalization Due to Worsening of PAH	0 (0.00)	1 (1.33)	3 (2.00)	0 (0.00)	4 (1.36)	4 (1.12)
	- Other AE	3 (4.76)	1 (1.33)	4 (2.67)	3 (4.35)	8 (2.72)	11 (3.08)
	- Severe Renal Insufficiency	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.67)	0 (0.00)	1 (0.34)	1 (0.28)
	- Worsening of WHO Functional Class	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.67)	1 (1.45)	2 (0.68)	2 (0.56)
	Death	2 (3.17)	2 (2.67)	5 (3.33)	2 (2.90)	9 (3.06)	11 (3.08)
	Investigator Decision	1 (1.59)	0 (0.00)	3 (2.00)	1 (1.45)	4 (1.36)	5 (1.40)
	Lost to Follow-up	1 (1.59)	1 (1.33)	1 (0.67)	0 (0.00)	2 (0.68)	3 (0.84)

(continued)

表 2.7.3-2. 症例の内訳 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

		Tadalafil 40 mg					
		T 20 mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20 mg (N=150)	P:40 mg (N=69)	All T 40 mg (N=294)	TOTAL (N=357)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reason Discontinued	Receiving New Chronic Treatment for PAH	1 (1.59)	3 (4.00)	6 (4.00)	1 (1.45)	10 (3.40)	11 (3.08)
	Sponsor Decision	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.34)	1 (0.28)
	Subject Develops a Condition or Begins a Therapy	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (1.45)	2 (0.68)	2 (0.56)
	Withdrawal of Consent	3 (4.76)	3 (4.00)	4 (2.67)	1 (1.45)	8 (2.72)	11 (3.08)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects at the specified category.
 Prev = Actual received study treatment in the previous placebo-control double-blind study; P=Prev.

Program Location: RMP.H6DSLVGX.SASPGM.INTERIM1(RTI101GX)
 Output Location: RMP.H6DO.LVGX.INTERIM1(RTI101GX)
 Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGX.ADS.INTERIM1

表 2.7.3-3. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGX 試験 : 中間報告)

Variable		Tadalafil 40 mg					
		T 20 mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20 mg (N=150)	P:40 mg (N=69)	All T 40 mg (N=294)	TOTAL (N=357)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age (yrs)	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	Mean	53.04	54.26	54.37	52.67	53.94	53.78
	SD	15.58	15.23	15.30	15.78	15.36	15.38
	Minimum	19.29	24.42	15.00	22.44	15.00	15.00
	Median	53.59	53.86	55.46	52.44	54.00	54.00
	Maximum	82.97	81.84	90.61	86.42	90.61	90.61
Age Group (yrs)	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	12 - <18	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.67)	0 (0.00)	1 (0.34)	1 (0.28)
	18 - <65	46 (73.02)	54 (72.00)	105 (70.00)	49 (71.01)	208 (70.75)	254 (71.15)
	> =65	17 (26.98)	21 (28.00)	44 (29.33)	20 (28.99)	85 (28.91)	102 (28.57)
	> =75	4 (6.35)	10 (13.33)	13 (8.67)	5 (7.25)	28 (9.52)	32 (8.96)
Sex	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	Female	48 (76.19)	60 (80.00)	117 (78.00)	53 (76.81)	230 (78.23)	278 (77.87)
	Male	15 (23.81)	15 (20.00)	33 (22.00)	16 (23.19)	64 (21.77)	79 (22.13)
Ethnicity	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	Hispanic or Latino	4 (6.35)	9 (12.00)	16 (10.67)	11 (15.94)	36 (12.24)	40 (11.20)
	Not Hispanic or Latino	59 (93.65)	66 (88.00)	134 (89.33)	58 (84.06)	258 (87.76)	317 (88.80)
Race	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	White	48 (76.19)	65 (86.67)	122 (81.33)	56 (81.16)	243 (82.65)	291 (81.51)
	Asian	7 (11.11)	3 (4.00)	12 (8.00)	7 (10.14)	22 (7.48)	29 (8.12)
	Black or African American	5 (7.94)	7 (9.33)	13 (8.67)	3 (4.35)	23 (7.82)	28 (7.84)
	American Indian or Alaska Native	2 (3.17)	0 (0.00)	1 (0.67)	2 (2.90)	3 (1.02)	5 (1.40)

(continued)

表 2.7.3-3. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

Variable	Tadalafil 40 mg					
	T 20 mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20 mg (N=150)	P:40 mg (N=69)	All T 40 mg (N=294)	TOTAL (N=357)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Race	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.33)	0 (0.00)	2 (0.68)
	American Indian or Alaska Native / White	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.45)	1 (0.34)
	Black or African American / Native Hawaiian or Other	1 (1.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)
Weight (kg)	Number of Subjects	62	75	148	69	292
	Mean	73.92	76.26	75.63	73.36	75.26
	SD	18.90	22.16	19.79	17.09	19.80
	Minimum	44.00	40.91	40.91	43.00	40.91
	Median	69.45	73.18	72.73	73.64	72.95
	Maximum	117.27	150.00	135.00	118.18	150.00
Duration of PAH (yrs)	Number of Subjects	63	75	150	69	294
	>=0 - <2 year	30 (47.62)	40 (53.33)	79 (52.67)	33 (47.83)	152 (51.70)
	>=2 - <4 years	12 (19.05)	15 (20.00)	37 (24.67)	14 (20.29)	66 (22.45)
	>=4 years	21 (33.33)	20 (26.67)	34 (22.67)	22 (31.88)	76 (25.85)
Etiology	Number of Subjects	63	75	150	69	294
	Idiopathic	37 (58.73)	49 (65.33)	94 (62.67)	43 (62.32)	186 (63.27)
	Related to collagen vascular disease	16 (25.40)	15 (20.00)	34 (22.67)	13 (18.84)	62 (21.09)
	Associated with an atrial septal defect	3 (4.76)	8 (10.67)	10 (6.67)	8 (11.59)	26 (8.84)
	Related to anorexigen use	4 (6.35)	2 (2.67)	5 (3.33)	4 (5.80)	11 (3.74)
						15 (4.20)

(continued)

表 2.7.3-3. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

Variable		Tadalafil 40 mg						TOTAL (N=357)
		T 20 mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20 mg (N=150)	P:40 mg (N=69)	All T 40 mg (N=294)		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Etiology	Surgical repair, of at least 1 year duration	3 (4.76)	1 (1.33)	7 (4.67)	1 (1.45)	9 (3.06)	12 (3.36)	
Current use of Bosentan	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357	
	Yes	37 (58.73)	41 (54.67)	77 (51.33)	37 (53.62)	155 (52.72)	192 (53.78)	
	No	26 (41.27)	34 (45.33)	73 (48.67)	32 (46.38)	139 (47.28)	165 (46.22)	
6-minute walk distance (meters)	Number of Subjects	63	73	145	69	287	350	
22	Mean	397.74	361.72	368.97	403.31	375.38	379.41	
	SD	71.74	100.42	91.80	84.23	93.41	90.21	
	Minimum	163.70	121.90	158.60	212.00	121.90	121.90	
	Median	395.30	381.50	375.00	414.00	384.00	385.55	
	Maximum	600.00	530.30	700.00	641.80	700.00	700.00	
WHO functional class	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357	
	Class I	5 (7.94)	2 (2.67)	5 (3.33)	4 (5.80)	11 (3.74)	16 (4.48)	
	Class II	42 (66.67)	31 (41.33)	67 (44.67)	38 (55.07)	136 (46.26)	178 (49.86)	
	Class III	16 (25.40)	36 (48.00)	66 (44.00)	27 (39.13)	129 (43.88)	145 (40.62)	
	Class IV	0 (0.00)	6 (8.00)	12 (8.00)	0 (0.00)	18 (6.12)	18 (5.04)	
Borg dyspnea score	Number of Subjects	62	73	145	69	287	349	
	Mean	3.41	4.31	3.65	2.97	3.65	3.61	

(continued)

表 2.7.3-3. 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (LVGX 試験：中間報告) (続き)

Variable	Tadalafil 40 mg						TOTAL (N=357)
	T 20 mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20 mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40 mg (N=294)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Borg dyspnea score	SD	2.38	2.65	2.39	2.12	2.43	2.42
	Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	3.00	4.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Maximum	10.00	10.00	10.00	9.00	10.00	10.00

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects per category; SD = standard deviation; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: RMP.H6DSLVGX.SASPGM.INTERIM1(DEI103GX)

Output Location: RMP.H6DO.LVGX.INTERIM1(DEI103GX)

23 Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGX.ADS.INTERIM1

表 2.7.3-4. 症例の内訳 (LVGX 試験：最終報告)

		Tadalafil 40mg						
		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Entered		63 (100)	75 (100)	150 (100)	69 (100)	294 (100)	357 (100)	
Received Study Medication		63 (100)	75 (100)	150 (100)	69 (100)	294 (100)	357 (100)	
Previous Placebo-control double-blind study	Clinical Worsening	0 (0.00)	8 (10.67)	11 (7.33)	0 (0.00)	19 (6.46)	19 (5.32)	
	Completed 16-wk treatment	63 (100.00)	67 (89.33)	135 (90.00)	69 (100.00)	271 (92.18)	334 (93.56)	
	Other	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (2.67)	0 (0.00)	4 (1.36)	4 (1.12)	
24	52-week Treatment Phase (Part 1)	Complete	52 (82.54)	62 (82.67)	120 (80.00)	59 (85.51)	241 (81.97)	293 (82.07)
	Early Discontinuation	11 (17.46)	13 (17.33)	30 (20.00)	10 (14.49)	53 (18.03)	64 (17.93)	
Reason Discontinued	Adverse Event	3 (4.76)	2 (2.67)	10 (6.67)	4 (5.80)	16 (5.44)	19 (5.32)	
	- Hospitalization	0 (0.00)	1 (1.33)	3 (2.00)	0 (0.00)	4 (1.36)	4 (1.12)	
	Due to Worsening of PAH							
	- Other AE	3 (4.76)	1 (1.33)	5 (3.33)	3 (4.35)	9 (3.06)	12 (3.36)	
	- Severe Renal Insufficiency	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.67)	0 (0.00)	1 (0.34)	1 (0.28)	
	- Worsening of WHO Functional Class	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.67)	1 (1.45)	2 (0.68)	2 (0.56)	
	Death	2 (3.17)	2 (2.67)	5 (3.33)	2 (2.90)	9 (3.06)	11 (3.08)	

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects at the specified category.
 Prev = Actual received study treatment in the previous placebo-control double-blind study; P=Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smrwcs21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smrwcs21.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/finall/data/shared/legacy_ads and
 /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3-4. 症例の内訳 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

		Tadalafil 40mg					
		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reason Discontinued	Investigator Decision	1 (1.59)	0 (0.00)	4 (2.67)	1 (1.45)	5 (1.70)	6 (1.68)
	Lost to Follow-up	1 (1.59)	1 (1.33)	1 (0.67)	0 (0.00)	2 (0.68)	3 (0.84)
	Receiving New Chronic Treatment for PAH	1 (1.59)	3 (4.00)	6 (4.00)	1 (1.45)	10 (3.40)	11 (3.08)
	Sponsor Decision	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.34)	1 (0.28)
	Subject Develops a Condition or Begins a Therapy	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (1.45)	2 (0.68)	2 (0.56)
	Withdrawal of Consent	3 (4.76)	3 (4.00)	4 (2.67)	1 (1.45)	8 (2.72)	11 (3.08)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects at the specified category.
 Prev = Actual received study treatment in the previous placebo-control double-blind study; P=Prev.
 Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smrdcs21.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smrdcs21.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/finall1/data/shared/legacy_ads and
 /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3-5. 人口統計学的及びほかのベースラインの特性 (LVGX 試験 : 最終報告)

Variable		Tadalafil 40mg					
		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age (yrs)	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	Mean	53.04	54.26	54.37	52.67	53.94	53.78
	SD	15.58	15.23	15.30	15.78	15.36	15.38
	Minimum	19.29	24.42	15.00	22.44	15.00	15.00
	Median	53.59	53.86	55.46	52.44	54.00	54.00
	Maximum	82.97	81.84	90.61	86.42	90.61	90.61
Age Group (yrs)	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	12 - <18	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.67)	0 (0.00)	1 (0.34)	1 (0.28)
	18 - <65	46 (73.02)	54 (72.00)	105 (70.00)	49 (71.01)	208 (70.75)	254 (71.15)
	> =65	17 (26.98)	21 (28.00)	44 (29.33)	20 (28.99)	85 (28.91)	102 (28.57)
	> =75	4 (6.35)	10 (13.33)	13 (8.67)	5 (7.25)	28 (9.52)	32 (8.96)
Sex	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	Female	48 (76.19)	60 (80.00)	117 (78.00)	53 (76.81)	230 (78.23)	278 (77.87)
	Male	15 (23.81)	15 (20.00)	33 (22.00)	16 (23.19)	64 (21.77)	79 (22.13)
Ethnicity	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	Hispanic or Latino	4 (6.35)	9 (12.00)	16 (10.67)	11 (15.94)	36 (12.24)	40 (11.20)
	Not Hispanic or Latino	59 (93.65)	66 (88.00)	134 (89.33)	58 (84.06)	258 (87.76)	317 (88.80)
Race	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357
	White	48 (76.19)	65 (86.67)	122 (81.33)	56 (81.16)	243 (82.65)	291 (81.51)
	Asian	7 (11.11)	3 (4.00)	12 (8.00)	7 (10.14)	22 (7.48)	29 (8.12)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
 SD = standard deviation; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smdems21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smdems21.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/finall1/data/shared/legacy_ads
 /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3-5. 人口統計学的及びほかのベースラインの特性 (LVGX 試験：最終報告) (続き)

Variable	Tadalafil 40mg					
	T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Race						
Black or African American	5 (7.94)	7 (9.33)	13 (8.67)	3 (4.35)	23 (7.82)	28 (7.84)
American Indian or Alaska Native	2 (3.17)	0 (0.00)	1 (0.67)	2 (2.90)	3 (1.02)	5 (1.40)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.33)	0 (0.00)	2 (0.68)	2 (0.56)
American Indian or Alaska Native / White	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.45)	1 (0.34)	1 (0.28)
Black or African American / Native Hawaiian or Other	1 (1.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.28)
Weight (kg)	Number of Subjects	62	75	148	69	292
	Mean	73.92	76.26	75.63	73.36	75.26
	SD	18.90	22.16	19.79	17.09	19.80
	Minimum	44.00	40.91	40.91	43.00	40.91
	Median	69.45	73.18	72.73	73.64	72.95
	Maximum	117.27	150.00	135.00	118.18	150.00
Duration of PAH (yrs)	Number of Subjects	63	75	150	69	294
	>=0 - <2 year	30 (47.62)	40 (53.33)	79 (52.67)	33 (47.83)	152 (51.70)
	>=2 - <4 years	12 (19.05)	15 (20.00)	37 (24.67)	14 (20.29)	66 (22.45)
	>=4 years	21 (33.33)	20 (26.67)	34 (22.67)	22 (31.88)	76 (25.85)
Etiology	Number of Subjects	63	75	150	69	294
	Idiopathic	37 (58.73)	49 (65.33)	94 (62.67)	43 (62.32)	186 (63.27)
						223 (62.46)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects per category; SD = standard deviation; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smdems21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smdems21.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/finall1/data/shared/legacy_ads
/lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3-5. 人口統計学的及びほかのベースラインの特性 (LVGX 試験：最終報告) (続き)

Variable		Tadalafil 40mg						TOTAL (N=357)
		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	n (%)	
Etiology	Related to collagen vascular disease	16 (25.40)	15 (20.00)	34 (22.67)	13 (18.84)	62 (21.09)	78 (21.85)	
	Associated with an atrial septal defect	3 (4.76)	8 (10.67)	10 (6.67)	8 (11.59)	26 (8.84)	29 (8.12)	
	Related to anorexigen use	4 (6.35)	2 (2.67)	5 (3.33)	4 (5.80)	11 (3.74)	15 (4.20)	
	Surgical repair, of at least 1 year duration	3 (4.76)	1 (1.33)	7 (4.67)	1 (1.45)	9 (3.06)	12 (3.36)	
Current use of Bosentan	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357	
	Yes	37 (58.73)	41 (54.67)	77 (51.33)	37 (53.62)	155 (52.72)	192 (53.78)	
	No	26 (41.27)	34 (45.33)	73 (48.67)	32 (46.38)	139 (47.28)	165 (46.22)	
6-minute walk distance (meters)	Number of Subjects	63	73	145	69	287	350	
	Mean	397.74	361.72	368.97	403.31	375.38	379.41	
	SD	71.74	100.42	91.80	84.23	93.41	90.21	
	Minimum	163.70	121.90	158.60	212.00	121.90	121.90	
	Median	395.30	381.50	375.00	414.00	384.00	385.55	
	Maximum	600.00	530.30	700.00	641.80	700.00	700.00	
WHO functional class	Number of Subjects	63	75	150	69	294	357	

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects per category; SD = standard deviation; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smdems21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smdems21.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/finall/data/shared/legacy_ads
/lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3-5. 人口統計学的及びほかのベースラインの特性 (LVGX 試験：最終報告) (続き)

Variable	Tadalafil 40mg						TOTAL (N=357)
	T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
WHO functional class							
Class I	5 (7.94)	2 (2.67)	5 (3.33)	4 (5.80)	11 (3.74)	16 (4.48)	
Class II	42 (66.67)	31 (41.33)	67 (44.67)	38 (55.07)	136 (46.26)	178 (49.86)	
Class III	16 (25.40)	36 (48.00)	66 (44.00)	27 (39.13)	129 (43.88)	145 (40.62)	
Class IV	0 (0.00)	6 (8.00)	12 (8.00)	0 (0.00)	18 (6.12)	18 (5.04)	
Borg dyspnea score	Number of Subjects	62	73	145	69	287	349
	Mean	3.41	4.31	3.65	2.97	3.65	3.61
	SD	2.38	2.65	2.39	2.12	2.43	2.42
	Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	3.00	4.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Maximum	10.00	10.00	10.00	9.00	10.00	10.00

29

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
 SD = standard deviation; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smdems21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smdems21.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final1/data/shared/legacy_ads
 /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

LVGY 試験は PAH を有する被験者を対象に有効性及び安全性を検討する検証試験である。LVGX 試験は LVGY 試験の継続試験である。LVGY 試験、LVGX 試験（中間報告）及び LVGX 試験（最終報告）の有効性に関する結果の詳細をそれぞれの治験総括報告書に記述する（5.3.5.1.1 項、5.3.5.2.1 項及び 5.3.5.2.2 項）。以下に両試験の結果を要約する。

2.7.3.2.1.2.1 LVGY 試験（検証試験）

2.7.3.2.1.2.1.1 LVGY 試験（検証試験）における有効性の主要評価項目 - 6 分間歩行距離

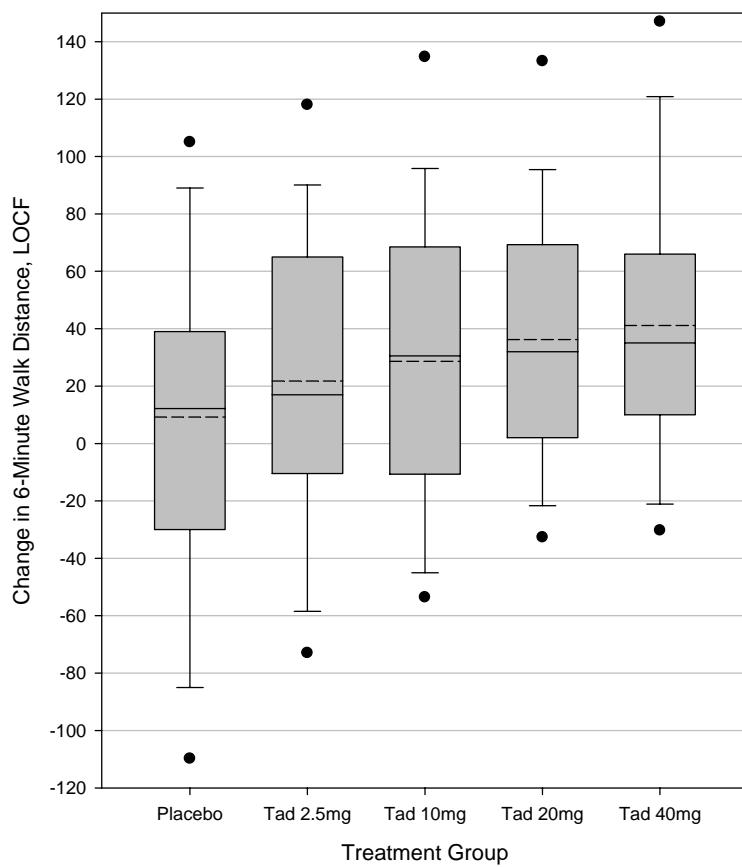
有効性の主解析は、ITT 集団におけるノンパラメトリックな並べ替え検定によるベースラインから投与終了時（16 週後評価時）までの 6 分間歩行距離の変化量の解析であった〔（LVGY 治験総括報告書 9.7.1.10.1 章（5.3.5.1.1 項）〕。

6 分間歩行距離はタadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間で有意差が認められた（ $p=0.0004$ ）。6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群とプラセボ群との差は 32.8 m であった（共分散分析、95%信頼区間：15.2～50.3 m、表 2.7.3-6）。ANCOVA モデルにおける残差は正規分布に従っていた（表 2.7.3-6-3）。タadalafil 20 mg 群は事前に規定した統計学的有意水準 0.01 を満たさなかった（ $p=0.0278$ ）。6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 20 mg 群とプラセボ群との差は 27.5 m であった（95%信頼区間：10.6～44.3 m）。その他のタadalafil 群についてはプラセボ群との比較は行わなかった。タadalafil 40 mg 群の 6 分間歩行距離は、投与 8 週以降プラセボに比べ有意な改善が見られた（投与 8 週後： $p=0.0152$ 、投与 12 週後： $p=0.0084$ 、投与 16 週後： $p=0.0004$ ）（表 2.7.3-6-4 及び表 2.7.3-6-5）。

2.7.3.2.1.2.1.5.1 項で述べるように、投与 12 週後では被験者に 6 分間歩行試験が終了するまで治験薬を服用しないように指示したが、タadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間に 6 分間歩行距離の変化量で統計学的有意差が認められた（ $p=0.0084$ ）。

LVGY 試験におけるベースラインから投与終了時までの 6 分間歩行距離の変化量を図 2.7.3-4 に示す。また、LVGY 試験における各投与群のベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの 6 分間歩行距離の変化量の分布を図 2.7.3-5 に示す。LVGY 試験では、すべてのタadalafil 群でプラセボ群に比べ、6 分間歩行距離の平均値が改善傾向を示した。6 分間歩行距離の改善は、タadalafil 用量の増加に伴い大きくなる傾向が認められた。しかしながら、全投与群にわたってヒストグラムに重なりが認められた。ベースラインと比較した場合、タadalafil 20 mg 群及び 40 mg 群の被験者の少なくとも 75% に 6 分間歩行距離の改善が認められた。

LVGY 試験における PK/PD 解析の結果から、タadalafil 20 mg 以上の用量で 6 分間歩行距離が改善されることを支持する結果が得られている〔LVGY 試験母集団薬物動態解析報告書（5.3.3.5.2 項）〕。



Boxplots display 5th (dot), 10th , 25th, 50th, 75th, 90th, 95th (dot) percentile.
Mean represented by dotted line.

Abbreviations: ITT = intent to treat (population); LOCF = last observation carried forward; Tad = tadalafil.

図 2.7.3-4. LOCF を用いて調整したベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの 6 分間歩行距離の変化 (LVGY 試験)

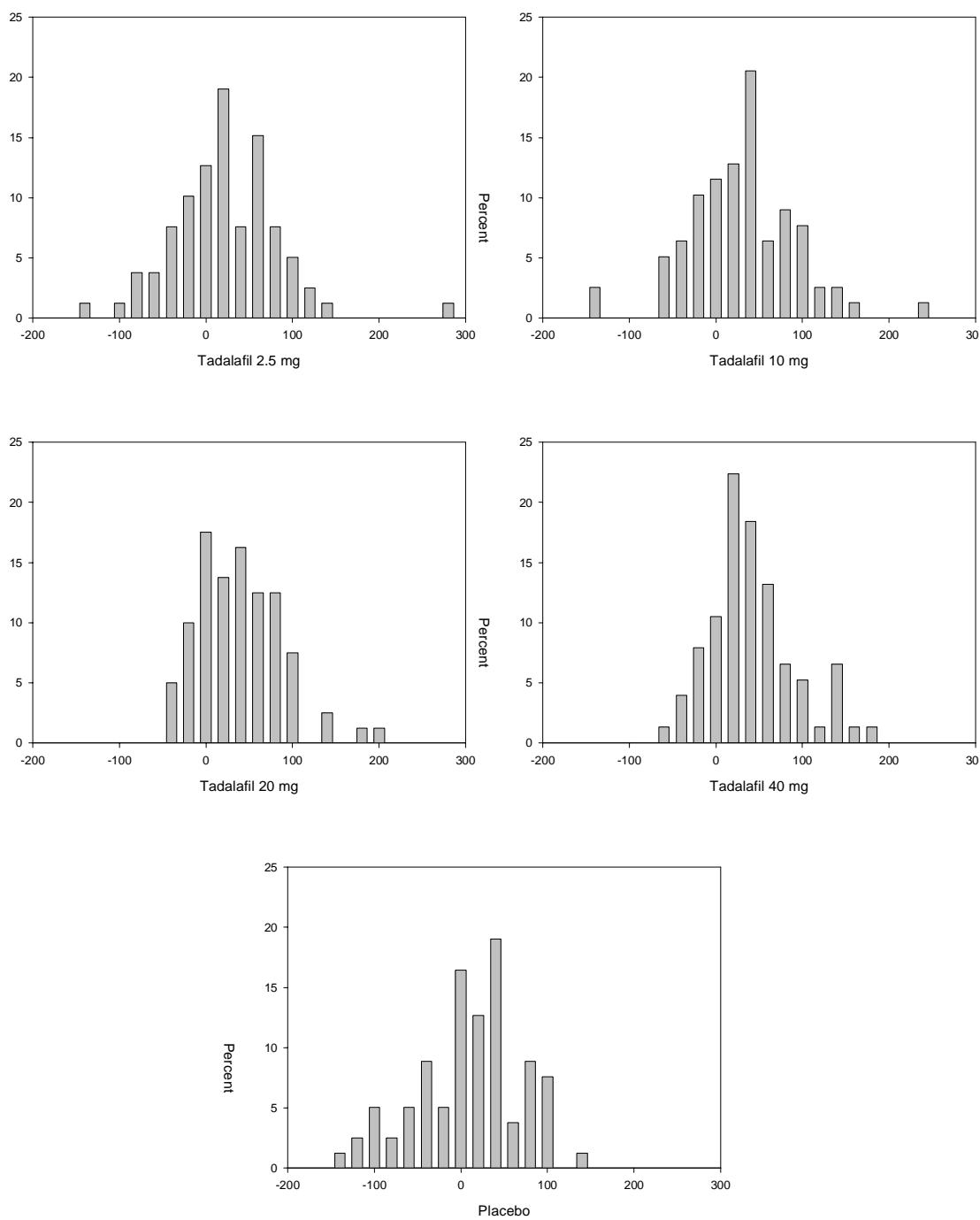


図 2.7.3-5. ベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの 6 分間歩行距離の
変化量のヒストグラム (LVGY 試験)

表 2.7.3-6. 投与群別のベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの 6 分間歩行距離の変化量の要約 (LVGY 試験)

		Tadalafil				
6-minute walk distance (meters)		Placebo (N=82)	2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Change from baseline	n	79	79	78	80	76
	Mean (SD)	9.21(59.96)	21.79(60.83)	28.60(62.17)	36.23(47.53)	41.14(49.39)
	Median	12.20	17.00	30.50	32.00	35.05
	Min, Max	-131.1,134.50	-140.0,270.00	-147.0,247.70	-45.70,201.40	-64.00,174.00
	95% C.I.*a	-4.22,22.65	8.17,35.42	14.58,42.61	25.65,46.81	29.85,52.42
	p-value*b		0.4023	0.0466	0.0278	0.0004
	Trt difference*c		10.00	16.10	21.90	26.00
	95% C.I.*c		-10.00,28.00	-2.90,35.00	4.10,38.40	9.50,44.00
	p-value*d		0.1624	0.0401	0.0016	0.0003
	Trt difference*d		13.53	19.85	27.45	32.75
	95% C.I.*d		-5.51,32.56	0.91,38.80	10.55,44.34	15.23,50.26
33 Endpoint	n	79	79	78	80	76
	Mean (SD)	356.71(104.44)	368.32(96.59)	368.61(88.85)	374.49(87.56)	393.80(83.15)
	Median	381.00	375.00	379.00	374.90	401.80
	Min, Max	97.50,530.30	120.00,700.00	158.60,520.00	150.00,600.00	212.00,578.00
	95% C.I. *a	333.31,380.10	346.68,389.96	348.58,388.64	355.01,393.98	374.80,412.80
Baseline	n	79	79	78	80	76
	Mean (SD)	347.49(81.18)	346.53(71.60)	340.01(72.80)	338.26(74.45)	352.67(78.75)
	Median	366.80	360.00	357.00	353.95	380.00
	Min, Max	170.70,463.00	158.60,450.00	168.00,444.00	150.00,450.00	170.90,450.00
	95% C.I. *a	329.31,365.68	330.49,362.56	323.60,356.43	321.69,354.83	334.67,370.66

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; C.I. = confidence interval; trt = study treatment; Endpoint = Week 16 or the last nonmissing observation in treatment period carried forward.

*a 95% C.I. is calculated based on t Distribution. *b Primary analysis: Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

*c Treatment difference compared to Placebo and the confidence intervals are estimated using the methodology of Hodges-Lehmann.

*d ANCOVA model with Type II sum of squares including the centered baseline of 6-MW distance (cont.), PAH etiology, and bosentan use. Treatment difference is the Active Least Square mean subtract Placebo Least Square mean

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\program\EFFN02GY.SAS Output Location: U:\SPREE\...\\H6D-MC_LVGY\OUTPUT\EFFN02GY Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

2.7.3.2.1.2.1.2 LVGY 試験（検証試験）における有効性の副次的評価項目

下降手順を用いた検定（2.7.3.1.1.2 項）の結果、主要評価項目に関して統計学的に有意な改善が認められたのはタダラフィル 40 mg 群のみであったため、タダラフィル 40 mg について副次的評価項目の統計学的解析を実施した。その他の副次的評価項目の解析については 5.3.5.1.1 項の LVGY 治験総括報告書 11.4.3 章に記載する。すべてのタダラフィル群の副次的評価項目は、試験結果に基づいて臨床的な評価を示す（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7. 副次的評価項目の要約〔ベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの変化〕（LVGY 試験）

Secondary Efficacy Analyses	Placebo	Tadalafil			
		2.5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Change in WHO Function Class from Baseline to Week 16, n (%)					
N	82	82	80	82	79
Improved	17 (20.73)	21 (25.61)	19 (23.75)	30 (36.59)	18 (22.78)
No Change	52 (63.41)	43 (52.44)	50 (62.50)	37 (45.12)	53 (67.09)
Worsen	13 (15.85)	18 (21.95)	11 (13.75)	15 (18.29)	8 (10.13)
p-value ^a		0.9720	0.5758	0.1694	0.3630
Clinical Worsening					
N	82	82	80	82	79
No. of Subjects (%) had Clinical Worsening	13 (15.85)	10 (12.20)	7 (8.75)	8 (9.76)	4 (5.06)
Probability staying event free at Day 112 (Week 16) ^b	0.84	0.87	0.91	0.90	0.94
95% Confidence Interval ^b	0.74, 0.90	0.77, 0.93	0.82, 0.95	0.80, 0.95	0.85, 0.98
p-value ^c		0.5591	0.1955	0.3018	0.0410
Borg Dyspnea Score					
N	79	79	78	78	76
Mean (SD)	0.41 (1.89)	-0.68 (1.76)	-0.36 (1.92)	-0.29 (2.08)	-0.70 (1.75)
Median	0.00	-0.50	0.00	-0.25	-0.5
p-value ^d		0.0103	0.1483	0.1581	0.0679

Abbreviations: ITT = intent to treat; N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; PAH = pulmonary arterial hypertension; SD = standard deviation; 6-MW = 6-minute walk.

a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-MW distance compared to placebo.

b Estimate was from Kaplan-Meier method.

c Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-MW distance (<=325 and >325 meters) on log-rank score compared to placebo.

d Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-MW distance (<=325 and >325 meters) on rank compared to placebo.

Source: EFFN71GY, EFFN044GY, EFFN04GY, EFFN01GY

2.7.3.2.1.2.1.2.1 LVGY 試験（検証試験）における WHO 機能分類

WHO 機能分類が改善した割合、変化しなかった割合及び悪化した割合について、タダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.3630$)。投与 16 週後に WHO 機能分類が 1 又は 2 クラス改善した被験者数はプラセボ群で 17 例 (20.7%) に対しタダラフィル 40 mg 群で 18 例 (22.8%) であった (表 2.7.3-8)。

表 2.7.3-8. 16 週投与後の WHO 機能分類の変化 (LVGY 試験)

Who functional Class	No. of subjects	TADALAFIL				
		Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Change from baseline to week 16	No. of subjects	82	82	80	82	79
	Worsen	13(15.85)	18(21.95)	11(13.75)	15(18.29)	8(10.13)
	No change	52(63.41)	43(52.44)	50(62.50)	37(45.12)	53(67.09)
	Improved	17(20.73)	21(25.61)	19(23.75)	30(36.59)	18(22.78)
	1 class	17(20.73)	21(25.61)	19(23.75)	26(31.71)	17(21.52)
	2 classes	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(4.88)	1(1.27)
	p-value*a		0.9720	0.5758	0.1694	0.3630
Week 16	No. of subjects	82	82	80	82	79
	Class I	2(2.44)	4(4.88)	1(1.25)	7(8.54)	5(6.33)
	Class II	32(39.02)	34(41.46)	36(45.00)	41(50.00)	38(48.10)
	Class III	34(41.46)	27(32.93)	31(38.75)	20(24.39)	28(35.44)
	Class IV	1(1.22)	2(2.44)	3(3.75)	1(1.22)	1(1.27)
	Unknown*b	13(15.85)	15(18.29)	9(11.25)	13(15.85)	7(8.86)
Baseline	No. of subjects	82	82	80	82	79
	Class I	1(1.22)	1(1.22)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.53)
	Class II	23(28.05)	29(35.37)	24(30.00)	28(34.15)	26(32.91)
	Class III	56(68.29)	49(59.76)	54(67.50)	54(65.85)	51(64.56)
	Class IV	2(2.44)	3(3.66)	2(2.50)	0(0.00)	0(0.00)

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and Week 16; Week 16 = Week 16 in the study treatment period excluding the subjects who early discontinued and had follow up at Week 16; C.I. = confidence interval.

*a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minutes walk distance compared to placebo.

*b Subjects with no Week 16 data are considered as Worsened from Baseline in the analysis.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\program\EFFN71GY.SAS

Output Location: U:\SPREE\...\H6D-MC_LVGY\OUTPUT\EFFN71GY

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

2.7.3.2.1.2.1.2.2 LVGY 試験(検証試験)における臨床症状の悪化が認められるまでの期間

WHO 機能分類において、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められなかつたが、臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関して、試験結果に基づいて臨床的な評価を示す。

臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関して、タダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との間の検定の p 値は 0.041 であり（表 2.7.3-9）、タダラフィル 40 mg 群における改善が示された。臨床症状の悪化が認められた被験者数はプラセボ群で 13 例（15.9%）に対し、タダラフィル 40 mg 群で 4 例（5.1%）であった。臨床症状の悪化のうち、いずれの投与群においても最も多かった項目は、WHO 機能分類の悪化であった。Kaplan-Meier 法により、投与 16 週後に臨床症状が悪化しなかつた被験者は、プラセボ群 84%（95%信頼区間：74%～90%）に対し、タダラフィル 40 mg 群は 94%（95%信頼区間：85%～98%）と推定された（表 2.7.3.6-6）。

表 2.7.3-9. 臨床症状の悪化が認められるまでの期間 (LVGY 試験)

	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Clinical Worsening	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects had clinical worsening	13 (15.85)	10 (12.20)	7 (8.75)	8 (9.76)	4 (5.06)
Death	1 (1.22)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
Hospitalization due to Worsening PAH	2 (2.44)	2 (2.44)	3 (3.75)	0 (0.00)	1 (1.27)
Initiation of New PAH Therapy	0 (0.00)	1 (1.22)	0 (0.00)	2 (2.44)	1 (1.27)
Worsening of WHO Functional Class	11 (13.41)	10 (12.20)	6 (7.50)	6 (7.32)	3 (3.80)
Time to Clinical Worsening (Day)					
n	82	82	80	82	79
Mean (SD)	100.79 (27.94)	102.91 (25.09)	105.80 (23.83)	103.23 (27.79)	106.24 (24.16)
Median	112.00	112.00	112.00	112.00	112.00
Min, Max	3.00,120.00	5.00,146.00	8.00,135.00	3.00,137.00	1.00,125.00
p-value*	0.5591	0.1955	0.3018	0.0410	

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category.

* Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on log-rank score.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\program\EFFN04GY.SAS

Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC_LVGY\OUTPUT\EFFN04GY

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

2.7.3.2.1.2.1.2.3 LVGY 試験（検証試験）における Borg 呼吸困難指数

WHO 機能分類において、プラセボ群との比較で統計学的有意差が認められなかつたが、Borg 呼吸困難指数に関して、試験結果に基づいて臨床的な評価を示す。

Borg 呼吸困難指数（6 分間歩行試験中に被験者が経験した最も大きな息切れのレベル）の中央値は、プラセボ群ではベースラインから変化がなかつたが（平均値は 0.41 増加）、10 mg 群を除くタダラフィル群では減少（改善）した（表 2.7.3-10）。Borg 呼吸困難指数の減少の中央値が最も大きかつたのはタダラフィル 2.5 mg 群及び 40 mg 群であった（それぞれ-0.50）。しかしながら、タダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との間で Borg 呼吸困難指数に有意差は認められなかつた ($p=0.0679$)。Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、タダラフィル 40 mg 群で-0.7 (1.8)、プラセボ群で 0.4 (1.9) であった。

表 2.7.3-10. 投与 16 週後での Borg 呼吸困難指数の変化量 (LVGY 試験)

		Tadalafil			
Borg dyspnea score	Placebo (N=82)	2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Change from baseline	n	79	79	78	76
	Mean (SD)	0.41(1.89)	-0.68(1.76)	-0.36(1.92)	-0.29(2.08)
	Median	0.00	-0.50	0.00	-0.25
	Min, Max	-3.00, 6.00	-7.00, 6.00	-4.00, 7.00	-5.00, 5.00
	95% C.I.*a	-0.02, 0.83	-1.07, -0.28	-0.79, 0.07	-0.76, 0.17
	p-value*b		0.0103	0.1483	0.1581
	Trt difference*c		-1.00	-1.00	-1.00
	95% C.I.*c		-1.00, 0.00	-1.00, 0.00	-1.00, 0.00
	p-value*d		0.0002	0.0136	0.0170
	Trt difference*d		-1.08	-0.74	-0.74
	95% C.I.*d		-1.65, -0.52	-1.32, -0.15	-1.35, -0.13
Endpoint	n	79	79	78	76
	Mean (SD)	4.41(2.71)	3.37(2.39)	3.71(2.17)	3.56(2.38)
	Median	4.00	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 9.00
	95% C.I. *a	3.81, 5.02	2.84, 3.91	3.22, 4.20	3.03, 4.10
Baseline	n	79	79	78	76
	Mean (SD)	4.01(2.23)	4.05(2.29)	4.07(2.08)	3.86(2.24)
	Median	4.00	4.00	3.50	3.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.50, 9.00	0.00, 10.00
	95% C.I. *a	3.51, 4.51	3.54, 4.56	3.60, 4.54	3.35, 4.36

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; C.I. = confidence interval; trt = study treatment; Endpoint = Week 16 or the last nonmissing observation in treatment period carried forward.

*a 95% C.I. is calculated based on t Distribution. *b Primary analysis: Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

*c Treatment difference compared to Placebo and the confidence intervals are estimated using the methodology of Hodges-Lehmann.

*d ANCOVA model with Type II sum of squares including the centered baseline of 6-MW distance (cont.), PAH etiology, and bosentan use. Treatment difference is the Active Least Square mean subtract Placebo Least Square mean.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\program\EFFN01GY.SAS Output Location: U:\SPREE\...\H6D-MC_LVGY\OUTPUT\EFFN01GY Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

2.7.3.2.1.2.1.3 LVGY 試験（検証試験）におけるその他の有効性の副次的評価項目

2.7.3.2.1.2.1.3.1 LVGY 試験（検証試験）における肺血行動態

無作為に割り付けられて治験薬が投与された 405 例のうち、右心カテーテル検査を受けた 93 例において肺血行動態を評価した（表 2.7.3-11）。

プラセボ群では、いずれの肺血行動態パラメータにもベースラインからの変化について、統計学的に有意な差は認められなかった。タダラフィル 40 mg 群では平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗（PVR）、心係数（CI）及び心拍出量（CO）がベースラインから統計学的に有意に改善した（t 検定、mPAP : p=0.0140、PVR : p=0.0385、CI : p=0.0126 及び CO : p=0.0282）。しかしながら、事後解析の結果、ベースラインからの肺血行動態パラメータの変化量に関して、タダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3-11. 肺血行動態パラメータの変化 (LVGY 試験)

Right Heart Catheterization	Placebo (N=16)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=24)	10 mg (N=18)	20 mg (N=17)	40 mg (N=18)
Heart Rate (beats/min)	n	14	21	15	15
	Mean Change from baseline to Wk 16	-2.14	-1.19	-3.67	-4.93
	Week 16	69.36	74.10	73.27	73.20
	Baseline	71.50	75.29	76.93	78.13
	95% C.I.	-10.25, 5.96	-5.01, 2.63	-7.31, -0.02	-8.91, -0.96
	p-value*	0.5776	0.5226	0.0490	0.0186
Mean Pulmonary Artery Pressure (mmHg)	n	14	21	15	15
	Mean Change from baseline to Wk 16	-2.21	-3.29	-3.67	-8.47
	Week 16	47.00	50.81	47.27	49.73
	Baseline	49.21	54.10	50.93	58.20
	95% C.I.	-7.24, 2.82	-6.25, -0.32	-7.60, 0.27	-12.55, -4.39
	p-value*	0.3589	0.0316	0.0655	0.0005
Pulmonary Vascular Resistance (dyn*s/cm**5)	n	12	18	12	13
	Mean Change from baseline to Wk 16	11.00	-65.30	-140.3	-254.2
	Week 16	838.17	786.21	702.21	717.69
	Baseline	827.17	851.52	842.56	971.85
	95% C.I.	-159.68, 181.69	-178.66, 48.06	-327.68, 46.98	-388.24, -120.1
	p-value*	0.8897	0.2408	0.1274	0.0014

(continued)

表 2.7.3-11. 肺血行動態パラメータの変化 (LVGY 試験) (続き)

Right Heart Catheterization	Placebo (N=16)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=24)	10 mg (N=18)	20 mg (N=17)	40 mg (N=18)
Mean Right Atrial Pressure (mmHg)	n	14	21	15	15
	Mean Change from baseline to Wk 16	-0.79	-0.24	-0.60	-0.87
	Week 16	6.50	7.14	8.13	5.80
	Baseline	7.29	7.38	8.73	6.67
	95% C.I.	-2.90, 1.33	-2.38, 1.90	-2.64, 1.44	-2.88, 1.15
	p-value*	0.4365	0.8188	0.5379	0.3724
Cardiac Index (L/min/m**2)	n	12	19	12	13
	Mean Change from baseline to Wk 16	-0.01	0.14	0.21	0.20
	Week 16	2.43	2.59	2.83	2.76
	Baseline	2.44	2.45	2.62	2.56
	95% C.I.	-0.44, 0.41	-0.13, 0.41	-0.18, 0.59	-0.04, 0.44
	p-value*	0.9436	0.2828	0.2668	0.0925
Cardiac Output (L/min)	n	12	19	12	13
	Mean Change from baseline to Wk 16	-0.04	0.28	0.33	0.32
	Week 16	4.15	4.65	4.56	4.63
	Baseline	4.19	4.38	4.22	4.30
	95% C.I.	-0.77, 0.70	-0.24, 0.79	-0.28, 0.94	-0.09, 0.74
	p-value*	0.9103	0.2714	0.2549	0.1173

(continued)

表 2.7.3-11. 肺血行動態パラメータの変化 (LVGY 試験) (続き)

Right Heart Catheterization	Placebo (N=16)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=24)	10 mg (N=18)	20 mg (N=17)	40 mg (N=18)
Pulmonary Capillary Wedge Pressure (mmHg)	n	14	20	15	15
	Mean Change from baseline to Wk 16	-0.93	-1.40	0.67	-0.47
	Week 16	8.57	9.30	10.73	8.60
	Baseline	9.50	10.70	10.07	9.07
	95% C.I.	-3.06, 1.20	-5.20, 2.40	-3.11, 4.44	-2.72, 1.79
	p-value*	0.3635	0.4498	0.7107	0.6637
Mean Arterial Pressure (mmHg)	n	14	21	15	15
	Mean Change from baseline to Wk 16	-5.00	-0.95	-1.93	-1.93
	Week 16	81.36	90.86	83.93	89.73
	Baseline	86.36	91.81	85.87	91.67
	95% C.I.	-13.74, 3.74	-6.00, 4.09	-8.85, 4.98	-10.44, 6.58
	p-value*	0.2382	0.6980	0.5581	0.6337
Systemic Arterial O2 Saturation (%)	n	13	20	13	13
	Mean Change from baseline to Wk 16	0.23	0.30	0.23	1.69
	Week 16	91.77	93.45	90.00	95.69
	Baseline	91.54	93.15	89.77	94.00
	95% C.I.	-1.55, 2.01	-1.06, 1.66	-2.64, 3.10	0.47, 2.91
	p-value*	0.7826	0.6493	0.8638	0.0105

(continued)

表 2.7.3-11. 肺血行動態パラメータの変化 (LVGY 試験) (続き)

Right Heart Catheterization	Placebo (N=16)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=24)	10 mg (N=18)	20 mg (N=17)	40 mg (N=18)
Mixed Venous O ₂ Saturation (%)	n	13	20	13	12
	Mean Change from baseline to Wk 16	-0.15	2.10	0.77	6.75
	Week 16	62.00	63.95	66.62	72.75
	Baseline	62.15	61.85	65.85	66.00
	95% C.I.	-4.14, 3.83	-0.28, 4.48	-2.75, 4.29	2.60, 10.90
	p-value*	0.9343	0.0800	0.6422	0.0043
Systemic Vascular Resistance (dyn*s/cm**5)	n	12	19	12	13
	Mean Change from baseline to Wk 16	-10.31	-118.5	-84.44	-159.4
	Week 16	1610.4	1602.8	1531.2	1538.7
	Baseline	1620.7	1721.3	1615.6	1698.1
	95% C.I.	-268.55, 247.92	-302.00, 65.09	-362.79, 193.90	-430.98, 112.10
	p-value*	0.9315	0.1919	0.5181	0.2250

Abbreviations: N = number of randomized subjects who participated in the RHC sub study; n = number of subject with nonmissing data at baseline and Week 16; C.I. = confidence interval.

* paired t test compare to baseline.

Program Location: RMP.H6DSLGY.SASPGM(EFFN29GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN29GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

2.7.3.2.1.3.2 LVGY 試験（検証試験）における QOL 評価

SF-36v2 健康調査票は 8 項目の健康概念〔身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康〕を評価する QOL 質問票である。スコアが高いほど健康状態又は機能が良好であることを示す。タダラフィル群はプラセボ群に比べ、SF-36v2 健康調査票のほぼすべての項目で QOL の改善を示した（表 2.7.3-12）。タダラフィル 40 mg 群は 8 項目のうち 6 項目〔身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能〕で統計学的に有意な改善が認められた〔共分散分析、身体機能 : $p=0.0022$ 、日常役割機能（身体） $p=0.0021$ 、身体の痛み : $p=0.0072$ 、全体的健康感 : $p=0.0011$ 、活力 : $p=0.0048$ 、社会生活機能 : $p=0.0007$ 〕。

EuroQOL 質問票は、5 つの質問（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）及び健康状態の QOL を判定するための VAS から構成されている。いずれのタダラフィル群においても、EuroQOL 質問票の効用値〔Index Score (US) 及び Index Score (UK)〕及び VAS（スコアが高いほど QOL が良好）で改善が認められた（表 2.7.3-13）。タダラフィル 40 mg 群は EuroQOL 質問票の VAS 及び効用値〔Index Score (US) 及び Index Score (UK)〕において、プラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した（共分散分析、VAS : $p=0.0215$ 、効用値はすべて $p<0.001$ ）。

SF-36v2 健康調査票及び EuroQOL 質問票は広く認められた検証済の QOL の一般的指標で、これまでの PAH の臨床試験でも使用されてきた。LVGY 試験の開発段階では、PAH に特化した QOL に関する質問票は存在しなかった。最近になって、PAH 患者において検証済の新規 QOL 質問票である Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) スケールとすべての SF-36 質問票の間に有意な相関が示されている (Gomberg-Maitland et al. 2008)。

表 2.7.3-12. ベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの QOL 変化(SF-36v2 健康調査票)(LVGY 試験)

SF-36v2 Health Survey	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)
Physical Functioning	n	76	74	74	77
	Mean Change from baseline to Wk 16	-1.00	6.50	7.11	6.92
	Week 16	37.43	44.90	42.77	45.41
	Baseline	38.44	38.39	35.66	38.49
	95% C.I.*a	-5.15, 3.15	1.35, 11.66	3.03, 11.19	3.07, 10.77
	p-value*b	.	0.0084	0.0113	0.0052
Role-Physical	n	77	73	74	75
	Mean Change from baseline to Wk 16	2.92	7.71	8.59	7.58
	Week 16	43.75	49.57	50.82	50.08
	Baseline	40.83	41.87	42.23	42.50
	95% C.I.*a	-1.88, 7.72	1.78, 13.63	3.49, 13.69	1.83, 13.34
	p-value*b	.	0.1409	0.0773	0.1309
Bodily Pain	n	76	74	75	77
	Mean Change from baseline to Wk 16	1.13	0.35	1.52	1.99
	Week 16	60.13	61.20	67.91	62.36
	Baseline	59.00	60.85	66.39	60.37

(continued)

表 2.7.3-12. ベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの QOL 变化 (SF-36v2 健康調査票) (LVGY 試験) (続き)

SF-36v2 Health Survey	Placebo (N=82)	Tadalafil				
		2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	4mg (N=79)	
Bodily Pain	95% C.I.*a p-value*b	-4.08, 6.34 . .	-6.49, 7.19 0.9858	-3.58, 6.62 0.3149	-3.72, 7.69 0.6991	4.98, 15.57 0.0072
General Health	n Mean Change from baseline to Wk 16 Week 16 Baseline 95% C.I.*a p-value*b	76 -2.11 44.46 46.57 -6.07, 1.86 . .	73 4.76 44.47 39.71 1.17, 8.35 0.0414	75 4.26 44.93 40.67 0.53, 7.99 0.0503	75 4.19 43.84 39.65 0.82, 7.56 0.0671	77 8.27 46.43 38.16 4.48, 12.06 0.0011
Vitality	n Mean Change from baseline to Wk 16 Week 16 Baseline 95% C.I.*a p-value*b	76 -0.82 43.42 44.24 -4.90, 3.25 . .	73 7.73 49.17 41.44 3.35, 12.12 0.0067	75 5.72 50.47 44.75 1.83, 9.61 0.0154	75 8.53 51.92 43.39 4.57, 12.48 0.0012	77 6.90 51.70 44.81 2.31, 11.49 0.0048
Social Functioning	n	76	73	73	71	77

(continued)

表 2.7.3-12. ベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの QOL 変化（SF-36v2 健康調査票）（LVGY 試験）（続き）

SF-36v2 Health Survey		Tadalafil				
		Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)
Social Functioning	Mean Change from baseline to Wk 16	-3.45	5.31	2.40	5.28	8.44
	Week 16	61.02	66.10	70.03	67.96	71.92
	Baseline	64.47	60.79	67.64	62.68	63.47
	95% C.I.*a	-8.27, 1.36	-0.66, 11.28	-2.46, 7.25	0.02, 10.54	3.19, 13.70
	p-value*b	.	0.0281	0.0411	0.0169	0.0007
Role-Emotional	n	76	74	73	75	76
	Mean Change from baseline to Wk 16	-0.11	2.31	1.83	2.50	4.39
	Week 16	64.58	64.58	66.10	73.39	67.76
	Baseline	64.69	62.27	64.27	70.89	63.38
	95% C.I.*a	-6.17, 5.95	-4.27, 8.89	-5.21, 8.86	-3.81, 8.81	-2.47, 11.24
	p-value*b	.	0.7961	0.6800	0.1866	0.3647
Mental Health	n	76	74	75	75	77
	Mean Change from baseline to Wk 16	0.39	4.78	1.88	5.87	5.15
	Week 16	67.04	68.09	71.93	73.20	70.84
	Baseline	66.64	63.31	70.05	67.33	65.70
	95% C.I.*a	-2.85, 3.64	0.10, 9.46	-1.38, 5.15	2.35, 9.38	0.87, 9.42

(continued)

表 2.7.3-12. ベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの QOL 变化 (SF-36v2 健康調査票) (LVGY 試験) (続き)

SF-36v2 Health Survey	Tadalafil					
	Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)	
Mental Health	p-value*b	.	0.2064	0.3369	0.0262	0.0870

Abbreviations: N = number of randomized subjects who participated in the RHC sub study; n = number of subject with nonmissing data at baseline and Week 16; Week 16 = Week 16 or Early Discontinuation; C.I. = confidence interval.

*a 95% C.I. is calculated paired t test compare to baseline.

*b ANCOVA was used. The model included treatment group, PAH etiology, bosentan use, baseline 6-minute walk distance, and baseline value of each domain.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN55GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN55GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3-13. ベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの QOL 变化 (EuroQOL 質問票) (LVGY 試験)

Euro-QoL	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)
Index Score (US)					
n	74	73	72	74	76
Mean Change from baseline to Wk 16	-0.04	0.04	0.03	0.02	0.07
Week 16	0.71	0.75	0.77	0.76	0.81
Baseline	0.75	0.71	0.75	0.74	0.74
95% C.I.*a	-0.07, -0.00	-0.00, 0.08	-0.01, 0.06	-0.01, 0.06	0.04, 0.10
p-value*b	.	0.0078	0.0043	0.0099	0.0000
Index Score (UK)					
n	74	73	72	74	76
Mean Change from baseline to Wk 16	-0.04	0.05	0.04	0.03	0.10
Week 16	0.61	0.67	0.70	0.68	0.75
Baseline	0.66	0.61	0.66	0.65	0.65
95% C.I.*a	-0.10, 0.01	-0.01, 0.11	-0.01, 0.09	-0.02, 0.08	0.05, 0.15
p-value*b	.	0.0230	0.0109	0.0376	0.0001
Mobility					
n	74	74	75	75	77
Mean Change from baseline to Wk 16	0.01	-0.11	-0.19	-0.13	-0.19
Week 16	1.66	1.62	1.53	1.60	1.48
Baseline	1.65	1.73	1.72	1.73	1.68
95% C.I.*a	-0.09, 0.12	-0.20, -0.02	-0.29, -0.08	-0.25, -0.01	-0.31, -0.08
p-value*b	.	0.2411	0.0144	0.1245	0.0052

(continued)

表 2.7.3-13. ベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの QOL 变化 (EuroQOL 質問票) (LVGY 試験) (続き)

Euro-QoL	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)
Self Care	n	75	75	75	76
	Mean Change from baseline to Wk 16	0.12	0.01	-0.08	-0.03
	Week 16	1.33	1.23	1.09	1.11
	Baseline	1.21	1.21	1.17	1.13
	95% C.I.*a	0.02, 0.22	-0.10, 0.13	-0.17, 0.01	-0.10, 0.05
	p-value*b	.	0.0751	0.0002	0.0013
Usual activities	n	75	75	74	75
	Mean Change from baseline to Wk 16	0.03	-0.11	-0.09	-0.15
	Week 16	1.88	1.72	1.74	1.76
	Baseline	1.85	1.83	1.84	1.91
	95% C.I.*a	-0.10, 0.16	-0.24, 0.03	-0.22, 0.03	-0.27, -0.02
	p-value*b	.	0.0668	0.1048	0.0717
Pain/discomfort	n	75	74	73	77
	Mean Change from baseline to Wk 16	0.01	-0.09	0.01	-0.03
	Week 16	1.72	1.69	1.62	1.74
	Baseline	1.71	1.78	1.60	1.76
	95% C.I.*a	-0.11, 0.14	-0.23, 0.04	-0.11, 0.14	-0.15, 0.10
	p-value*b	.	0.4065	0.4790	0.8532

(continued)

表 2.7.3-13. ベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの QOL 变化 (EuroQOL 質問票) (LVGY 試験) (続き)

Euro-QoL	Tadalafil				
	Placebo (N=82)	2.5 mg (N=82)	10 mg (N=80)	20 mg (N=82)	40 mg (N=79)
Anxiety/depression					
n	75	75	73	75	77
Mean Change from baseline to Wk 16	0.05	-0.16	-0.05	-0.11	-0.23
Week 16	1.55	1.51	1.40	1.47	1.42
Baseline	1.49	1.67	1.45	1.57	1.65
95% C.I.*a	-0.07, 0.17	-0.31, -0.01	-0.16, 0.05	-0.22, 0.00	-0.37, -0.10
p-value*b	.	0.0903	0.1103	0.1152	0.0063
EQ-VAS					
n	71	67	67	73	74
Mean Change from baseline to Wk 16	0.95	1.68	3.63	2.12	6.83
Week 16	57.23	57.57	60.93	60.75	66.49
Baseline	56.27	55.89	57.31	58.62	59.66
95% C.I.*a	-4.11, 6.02	-3.44, 6.80	-2.53, 9.79	-2.58, 6.82	2.31, 11.34
p-value*b	.	0.8143	0.3092	0.4902	0.0215

Abbreviations: N = number of randomized subjects who participated in the RHC sub study; n = number of subject with nonmissing data at baseline and Week 16; Week 16 = Week 16 or Early Discontinuation; C.I. = confidence interval.

*a 95% C.I. is calculated paired t test compare to baseline.

*b ANCOVA was used. The model included treatment group, PAH etiology, bosentan use, baseline 6-minute walk distance, and baseline value of each scales.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN56GY)

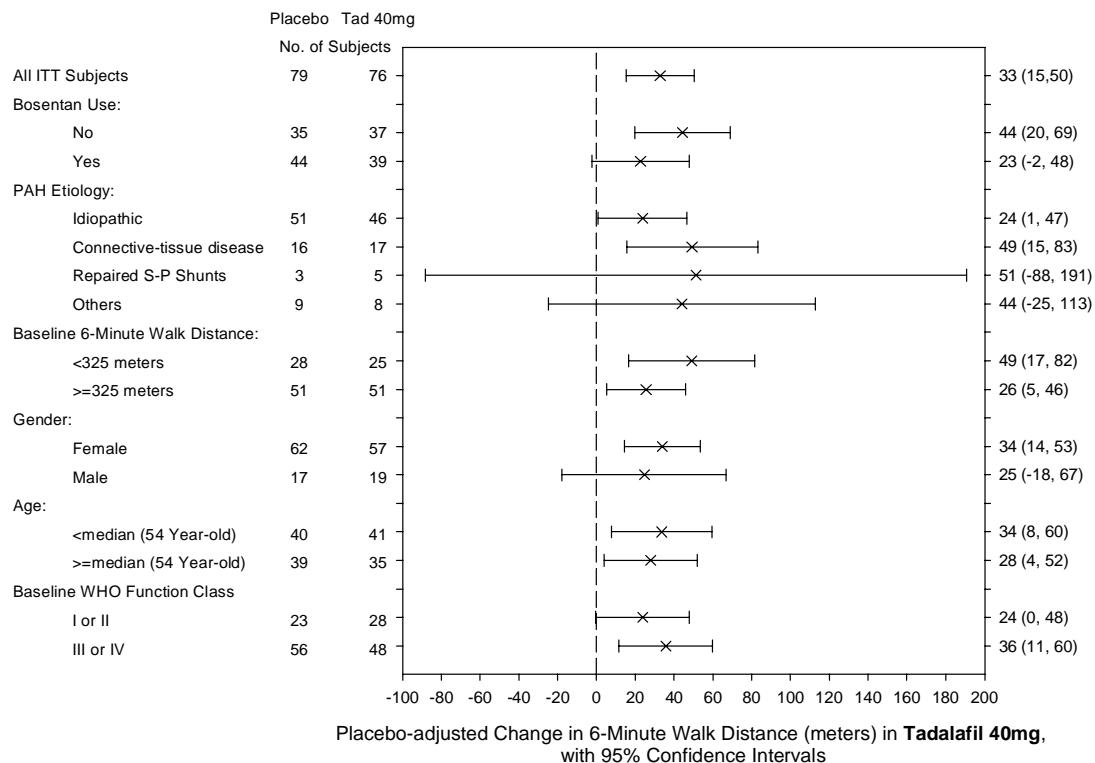
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN56GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

2.7.3.2.1.2.1.4 LVGY 試験（検証試験）における部分集団解析の結果の比較

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関して事前に規定した部分集団解析を実施した（ボセンタンの使用の有無別、PAH の病因別、ベースラインの 6 分間歩行距離別、男女別、年齢別及びベースラインの WHO 機能分類別、図 2.7.3-6）。治験デザインの検討に際して、部分集団解析の検出力は考慮しなかったが、いくつかの部分集団では統計学的有意差が認められた。結果は、統計学的有意差ではなく臨床上の重要性や全般的な結果を踏まえて解釈した。

LVGY 試験ではボセンタンを維持用量で 12 週間以上使用していた被験者も対象としたため、タダラフィル投与の効果を明確にするため、ボセンタン併用の有無別の部分集団（ボセンタン併用被験者及びボセンタン非併用被験者）について詳述する。本試験に参加した被験者の 50% 以上がボセンタンを併用していたため、この部分集団についてボセンタン併用時のタダラフィルの有効性を評価した。



Abbreviations: ITT = intent to treat; Tad = tadalafil; WHO = World Health Organization.

図 2.7.3-6. 部分集団別の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量におけるタダラフィル 40 mg 群のプラセボ群との差（平均値及び 95% 信頼区間）
(LVGY 試験)

2.7.3.2.1.2.1.4.1 LVGY 試験（検証試験）における有効性の主要評価項目（6 分間歩行距離） - 部分集団解析の要約

ボセンタンの使用の有無別、PAH の病因別、ベースラインの 6 分間歩行距離別、男女別、年齢別及びベースラインの WHO 機能分類別に 6 分間歩行距離の結果を図 2.7.3-6 及び表 2.7.3.6-5 に示す。

タadalafil 40 mg 群のみで、ほとんどの部分集団において、プラセボ群との間で、投与終了時（投与 16 週後）の 6 分間歩行距離の変化量に一貫して有意差が認められた〔ボセンタンの使用（非併用被験者）： $p=0.0027$ （表 2.7.3.6-10）、PAH の病因（特発性 PAH の被験者： $p=0.0252$ 、及び膠原病に伴って起こる PAH の被験者 $p=0.04$ ）、ベースラインの 6 分間歩行距離（325 m を超えた被験者： $p=0.0182$ 及び 325 m 以下の被験者： $p=0.0216$ ）、男女別（女性被験者： $p=0.0003$ ）、年齢（中央値未満の被験者： $p=0.0446$ 、及び中央値以上の被験者： $p=0.0186$ ）並びにベースラインの WHO 機能分類（クラス I 又は II の被験者： $p=0.0384$ 、及びクラス III 又は IV の被験者： $p=0.0195$ 〕。検討した部分集団のうち、ボセンタン併用被験者、男性被験者、被験者数が少なかった 2 つの PAH の病因（外科的修復術後の先天性シャント性心疾患及びその他）はプラセボに比べて有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-5）。しかしながら、これらの部分集団における 6 分間歩行距離の変化量のプラセボとの差の点推定値はすべて 0 m 以上であり、全被験者で認められた結果と一致していた。

(1) 主要評価項目（6 分間歩行距離） - ボセンタンの使用

LVGY 試験では、PAH 治療薬として承認されているボセンタンを維持用量でスクリーニング前に 12 週間以上使用していた被験者も対象とした。ボセンタンを併用していた被験者の割合は 53.3% であった。ボセンタンの使用の有無別によるタadalafil の効果を考察するために、ボセンタン使用の有無別に人口統計学的特性並びに各部分集団の主要及び副次的評価項目の結果を以下に示す。

ボセンタン併用被験者と非併用被験者の間には、年齢、PAH 罹患期間、PAH の病因に差が認められた。ボセンタン非併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群のプラセボ群との差が 44.3 m と有意な改善を示した。ボセンタン併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群とプラセボ群の差が 22.7 m であった。

共分散分析の結果、6 分間歩行距離の変化量に関し、タadalafil の投与量とボセンタンの使用の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（表 2.7.3.6-8）。

(2) ボセンタンの使用の有無別の人口統計学的及びその他のベースラインの特性

ボセンタン非併用被験者（46.7%）のベースラインの特性はいずれの投与群もほぼ同様で、年齢、人種、PAH 罹患期間、PAH の病因及び WHO 機能分類に若干の差が認められた（表 2.7.3.6-9.2）。ボセンタン併用被験者（53.3%）のベースラインの特性は、いずれの投与群もほぼ同様で、人種及び PAH 罹患期間に若干の差が認められた（表 2.7.3.6-9.1）。

ベースランの特性に関して、ボセンタン併用被験者と非併用被験者の間には、年齢、PAH 罹患期間、PAH の病因に差が認められた。ボセンタン併用被験者は非併用被験者に比べて年齢の平均値が若干低く（併用：51 歳、非併用：57 歳）、ボセンタン併用被験者の 20.8% 及び非併用被験者の 35.5% が 65 歳以上 75 歳未満の高齢者であった。ボセンタン併用被験者は非併用被験者に比べて PAH 罹患期間 2 年未満の割合が低く（併用：37.0%、非併用：76.2%）、2 年以上 4 年未満（併用：31.5%、非併用：4.8%）及び 4 年以上（併用：31.5%、非併用：19.1%）の割合が高かった。ボセンタン併用被験者は非併用被験者に比べて特発性 PAH の割合が低く（併用：57.4%、非併用：65.1%）、膠原病に伴って起こる PAH の割合が高かった（併用：25.9%、非併用：20.6%）。

(3) ボセンタン非併用被験者

ボセンタン使用の有無別に 6 分間歩行試験の結果を図 2.7.3-6 に示す。ボセンタン非併用被験者の部分集団の統計解析結果を表 2.7.3.6-10 に要約する。ボセンタン使用の有無別に、投与終了時、各来院時及び LOCF を用いて補完した各来院時におけるベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量を表 2.7.3.6-11.2、表 2.7.3.6-12.2 及び表 2.7.3.6-13.2 に示す。

ボセンタン非併用被験者 189 例におけるベースラインから投与終了時の 6 分間歩行距離の変化量を検討した（表 2.7.3.6-11.2）。プラセボ群では、ベースラインから投与終了時までの 6 分間歩行距離の変化量の中央値が 2.10 m 増加した（平均値：-2.89 m、表 2.7.3.6-11.2）。いずれのタダラフィル群も、ベースラインから投与終了時までの 6 分間歩行距離の変化量の中央値はプラセボ群に比べ大きく、経時的に増加する傾向が認められた（中央値の範囲：18.5～35.0 m、平均値の範囲：20.8～42.2 m）。

ボセンタン非併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との差が共分散分析で 44.3 m（95%信頼区間：19.7～69.0 m）であり、有意な改善を示した（ $p=0.0006$ 、表 2.7.3.6-10）。

(4) ボセンタン併用被験者

ボセンタン使用の有無別に 6 分間歩行試験の結果を図 2.7.3-6 に示す。ボセンタン併用被験者の部分集団の統計解析結果を表 2.7.3.6-14 に要約する。ボセンタン使用の有無別に、投与終了時、各来院時及び LOCF を用いて補完した各来院時におけるベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量を表 2.7.3.6-11.1、表 2.7.3.6-12.1 及び表 2.7.3.6-13.1 に示す。

ボセンタン併用被験者 216 例において、プラセボ群では、ベースラインから投与終了時までの 6 分間歩行距離の変化量の中央値が 16.0 m 増加した（平均値：18.8 m、表 2.7.3.6-11.1）。いずれのタダラフィル群も、ベースラインから投与終了時までの 6 分間歩行距離の変化量の中央値はプラセボ群に比べ大きく、経時的に増加する傾向が認められた（中央値の範囲：16.0～40.0 m、平均値の範囲：22.7～41.5 m）。

ボセンタン併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差はなかった（ $p=0.0907$ ）。共分散分析による 6 分間歩行距離の変化量のプラセボ群との差は 22.7 m（95%信頼区間：-2.4～47.8 m）であった（表 2.7.3.6-14）。

(5) ボセンタン投与から 6 分間歩行試験実施までの時間

ボセンタン併用被験者の部分集団ではボセンタン非併用被験者に比べて治療効果が低いことを考慮すると、ボセンタン併用被験者の部分集団で認められた効果は、6 分間歩行試験を実施した時間帯（ベースラインでは夕方、投与期間中は朝に実施）が一因であると仮定される。被験者が毎日ほぼ同じ時間にボセンタンを服用していたとすると、ボセンタン投与から 6 分間歩行試験の実施までの時間の差が 6 分間歩行距離に影響を及ぼしたと仮定される。しかしながら、LVGY 試験では来院時の 6 分間歩行試験は、85%を超える被験者で服用前後 4 時間以内に実施された（表 2.7.3-14）。このため、被験者が毎日ほぼ同じ時間にボセンタンを服用していたとすると、この仮説は考え難い。

表 2.7.3-14. ボセンタン投与から 6 分間歩行試験実施までの時間別の被験者数 (LVGY 試験)

Visit Time (hours)	Placebo (N=45)	Tadalafil 2.5mg (N=43)	Tadalafil 10mg (N=41)	Tadalafil 20mg (N=45)	Tadalafil 40mg (N=42)	All Tadalafil (N=171)
6.00 Within 2 hours	24 (54.55%)	33 (82.50%)	28 (73.68%)	28 (66.67%)	31 (81.58%)	120 (75.95%)
Within 4 hours	13 (29.55%)	6 (15.00%)	6 (15.79%)	9 (21.43%)	4 (10.53%)	25 (15.82%)
Within 6 hours	5 (11.36%)	0 (0.00%)	2 (5.26%)	4 (9.52%)	3 (7.89%)	9 (5.70%)
> 6 hours	2 (4.55%)	1 (2.50%)	2 (5.26%)	1 (2.38%)	0 (0.00%)	4 (2.53%)
7.00 Within 2 hours	28 (66.67%)	32 (82.05%)	28 (80.00%)	26 (65.00%)	28 (71.79%)	114 (74.51%)
Within 4 hours	10 (23.81%)	4 (10.26%)	4 (11.43%)	12 (30.00%)	6 (15.38%)	26 (16.99%)
Within 6 hours	4 (9.52%)	2 (5.13%)	3 (8.57%)	2 (5.00%)	4 (10.26%)	11 (7.19%)
> 6 hours	0 (0.00%)	1 (2.56%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.56%)	2 (1.31%)
8.00 Within 2 hours	30 (71.43%)	28 (75.68%)	30 (83.33%)	25 (65.79%)	27 (71.05%)	110 (73.83%)
Within 4 hours	8 (19.05%)	7 (18.92%)	3 (8.33%)	8 (21.05%)	7 (18.42%)	25 (16.78%)
Within 6 hours	3 (7.14%)	1 (2.70%)	3 (8.33%)	3 (7.89%)	4 (10.53%)	11 (7.38%)
> 6 hours	1 (2.38%)	1 (2.70%)	0 (0.00%)	2 (5.26%)	0 (0.00%)	3 (2.01%)
9.00 Within 2 hours	24 (60.00%)	19 (57.58%)	28 (80.00%)	29 (76.32%)	27 (71.05%)	103 (71.53%)
Within 4 hours	12 (30.00%)	11 (33.33%)	4 (11.43%)	9 (23.68%)	6 (15.79%)	30 (20.83%)
Within 6 hours	3 (7.50%)	3 (9.09%)	3 (8.57%)	0 (0.00%)	4 (10.53%)	10 (6.94%)
> 6 hours	1 (2.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.63%)	1 (0.69%)

N = number of randomized subjects who received study medication and used concomitant Bosentan.

Percentages were calculated based on number of subjects with available data.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFCT06GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFCT06GY)

Data Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

2.7.3.2.1.2.1.4.2 LVGY 試験(検証試験)におけるボセンタン使用の有無別の副次的評価項目：WHO 機能分類、臨床症状の悪化及び Borg 呼吸困難指数

LVGY 治験総括報告書 11.4.7 章 (5.3.5.1.1 項) にボセンタン使用の有無別に副次的評価項目の結果を詳述する。これらの結果は探索的な位置付けに留まる。

ボセンタン非併用被験者において、投与 16 週後の WHO 機能分類が 1 又は 2 クラス改善した被験者の割合はタダラフィル 40 mg 群で 37.8%、プラセボ群で 16.2% であり、40 mg 群で有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.0254$ 、表 2.7.3-15)。ボセンタン併用被験者において、投与 16 週後の WHO 機能分類が 1 又は 2 クラス改善した被験者の割合はタダラフィル 40 mg で 9.5%、プラセボ群で 24.4% であり、有意差は認められなかった ($p=0.2591$ 、表 2.7.3-15)。

臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関して、ボセンタン使用の有無別の部分集団で、タダラフィル群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

Borg 呼吸困難指数に関して、ボセンタン併用被験者のタダラフィル 2.5 mg 群でプラセボ群と比較して有意差が認められた ($p=0.0029$) のを除き、ボセンタン使用の有無別の部分集団で、タダラフィル群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3-15. ボセンタン使用有無別の副次評価項目の要約 (LVGY 試験)

- ボセンタン併用 -

Parameter	Tadalafil				
	Placebo (N=45)	2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
WHO Functional Class					
Change from baseline to week 16					
n	45	43	41	45	42
Worsen	5 (11.11)	10 (23.26)	5 (12.20)	6 (13.33)	4 (9.52)
No change	29 (64.44)	24 (55.81)	27 (65.85)	22 (48.89)	34 (80.95)
Improved	11 (24.44)	9 (20.93)	9 (21.95)	17 (37.78)	4 (9.52)
p-value*a	0.2690	0.8097	0.3416	0.2591	
95% C.I.*b	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	
Total number of subjects had clinical worsening					
n	45	43	41	45	42
	5 (11.11)	5 (11.63)	2 (4.88)	1 (2.22)	2 (4.76)
p-value*c	0.7699	0.4281	0.1707	0.4434	
Borg Dyspnea Score					
Change from baseline					
n	44	41	39	42	39
Mean (SD)	0.45 (1.96)	-0.68 (1.63)	-0.15 (2.07)	-0.63 (1.77)	-0.42 (1.52)
Median	0.00	0.00	0.00	-0.50	0.00
Min, Max	-3.00, 6.00	-5.00, 4.00	-4.00, 7.00	-5.00, 3.00	-5.00, 2.00
95% C.I.*d	-0.14, 1.05	-1.20, -0.17	-0.83, 0.52	-1.18, -0.08	-0.91, 0.07

(continued)

表 2.7.3-15. ボセンタン使用有無別の副次評価項目の要約 (LVGY 試験) (続き)

- ボセンタン非併用 -

Parameter	Tadalafil				
	Placebo (N=37)	2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
WHO Functional Class					
Change from baseline to Week 16					
n	37	39	39	37	37
Worsen	8 (21.62)	8 (20.51)	6 (15.38)	9 (24.32)	4 (10.81)
No change	23 (62.16)	19 (48.72)	23 (58.97)	15 (40.54)	19 (51.35)
Improved	6 (16.22)	12 (30.77)	10 (25.64)	13 (35.14)	14 (37.84)
p-value*a	0.2951	0.3082	0.3211	0.0254	
95% C.I.*b	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00	
Total number of subjects had clinical worsening					
n	37	39	39	37	37
	8 (21.62)	5 (12.82)	5 (12.82)	7 (18.92)	2 (5.41)
p-value*c	0.2803	0.2357	0.8549	0.0597	
Borg Dyspnea Score					
Change from baseline	n	35	38	39	36
Mean (SD)	0.34 (1.83)	-0.67 (1.91)	-0.56 (1.75)	0.10 (2.36)	-0.99 (1.94)
Median	0.00	-1.00	-0.50	0.00	-1.00
Min, Max	-2.00, 6.00	-7.00, 6.00	-4.00, 3.00	-4.00, 5.00	-5.00, 5.00
95% C.I.*d	-0.29, 0.97	-1.30, -0.04	-1.13, 0.00	-0.70, 0.90	-1.63, -0.34

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and Week 16; Week 16 = Week 16 in the study treatment period excluding the subjects who early discontinued and had follow up at Week 16; C.I. = confidence interval.

*a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minutes walk distance compared to placebo.

*b Treatment difference compared to Placebo and confidence intervals of treatment difference are estimated using the methodology of Hodges-Lehmann.

*c Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on log-rank score.

*d 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Source: EFFN65GY, EFFN69GY, EFFN72GY, EFFN96GY, EFFN97GY.

2.7.3.2.1.2.1.5 LVGY 試験（検証試験）における 6 分間歩行試験の実施時期

2.7.3.2.1.2.1.1 項で、主要有効性評価項目であるベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの 6 分間歩行距離の変化量の解析について詳述した。

LVGY 試験のタダラフィル 40 mg 群において、投与時期が運動耐用能に及ぼす影響を調べるため、投与 12 週後及び投与 16 週後のデータを用いて以下の解析を行った。

- 投与 12 週後におけるベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量のプラセボ群との比較（2.7.3.2.1.2.1.5.1 項）
- 投与 12 週後において 6 分間歩行試験及び薬物動態用解析の採血を投与後 18 時間以降に実施した被験者におけるベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量（2.7.3.2.1.2.1.5.2 項）
- 上述の被験者のうち投与 16 週後で 6 分間歩行試験を投与後 12 時間以内に実施した被験者における投与 12 週後と投与 16 週後のベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量の比較（2.7.3.2.1.2.1.5.3 項）

これら 6 分間歩行試験結果のタダラフィル投与後時間による区分（投与後 18 時間以降又は投与後 12 時間以内）は、LVGY 試験の母集団薬物動態解析結果を考慮して行った。タダラフィルの血漿中濃度半減期は長いことから、投与後 18 時間と 24 時間の血漿中タダラフィル濃度の中央値の差は 13%と推定され、投与後 4 時間 (t_{max} 付近) と 12 時間の血漿中濃度の差と同程度であった。すなわち、PAH を有する被験者においてタダラフィル投与後の血漿中濃度のピーク値とトラフ値の変動は比較的少ないことから、投与後 12 時間以内の血漿中濃度はピーク値と同程度とみなし、投与後 18 時間以降の血漿中濃度はトラフ値と同程度とみなして区分した。

事後解析の結果から、タダラフィル 40 mg 投与により投与期間を通して運動耐用能を改善することが示唆された。

2.7.3.2.1.2.1.5.1 投与 12 週後における 6 分間歩行距離

LVGY 試験において、投与 12 週後の来院時に、被験者に採血（タダラフィル血漿中濃度測定用）及び 6 分間歩行試験が完了するまで治験薬を服用しないよう指示した。各来院時のデータが得られた被験者について 6 分間歩行距離の実測値を表 2.7.3.6-15 に示す。投与 12 週後のベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量の中央値はプラセボ群で 13.0 m（平均値：16.5 m）、タダラフィル 40 mg 群で 29.0 m（平均値 38.5 m）であった（ $p=0.0084$ 、表 2.7.3.6-5）。ボセンタンの使用の有無にかかわらず、タダラフィル 40 mg 群の 6 分間歩行距離の変化量はプラセボ群より大きい傾向が認められた。（表 2.7.3.6-12 及び表 2.7.3.6-13）。

2.7.3.2.1.2.1.5.2 投与 12 週後において投与 18 時間以降に実施した 6 分間歩行試験

全被験者並びにボセンタン非併用及び併用被験者の部分集団について、投与 12 週後におけるタダラフィル投与から 6 分間歩行試験までの時間別に被験者数及び割合を表 2.7.3.6-18 に示す。70%を超える大部分の被験者で投与後 18 時間以上経過してから 6 分間

歩行試験を実施されたのに対し、投与後 6 時間以内に 6 分間歩行試験を受けた被験者は 20%～30%と少なかった。

LVGY 試験における投与 12 週後の 6 分間歩行距離に関して、タダラフィル投与後 18 時間以上経過後に 6 分間歩行試験を実施された被験者のうち、ボセンタン非併用被験者及び併用被験者の結果を表 2.7.3.6-20 及び表 2.7.3.6-21 に示す。

タダラフィル投与後 18 時間以降に 6 分間歩行試験を実施された被験者では、プラセボ群に比べ投与 12 週後の 6 分間歩行距離が改善した（表 2.7.3.6-22.1～表 2.7.3.6-22.5）。

2.7.3.2.1.2.1.5.3 6 分間歩行試験の投与 12 週後（投与後 18 時間以降に実施）と投与 16 週後（投与後 12 時間以内に実施）の比較

タダラフィル 40 mg 群において 6 分間歩行試験の実施時期が 6 分間歩行距離に及ぼす影響を更に検討するため、投与 12 週後（投与後 18 時間以降に試験を実施）と投与 16 週後（投与後 12 時間以内に試験を実施）のベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量を比較した（表 2.7.3.6-22.1～表 2.7.3.6-22.5）。

投与 12 週後においてベースラインからの 6 分間歩行距離（投与後 18 時間以降に試験を実施）の変化量の中央値は、プラセボ群が 8.4 m（平均値：12.9 m）、タダラフィル 40 mg 群は 29.7 m（平均値：43.0 m）であった（表 2.7.3.6-22.1）。タダラフィル 40 mg 群ではプラセボ群に比べて 6 分間歩行距離が統計学的に有意に増加した（ $p=0.02396$ 、表 2.7.3.6-23）。

投与 16 週後においてベースラインからの 6 分間歩行距離（投与後 12 時間以内に試験を実施）の変化量の中央値は、プラセボ群が 29.0 m（平均値：23.6 m）、タダラフィル 40 mg 群は 40.5 m（平均値：42.5 m）であった（表 2.7.3.6-22.4）。タダラフィル 40 mg 群ではプラセボ群に比べて 6 分間歩行距離が統計学的に有意に増加した（ $p=0.01877$ 、表 2.7.3.6-24）。

投与 12 週後に 6 分間歩行試験を投与後 18 時間以降に実施され、かつ投与 16 週後に投与後 12 時間以内に実施された被験者数は、プラセボ群で 35 例、タダラフィル 40 mg 群で 35 例であった（表 2.7.3.6-22.5）。上述の規定に合致する被験者各 35 例で、プラセボ群及びタダラフィル 40 mg 群のベースラインからの 6 分間歩行距離の変化量における投与 12 週後と投与 16 週後との間に統計学的有意差は認められなかった（t 検定、プラセボ群： $p=0.4507$ 、タダラフィル 40 mg 群： $p=0.5063$ 、表 2.7.3.6-22.5）。

2.7.3.2.1.2.1.6 薬物動態及び薬力学

薬物動態試験結果及び LVGY 試験の PK/PD 解析結果は「臨床薬理の概要（2.7.2 項）」に記載した。

2.7.3.2.1.2.2 LVGX 試験（中間報告）：6 分間歩行距離、WHO 機能分類及び Borg 呼吸困難指数

2.7.3.2.1.2.2.1 LVGX 試験（中間報告）の 6 分間歩行距離

LVGX 試験における投与開始前（ベースライン）の 6 分間歩行距離は、LVGY 試験における最終来院時のデータを使用した。LVGX 試験の中間データベース固定時の解析結果より、LVGY 試験でタダラフィル 20 mg 又は 40 mg の投与を受け、その後 LVGX 試験で 52 週間投与を完了した被験者で 6 分間歩行距離の改善が維持されていたことが示された。LVGY 試験と LVGX 試験で用量の変更なくタダラフィル 20 mg の投与を受けた被験者における 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインにおいて 385.15 m で、投与 52 週後で 409.35 m と減少しなかった。LVGY 試験と LVGX 試験で用量の変更なくタダラフィル 40 mg の投与を受けた被験者における 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインにおいて 388.9 m で、投与 52 週後で 393.5 m と減少しなかった（表 2.7.3-16）。

また、LVGY 試験でタダラフィル 2.5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボの投与を受け、その後 LVGX 試験で 40 mg に增量された被験者でも、6 分間歩行距離の改善が維持されていた。

表 2.7.3-16. 来院日及び評価項目別の 6 分間歩行距離 (LVGX 試験 : 中間報告)

6-minute walk distance (meters)		Tadalafil 40mg					TOTAL (N=125)
		T 20 mg (N=24)	P:Pla (N=24)	P:2.5-20 mg (N=48)	P:40 mg (N=29)	All T 40 mg (N=101)	
Baseline	n	24	23	46	29	98	122
	Mean (SD)	389.34 (63.39)	359.60 (93.22)	370.92 (86.73)	390.72 (83.97)	374.12 (87.36)	377.12 (83.18)
	Median	385.15	381.00	377.00	388.90	380.80	380.80
	Min, Max	280.40, 500.00	180.00, 503.00	180.00, 527.40	240.00, 641.80	180.00, 641.80	180.00, 641.80
	95% C.I. *a	362.57, 416.11	319.29, 399.91	345.17, 396.68	358.78, 422.66	356.61, 391.64	362.21, 392.03
Week 16	n	23	23	47	29	99	122
	Mean (SD)	389.45 (78.39)	387.47 (78.93)	377.63 (96.43)	396.13 (74.34)	385.34 (86.06)	386.11 (84.37)
	Median	390.20	407.00	388.20	400.00	400.00	395.10
	Min, Max	270.00, 530.00	187.00, 524.00	170.60, 603.00	258.00, 547.00	170.60, 603.00	170.60, 603.00
	95% C.I. *a	355.55, 423.35	353.33, 421.60	349.32, 405.95	367.86, 424.41	368.17, 402.50	370.99, 401.24
Week 28	n	23	24	48	29	101	124
	Mean (SD)	398.71 (84.77)	383.62 (92.26)	374.37 (100.35)	382.90 (78.07)	379.02 (91.74)	382.67 (90.48)
	Median	426.70	401.00	381.10	391.00	396.00	396.10
	Min, Max	213.00, 550.00	163.00, 547.00	158.50, 580.00	240.00, 554.00	158.50, 580.00	158.50, 580.00
	95% C.I. *a	362.05, 435.37	344.66, 422.58	345.24, 403.51	353.21, 412.60	360.91, 397.13	366.59, 398.76
Week 40	n	24	24	45	28	97	121
	Mean (SD)	395.69 (85.57)	380.86 (95.66)	377.60 (99.94)	387.85 (77.61)	381.36 (92.10)	384.21 (90.68)
	Median	405.00	396.50	380.10	395.80	390.00	391.40
	Min, Max	181.40, 520.00	168.00, 516.00	126.00, 643.00	219.00, 564.00	126.00, 643.00	126.00, 643.00
	95% C.I. *a	359.56, 431.82	340.47, 421.25	347.57, 407.63	357.75, 417.94	362.80, 399.93	367.88, 400.53

(continued)

表 2.7.3-16. 来院日及び評価項目別の 6 分間歩行距離 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

6-minute walk distance (meters)		Tadalafil 40 mg					TOTAL (N=125)
		T 20 mg (N=24)	P:Pla (N=24)	P:2.5-20 mg (N=48)	P:40 mg (N=29)	All T 40 mg (N=101)	
Week 52	n	24	23	46	29	98	122
	Mean (SD)	398.50 (90.02)	380.28 (96.72)	379.90 (105.75)	393.41 (83.65)	383.99 (96.79)	386.84 (95.31)
	Median	409.35	401.00	393.00	393.50	394.75	394.75
	Min, Max	178.30, 535.00	153.00, 537.00	118.00, 599.00	190.00, 574.00	118.00, 599.00	118.00, 599.00
	95% C.I. *a	360.48, 436.51	338.46, 422.11	348.50, 411.30	361.59, 425.23	364.58, 403.39	369.76, 403.92
Endpoint	n	24	24	48	29	101	125
	Mean (SD)	398.50 (90.02)	380.98 (94.65)	380.11 (103.53)	393.41 (83.65)	384.14 (95.36)	386.89 (94.17)
	Median	409.35	399.00	393.00	393.50	396.00	396.00
	Min, Max	178.30, 535.00	153.00, 537.00	118.00, 599.00	190.00, 574.00	118.00, 599.00	118.00, 599.00
	95% C.I. *a	360.48, 436.51	341.01, 420.95	350.05, 410.17	361.59, 425.23	365.31, 402.96	370.22, 403.56

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: RMP.H6DSLGVX.SASPGM.INTERIM1(EFI105GX)

Output Location: RMP.H6DO.LVGX.INTERIM1(EFI105GX)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGX.ADS.INTERIM1

2.7.3.2.1.2.2.2 LVGX 試験（中間報告）の WHO 機能分類

LVGX 試験で 52 週間投与を完了した被験者のうち、タダラフィル 40 mg 群は 20 mg 群に比べて、WHO 機能分類が 1 クラス以上改善した被験者の割合が高かった [40 mg 群 23 例 (22.8%)、20 mg 群 3 例 (12.5%)、表 2.7.3.6-25]。タダラフィル 40 mg 群の 1 例では WHO 機能分類が 2 クラス改善した。

WHO 機能分類が改善した被験者の割合が最も高かったのは、LVGY 試験でプラセボの投与を受け、その後 LVGX 試験でタダラフィル 40 mg の投与を受けた被験者であった (8 例、33.3%)。

LVGY 試験から LVGX 試験まで用量の変更なくタダラフィル 20 mg 又は 40 mg の投与を受けた被験者では、WHO 機能分類が悪化した割合、改善した割合、変化しなかった割合を群間で比較した場合、その割合は同様であった。

2.7.3.2.1.2.2.3 LVGX 試験（中間報告）の Borg 呼吸困難指数

LVGX 試験で 52 週間投与を完了した被験者では、LVGY 試験における投与群にかかわらず、タダラフィル 20 mg 群及び 40 mg 群ともに Borg 呼吸困難指数 (6 分間歩行試験中に被験者が経験した最も大きな息切れのレベル) の中央値がベースラインから変化しなかった (表 2.7.3.6-26)。

LVGX 試験で 52 週間の投与を完了し、LVGY 試験から LVGX 試験まで用量の変更なくタダラフィル 20 mg 又は 40 mg を投与された被験者では、Borg 呼吸困難指数の中央値がベースラインから変化しなかった。

2.7.3.2.1.2.3 LVGX 試験（最終報告）：6 分間歩行距離、WHO 機能分類、Borg 呼吸困難指数及び臨床症状の悪化が認められるまでの期間

2.7.3.2.1.2.3.1 LVGX 試験（最終報告）の 6 分間歩行距離

表 2.7.3-17 にベースライン、16、28、40 及び 52 週目の来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離を示す。また、6 分間歩行距離のベースライン、最終観察時及び変化量の平均値及び 95% 信頼区間を投与群ごとに図 2.7.3-7 に示す。各来院日のデータはその来院日に来院した被験者のデータであり、最終観察時のデータは 52 週目の来院日の測定値又は補完された最終測定値である。ベースラインの 6 分間歩行距離の中央値は 375.00～414.00 m (平均値 : 361.72～403.31 m) の範囲であった。最終観察時の 6 分間歩行距離の中央値は 380.50～420.00 m (平均値 : 371.21～401.52 m) の範囲であった。

LVGY 試験及び LVGX 試験でタダラフィル 20 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 395.30 m (平均値 : 397.74 m) であり、最終観察時で 401.40 m (平均値 : 401.52 m) であった。LVGY 試験及び LVGX 試験でタダラフィル 40 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 414.00 m (平均値 : 403.31 m) であり、最終観察時で 420.00 m (平均値 : 400.26 m) であった。

タダラフィルの用量がプラセボ→40 mg に增量された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 381.50 m (平均値 : 361.72 m) であり、最終観察時で 398.50 m (平均値 : 377.90 m) であった。タダラフィルの用量が 2.5 mg～20 mg→40 mg に增量された被

験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 375.00 m (平均値: 368.97 m) であり、最終観察時で 380.50 m (平均値: 371.21 m) であった。

LVGY 試験及び LVGX 試験でタダラフィル 20 mg 又は 40 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の改善が、LVGX 試験の Part 1 (52 週間) においても維持されていることが示された。LVGX 試験でタダラフィル 40 mg に増量された被験者でも 6 分間歩行距離の改善が認められたが、前出の投与量が変更されなかった被験者の 6 分間歩行距離の改善には及ばなかった。この結果は、ボセンタン併用の有無にかかわらず認められた (表 2.7.3.6-28 及び表 2.7.3.6-29)。

表 2.7.3-17. 各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離 (LVGX 試験 : 最終報告)

6-minute walk distance (meters)		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	Tadalafil 40mg		All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)	
LVGY	Baseline	n	63	75	150	69	294	357
	Mean (SD)		353.49 (64.49)	349.54 (77.44)	338.64 (75.00)	355.76 (77.60)	345.44 (76.32)	346.86 (74.35)
	Median		362.00	366.80	356.25	380.00	360.00	360.00
	Min, Max		181.70, 450.00	180.00, 463.00	157.00, 450.00	170.90, 450.00	157.00, 463.00	157.00, 463.00
	95% C.I. *		337.25, 369.73	331.72, 367.36	326.54, 350.74	337.12, 374.40	336.68, 354.20	339.12, 354.60
70	Baseline	n	63	73	145	69	287	350
	Mean (SD)		397.74 (71.74)	361.72 (100.42)	368.97 (91.80)	403.31 (84.23)	375.38 (93.41)	379.41 (90.21)
	Median		395.30	381.50	375.00	414.00	384.00	385.55
	Min, Max		163.70, 600.00	121.90, 530.30	158.60, 700.00	212.00, 641.80	121.90, 700.00	121.90, 700.00
	95% C.I. *		379.67, 415.81	338.29, 385.15	353.90, 384.03	383.08, 423.54	364.53, 386.23	369.92, 388.89
Week 16	Week 16	n	58	66	140	66	272	330
	Mean (SD)		396.37 (77.01)	375.17 (102.23)	373.71 (97.85)	404.24 (86.57)	381.47 (96.86)	384.09 (93.74)
	Median		391.25	397.80	383.00	410.25	392.50	392.15
	Min, Max		168.20, 550.00	122.00, 534.00	56.70, 603.00	156.00, 547.00	56.70, 603.00	56.70, 603.00
	95% C.I. *		376.12, 416.61	350.04, 400.30	357.36, 390.06	382.95, 425.52	369.91, 393.04	373.94, 394.24
Week 28	Week 28	n	55	64	125	61	250	305
	Mean (SD)		406.41 (106.76)	387.48 (98.30)	374.24 (96.02)	404.32 (87.43)	384.97 (95.03)	388.84 (97.41)
	Median		400.00	401.00	381.00	406.00	395.35	396.20
	Min, Max		180.00, 900.00	163.00, 548.00	158.50, 580.00	204.50, 598.90	158.50, 598.90	158.50, 900.00

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received
study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs21.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs21.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3-17. 各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

		Tadalafil 40mg							
6-minute walk distance (meters)		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)		
Week 28	95% C.I. *	377.55, 435.27	362.92, 412.03	357.24, 391.24	381.93, 426.71	373.13, 396.81	377.86, 399.81		
Week 40	n	51	62	119	60	241	292		
	Mean (SD)	411.81 (78.72)	388.62 (104.15)	376.26 (91.96)	404.90 (85.37)	386.57 (94.04)	390.98 (91.93)		
	Median	415.00	420.00	382.50	411.50	400.00	401.00		
	Min, Max	181.40, 560.00	100.00, 548.60	126.00, 643.00	217.00, 574.50	100.00, 643.00	100.00, 643.00		
	95% C.I. *	389.67, 433.95	362.17, 415.07	359.56, 392.95	382.85, 426.95	374.64, 398.50	380.39, 401.57		
Week 52	n	51	59	117	59	235	286		
	Mean (SD)	415.31 (79.82)	393.54 (98.24)	386.17 (94.16)	410.01 (77.79)	394.00 (91.56)	397.80 (89.82)		
	Median	420.00	410.00	390.00	433.00	401.00	403.00		
	Min, Max	178.30, 570.00	130.00, 567.00	118.00, 607.00	190.00, 574.00	118.00, 607.00	118.00, 607.00		
	95% C.I. *	392.86, 437.76	367.94, 419.14	368.92, 403.41	389.74, 430.28	382.24, 405.77	387.35, 408.26		
71 Endpoint	n	60	70	144	67	281	341		
	Mean (SD)	401.52 (90.29)	377.90 (109.09)	371.21 (100.09)	400.26 (83.34)	379.80 (99.12)	383.63 (97.85)		
	Median	401.40	398.50	380.50	420.00	390.00	393.20		
	Min, Max	168.20, 570.00	130.00, 567.00	56.70, 607.00	156.00, 574.00	56.70, 607.00	56.70, 607.00		
	95% C.I. *	378.20, 424.85	351.89, 403.91	354.73, 387.70	379.93, 420.59	368.16, 391.44	373.20, 394.05		

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs21.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs21.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

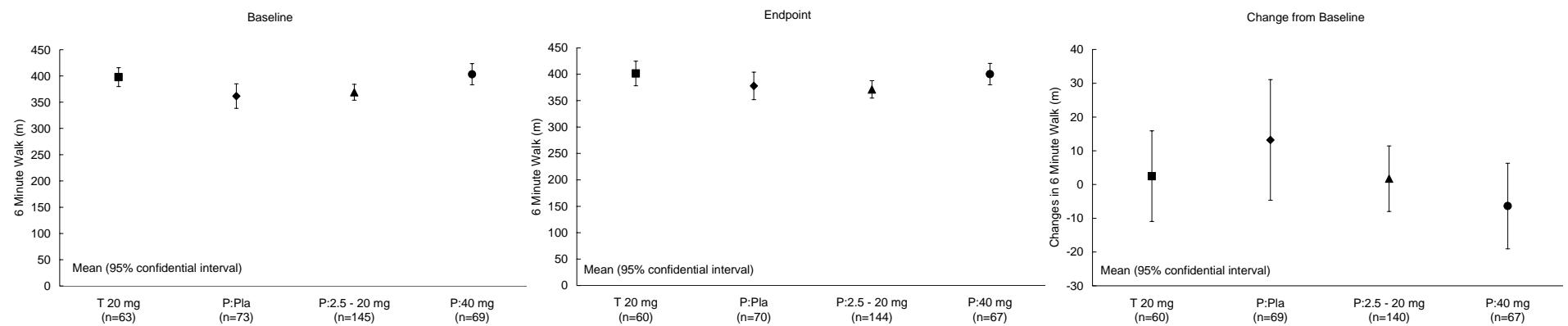


図 2.7.3-7. 投与群ごとの 6 分間歩行距離（ベースライン、最終観察時及び変化量）(LVGX 試験：最終報告)

2.7.3.2.1.2.3.2 LVGX 試験（最終報告）の WHO 機能分類

WHO 機能分類の悪化した被験者の割合は LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 40 mg を投与された被験者（8.96%、6/67 例）が LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 20 mg を投与された被験者（19.35%、12/62 例）より低かった（表 2.7.3.6-30）。この傾向はボセンタン併用しなかった被験者で顕著であり、LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 40 mg を投与された被験者では 6.25%（2/32 例）に WHO 機能分類の悪化が見られ、LVGY 試験及び LVGX 試験でタadalafil 20 mg を投与された被験者では 30.77%（8/26 例）であった（表 2.7.3.6-32）。WHO 機能分類の改善はタadalafil の用量がプロセボ→40 mg に增量された被験者及びタadalafil の用量が 2.5 mg→20 mg→40 mg に增量された被験者で多く認められ、その割合はそれぞれ 23.29%（17/73 例）及び 17.81%（26/146 例）であった（表 2.7.3.6-30）。この結果は、ボセンタン併用の有無にかかわらず認められた（表 2.7.3.6-31 及び表 2.7.3.6-32）。

2.7.3.2.1.2.3.3 LVGX 試験（最終報告）の Borg 呼吸困難指数

LVGX 試験における 52 週間投与後に、タadalafil 20 mg を投与された被験者及び 40 mg を投与された被験者のいずれも、Borg 呼吸困難指数に変化はなかった（表 2.7.3.6-33）。

2.7.3.2.1.2.3.4 LVGX 試験（最終報告）の臨床症状の悪化が認められるまでの期間

タadalafil 20 mg を投与された被験者及び 40 mg を投与された被験者について LVGY 試験開始から臨床症状の悪化が認められるまでの期間を検討した。臨床症状の悪化の分類（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）ごとの発現例数及び来院時ごとの発現例数を表 2.7.3.6-34 及び表 2.7.6.3-35 に、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 2.7.3-8 に示す。

タadalafil 40 mg を投与された被験者では 17 例（21.52%）で、20 mg を投与された被験者では 23 例（28.05%）で臨床症状の悪化が認められた。臨床症状の悪化のうち最も多かった項目は、両群ともに WHO 機能分類の悪化であった。

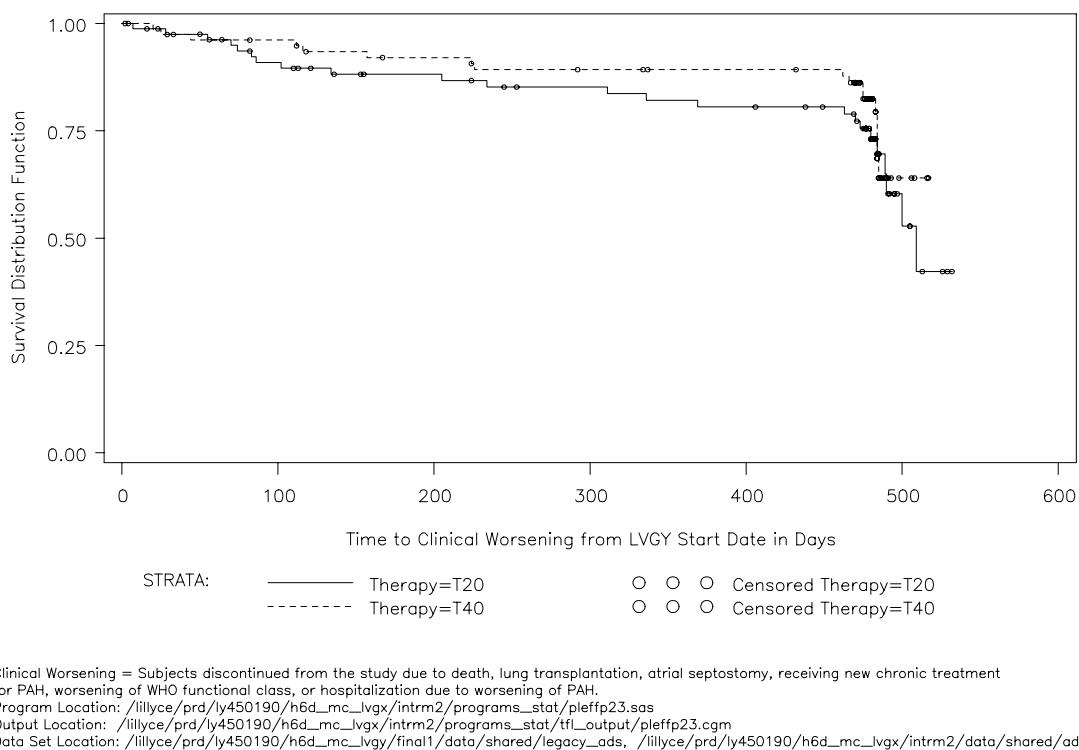


図 2.7.3-8. 臨床症状の悪化が認められるまでの期間に関する Kaplan-Meier 曲線
(LVGX 試験 : 最終報告)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は該当なし。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 PAH 治療におけるタadalafil 40 mg 投与の有効性

タadalafil 40 mg の投与を受けた PAH を有する被験者は、プラセボ群に比べ投与 16 週間後に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある 6 分間歩行距離の改善を示した (6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群とプラセボ群との差 : 32.8 m、95% 信頼区間 : 15.2~50.3 m、 $p=0.0004$ 、2.7.3.2.1.2.1 項)。タadalafil群において 6 分間歩行距離に用量依存的な増加が認められた (中央値 : 17.0~35.1 m、平均値 : 21.8~41.1 m)。

タadalafil 40 mg 群では、ほとんどの部分集団において、プラセボ群との間で投与終了時 (投与 16 週後) の 6 分間歩行距離の変化量に一貫して有意差が認められた [ボセンタンの使用 (非併用被験者) : $p=0.0027$ (表 2.7.3.6-10)、PAH の病因 (特発性 PAH の被験者 : $p=0.0252$ 、及び膠原病に伴って起こる PAH の被験者 $p=0.04$)、ベースラインの 6 分間歩行距離 (325 m を超えた被験者 : $p=0.0182$ 及び 325 m 以下の被験者 : $p=0.0216$)、男女別 (女性被験者 : $p=0.0003$)、年齢 (中央値未満の被験者 : $p=0.0446$ 、及び中央値以上の被験者 : $p=0.0186$) 並びにベースラインの WHO 機能分類 (クラス I 又は II の被験者 : $p=0.0384$ 、及びクラス III 又は IV の被験者 : $p=0.0195$)、2.7.3.2.1.2.1.4 項、LVGY 治験総

括報告書の 11.4.6 章 (5.3.5.1.1 項)]。男性及びボセンタン併用被験者の部分集団では、プラセボ群に比べて有意差は認められなかった。

ボセンタン非併用被験者では、6 分間歩行距離の変化量におけるタadalafil 40 mg 群とプラセボ群との差が 44.3 m (95%信頼区間 : 19.7~69.0 m) であり、統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.0006$)。ボセンタン併用被験者のタadalafil 40 mg 群では、6 分間歩行距離の変化量のプラセボ群との差が 22.7 m (95%信頼区間 : -2.4~47.8 m) であった。共分散分析の結果、6 分間歩行距離の変化量に関し、タadalafil の投与量とボセンタンの使用の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。PK/PD 解析の結果より、ボセンタンの併用がタadalafil の薬物動態に及ぼす影響、合併症及び被験者特性のいずれとも関係なく、タadalafil 1 日 1 回 20 mg 以上の投与を受けた被験者で最も治療効果が高いことが示された。

下降手順を用いた検定の最初の副次的評価項目である WHO 機能分類では、事前に規定した統計学的有意水準を満たさなかつたが、臨床症状が悪化するまでの期間に関してタadalafil 40 mg 群とプラセボ群との間の検定の p 値は 0.041 であった (表 2.7.3-9)。これは、タadalafil 40 mg 群での改善を示唆している。タadalafil 40 mg 群では臨床症状が悪化した被験者の割合が 5.1% と最も低く、プラセボ群の 15.9% よりも低かった。投与 16 週後に臨床症状が悪化しなかつた被験者はプラセボ群 84% (Kaplan-Meier 推定値、95%信頼区間 : 74%~90%) に対し、タadalafil 40 mg 群は 94% (95%信頼区間 : 85%~98%) であった。

肺血行動態を評価した部分集団において、タadalafil 40 mg 群では、平均肺動脈圧 (mPAP)、肺血管抵抗 (PVR)、心係数 (CI) 及び心拍出量 (CO) がベースラインから統計学的に有意に改善した (t 検定、mPAP : $p=0.0140$ 、PVR : $p=0.0385$ 、CI : $p=0.0126$ 及び CO : $p=0.0282$)。タadalafil 40 mg 群では SF-36v2 健康調査票の 8 項目の健康概念のうち 6 項目、並びに EuroQOL における現在の健康状態の VAS 及び 2 つの効用値 [Index Score (US) 及び Index Score (UK)] でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した (共分散分析、SF-36v2 健康調査票 : $p<0.05$ 、VAS : $p=0.0215$ 、効用値 : $p<0.001$)。

タadalafil の安全性を「臨床的安全性の概要 (2.7.4 項)」にまとめる。安全性解析により、タadalafil の安全性及び忍容性に関して、既知の情報と相違ないことが確認された。発現率が高かつた有害事象は、頭痛、下痢、恶心、背部痛、浮動性めまい、消化不良、末梢性浮腫及び肺高血圧症であり、勃起不全 (ED) 患者集団におけるタadalafil の臨床試験で報告済みの有害事象と類似、又は臨床試験で検討された対象疾患と関連している。LVGY 試験で認められた有害事象は、全投与群を通じて軽度又は中等度が多く、タadalafil は安全かつ忍容性が良好であることが示された。

2.7.3.4.2 特定の患者集団における用法・用量に関する検討

2.7.3.4.2.1 高齢者 (65 歳以上の被験者及び 75 歳以上の被験者)

高齢者を対象とした臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要 (2.7.2 項)」に記載した。ED 適応症申請のために実施した特殊集団における薬物動態を検討するための臨床薬理試験 (LVBW 試験 : ED 申請時既提出資料) において、高齢者 (65 歳以上) 及び若年者

(45歳以下)にタadalafil 10 mgを投与した。高齢者ではクリアランスが低かったが、両群の間で有害事象発現率に差はなく、特異的な有害事象も認められなかった。

有害事象発現率を詳細に評価するために、LVGY試験及びLVGX試験において年齢別の部分集団解析を実施した(2.7.4項)。65歳以上の被験者は65歳未満の被験者及び全被験者の集団と比べてTEAE(Treatment-Emergent Adverse Event:以下、TEAEとする)発現状況に大きな差はなかった。LVGY試験では75歳以上の被験者数が少なく、十分な安全性評価を実施できなかった。

得られたデータより、高齢者においてタadalafilの忍容性は良好で、65歳を超える年齢の患者で用量調整の必要はない。

2.7.3.4.2.2 腎障害患者

腎障害患者を対象とした臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要(2.7.2項)」に記載した。

腎障害患者にタadalafil 5 mg~20 mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人[クレアチニンクリアランス(CL_{CR}):>80 mL/min]と比較した(LVAJ試験、LVDT試験)。腎障害の重症度の定義は、軽度(CL_{CR}:51~80 mL/min)、中等度(CL_{CR}:31~50 mL/min)、重度(CL_{CR}:<30 mL/minで血液透析を要する)とした。

軽度又は中等度の腎障害患者におけるタadalafilのAUC_{0-∞}は健康成人の値と比べて約2倍、C_{max}は約1.2倍であった。軽度又は中等度の腎障害患者ではタadalafilの代謝物である総メチルカテコール体のAUC_{0-∞}が顕著に増加した。また、血液透析患者にタadalafilを単回経口投与したとき、タadalafil及び総メチルカテコール体は血液透析でほとんど除去されなかった。

LVGY試験における6分間歩行距離の変化量の中央値は、タadalafil 20 mg群では腎機能障害の程度が重くなるほど6分間歩行距離の変化量が増加する傾向がみられた。また、軽度及び中等度の腎機能障害患者のタadalafil 20 mg群の6分間歩行距離の変化量は、タadalafil 40 mg群での変化量と同程度であった(表2.7.3-18及び表2.7.3.6-27)。

表2.7.3-18. 腎機能障害の程度別の6分間歩行距離の変化量(LVGY試験)

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

中央値(平均値)

LVGY 試験における有害事象発現率を腎障害の重症度別に解析した。重度の腎障害患者は LVGY 試験から除外された。腎機器のない被験者、軽度の腎障害を有する被験者、中等度の腎障害を有する被験者の TEAE 発現状況は同様であった（2.7.4 項）。

軽度及び中等度の腎障害患者にタadalafil の 20 mg を投与したときの曝露量と健康成人に 40 mg を投与したときの曝露量が同程度であると推定されること及び腎障害患者へのタadalafil の 20 mg を超える用量での臨床経験が少ないとから、軽度及び中等度の腎障害を有する PAH 患者へのタadalafil の用量・用法は 20 mg の 1 日 1 回投与とするべきである。重度の腎障害患者については、タadalafil 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タadalafil を除去できないことを考慮して、タadalafil を投与しないことが望ましい。

2.7.3.4.2.3 肝障害患者

肝障害患者を対象とした臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要（2.7.2 項）」に記載した。

肝障害の重症度は、Child-Pugh 分類に準じて分類し、軽度（Class A）、中等度（Class B）、重度（Class C）とした。肝障害患者にタadalafil を 10 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態を健康成人と比較した（LVAK 試験）。重度の肝障害患者は 1 例のみであった。

肝障害の重症度と $AUC_{0-\infty}$ 又は C_{max} の変化に一貫した傾向は認められなかった。軽度又は中等度の肝障害患者において、タadalafil の分布容積の増加が認められたが、クリアランス又は曝露量に大きな影響は認められなかった。

軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 Class A 及び B）に対して 10 mg を超える用量でのタadalafil の臨床経験は少なく、これらの患者にタadalafil 20 mg 又は 40 mg を投与したときの薬物動態及び安全性プロファイルを類推することが困難であるため、軽度又は中等度の肝障害を有する PAH 患者についてはリスク・ベネフィットの評価を行い、タadalafil を投与する場合はその用量・用法を 20 mg の 1 日 1 回投与とするべきである。なお、重度の肝障害（Child-Pugh 分類の Class C）を有する PAH 患者については、タadalafil 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。

2.7.3.4.2.4 薬物相互作用

2.7.3.4.2.4.1 CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 誘導剤とタadalafil を併用した臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要（2.7.2 項）」に記載した。

タadalafil は主に CYP3A4 によって代謝される。CYP3A4 の誘導作用が強いリファンピシンとタadalafil の併用において、血漿中タadalafil 濃度の顕著な低下が認められた（LVAZ 試験）。一方、強くはないものの CYP3A4 の誘導作用を有するボセンタシンとタadalafil を併用したとき、タadalafil の AUC_{τ} 及び C_{max} はタadalafil 単独投与時の値と比べてそれぞれ 41.5% 及び 26.6% 減少した（LVGZ 試験）。このように

CYP3A4 の誘導能が強い薬剤を投与した場合、タadalafilの曝露量は顕著に減少し、タadalafilを 40 mg の用量で投与しても、5 mg 以下の用量で投与したときの曝露量しか得られないものと推定された。タadalafilの曝露量の減少が効果減弱に及ぼす影響の程度は不明であるが、CYP3A4 の誘導作用が強い薬剤との併用によってタadalafilの曝露量が顕著に低下すると効果が減弱する可能性が考えられた。

これらのこと考慮して、CYP3A4 の誘導能が強いリファンピシンのような薬剤を投与中の PAH 患者には、タadalafilを投与すべきでないと考えられた。CYP3A4 の誘導能が中程度又は弱い薬剤とタadalafilとの併用では、タadalafilの曝露量の減少が CYP3A4 誘導作用が強い薬剤と比べて少ないと推察されるため、タadalafilの用量を調整する必要はないが、併用にあたっては注意が必要と考えられた。

2.7.3.4.2.4.2 CYP3A4 阻害剤

CYP3A4 阻害剤とタadalafilを併用した臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要 (2.7.2 項)」に記載した。

タadalafilは主に CYP3A4 によって代謝される。ケトコナゾールを投与中にタadalafilを併用投与すると、タadalafilの曝露量はタadalafil単独投与時の値と比べて顕著に増加した (LVEV 試験)。CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害するリトナビルを投与中にタadalafilを投与したときも、タadalafilの曝露量が増加した (LVEV 試験及び LVFV 試験)。

有害事象発現率を詳細に検討するため、LVGY 試験及び LVGX 試験での CYP3A4 阻害剤併用被験者において部分集団解析を実施した (2.7.4 項)。LVGY 試験ではほとんどの被験者に、LVGX 試験ではすべての被験者に TEAE が少なくとも 1 件認められた。

CYP3A4 を阻害する薬剤との併用によってタadalafilの曝露量が顕著に増加するため、ケトコナゾールやリトナビルなどの CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与している PAH 患者には、タadalafilを投与すべきでないと考えられた。なお、CYP3A4 に対する阻害能が中等度又は弱い薬剤との併用では、CYP3A4 を強く阻害する薬剤と比べてタadalafilの曝露量に対する影響が小さいと推察される。したがって、タadalafilの投与量を調整する必要はないが、タadalafilの曝露量が増加するおそれがあるため、併用にあたっては注意が必要であると考えられた。

2.7.3.4.2.4.3 ワルファリン

ワルファリンとタadalafilを併用した臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要 (2.7.2 項)」に記載した。タadalafilは S-ワルファリン又は R-ワルファリンの曝露量 (AUC) に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさず、ワルファリンによるプロトロンビン時間の変化にも影響を及ぼさなかった。LVGY 試験においてワルファリン併用患者におけるタadalafil投与の安全性を検討した。ワルファリン併用患者に安全上の問題はなかった。

ワルファリン併用患者に対して用量調整の必要はないと考えられた。

2.7.3.4.2.4.4 ジゴキシン

ジゴキシンとタadalafilを併用した臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要（2.7.2項）」に記載した。ジゴキシン（0.25 mg）とタadalafil（40 mg）を併用で10日間反復経口投与した。ジゴキシン単独投与時とタadalafil併用投与時でジゴキシンの定常状態における薬物動態に統計学的に有意な差は認められなかった。LVGY 試験においてジゴキシン併用患者におけるタadalafil投与の安全性を検討した。ジゴキシン併用患者に安全上の問題はなかった。

ジゴキシン併用患者に対して用量調整の必要はないと考えられた。

2.7.3.4.2.4.5 Alpha 遮断剤

これまでに α 遮断剤に関する6件の臨床薬理試験を実施しており、米国及び欧州の申請ではこれらすべての試験成績を提出している¹。本申請は三極共通のCTDであるため、日本の規制当局による審査用にこれらの2試験について2.7.2項に詳述する。

α 遮断剤（タムスロシン及びドキサゾシン）とタadalafilを1日1回反復投与する臨床薬理試験を2試験実施した。LVGN試験では、タムスロシン0.4 mgとタadalafil5 mgの相互作用を検討した。LVGT試験では、ドキサゾシン1～4 mgとタadalafil5 mgの相互作用を検討した。ED患者に対するタadalafil必要時投与時におけるタムスロシンとドキサゾシンの併用を検討した試験と同様に、これらの試験でもタadalafilとタムスロシンの間には臨床上重要な相互作用はないが、タadalafilはドキサゾシンの降圧効果を亢進することが示された。

2.7.3.4.2.4.6 性別

男性及び女性にタadalafilを投与した臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要（2.7.2項）」に記載した。性別は、タadalafilの薬物動態に対し統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。男性及び女性にタadalafilを投与したときの、個別の血漿中タadalafil濃度推移に男性と女性で大差は認められなかった（LVHC試験、LVGZ試験及びLVHM試験）。LVGY試験及びLVGX試験（中間解析結果）の安全性の結果をみると、TEAE発現状況は男女とも同様であった（2.7.4.5.1.2.1項）。

以上より、臨床上重要な曝露量の男女差は認められず、タadalafil推奨用量は性別により変更する必要はない。

2.7.3.4.2.4.7 経口避妊薬-女性

女性を対象に経口避妊薬とタadalafil又はプラセボを併用した臨床薬理試験の結果を「臨床薬理の概要（2.7.2項）」に記載した。

¹ 日本におけるED適応症の申請において、イーライリリー・アンド・カンパニーで実施した2つの試験成績〔H6D-EW-LVGT (LVGT) 試験及び H6D-EW-LVGN (LVGN) 試験〕並びに参考文献 [] は提出していない。これらの試験成績は、米国及び欧州において、タadalafil1日1回投与のED適応症申請時に提出した。

経口避妊薬を反復投与後のエチニルエストラジオールの曝露量は、プラセボ群と比べてタadalafil 40 mg 群で AUC は 26%、C_{max} は 70% 増加した。レボノルゲストレルの薬物動態にタadalafil 群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった。

LVGY 試験及び LVGX 試験の安全性の結果では、タadalafil と経口避妊薬の併用に臨床上重要な安全上の問題は認められなかつたが、経口避妊薬を使用していた被験者数は少數であった（2.7.4 項）。

経口避妊薬を使用している女性の PAH 患者に対して用量調整の必要はない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

継続試験である LVGX 試験の中間報告及び最終報告の結果から、タadalafil による治療が運動耐用能の改善を維持することが示唆された（2.7.3.2.1.2.2 及び 2.7.3.2.1.2.3 項に詳述）。LVGX 試験の中間報告及び最終報告の結果より、LVGY 試験（検証試験）でタadalafil 20 mg 又は 40 mg の投与を受け、その後 LVGX 試験（継続試験）を 52 週間完了した被験者で 6 分間歩行距離の改善が維持された。中間報告時のデータにおいて、LVGY 試験と LVGX 試験でタadalafil 40 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 388.9 m、投与 52 週後で 393.5 m と減少しなかつた。LVGY 試験と LVGX 試験でタadalafil 20 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 385.2 m、投与 52 週後で 409.4 m と減少しなかつた。また、最終報告時のデータにおいても、LVGY 試験と LVGX 試験でタadalafil 40 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 421.0 m、投与 52 週後で 435.0 m と減少しなかつた。LVGY 試験と LVGX 試験でタadalafil 20 mg を投与された被験者の 6 分間歩行距離の中央値は、ベースラインで 402.4 m、投与 52 週後で 420.0 m と減少しなかつた。

有効性の副次的評価項目についても、これらの結果と同様の傾向が認められた。大部分の被験者において LVGX 試験中 WHO 機能分類が変化しなかつた。

Borg 呼吸困難指数（6 分間歩行試験中に被験者が経験した最も大きな息切れのレベル）の中央値は、タadalafil 20 mg 群及び 40 mg 群ともに LVGX 試験期間中に変化しなかつた。LVGY 試験から LVGX 試験まで用量の変更なくタadalafil 20 mg 又は 40 mg の投与を受けた被験者は、投与 52 週後に Borg 呼吸困難指数が変化しなかつた。

LVGX 試験の有効性の中間報告及び最終報告の結果については 5.3.5.2.1 項及び 5.3.5.2.2 項の LVGX 治験総括報告書に詳述する。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 症例の内訳 (LVGY 試験)

	Placebo (N=82)	2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)	Total (N=405)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Entered						457
Randomized	82 (100.0)	82 (100.0)	81 (101.3)	82 (100.0)	79 (100.0)	406 (100.2)
Received Study Medication	82 (100.0)	82 (100.0)	80 (100.0)	82 (100.0)	79 (100.0)	405 (100.0)
Complete 16-wk treatment	69 (84.15)	64 (78.05)	71 (88.75)	66 (80.49)	71 (89.87)	341 (84.20)
Early Discontinuation	13 (15.85)	18 (21.95)	9 (11.25)	16 (19.51)	8 (10.13)	64 (15.80)
Reason Discontinued						
Adverse Event	12 (14.63)	13 (15.85)	6 (7.50)	9 (10.98)	7 (8.86)	47 (11.60)
- Hospitalization Due to Worsening of PAH	1 (1.22)	1 (1.22)	1 (1.25)	0 (0.00)	1 (1.27)	4 (0.99)
- Other AE	4 (4.88)	5 (6.10)	3 (3.75)	5 (6.10)	3 (3.80)	20 (4.94)
- Worsening of WHO Functional Class	7 (8.54)	7 (8.54)	2 (2.50)	4 (4.88)	3 (3.80)	23 (5.68)
Death	1 (1.22)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.49)
Investigator Decision	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.66)	0 (0.00)	3 (0.74)
Lost to Follow-up	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.25)
Protocol Entry Criteria not Met	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.44)	0 (0.00)	2 (0.49)
Receiving New Chronic Treatment for PAH	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.44)	1 (1.27)	3 (0.74)
Withdrawal of Consent	0 (0.00)	5 (6.10)	1 (1.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (1.48)

(続く)

表 2.7.3.6-1. 症例の内訳 (LVGY 試験) (続き)

	Tadalafil					Total (N=405)
	Placebo (N=82)	2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject who did not enter the extension trial						
Week 16 telephone call	4 (4.88)	6 (7.32)	6 (7.50)	10 (12.20)	7 (8.86)	33 (8.15)
Week 18 telephone call	4 (4.88)	8 (9.76)	6 (7.50)	11 (13.41)	7 (8.86)	36 (8.89)

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; = number of subjects at the specified category.
SD = standard deviation.

Program Location: RMP.H6DSLGY.SASPGM(RTFN01GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(RTFN01GY)
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-2. ベースラインにおけるボセンタンによる前治療歴 (LVGY 試験)
単位：年、N=216

Treatment	Duration	n (%)	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
Placebo (N=45)	0-<3 Months	2 (4.44)	1.89	1.66	0.17	1.45	8.69
	3-<6 Months	6 (13.33)					
	6-<12 Months	13 (28.89)					
	1-<2 Years	3 (6.67)					
	2-<3 Years	11 (24.44)					
	3-<5 Years	9 (20.00)					
	>=5 Years	1 (2.22)					
Tadalafil 2.5mg (N=43)	0-<3 Months	0 (0.00)	1.98	1.41	0.25	1.71	4.47
	3-<6 Months	7 (16.28)					
	6-<12 Months	9 (20.93)					
	1-<2 Years	9 (20.93)					
	2-<3 Years	5 (11.63)					
	3-<5 Years	13 (30.23)					
Tadalafil 10mg (N=41)	0-<3 Months	0 (0.00)	1.64	1.20	0.34	1.08	5.36
	3-<6 Months	4 (9.76)					
	6-<12 Months	14 (34.15)					
	1-<2 Years	11 (26.83)					
	2-<3 Years	5 (12.20)					
	3-<5 Years	6 (14.63)					
	>=5 Years	1 (2.44)					
Tadalafil 20mg (N=45)	0-<3 Months	0 (0.00)	1.94	1.36	0.26	1.52	6.11
	3-<6 Months	5 (11.11)					
	6-<12 Months	11 (24.44)					

(続く)

表 2.7.3.6-2. ベースラインにおけるボセンタンによる前治療歴 (LVGY 試験) (続き)

Treatment	Duration	n (%)	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
Tadalafil 20mg (N=45)	1-<2 Years	9 (20.00)					
	2-<3 Years	11 (24.44)					
	3-<5 Years	7 (15.56)					
	>=5 Years	2 (4.44)					
Tadalafil 40mg (N=42)	0-<3 Months	0 (0.00)	2.01	1.35	0.29	1.68	5.59
	3-<6 Months	3 (7.14)					
	6-<12 Months	8 (19.05)					
	1-<2 Years	13 (30.95)					
	2-<3 Years	9 (21.43)					
	3-<5 Years	7 (16.67)					
	>=5 Years	2 (4.76)					

N = number of randomized subjects who received study medication and used bosentan; n = number of subjects in category;
 std = standard deviation.

Some subjects reported incomplete start date of bosentan use. If month and day were missing, assumed bosentan started from Jan 1 of
 85 the year reported. If day was missing, assumed bosentan started from 1st of the month and year reported.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFCT01GY)
 Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFCT01GY)
 Data Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-3. Shapiro-Test を用いた 6 分間歩行距離のベースラインから投与 16 週後の変化量に関する検定 - LOCF (LVGY 試験)

Obs	VarName	Test	Test Lab	Stat	pType	p	pValue
1	residual	Shapiro-Wilk	W	0.988244	Pr < W		0.2080
1	residual	Shapiro-Wilk	W	0.988872	Pr < W		0.2495
1	residual	Shapiro-Wilk	W	0.992969	Pr < W		0.6341
1	residual	Shapiro-Wilk	W	0.988935	Pr < W		0.2618

Analysis of covariance (ANCOVA) with Type II sum of squares for the placebo versus each tadalafil group analyzed separately
The model included terms for the centered baseline of 6-MWD, PAH etiology, and bosentan use.

The centered baseline 6-MWD was considered as a continuous variable, PAH etiology and bosentan use were discrete variables.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Program\EFF105GY.SAS

Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-4. 来院ごとの 6 分間歩行距離 (LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Baseline	n	82	81	80	79
	Mean (SD)	343.41 (84.19)	346.87 (71.31)	338.21 (74.87)	337.54 (73.95)
	Median	363.00	360.00	357.00	352.60
	Min, Max	152.40, 463.00	158.60, 450.00	157.00, 444.00	150.00, 450.00
	95% C.I. *a	324.91, 361.91	331.10, 362.64	321.55, 354.87	321.29, 353.78
Week 4	n	79	77	78	72
	Mean (SD)	357.96 (95.99)	359.77 (86.06)	363.56 (79.28)	362.96 (87.87)
	Median	380.00	380.00	379.00	367.40
	Min, Max	134.00, 600.00	39.70, 481.50	138.80, 520.00	150.00, 650.00
	95% C.I. *a	336.46, 379.47	340.24, 379.31	345.68, 381.43	343.15, 382.77
Change from baseline to week 4	n	79	77	78	72
	Mean (SD)	10.47 (51.44)	12.91 (42.07)	23.54 (42.62)	22.87 (47.75)
	Median	6.00	10.00	20.00	15.10
	Min, Max	-115.00, 200.00	-118.90, 109.70	-87.30, 150.60	-124.00, 220.00
	95% C.I. *a	-1.05, 21.99	3.37, 22.46	13.93, 33.15	12.10, 33.63
Week 8	n	72	76	75	74
	Mean (SD)	372.09 (86.34)	360.32 (83.36)	372.12 (78.42)	375.26 (84.05)
	Median	390.00	365.90	388.00	386.25
	Min, Max	134.10, 550.00	120.00, 522.20	160.90, 502.80	189.80, 675.00
	95% C.I. *a	351.80, 392.38	341.27, 379.37	354.08, 390.17	356.05, 394.46

(続く)

表 2.7.3.6-4. 来院ごとの 6 分間歩行距離 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Change from baseline to week 8	n	72	76	75	76
	Mean (SD)	18.97 (44.16)	13.57 (46.58)	32.07 (51.56)	30.51 (53.09)
	Median	13.70	14.50	27.00	26.30
	Min, Max	-93.60, 150.00	-140.00, 133.90	-154.30, 184.50	-83.00, 245.00
	95% C.I. *a	8.59, 29.35	2.93, 24.21	20.21, 43.93	18.38, 42.64
Week 12	n	73	70	73	71
	Mean (SD)	370.69 (90.17)	366.43 (82.91)	373.42 (82.11)	384.99 (83.87)
	Median	385.00	370.45	388.00	393.80
	Min, Max	121.90, 515.10	138.00, 550.00	165.00, 508.00	182.60, 675.00
	95% C.I. *a	349.65, 391.73	346.66, 386.20	354.26, 392.57	365.14, 404.84
Change from baseline to week 12	n	73	70	73	71
	Mean (SD)	16.49 (51.35)	17.14 (46.91)	35.57 (52.74)	37.48 (50.31)
	Median	13.00	23.20	37.00	30.00
	Min, Max	-154.00, 128.00	-73.10, 110.00	-139.00, 173.50	-65.00, 245.00
	95% C.I. *a	4.51, 28.47	5.96, 28.33	23.27, 47.88	25.57, 49.39
Week 16	n	68	62	69	69
	Mean (SD)	372.28 (94.92)	380.38 (92.32)	372.67 (86.90)	392.53 (75.29)
	Median	390.95	377.50	380.00	395.00
	Min, Max	97.50, 530.30	180.00, 700.00	158.60, 520.00	163.70, 600.00
	95% C.I. *a	349.30, 395.25	356.93, 403.82	351.80, 393.55	374.45, 410.62

(続く)

表 2.7.3.6-4. 来院ごとの 6 分間歩行距離 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Change from baseline to week 16	n	68	62	69	72
	Mean (SD)	18.58 (54.20)	32.21 (58.89)	33.40 (61.04)	42.06 (47.48)
	Median	17.00	21.65	32.90	38.00
	Min, Max	-131.10, 134.50	-105.00, 270.00	-147.00, 247.70	-45.70, 201.40
	95% C.I. *a	5.46, 31.69	17.26, 47.17	18.74, 48.06	30.65, 53.46
					31.44, 54.86

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with baseline and postbaseline measurement; C.I. = confidence interval;

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN12GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN12GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-5. 部分集団ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に対する各タadalafil群とプラセボ群との間の検定 (LVGY 試験)

P-values compared to Placebo	Tadalafil			
	2.5mg	10mg	20mg	40mg
By visit, LOCF				
Week 4	0.9985	0.0608	0.2451	0.0529
Week 8	0.9296	0.0114	0.0616	0.0152
Week 12	0.5965	0.0032	0.0244	0.0084
Week 16	0.4023	0.0466	0.0278	0.0004
By etiology				
Idio/anorex	0.8867	0.043	0.2076	0.0155
Other	0.0854	0.5779	0.0427	0.017
By etiology (4 classes)				
Idiopathic	0.9448	0.0323	0.2673	0.0252
Connective-tissue disease	0.7433	0.536	0.1443	0.04
Repaired Congenital systemic-to-pulmonary shunt	0.6642	1	1	1
Others	0.1137	0.2676	0.5853	0.0948
By baseline 6MWD				
<325 meters	0.3752	0.0779	0.3894	0.0182
>=325 meters	0.6938	0.2191	0.0341	0.0216
By gender				
Female	0.5819	0.1702	0.0649	0.0003
Male	0.9856	0.5166	0.353	0.6342
By age group				
<median age(54yr-old)	0.7055	0.325	0.3662	0.0446
>=median age(54yr-old)	0.4203	0.096	0.029	0.0186
By baseline WHO Class				
I or II	0.477	0.2753	0.52	0.0384

(続く)

P-values are from permutation tests stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\Program\EFFN98GY.SAS
 Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\Output\EFFN98GY
 Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

表 2.7.3.6-5. 部分集団ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に対する各タadalafil群とプラセボ群との間の検定 (LVGY 試験)
(続き)

P-values compared to Placebo	2.5mg	10mg	Tadalafil 20mg	40mg
III or IV	0.7448	0.1938	0.0264	0.0195
By PAH duration				
0-<2 years	0.4367	0.153	0.1185	0.0018
2-<4 years	0.7517	0.7349	0.0871	0.8477
>=4years	0.3702	0.3972	0.9612	0.3888

P-values are from permutation tests stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance
(<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

```
Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Program\EFFN98GY.SAS
Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Output\EFFN98GY
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY
```

表 2.7.3.6-6. 投与群ごとの臨床症状が悪化するまでの期間 (LVGY 試験)

		Tadalafil				
		Placebo (N=82) n (%)	2.5mg (N=82) n (%)	10mg (N=80) n (%)	20mg (N=82) n (%)	40mg (N=79) n (%)
Clinical Worsening						
Day 28 (4 Weeks)	Total number of subjects at risk	78 (95.12)	80 (97.56)	76 (95.00)	77 (93.90)	75 (94.94)
	Number of subjects censored	0 (0.00)	2 (2.44)	2 (2.50)	3 (3.66)	2 (2.53)
	Total number of Clinical Worsening	4 (4.88)	0 (0.00)	2 (2.50)	2 (2.44)	2 (2.53)
	Probability staying event free*	0.95	1.00	0.97	0.97	0.97
	95% C.I.*	0.88, 0.98	1.00, 1.00	0.90, 0.99	0.90, 0.99	0.90, 0.99
Day 56 (8 Weeks)	Total number of subjects at risk	73 (89.02)	75 (91.46)	75 (93.75)	74 (90.24)	73 (92.41)
	Number of subjects censored	1 (1.22)	5 (6.10)	2 (2.50)	5 (6.10)	3 (3.80)
	Total number of Clinical Worsening	8 (9.76)	2 (2.44)	3 (3.75)	3 (3.66)	3 (3.80)
	Probability staying event free*	0.90	0.97	0.96	0.96	0.96
	95% C.I.*	0.81, 0.95	0.90, 0.99	0.89, 0.99	0.89, 0.99	0.88, 0.99
Day 84 (12 Weeks)	Total number of subjects at risk	68 (82.93)	69 (84.15)	72 (90.00)	69 (84.15)	72 (91.14)
	Number of subjects censored	2 (2.44)	6 (7.32)	3 (3.75)	7 (8.54)	4 (5.06)
	Total number of Clinical Worsening	12 (14.63)	7 (8.54)	5 (6.25)	6 (7.32)	3 (3.80)
	Probability staying event free*	0.85	0.91	0.94	0.92	0.96
	95% C.I.*	0.76, 0.91	0.82, 0.96	0.85, 0.97	0.84, 0.96	0.88, 0.99
Day 112 (16 Weeks)	Total number of subjects at risk	30 (36.59)	29 (35.37)	32 (40.00)	37 (45.12)	48 (60.76)
	Number of subjects censored	39 (47.56)	43 (52.44)	41 (51.25)	37 (45.12)	27 (34.18)
	Total number of Clinical Worsening	13 (15.85)	10 (12.20)	7 (8.75)	8 (9.76)	4 (5.06)
	Probability staying event free*	0.84	0.87	0.91	0.90	0.94
	95% C.I.*	0.74, 0.90	0.77, 0.93	0.82, 0.95	0.80, 0.95	0.85, 0.98

N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;

C.I. = Confidence Interval.

* Estimate was from Kaplan-Meier method.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN44GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN44GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-7. 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 共分散分析の結果 (LVGY 試験)

	Randomized	Placebo	Tad 2.5 mg	Tad 10 mg	Tad 20 mg	Tad 40 mg
ITT subjects	No. of subjects	405	79	79	78	80
	p-value		0.1624	0.0401	0.0016	0.0003
	Trt Difference		13.53	19.85	27.45	32.75
	95% C.I.		-5.51, 32.56	0.91, 38.80	10.55, 44.34	15.23, 50.26
Over time:						
Week 4	No. of subjects	405	79	77	78	72
	p-value		0.7140	0.0763	0.1277	0.1760
	Trt Difference		2.79	13.08	12.19	10.33
	95% C.I.		-12.2, 17.78	-1.40, 27.56	-3.53, 27.90	-4.68, 25.34
Week 8	No. of subjects	405	79	79	78	80
	p-value		0.9111	0.0213	0.0383	0.0293
	Trt Difference		0.85	18.22	16.79	16.71
	95% C.I.		-14.2, 15.92	2.75, 33.69	0.92, 32.67	1.71, 31.71
Week 12	No. of subjects	405	79	79	78	80
	p-value		0.6062	0.0057	0.0028	0.0024
	Trt Difference		4.35	23.87	25.66	26.92
	95% C.I.		-12.3, 20.97	7.04, 40.70	8.98, 42.33	9.68, 44.17
Week 14	No. of subjects	405	79	79	78	80
	p-value		0.1624	0.0401	0.0016	0.0003
	Trt Difference		13.53	19.85	27.45	32.75
	95% C.I.		-5.51, 32.56	0.91, 38.80	10.55, 44.34	15.23, 50.26
Bosentan use:						
Did Not Used Bosentan	No. of subjects	189	35	38	39	37
	p-value		0.0794	0.0627	0.0140	0.0006
	Trt Difference		24.50	29.67	32.45	44.34
	95% C.I.		-2.95, 51.95	-1.61, 60.95	6.78, 58.12	19.67, 69.00
Used Bosentan	No. of subjects	216	44	41	39	43
						39

(続く)

表 2.7.3.6-7. 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 共分散分析の結果 (LVGY 試験) (続き)

		Random ized	Placebo	Tad 2.5 mg	Tad 10 mg	Tad 20 mg	Tad 40 mg
Used Bosentan	p-value			0.7388	0.4466	0.0550	0.0758
	Trt Difference			4.57	8.90	22.58	22.71
	95% C.I.			-22.6, 31.77	-14.3, 32.05	-0.50, 45.66	-2.41, 47.84
PAH etiology:							
Idiopathic	No. of subjects	247	51	44	51	50	46
	p-value			0.6627	0.0468	0.1250	0.0421
	Trt Difference			5.61	25.07	16.87	23.69
	95% C.I.			-19.8, 31.04	0.36, 49.77	-4.77, 38.51	0.87, 46.51
Connective-tissue disease	No. of subjects	96	16	15	22	19	17
	p-value			0.4206	0.2049	0.0054	0.0058
	Trt Difference			18.03	21.80	49.51	49.25
	95% C.I.			-27.2, 63.25	-12.5, 56.08	15.75, 83.27	15.41, 83.09
Repaired Congenital systemic-to-pulmonary shunt	No. of subjects	31	3	14	1	7	5
	p-value			0.5124	.	0.3126	0.3266
	Trt Difference			16.34	-17.00	49.36	51.31
	95% C.I.			-36.4, 69.07	., .	-63.7, 162.4	-88.3, 190.9
Others	No. of subjects	32	9	6	4	4	8
	p-value			0.4767	0.9223	0.9899	0.1906
	Trt Difference			24.29	4.05	0.54	44.00
	95% C.I.			-48.3, 96.85	-87.4, 95.54	-92.9, 93.94	-24.8, 112.8
Baseline Walk Distance:							
<325 meters	No. of subjects	145	28	28	27	29	25
	p-value			0.6818	0.0873	0.1373	0.0038
	Trt Difference			7.26	31.92	24.93	49.12
	95% C.I.			-28.1, 42.59	-4.84, 68.68	-8.21, 58.08	16.65, 81.58
>=325 meters	No. of subjects	260	51	51	51	51	51

(続く)

表 2.7.3.6-7. 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 共分散分析の結果 (LVGY 試験) (続き)

		Random ized	Placebo	Tad 2.5 mg	Tad 10 mg	Tad 20 mg	Tad 40 mg
>=325 meters	p-value			0.1168	0.1537	0.0027	0.0148
	Trt Difference			18.50	16.35	30.70	25.50
	95% C.I.			-4.70, 41.71	-6.22, 38.92	10.90, 50.50	5.11, 45.90
Gender:							
Female	No. of subjects	365	62	61	65	60	57
	p-value			0.6111	0.1510	0.0088	0.0009
	Trt Difference			5.58	14.84	25.35	33.81
	95% C.I.			-16.1, 27.27	-5.49, 35.16	6.50, 44.20	14.23, 53.40
Male	No. of subjects	103	17	18	13	20	19
	p-value			0.1533	0.4803	0.2433	0.2437
	Trt Difference			28.57	18.60	23.10	24.63
	95% C.I.			-11.3, 68.40	-34.9, 72.08	-16.5, 62.70	-17.6, 66.91
Age Group:							
<median age (54yr-old)	No. of subjects	203	40	34	40	42	41
	p-value			0.2878	0.1594	0.0722	0.0118
	Trt Difference			14.38	20.34	22.64	33.61
	95% C.I.			-12.4, 41.16	-8.17, 48.86	-2.09, 47.37	7.66, 59.55
>=median age (54yr-old)	No. of subjects	203	39	45	38	38	35
	p-value			0.3387	0.1794	0.0110	0.0241
	Trt Difference			13.57	17.98	31.53	27.91
	95% C.I.			-14.5, 41.63	-8.46, 44.42	7.45, 55.61	3.76, 52.06
Baseline WHO Function Class:							
I or II	No. of subjects	134	23	28	24	27	28
	p-value			0.0803	0.0329	0.0550	0.0541
	Trt Difference			29.98	29.30	27.39	23.73
	95% C.I.			-3.76, 63.73	2.49, 56.11	-0.61, 55.38	-0.43, 47.89

(続く)

表 2.7.3.6-7. 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - 共分散分析の結果 (LVGY 試験) (続き)

	Randomized	Placebo	Tad 2.5 mg	Tad 10 mg	Tad 20 mg	Tad 40 mg
III or IV	No. of subjects	272	56	51	54	53
	p-value		0.7482	0.2041	0.0103	0.0043
	Trt Difference		3.84	15.99	28.63	35.65
	95% C.I.		-19.8, 27.54	-8.82, 40.81	6.90, 50.36	11.43, 59.87
PAH Duration:						
0-<2 years	No. of subjects	225	47	40	46	45
	p-value		0.2578	0.0855	0.0140	0.0004
	Trt Difference		14.70	21.10	29.25	45.63
	95% C.I.		-11.0, 40.37	-3.01, 45.21	6.08, 52.43	21.22, 70.05
2-<4 years	No. of subjects	77	13	14	21	12
	p-value		0.6938	0.5546	0.1488	0.4311
	Trt Difference		-9.89	12.60	34.25	18.40
	95% C.I.		-61.3, 41.51	-30.5, 55.69	-13.3, 81.84	-29.3, 66.08
>=4 years	No. of subjects	104	19	25	11	23
	p-value		0.3426	0.7692	0.4153	0.3753
	Trt Difference		19.63	7.89	14.19	16.24
	95% C.I.		-21.7, 60.97	-46.9, 62.67	-20.7, 49.09	-20.4, 52.93

Method : Analysis of covariance (ANCOVA) with Type II sum of squares for the placebo versus each tadalafil group analyzed separately
The model included terms for the centered baseline of 6-MWD, PAH etiology, and bosentan use.
The centered baseline 6-MWD was considered as a continuous variable, PAH etiology and bosentan use were discrete variables.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Program\EFF101GY.SAS
Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Output\EFF101GY
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-8. 6分間歩行距離のベースラインからの変化量 - LOCF
タダラフィルの投与量とボセンタン使用の交互作用の検討
(LVGY 試験)

		Class Level Information				
Class	Levels	Placebo	Tad 10mg	Tad 2.5mg	Tad 20mg	Tad 40mg
TRTSORT	5					
PAH	2	0	1			
BOS	2	No	Yes			
Number of observations		405				
NOTE: Due to missing values, only 392 observations can be used in this analysis.						
Dependent Variable: WALK_C Change in Distance Walked - LOCF						
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F	
Model	11	69528.319	6320.756	1.99	0.0284	
Error	380	1207881.576	3178.636			
Corrected Total	391	1277409.895				
R-Square	Coeff Var	Root MSE	WALK_C Mean			
0.054429	206.4465	56.37939	27.30944			
Source	DF	Type II SS	Mean Square	F Value	Pr > F	
TRTSORT	4	49709.06559	12427.26640	3.91	0.0040	
PAH	1	5422.79154	5422.79154	1.71	0.1923	
BOS	1	4665.15198	4665.15198	1.47	0.2265	
WALK_B	1	3188.84688	3188.84688	1.00	0.3172	
TRTSORT*BOS	4	7874.42558	1968.60640	0.62	0.6490	

(続く)

表 2.7.3.6-8. 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - LOCF
タダラフィルの投与量とボセンタン使用の交互作用の検討
(LVGY 試験) (続き)

Least Squares Means

TRTSORT	BOS	WALK_C LSMEAN	Standard Error	Pr > t
Placebo	No	-4.0702797	9.5768038	0.6711
Placebo	Yes	17.5344280	8.5699459	0.0414
Tad 10mg	No	28.3532451	9.1413744	0.0021
Tad 10mg	Yes	25.8313794	9.0547876	0.0046
Tad 2.5mg	No	19.2193028	9.2039119	0.0374
Tad 2.5mg	Yes	22.4701852	8.8280199	0.0113
Tad 20mg	No	27.8653839	9.3802756	0.0032
Tad 20mg	Yes	40.3873314	8.6459639	<.0001
Tad 40mg	No	40.4869699	9.3507899	<.0001
Tad 40mg	Yes	39.9026487	9.0751402	<.0001

Analysis of covariance (ANCOVA) with Type II sum of squares:
The model included terms for the baseline of 6-MWD, PAH etiology, and bosentan use.
The baseline 6-MWD was considered as a continuous variable, PAH etiology and bosentan
use were discrete variables.
Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial
Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Program\EFF106GY.SAS
Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial
Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
Output\EFF106GY
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-9.1 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験)

Variable		Tadalafil					Total (N=216)
		Placebo (N=45)	2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age (yrs)	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Mean	51.73	51.69	52.54	49.78	50.02	51.14
	SD	16.10	16.56	14.84	14.74	12.93	15.00
	Minimum	24.13	14.69	25.42	18.98	22.13	14.69
	Median	48.20	56.57	52.45	52.96	50.81	51.67
	Maximum	81.50	76.79	79.58	74.14	73.05	81.50
Age Group (yrs)	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	12 - <18	0 (0.00)	1 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.46)
	18 - <65	34 (75.56)	30 (69.77)	32 (78.05)	37 (82.22)	37 (88.10)	170 (78.70)
	> =65	11 (24.44)	12 (27.91)	9 (21.95)	8 (17.78)	5 (11.90)	45 (20.83)
	> =75	6 (13.33)	1 (2.33)	4 (9.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	11 (5.09)
Sex	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Female	35 (77.78)	37 (86.05)	34 (82.93)	36 (80.00)	33 (78.57)	175 (81.02)
	Male	10 (22.22)	6 (13.95)	7 (17.07)	9 (20.00)	9 (21.43)	41 (18.98)
Ethnicity	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Hispanic or Latino	6 (13.33)	5 (11.63)	4 (9.76)	4 (8.89)	7 (16.67)	26 (12.04)
	Not Hispanic or Latino	39 (86.67)	37 (86.05)	37 (90.24)	41 (91.11)	35 (83.33)	189 (87.50)
	Unknown	0 (0.00)	1 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.46)
Race	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	White	38 (84.44)	33 (76.74)	36 (87.80)	32 (71.11)	35 (83.33)	174 (80.56)
	Black or African American	5 (11.11)	5 (11.63)	3 (7.32)	5 (11.11)	1 (2.38)	19 (8.80)
	Asian	2 (4.44)	4 (9.30)	1 (2.44)	7 (15.56)	3 (7.14)	17 (7.87)

(続く)

表 2.7.3.6-9.1 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

Variable	Tadalafil					Total (N=216) n (%)	
	Placebo (N=45) n (%)	2.5mg (N=43) n (%)	10mg (N=41) n (%)	20mg (N=45) n (%)	40mg (N=42) n (%)		
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.22)	2 (4.76)	4 (1.85)
	American Indian or Alaska Native / White	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.38)	1 (0.46)
	Unknown	0 (0.00)	1 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.46)
Weight (kg)	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Mean	75.76	75.17	72.63	70.53	74.72	73.76
	SD	21.95	19.52	23.91	18.01	17.72	20.24
	Minimum	41.82	44.00	41.00	42.00	48.00	41.00
	Median	73.00	74.00	67.73	65.00	71.95	70.95
	Maximum	155.45	128.64	139.00	110.45	119.55	155.45
Duration of PAH (yrs)	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	>=0 - <2 year	18 (40.00)	15 (34.88)	18 (43.90)	14 (31.11)	15 (35.71)	80 (37.04)
	>=2 - <4 years	13 (28.89)	14 (32.56)	19 (46.34)	11 (24.44)	11 (26.19)	68 (31.48)
	>=4 years	14 (31.11)	14 (32.56)	4 (9.76)	20 (44.44)	16 (38.10)	68 (31.48)
Etiology	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Idiopathic	31 (68.89)	21 (48.84)	25 (60.98)	25 (55.56)	22 (52.38)	124 (57.41)
	Related to collagen vascular disease	8 (17.78)	11 (25.58)	14 (34.15)	12 (26.67)	11 (26.19)	56 (25.93)
	Associated with an atrial septal defect	5 (11.11)	5 (11.63)	2 (4.88)	3 (6.67)	5 (11.90)	20 (9.26)
	Related to anorexigen use	0 (0.00)	3 (6.98)	0 (0.00)	3 (6.67)	2 (4.76)	8 (3.70)

(続く)

表 2.7.3.6-9.1 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

Variable		Tadalafil					Total (N=216) n (%)
		Placebo (N=45) n (%)	2.5mg (N=43) n (%)	10mg (N=41) n (%)	20mg (N=45) n (%)	40mg (N=42) n (%)	
Etiology	Surgical repair, of at least 1 year duration	1 (2.22)	3 (6.98)	0 (0.00)	2 (4.44)	2 (4.76)	8 (3.70)
Current use of Bosentan	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Yes	45 (100.00)	43 (100.00)	41 (100.00)	45 (100.00)	42 (100.00)	216 (100.00)
6-minute walk distance (meters)	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Mean	348.51	356.07	343.70	345.92	360.88	350.97
	SD	84.92	65.19	78.81	70.83	75.26	74.90
	Minimum	170.70	219.60	157.00	181.70	170.90	157.00
	Median	366.80	366.00	361.50	361.00	393.85	364.50
	Maximum	463.00	450.00	442.30	442.00	450.00	463.00
WHO functional class	Number of Subjects	45	43	41	45	42	216
	Class I	0 (0.00)	1 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.38)	2 (0.93)
	Class II	13 (28.89)	17 (39.53)	13 (31.71)	13 (28.89)	17 (40.48)	73 (33.80)
	Class III	31 (68.89)	24 (55.81)	28 (68.29)	32 (71.11)	24 (57.14)	139 (64.35)
	Class IV	1 (2.22)	1 (2.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.93)
Borg dyspnea score	Number of Subjects	45	43	41	44	42	215
	Mean	3.67	3.71	4.12	4.26	4.11	3.97
	SD	2.15	2.09	1.93	2.48	2.28	2.19

(続く)

表 2.7.3.6-9.1 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

Variable		Tadalafil					Total (N=216) n (%)
		Placebo (N=45) n (%)	2.5mg (N=43) n (%)	10mg (N=41) n (%)	20mg (N=45) n (%)	40mg (N=42) n (%)	
Borg dyspnea score	Minimum	0.00	0.00	2.00	0.50	0.00	0.00
	Median	3.00	4.00	3.00	4.00	3.00	3.00
	Maximum	9.00	10.00	9.00	10.00	9.00	10.00

(続く)

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
SD = standard deviation.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(DEFN06GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(DEFN06GY)
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-9.2 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験)

Variable		Tadalafil					Total (N=189)
		Placebo (N=37) n (%)	2.5mg (N=39) n (%)	10mg (N=39) n (%)	20mg (N=37) n (%)	40mg (N=37) n (%)	
Age (yrs)	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	Mean	58.93	57.14	54.82	56.56	55.44	56.56
	SD	13.31	15.57	15.65	15.85	17.43	15.52
	Minimum	33.37	26.61	24.16	21.04	23.72	21.04
	Median	61.57	58.48	53.07	56.99	55.84	58.28
	Maximum	78.56	90.29	84.45	82.63	86.12	90.29
Age Group (yrs)	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	18 - <65	23 (62.16)	27 (69.23)	26 (66.67)	23 (62.16)	23 (62.16)	122 (64.55)
	> =65	14 (37.84)	12 (30.77)	13 (33.33)	14 (37.84)	14 (37.84)	67 (35.45)
	> =75	5 (13.51)	5 (12.82)	3 (7.69)	5 (13.51)	5 (13.51)	23 (12.17)
Sex	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	Female	30 (81.08)	27 (69.23)	33 (84.62)	26 (70.27)	26 (70.27)	142 (75.13)
	Male	7 (18.92)	12 (30.77)	6 (15.38)	11 (29.73)	11 (29.73)	47 (24.87)
Ethnicity	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	Hispanic or Latino	3 (8.11)	3 (7.69)	4 (10.26)	1 (2.70)	6 (16.22)	17 (8.99)
	Not Hispanic or Latino	34 (91.89)	36 (92.31)	35 (89.74)	35 (94.59)	31 (83.78)	171 (90.48)
	Unknown	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	1 (0.53)
Race	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	White	34 (91.89)	32 (82.05)	28 (71.79)	29 (78.38)	29 (78.38)	152 (80.42)
	Asian	1 (2.70)	5 (12.82)	4 (10.26)	2 (5.41)	5 (13.51)	17 (8.99)
	Black or African American	2 (5.41)	2 (5.13)	5 (12.82)	3 (8.11)	3 (8.11)	15 (7.94)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.06)

(続く)

表 2.7.3.6-9.2 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

Variable	Tadalafil					Total (N=189) n (%)	
	Placebo (N=37) n (%)	2.5mg (N=39) n (%)	10mg (N=39) n (%)	20mg (N=37) n (%)	40mg (N=37) n (%)		
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	1 (0.53)
	Black or African American / Native Hawaiian or Other	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	1 (0.53)
	Unknown	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	1 (0.53)
Weight (kg)	Number of Subjects	37	39	39	37	189	
	Mean	77.60	76.30	76.04	81.85	76.96	
	SD	21.91	19.76	17.40	22.53	19.59	
	Minimum	41.00	40.45	50.91	45.00	42.00	
	Median	73.00	72.73	74.55	78.18	74.55	
	Maximum	128.00	125.00	128.18	126.82	139.00	
Duration of PAH (yrs)	Number of Subjects	37	39	39	37	189	
	>=0 - <2 year	31 (83.78)	26 (66.67)	29 (74.36)	32 (86.49)	26 (70.27)	
	>=2 - <4 years	0 (0.00)	2 (5.13)	3 (7.69)	1 (2.70)	3 (8.11)	
	>=4 years	6 (16.22)	11 (28.21)	7 (17.95)	4 (10.81)	8 (21.62)	
Etiology	Number of Subjects	37	39	39	37	189	
	Idiopathic	23 (62.16)	24 (61.54)	27 (69.23)	25 (67.57)	24 (64.86)	
	Related to collagen vascular disease	8 (21.62)	5 (12.82)	9 (23.08)	9 (24.32)	8 (21.62)	
	Associated with an atrial septal defect	4 (10.81)	2 (5.13)	2 (5.13)	1 (2.70)	3 (8.11)	
	Related to anorexigen use	2 (5.41)	2 (5.13)	1 (2.56)	1 (2.70)	2 (5.41)	

(続く)

表 2.7.3.6-9.2 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

Variable		Tadalafil					Total (N=189) n (%)
		Placebo (N=37) n (%)	2.5mg (N=39) n (%)	10mg (N=39) n (%)	20mg (N=37) n (%)	40mg (N=37) n (%)	
Etiology	Surgical repair, of at least 1 year duration	0 (0.00)	6 (15.38)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	7 (3.70)
Current use of Bosentan	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	No	37 (100.00)	39 (100.00)	39 (100.00)	37 (100.00)	37 (100.00)	189 (100.00)
6-minute walk distance (meters)	Number of Subjects	37	38	39	37	37	188
	Mean	337.21	336.46	332.44	327.34	342.48	335.16
	SD	84.04	77.22	71.06	77.32	80.95	77.48
	Minimum	152.40	158.60	180.00	150.00	200.00	150.00
	Median	357.50	353.25	342.90	342.40	361.50	353.95
	Maximum	449.60	447.00	444.00	450.00	446.00	450.00
WHO functional class	Number of Subjects	37	39	39	37	37	189
	Class I	1 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	2 (1.06)
	Class II	10 (27.03)	12 (30.77)	11 (28.21)	15 (40.54)	9 (24.32)	57 (30.16)
	Class III	25 (67.57)	25 (64.10)	26 (66.67)	22 (59.46)	27 (72.97)	125 (66.14)
	Class IV	1 (2.70)	2 (5.13)	2 (5.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (2.65)
Borg dyspnea score	Number of Subjects	37	38	39	36	37	187
	Mean	4.55	4.33	3.94	3.29	4.00	4.03
	SD	2.29	2.50	2.23	1.76	2.60	2.31

(続く)

表 2.7.3.6-9.2 人口統計学的及び他のベースラインの特性 - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

Variable		Tadalafil					Total (N=189) n (%)
		Placebo (N=37) n (%)	2.5mg (N=39) n (%)	10mg (N=39) n (%)	20mg (N=37) n (%)	40mg (N=37) n (%)	
Borg dyspnea score	Minimum	0.50	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00
	Median	4.00	4.00	3.00	3.00	3.00	4.00
	Maximum	10.00	10.00	9.00	8.00	9.00	10.00

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
SD = standard deviation.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(DEFN06GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(DEFN06GY)
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-10. 6分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する各タadalafil群とプラセボ群との間の検定 - ポセンタン非併用被験者
(LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	Tadalafil			
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
Change from baseline	p-value*a	0.1214	0.028	0.1662	0.0027
	Trt difference*b	28.05	34.70	27.40	39.00
	95% C.I.*b	-6.80, 51.10	2.00, 62.00	2.10, 55.60	13.00, 66.00
	p-value*d	0.0794	0.0627	0.0140	0.0006
	Trt difference*d	24.50	29.67	32.45	44.34
	95% C.I.*d	-2.95, 51.95	-1.61, 60.95	6.78, 58.12	19.67, 69.00

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; C.I. = confidence interval; Trt = study treatment.

*a Primary analysis: Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

*b Treatment difference compared to Placebo and the confidence intervals are estimated using the methodology of Hodges-Lehmann.

*c ANCOVA model with Type II sum of squares including the centered baseline of 6-MW distance (cont.), PAH

etiology, and bosentan use. Treatment difference is the Active Least Square mean subtract Placebo Least Square mean.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\

program\EFFN90GY.sas Output Location: U:\SPREE\...\H6D-MC_LVGY\OUTPUT\EFFN90GY Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

表 2.7.3.6-11.1 6分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
Change from baseline	n	44	41	39	43
	Mean (SD)	18.84 (60.35)	22.73 (63.73)	26.64 (42.54)	41.48 (45.41)
	Median	16.00	16.00	20.00	32.50
	Min, Max	-117.0, 134.50	-105.0, 270.00	-45.00, 134.60	-26.00, 170.00
	95% C.I. *a	0.50, 37.19	2.61, 42.84	12.85, 40.43	27.50, 55.45
Endpoint	n	44	41	39	43
	Mean (SD)	367.09 (106.54)	378.58 (92.98)	374.22 (88.45)	389.13 (86.71)
	Median	394.45	377.00	392.00	384.00
	Min, Max	121.90, 530.00	180.00, 700.00	165.00, 520.00	163.70, 600.00
	95% C.I. *a	334.70, 399.48	349.23, 407.93	345.55, 402.90	362.45, 415.82
Baseline	n	44	41	39	43
	Mean (SD)	348.25 (85.89)	355.85 (65.54)	347.58 (74.65)	347.65 (71.47)
	Median	372.40	366.00	361.50	362.00
	Min, Max	170.70, 463.00	219.60, 450.00	168.00, 442.30	181.70, 442.00
	95% C.I. *a	322.14, 374.36	335.16, 376.54	323.38, 371.78	325.66, 369.65

(続く)

表 2.7.3.6-11.2 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
Change from baseline					
n	35	38	39	37	37
Mean (SD)	-2.89 (58.07)	20.79 (58.38)	30.55 (77.55)	30.14 (49.80)	42.18 (46.51)
Median	2.10	18.50	35.00	32.00	25.00
Min, Max	-131.1, 107.00	-140.0, 133.00	-147.0, 247.70	-45.70, 201.40	-22.80, 174.00
95% C.I. *a	-22.84, 17.06	1.60, 39.98	5.41, 55.69	13.53, 46.74	26.67, 57.69
Endpoint					
n	35	38	39	37	37
Mean (SD)	343.66 (101.75)	357.25 (100.40)	362.99 (90.03)	357.48 (86.61)	384.66 (91.55)
Median	368.20	362.10	367.50	374.80	399.10
Min, Max	97.50, 530.30	120.00, 528.00	158.60, 507.50	150.00, 500.00	212.00, 578.00
95% C.I. *a	308.70, 378.61	324.25, 390.25	333.81, 392.18	328.60, 386.36	354.13, 415.18
Baseline					
n	35	38	39	37	37
Mean (SD)	346.55 (76.08)	336.46 (77.22)	332.44 (71.06)	327.34 (77.32)	342.48 (80.95)
Median	366.00	353.25	342.90	342.40	361.50
Min, Max	186.00, 449.60	158.60, 447.00	180.00, 444.00	150.00, 450.00	200.00, 446.00
95% C.I. *a	320.41, 372.68	311.08, 361.84	309.41, 355.47	301.56, 353.12	315.49, 369.47

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; C.I. = confidence interval; trt = study treatment; Endpoint = Week 16 or the last nonmissing observation in treatment period carried forward.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: RMP.H6DSLGVY.SASPGM(EFFN06GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN06GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-12.1 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	Tadalafil			
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
Baseline	n	45	43	41	45
	Mean (SD)	348.51 (84.92)	356.07 (65.19)	343.70 (78.81)	345.92 (70.83)
	Median	366.80	366.00	361.50	361.00
	Min, Max	170.70, 463.00	219.60, 450.00	157.00, 442.30	181.70, 442.00
	95% C.I. *a	323.00, 374.02	336.01, 376.13	318.82, 368.58	324.64, 367.19
Week 4	n	44	40	39	43
	Mean (SD)	362.23 (94.27)	374.91 (72.98)	369.31 (79.77)	373.47 (93.38)
	Median	390.00	391.60	380.00	383.40
	Min, Max	145.00, 600.00	206.20, 481.00	186.10, 520.00	160.60, 650.00
	95% C.I. *a	333.57, 390.89	351.57, 398.25	343.45, 395.17	344.73, 402.20
Change from baseline to week 4	n	44	40	39	43
	Mean (SD)	13.98 (56.19)	16.16 (36.31)	21.73 (37.93)	25.81 (54.72)
	Median	6.50	13.95	20.00	25.00
	Min, Max	-115.00, 200.00	-85.30, 109.70	-56.00, 125.00	-124.00, 220.00
	95% C.I. *a	-3.10, 31.07	4.55, 27.77	9.43, 34.02	8.97, 42.65
Week 8	n	42	39	36	42
	Mean (SD)	374.58 (94.06)	361.29 (81.80)	373.10 (84.19)	382.12 (92.79)
	Median	388.90	361.00	389.00	389.50
	Min, Max	134.10, 550.00	210.00, 511.50	160.90, 502.80	189.80, 675.00
	95% C.I. *a	345.27, 403.89	334.77, 387.80	344.61, 401.59	353.21, 411.04

(続く)

表 2.7.3.6-12.1 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	-Tadalafil-				
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)	
Change from baseline to week 8	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	42 21.69 (50.08) 10.00 -93.60, 150.00 6.08, 37.30	39 6.97 (41.96) 4.00 -96.70, 133.90 -6.63, 20.57	36 24.80 (48.83) 17.50 -154.30, 114.60 8.28, 41.33	42 30.80 (53.24) 25.00 -64.00, 245.00 14.21, 47.39	39 31.03 (43.79) 30.00 -56.00, 125.00 16.83, 45.22
Week 12	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	42 372.12 (99.26) 389.80 121.90, 511.00 341.19, 403.05	37 367.22 (74.25) 378.00 180.00, 470.00 342.46, 391.98	37 373.22 (80.21) 388.00 165.00, 485.00 346.48, 399.97	39 395.14 (87.55) 403.60 182.60, 675.00 366.76, 423.52	38 400.88 (67.04) 411.00 156.00, 505.00 378.85, 422.92
Change from baseline to week 12	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	42 19.23 (57.34) 16.50 -154.00, 128.00 1.36, 37.10	37 13.26 (36.26) 13.00 -73.00, 85.40 1.18, 25.35	37 29.80 (37.41) 24.00 -51.20, 111.00 17.33, 42.27	39 38.02 (51.17) 30.00 -65.00, 245.00 21.44, 54.61	38 35.73 (51.16) 29.50 -54.00, 149.00 18.91, 52.54
Week 16	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	40 379.38 (95.72) 395.00 195.00, 530.00 348.77, 409.99	33 379.38 (96.82) 375.00 180.00, 700.00 345.04, 413.71	36 376.46 (83.52) 391.00 175.00, 520.00 348.20, 404.72	39 401.77 (79.13) 406.60 163.70, 600.00 376.12, 427.42	38 406.60 (70.82) 414.50 226.00, 533.00 383.32, 429.88

(続く)

表 2.7.3.6-12.1 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
Change from baseline to week 16	n	40	33	36	39
	Mean (SD)	25.52 (55.77)	26.68 (67.74)	28.17 (43.90)	44.57 (45.28)
	Median	23.50	16.00	26.00	32.80
	Min, Max	-117.00, 134.50	-105.00, 270.00	-45.00, 134.60	-25.00, 170.00
	95% C.I. *a	7.68, 43.35	2.66, 50.70	13.31, 43.02	29.90, 59.25
					24.14, 58.74

(続く)

表 2.7.3.6-12.2 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ポセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	Tadalafil			
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
Baseline	n	37	38	39	37
	Mean (SD)	337.21 (84.04)	336.46 (77.22)	332.44 (71.06)	327.34 (77.32)
	Median	357.50	353.25	342.90	342.40
	Min, Max	152.40, 449.60	158.60, 447.00	180.00, 444.00	150.00, 450.00
	95% C.I. *a	309.19, 365.23	311.08, 361.84	309.41, 355.47	301.56, 353.12
Week 4	n	35	37	39	35
	Mean (SD)	352.60 (99.23)	343.41 (96.62)	357.80 (79.40)	350.04 (80.02)
	Median	377.00	350.00	378.00	355.80
	Min, Max	134.00, 518.20	39.70, 481.50	138.80, 503.20	150.00, 471.00
	95% C.I. *a	318.51, 386.69	311.20, 375.63	332.06, 383.54	322.55, 377.53
Change from baseline to week 4	n	35	37	39	35
	Mean (SD)	6.05 (45.18)	9.41 (47.78)	25.36 (47.27)	19.25 (37.94)
	Median	5.00	8.50	19.00	13.40
	Min, Max	-109.80, 86.30	-118.90, 90.00	-87.30, 150.60	-43.80, 162.40
	95% C.I. *a	-9.47, 21.57	-6.52, 25.34	10.04, 40.68	6.22, 32.28
Week 8	n	30	37	39	34
	Mean (SD)	368.61 (75.63)	359.31 (86.08)	371.22 (73.80)	366.78 (72.27)
	Median	390.00	366.00	381.00	382.80
	Min, Max	182.80, 469.40	120.00, 522.20	182.80, 490.00	190.00, 486.00
	95% C.I. *a	340.37, 396.85	330.60, 388.01	347.30, 395.14	341.56, 391.99

(続く)

表 2.7.3.6-12.2 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ポセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
Change from baseline to week 8	n	30	37	39	34
	Mean (SD)	15.16 (34.67)	20.52 (50.65)	38.78 (53.70)	30.16 (53.70)
	Median	15.00	30.50	34.00	28.55
	Min, Max	-68.00, 113.00	-140.00, 117.00	-48.50, 184.50	-83.00, 208.90
	95% C.I. *a	2.22, 28.11	3.64, 37.41	21.37, 56.19	11.42, 48.89
Week 12	n	31	33	36	32
	Mean (SD)	368.75 (77.74)	365.55 (92.83)	373.61 (85.15)	372.62 (78.75)
	Median	378.00	366.00	388.85	385.20
	Min, Max	195.00, 515.10	138.00, 550.00	183.00, 508.00	184.00, 509.00
	95% C.I. *a	340.24, 397.27	332.64, 398.47	344.80, 402.43	344.23, 401.01
Change from baseline to week 12	n	31	33	36	32
	Mean (SD)	12.77 (42.54)	21.49 (56.82)	41.50 (64.90)	36.82 (50.05)
	Median	11.00	29.00	50.75	28.75
	Min, Max	-71.00, 105.00	-73.10, 110.00	-139.00, 173.50	-41.00, 203.90
	95% C.I. *a	-2.83, 28.38	1.35, 41.64	19.55, 63.46	18.78, 54.87
Week 16	n	28	29	33	30
	Mean (SD)	362.14 (94.57)	381.51 (88.61)	368.53 (91.56)	380.52 (69.46)
	Median	381.25	390.00	374.00	390.90
	Min, Max	97.50, 530.30	182.90, 528.00	158.60, 507.50	187.00, 500.00
	95% C.I. *a	325.47, 398.80	347.81, 415.22	336.07, 401.00	354.58, 406.46

(続く)

表 2.7.3.6-12.2 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 - ポセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	Tadalafil			
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
Change from baseline to week 16	n	28	29	33	30
	Mean (SD)	8.66 (51.21)	38.51 (47.27)	39.11 (75.80)	38.78 (50.80)
	Median	14.40	62.00	38.40	39.00
	Min, Max	-131.10, 107.00	-60.00, 133.00	-147.00, 247.70	-45.70, 201.40
	95% C.I. *a	-11.20, 28.51	20.53, 56.49	12.23, 65.99	19.81, 57.75
					28.57, 61.54

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with baseline and postbaseline measurement; C.I. = confidence interval;

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN14GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN14GY)
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-13.1 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (LOCF) - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験)

		-Tadalafil-				
		Placebo (N=45)	2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
6-minute walk distance (meters)	n	44	41	39	43	39
	Mean (SD)	348.25 (85.89)	355.85 (65.54)	347.58 (74.65)	347.65 (71.47)	362.33 (76.38)
	Median	372.40	366.00	361.50	362.00	394.50
	Min, Max	170.70, 463.00	219.60, 450.00	168.00, 442.30	181.70, 442.00	170.90, 450.00
	95% C.I. *a	322.14, 374.36	335.16, 376.54	323.38, 371.78	325.66, 369.65	337.57, 387.09
Baseline	n	44	40	39	43	38
	Mean (SD)	362.23 (94.27)	374.91 (72.98)	369.31 (79.77)	373.47 (93.38)	379.29 (65.82)
	Median	390.00	391.60	380.00	383.40	397.60
	Min, Max	145.00, 600.00	206.20, 481.00	186.10, 520.00	160.60, 650.00	233.00, 490.00
	95% C.I. *a	333.57, 390.89	351.57, 398.25	343.45, 395.17	344.73, 402.20	357.66, 400.93
Week 4	n	44	40	39	43	38
	Mean (SD)	362.23 (94.27)	374.91 (72.98)	369.31 (79.77)	373.47 (93.38)	379.29 (65.82)
	Median	390.00	391.60	380.00	383.40	397.60
	Min, Max	145.00, 600.00	206.20, 481.00	186.10, 520.00	160.60, 650.00	233.00, 490.00
	95% C.I. *a	333.57, 390.89	351.57, 398.25	343.45, 395.17	344.73, 402.20	357.66, 400.93
Change from baseline to week 4	n	44	40	39	43	38
	Mean (SD)	13.98 (56.19)	16.16 (36.31)	21.73 (37.93)	25.81 (54.72)	16.55 (39.13)
	Median	6.50	13.95	20.00	25.00	17.90
	Min, Max	-115.0, 200.00	-85.30, 109.70	-56.00, 125.00	-124.0, 220.00	-75.00, 100.30
	95% C.I. *a	-3.10, 31.07	4.55, 27.77	9.43, 34.02	8.97, 42.65	3.69, 29.41
Week 8	n	44	41	39	43	39
	Mean (SD)	366.62 (99.04)	364.70 (81.41)	371.96 (87.08)	379.30 (93.54)	393.36 (69.89)
	Median	379.40	369.00	390.00	389.00	396.00
	Min, Max	134.10, 550.00	210.00, 511.50	160.90, 502.80	189.80, 675.00	192.00, 536.00

(続く)

表 2.7.3.6-13.1 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (LOCF) - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
Week 8	95% C.I. *a	336.50, 396.73	339.01, 390.40	343.74, 400.19	350.51, 408.08
Change from baseline to week 8	n	44	41	39	43
	Mean (SD)	18.37 (53.07)	8.85 (41.79)	24.38 (46.94)	31.64 (52.89)
	Median	10.00	14.00	18.00	25.00
	Min, Max	-115.0, 150.00	-96.70, 133.90	-154.3, 114.60	-64.00, 245.00
	95% C.I. *a	2.23, 34.50	-4.34, 22.04	9.16, 39.60	15.37, 47.92
Week 12	n	44	41	39	43
	Mean (SD)	364.27 (103.59)	370.98 (72.52)	376.57 (79.58)	386.93 (90.41)
	Median	386.00	385.00	390.00	403.00
	Min, Max	121.90, 511.00	180.00, 470.00	165.00, 485.00	182.60, 675.00
	95% C.I. *a	332.78, 395.76	348.09, 393.87	350.78, 402.37	359.11, 414.76
Change from baseline to week 12	n	44	41	39	43
	Mean (SD)	16.02 (59.54)	15.13 (35.79)	28.99 (36.60)	39.28 (51.71)
	Median	15.00	17.00	23.40	30.00
	Min, Max	-154.0, 128.00	-73.00, 85.40	-51.20, 111.00	-65.00, 245.00
	95% C.I. *a	-2.08, 34.12	3.84, 26.43	17.13, 40.85	23.37, 55.19
Week 16	n	44	41	39	43
					39

(続く)

表 2.7.3.6-13.1 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (LOCF) - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
Week 16					
Mean (SD)	367.09 (106.54)	378.58 (92.98)	374.22 (88.45)	389.13 (86.71)	402.48 (74.46)
Median	394.45	377.00	392.00	384.00	414.00
Min, Max	121.90, 530.00	180.00, 700.00	165.00, 520.00	163.70, 600.00	226.00, 533.00
95% C.I. *a	334.70, 399.48	349.23, 407.93	345.55, 402.90	362.45, 415.82	378.34, 426.62
Change from baseline to week 16	n	44	41	39	43
Mean (SD)	18.84 (60.35)	22.73 (63.73)	26.64 (42.54)	41.48 (45.41)	40.15 (52.56)
Median	16.00	16.00	20.00	32.50	40.00
Min, Max	-117.0, 134.50	-105.0, 270.00	-45.00, 134.60	-26.00, 170.00	-64.00, 163.00
95% C.I. *a	0.50, 37.19	2.61, 42.84	12.85, 40.43	27.50, 55.45	23.11, 57.19

(続く)

表 2.7.3.6-13.2 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (LOCF) - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	Tadalafil				
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)	
Baseline		35 Mean (SD) 346.55 (76.08) Median 366.00 Min, Max 186.00, 449.60 95% C.I. *a 320.41, 372.68	38 336.46 (77.22) 353.25 342.90 158.60, 447.00 311.08, 361.84	39 332.44 (71.06) 342.40 180.00, 444.00 309.41, 355.47	37 327.34 (77.32) 342.48 (80.95) 342.40 150.00, 450.00 301.56, 353.12	37 342.48 (80.95) 361.50 200.00, 446.00 315.49, 369.47
Week 4		35 Mean (SD) 352.60 (99.23) Median 377.00 Min, Max 134.00, 518.20 95% C.I. *a 318.51, 386.69	37 343.41 (96.62) 350.00 378.00 39.70, 481.50 311.20, 375.63	39 357.80 (79.40) 355.80 138.80, 503.20 332.06, 383.54	35 350.04 (80.02) 355.80 150.00, 471.00 322.55, 377.53	34 366.39 (81.13) 390.55 227.00, 498.00 338.08, 394.70
Change from baseline to week 4		n 35 Mean (SD) 6.05 (45.18) Median 5.00 Min, Max -109.8, 86.30 95% C.I. *a -9.47, 21.57	n 37 Mean (SD) 9.41 (47.78) Median 8.50 Min, Max -118.9, 90.00 -6.52, 25.34	n 39 Mean (SD) 25.36 (47.27) Median 19.00 Min, Max -87.30, 150.60 10.04, 40.68	n 35 Mean (SD) 19.25 (37.94) Median 13.40 Min, Max -43.80, 162.40 6.22, 32.28	n 34 Mean (SD) 23.92 (43.99) Median 17.70 Min, Max -96.00, 188.90 8.58, 39.27
Week 8		35 Mean (SD) 352.89 (92.21) Median 385.00 Min, Max 134.00, 469.40	38 356.32 (86.88) 365.90 120.00, 522.20	39 371.22 (73.80) 381.00 182.80, 490.00	37 355.11 (82.46) 375.50 150.00, 486.00	37 369.15 (90.99) 375.00 150.00, 533.00

(続く)

表 2.7.3.6-13.2 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (LOCF) - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)		Placebo (N=37)	2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
-Tadalafil-						
Week 8	95% C.I. *a	321.22, 384.57	327.77, 384.88	347.30, 395.14	327.62, 382.60	338.81, 399.49
Change from baseline to week 8	n	35	38	39	37	37
	Mean (SD)	6.35 (42.62)	19.86 (50.13)	38.78 (53.70)	27.77 (52.06)	26.67 (48.21)
	Median	14.40	26.60	34.00	15.00	20.00
	Min, Max	-109.8, 113.00	-140.0, 117.00	-48.50, 184.50	-83.00, 208.90	-69.00, 145.00
	95% C.I. *a	-8.29, 20.99	3.38, 36.34	21.37, 56.19	10.41, 45.12	10.60, 42.75
Week 12	n	35	38	39	37	37
	Mean (SD)	349.30 (93.83)	350.12 (98.91)	371.85 (83.66)	358.68 (86.68)	380.49 (91.50)
	Median	368.20	350.25	386.00	373.40	393.00
	Min, Max	134.00, 515.10	120.00, 550.00	183.00, 508.00	150.00, 509.00	227.00, 540.00
	95% C.I. *a	317.07, 381.53	317.61, 382.64	344.73, 398.97	329.78, 387.58	349.98, 411.00
Change from baseline to week 12	n	35	38	39	37	37
	Mean (SD)	2.75 (49.81)	13.66 (60.92)	39.41 (63.26)	31.34 (48.66)	38.01 (55.70)
	Median	6.10	26.50	45.70	19.00	23.80
	Min, Max	-109.8, 105.00	-140.0, 110.00	-139.0, 173.50	-41.00, 203.90	-55.00, 225.50
	95% C.I. *a	-14.36, 19.86	-6.36, 33.68	18.90, 59.92	15.11, 47.56	19.44, 56.59
Week 16	n	35	38	39	37	37

(続く)

表 2.7.3.6-13.2 来院ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量 (LOCF) - ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=37)	-Tadalafil-			
		2.5mg (N=39)	10mg (N=39)	20mg (N=37)	40mg (N=37)
Week 16					
Mean (SD)	343.66 (101.75)	357.25 (100.40)	362.99 (90.03)	357.48 (86.61)	384.66 (91.55)
Median	368.20	362.10	367.50	374.80	399.10
Min, Max	97.50, 530.30	120.00, 528.00	158.60, 507.50	150.00, 500.00	212.00, 578.00
95% C.I. *a	308.70, 378.61	324.25, 390.25	333.81, 392.18	328.60, 386.36	354.13, 415.18
Change from baseline to week 16	n	35	38	39	37
Mean (SD)	-2.89 (58.07)	20.79 (58.38)	30.55 (77.55)	30.14 (49.80)	42.18 (46.51)
Median	2.10	18.50	35.00	32.00	25.00
Min, Max	-131.1, 107.00	-140.0, 133.00	-147.0, 247.70	-45.70, 201.40	-22.80, 174.00
95% C.I. *a	-22.84, 17.06	1.60, 39.98	5.41, 55.69	13.53, 46.74	26.67, 57.69

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with baseline and postbaseline measurement; C.I. = confidence interval;

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

121

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN70GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN70GY)
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-14. 6 分間歩行距離のベースランからの変化量に関する各タadalafil群とプラセボ群との間の検定 - ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=45)	Tadalafil			
		2.5mg (N=43)	10mg (N=41)	20mg (N=45)	40mg (N=42)
<hr/>					
Change from baseline	p-value*a	0.7287	0.5856	0.0673	0.0907
	Trt difference*b	-3.00	3.00	15.65	17.00
	95% C.I.*b	-25.90, 21.80	-17.10, 26.40	-5.00, 40.00	-7.10, 43.00
	p-value*d	0.7388	0.4466	0.0550	0.0758
	Trt difference*d	4.57	8.90	22.58	22.71
	95% C.I.*d	-22.62, 31.77	-14.25, 32.05	-0.50, 45.66	-2.41, 47.84

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; C.I. = confidence interval; Trt = study treatment.
 *a Primary analysis: Permutation test stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.
 *b Treatment difference compared to Placebo and the confidence intervals are estimated using the methodology of Hodges-Lehmann.
 *c ANCOVA model with Type II sum of squares including the centered baseline of 6-MW distance (cont.), PAH etiology, and bosentan use. Treatment difference is the Active Least Square mean subtract Placebo Least Square mean.
 Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\program\EFFN91GY.sas Output Location: U:\SPREE\...\H6D-MC_LVGY\OUTPUT\EFFN91GY Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

表 2.7.3.6-15. 来院ごとの 6 分間歩行距離 (LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=82)	-Tadalafil-				
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)	
Baseline	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	82 343.41 (84.19) 363.00 152.40, 463.00 324.91, 361.91	81 346.87 (71.31) 360.00 158.60, 450.00 331.10, 362.64	80 338.21 (74.87) 357.00 157.00, 444.00 321.55, 354.87	82 337.54 (73.95) 352.60 150.00, 450.00 321.29, 353.78	79 352.26 (78.02) 380.00 170.90, 450.00 334.78, 369.74
Week 4	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	79 357.96 (95.99) 380.00 134.00, 600.00 336.46, 379.47	77 359.77 (86.06) 380.00 39.70, 481.50 340.24, 379.31	78 363.56 (79.28) 379.00 138.80, 520.00 345.68, 381.43	78 362.96 (87.87) 367.40 150.00, 650.00 343.15, 382.77	72 373.20 (73.20) 392.50 227.00, 498.00 356.00, 390.40
Change from baseline to week 4	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	79 10.47 (51.44) 6.00 -115.00, 200.00 -1.05, 21.99	77 12.91 (42.07) 10.00 -118.90, 109.70 3.37, 22.46	78 23.54 (42.62) 20.00 -87.30, 150.60 13.93, 33.15	78 22.87 (47.75) 15.10 -124.00, 220.00 12.10, 33.63	72 20.03 (41.36) 17.70 -96.00, 188.90 10.31, 29.75
Week 8	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	72 372.09 (86.34) 390.00 134.10, 550.00 351.80, 392.38	76 360.32 (83.36) 365.90 120.00, 522.20 341.27, 379.37	75 372.12 (78.42) 388.00 160.90, 502.80 354.08, 390.17	76 375.26 (84.05) 386.25 189.80, 675.00 356.05, 394.46	74 382.56 (79.74) 393.50 150.00, 536.00 364.09, 401.04

(続く)

表 2.7.3.6-15. 来院ごとの 6 分間歩行距離 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Change from baseline to week 8	n	72	76	75	76
	Mean (SD)	18.97 (44.16)	13.57 (46.58)	32.07 (51.56)	30.51 (53.09)
	Median	13.70	14.50	27.00	26.30
	Min, Max	-93.60, 150.00	-140.00, 133.90	-154.30, 184.50	-83.00, 245.00
	95% C.I. *a	8.59, 29.35	2.93, 24.21	20.21, 43.93	18.38, 42.64
Week 12	n	73	70	73	71
	Mean (SD)	370.69 (90.17)	366.43 (82.91)	373.42 (82.11)	384.99 (83.87)
	Median	385.00	370.45	388.00	393.80
	Min, Max	121.90, 515.10	138.00, 550.00	165.00, 508.00	182.60, 675.00
	95% C.I. *a	349.65, 391.73	346.66, 386.20	354.26, 392.57	365.14, 404.84
Change from baseline to week 12	n	73	70	73	71
	Mean (SD)	16.49 (51.35)	17.14 (46.91)	35.57 (52.74)	37.48 (50.31)
	Median	13.00	23.20	37.00	30.00
	Min, Max	-154.00, 128.00	-73.10, 110.00	-139.00, 173.50	-65.00, 245.00
	95% C.I. *a	4.51, 28.47	5.96, 28.33	23.27, 47.88	25.57, 49.39
Week 16	n	68	62	69	69
	Mean (SD)	372.28 (94.92)	380.38 (92.32)	372.67 (86.90)	392.53 (75.29)
	Median	390.95	377.50	380.00	395.00
	Min, Max	97.50, 530.30	180.00, 700.00	158.60, 520.00	163.70, 600.00
	95% C.I. *a	349.30, 395.25	356.93, 403.82	351.80, 393.55	374.45, 410.62

(続く)

表 2.7.3.6-15. 来院ごとの 6 分間歩行距離 (LVGY 試験) (続き)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=82)	Tadalafil			
		2.5mg (N=82)	10mg (N=80)	20mg (N=82)	40mg (N=79)
Change from baseline to week 16	n	68	62	69	72
	Mean (SD)	18.58 (54.20)	32.21 (58.89)	33.40 (61.04)	42.06 (47.48)
	Median	17.00	21.65	32.90	38.00
	Min, Max	-131.10, 134.50	-105.00, 270.00	-147.00, 247.70	-45.70, 201.40
	95% C.I. *a	5.46, 31.69	17.26, 47.17	18.74, 48.06	30.65, 53.46
					31.44, 54.86

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with baseline and postbaseline measurement; C.I. = confidence interval;

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFFN12GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFFN12GY)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-16. 部分集団ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する各タadalafil群とプラセボ群の検定
- ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験)

P-values compared to Placebo	2.5mg	10mg	Tadalafil	40mg
			20mg	
By visit, LOCF				
Week 4	0.9691	0.121	0.1164	0.3209
Week 8	0.3592	0.1716	0.0724	0.0994
Week 12	0.7596	0.2346	0.0484	0.1619
Week 16	0.7287	0.5856	0.0673	0.0907
By etiology				
Idio/anorex	0.3984	0.5372	0.3297	0.2728
Other	0.5034	0.9137	0.0578	0.106
By etiology (4 classes)				
Idiopathic	0.4564	0.5372	0.4892	0.411
Connective-tissue disease	0.7236	0.4061	0.0629	0.0735
Repaired Congenital systemic-to-pulmonary shunt*	.	.	.	1
Others	0.2281	1	0.4176	0.7126
By baseline 6MWD				
<325 meters	0.9043	0.8008	0.6125	0.1594
>=325 meters	0.7182	0.6033	0.0587	0.2701
By gender				
Female	0.781	0.9726	0.2223	0.113
Male	0.5609	0.506	0.4754	0.5198
By age group				
<median age(54yr-old)	0.8085	0.4691	0.319	0.2175
>=median age(54yr-old)	0.7431	0.5888	0.0929	0.302
By baseline WHO Class				
I or II	0.8334	0.707	0.2049	0.0826

(続く)

表 2.7.3.6-16. 部分集団ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する各タダラフィル群とプラセボ群の検定
- ボセンタン併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

P-values compared to Placebo	Tadalafil			
	2.5mg	10mg	20mg	40mg
III or IV	0.6577	0.7716	0.2902	0.568
By PAH duration				
0-<2 years	0.7348	0.5175	0.1355	0.0276
2-<4 years	0.7219	0.7047	0.0829	0.8363
>=4years	0.7088	0.7952	0.8464	0.8493

*No sufficient data for computation.

P-values are from permutation tests stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance
(<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\

Program\EFFN99GY.SAS

Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\

Output\EFFN99GY

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

表 2.7.3.6-17. 部分集団ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する各タダラフィル群とプラセボ群の検定
- ポセンタン非併用被験者 (LVGY 試験)

P-values compared to Placebo	Tadalafil			
	2.5mg	10mg	20mg	40mg
By visit, LOCF				
Week 4	0.9429	0.2233	0.9161	0.069
Week 8	0.237	0.0126	0.3658	0.0855
Week 12	0.2473	0.005	0.2639	0.0168
Week 16	0.1214	0.028	0.1662	0.0027
By etiology				
Idio/anorex	0.4921	0.0365	0.416	0.0156
Other	0.0913	0.4275	0.2576	0.0515
By etiology (4 classes)				
Idiopathic	0.4857	0.0258	0.4011	0.0123
Connective-tissue disease	0.9053	0.612	0.5202	0.2384
Repaired Congenital systemic-to-pulmonary shunt*	0.6642	1	1	.
Others*	0.5323	0.2671	.	0.1136
By baseline 6MWD				
<325 meters	0.1884	0.0427	0.5367	0.0422
>=325 meters	0.2896	0.2418	0.2394	0.0288
By gender				
Female	0.3141	0.0597	0.1868	0.0002
Male	0.5261	0.8197	0.5322	0.8256
By age group				
<median age(54yr-old)	0.8284	0.5673	0.8378	0.0938
>=median age(54yr-old)	0.1519	0.0998	0.1217	0.0354
By baseline WHO Class				
I or II	0.3282	0.1953	0.7401	0.2854

(続く)

表 2.7.3.6-17. 部分集団ごとの 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に関する各タダラフィル群とプラセボ群の検定
- ボセンタン非併用被験者 (LVGY 試験) (続き)

P-values compared to Placebo	Tadalafil			
	2.5mg	10mg	20mg	40mg
III or IV	0.355	0.1733	0.0262	0.0079
By PAH duration				
0-<2 years	0.5076	0.2186	0.3708	0.0201
2-<4 years*
>=4years	0.0042	0.3789	0.4049	0.1384

*No sufficient data for computation.

P-values are from permutation tests stratified by PAH etiology, bosentan use, and baseline 6-minute walk distance (<= 325 m and >325 m) on rank compared to placebo.

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\

Program\EFF100GY.SAS

Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\

Output\EFF100GY

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY

表 2.7.3.6-18. 投与 12 週後における前回の治験薬服用から 6 分間歩行試験実施までの時間の分布 (LVGY 試験)

Bosentan	Time	Placebo (N=82)	Tadalafil 2.5mg (N=82)	Tadalafil 10mg (N=80)	Tadalafil 20mg (N=82)	Tadalafil 40mg (N=79)	All Tadalafil (N=323)
<hr/>							
Overall	<=6 hrs	16 (22.54%)	16 (22.54%)	15 (20.55%)	16 (22.86%)	21 (30.00%)	68 (23.94%)
	>6 to <= 12 hrs	4 (5.63%)	1 (1.41%)	0 (0.00%)	4 (5.71%)	1 (1.43%)	6 (2.11%)
	>12 to <=18 hrs	1 (1.41%)	1 (1.41%)	3 (4.11%)	3 (4.29%)	2 (2.86%)	9 (3.17%)
	>18 to <=24 hrs	11 (15.49%)	16 (22.54%)	9 (12.33%)	11 (15.71%)	7 (10.00%)	43 (15.14%)
	>24 hrs	39 (54.93%)	37 (52.11%)	46 (63.01%)	36 (51.43%)	39 (55.71%)	158 (55.63%)
No Bosentan	<=6 hrs	10 (33.33%)	6 (17.65%)	7 (19.44%)	5 (16.13%)	11 (33.33%)	29 (21.64%)
	>6 to <= 12 hrs	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (6.45%)	0 (0.00%)	2 (1.49%)
	>12 to <=18 hrs	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (5.56%)	0 (0.00%)	1 (3.03%)	3 (2.24%)
	>18 to <=24 hrs	5 (16.67%)	8 (23.53%)	5 (13.89%)	7 (22.58%)	5 (15.15%)	25 (18.66%)
	>24 hrs	15 (50.00%)	20 (58.82%)	22 (61.11%)	17 (54.84%)	16 (48.48%)	75 (55.97%)
Bosentan	<=6 hrs	6 (14.63%)	10 (27.03%)	8 (21.62%)	11 (28.21%)	10 (27.03%)	39 (26.00%)
	>6 to <= 12 hrs	4 (9.76%)	1 (2.70%)	0 (0.00%)	2 (5.13%)	1 (2.70%)	4 (2.67%)
	>12 to <=18 hrs	1 (2.44%)	1 (2.70%)	1 (2.70%)	3 (7.69%)	1 (2.70%)	6 (4.00%)
	>18 to <=24 hrs	6 (14.63%)	8 (21.62%)	4 (10.81%)	4 (10.26%)	2 (5.41%)	18 (12.00%)
	>24 hrs	24 (58.54%)	17 (45.95%)	24 (64.86%)	19 (48.72%)	23 (62.16%)	83 (55.33%)

N = number of randomized subjects who received study medication.

Percentages were calculated based on number of subjects with available data.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFCT02GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFCT02GY)

Data Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-19. 投与 12 週後における 6 分間歩行距離 - 6 分間歩行試験が前回服用後 18 時間以上経過後に実施された被験者 (LVGY 試験)

Treatment	n	Mean	Standard Deviation			
			Minimum	Median	Maximum	
Placebo (N=50)	Baseline	50 356.93	81.23	180.00	384.00	463.00
	Endpoint	50 369.79	91.47	178.00	386.00	511.00
	Change	50 12.86	50.74	-154.0	8.40	115.50
Tadalafil 2.5mg (N=53)	Baseline	53 346.25	65.52	196.50	359.70	447.00
	Endpoint	53 361.82	80.08	138.00	365.80	550.00
	Change	53 15.56	49.24	-73.10	21.40	110.00
Tadalafil 10mg (N=55)	Baseline	55 335.83	75.11	180.00	354.00	442.30
	Endpoint	55 375.33	81.98	183.00	388.00	501.00
	Change	55 39.50	48.86	-65.00	38.40	173.50
Tadalafil 20mg (N=47)	Baseline	47 343.23	68.03	181.70	352.90	450.00
	Endpoint	47 378.40	77.14	182.60	390.00	520.00
	Change	47 35.17	49.13	-65.00	29.20	203.90
Tadalafil 40mg (N=46)	Baseline	46 346.91	79.58	200.00	383.10	450.00
	Endpoint	46 389.95	84.43	156.00	407.50	540.00
	Change	46 43.03	60.21	-54.00	29.70	225.50

N = number of randomized subjects who received study medication and had the 6 Minute Walk test >18 after the last does prior to their PK Blood Draw at week 12

Program Location: RMP.H6DSLGY.SASPGM(EFCT03GY)

Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFCT03GY)

Data Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-20. 投与 12 週後における 6 分間歩行距離 - 6 分間歩行試験が前回服用後 18 時間以上経過後に実施された被験者（ボセンタン非併用被験者）
(LVGY 試験)

Treatment		n	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum
<hr/>							
Placebo (N=20)	Baseline	20	366.27	75.93	186.00	384.00	449.60
	Endpoint	20	369.42	74.89	195.00	382.50	480.70
	Change	20	3.15	42.67	-71.00	2.50	89.00
Tadalafil 2.5mg (N=28)	Baseline	28	348.89	70.58	196.50	360.00	447.00
	Endpoint	28	363.02	93.75	138.00	360.10	550.00
	Change	28	14.13	57.63	-73.10	24.20	110.00
Tadalafil 10mg (N=27)	Baseline	27	317.36	76.32	180.00	333.00	433.00
	Endpoint	27	368.71	86.56	183.00	385.00	501.00
	Change	27	51.35	57.84	-65.00	57.00	173.50
Tadalafil 20mg (N=24)	Baseline	24	335.80	72.59	195.10	339.70	450.00
	Endpoint	24	373.60	72.47	237.00	378.85	509.00
	Change	24	37.80	54.73	-41.00	29.00	203.90
Tadalafil 40mg (N=21)	Baseline	21	324.50	81.59	200.00	334.00	428.00
	Endpoint	21	378.54	100.00	228.60	393.00	540.00
	Change	21	54.04	63.95	-16.80	43.00	225.50

N = number of randomized subjects who received study medication and had the 6 Minute Walk test >18 after the last does prior to their PK Blood Draw at week 12 and did not use concomitant bosentan.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFCT05GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFCT05GY)
Data Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-21. 投与 12 週後における 6 分間歩行距離 - 6 分間歩行試験が前回服用後 18 時間以上経過後に実施された被験者（ボセンタン併用被験者）
(LVGY 試験)

Treatment		n	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum
<hr/>							
Placebo (N=30)	Baseline	30	350.71	85.27	180.00	383.00	463.00
	Endpoint	30	370.04	102.28	178.00	386.00	511.00
	Change	30	19.34	55.22	-154.0	15.50	115.50
Tadalafil 2.5mg (N=25)	Baseline	25	343.30	60.66	241.00	351.00	435.00
	Endpoint	25	360.46	63.27	256.00	365.80	470.00
	Change	25	17.16	38.88	-73.00	18.30	85.40
Tadalafil 10mg (N=28)	Baseline	28	353.65	70.73	192.90	363.75	442.30
	Endpoint	28	381.73	78.35	194.50	390.00	485.00
	Change	28	28.07	35.73	-51.20	23.70	108.00
Tadalafil 20mg (N=23)	Baseline	23	350.97	63.62	181.70	365.00	440.00
	Endpoint	23	383.41	83.06	182.60	403.00	520.00
	Change	23	32.43	43.59	-65.00	29.20	155.00
Tadalafil 40mg (N=25)	Baseline	25	365.74	74.28	202.10	394.70	450.00
	Endpoint	25	399.52	69.43	156.00	412.00	473.40
	Change	25	33.78	56.52	-54.00	26.00	149.00

N = number of randomized subjects who received study medication and had the 6 Minute Walk test >18 after the last dose prior to their PK Blood Draw at week 12 and used concomitant bosentan.

Program Location: RMP.H6DSLVGY.SASPGM(EFCT04GY)
Output Location: RMP.H6DO.LVGY(EFCT04GY)
Data Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS

表 2.7.3.6-22.1 投与 12 週後における 6 分間歩行距離のベースランからの変化量
 - 前回投与からの 6 分間歩行試験実施までの時間ごとの分布 / 6 分間歩行試験を投与後
 18 時間以降に実施された被験者 (LVGY 試験)

The FREQ Procedure

Table of class by TRTSORT

class TRTSORT(Treatment Sort Order)

Frequency		Placebo , Tad 2.5mg, Tad 10mg, Tad 20mg, Tad 40mg, Total				
Col Pct		,	,	,	,	,
<=6 hrs	,	16	16	15	16	21
	,	22.54	22.54	20.55	22.86	30.00
>6 to <=12 hrs	,	4	1	0	4	1
	,	5.63	1.41	0.00	5.71	1.43
>12 to <=18 hrs	,	1	1	3	3	2
	,	1.41	1.41	4.11	4.29	2.86
>18 to <=24 hrs	,	11	16	9	11	7
	,	15.49	22.54	12.33	15.71	10.00
>24 hrs	,	39	37	46	36	39
	,	54.93	52.11	63.01	51.43	55.71
Total		71	71	73	70	70
						355

Frequency Missing = 11

Trough (>18 hours postdose)

Obs	TRTSORT	Variable	N	Mean
1	Placebo	WALK_C	50	12.862
2	Placebo	WALK_B	50	356.93
3	Placebo	WALK_E	50	369.79
4	Tad 2.5mg	WALK_C	53	15.562
5	Tad 2.5mg	WALK_B	53	346.25
6	Tad 2.5mg	WALK_E	53	361.82
7	Tad 10mg	WALK_C	55	39.5
8	Tad 10mg	WALK_B	55	335.83
9	Tad 10mg	WALK_E	55	375.33
10	Tad 20mg	WALK_C	47	35.174
11	Tad 20mg	WALK_B	47	343.23
12	Tad 20mg	WALK_E	47	378.4
13	Tad 40mg	WALK_C	46	43.033
14	Tad 40mg	WALK_B	46	346.91
15	Tad 40mg	WALK_E	46	389.95

Obs	TRTSORT	mwalk_c	mwalk_b	mwalk_e
1	Placebo	8.4	384	386
2	Tad 2.5mg	21.4	359.7	365.8
3	Tad 10mg	38.4	354	388
4	Tad 20mg	29.2	352.9	390
5	Tad 40mg	29.7	383.1	407.5

Tad = tadalafil, WALK_B/mwalk_b = 6 minute-walk test at baseline, WALK_C/mwalk_c = 6 minute-walk test change from baseline to endpoint, WALK_E/mwalk_e = 6 minute-walk test at endpoint

(続く)

表 2.7.3.6-22.2 投与 12 週後における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量
- 6 分間歩行試験を投与後 12 時間以内に実施された被験者 (LVGY 試験)

Obs	TRTSORT	Variable	N	Mean
1	Placebo	WALK_C	20	27.67
2	Placebo	WALK_B	20	358.57
3	Placebo	WALK_E	20	386.24
4	Tad 2.5mg	WALK_C	16	21.269
5	Tad 2.5mg	WALK_B	16	354.61
6	Tad 2.5mg	WALK_E	16	375.88
7	Tad 10mg	WALK_C	15	19.427
8	Tad 10mg	WALK_B	15	352.96
9	Tad 10mg	WALK_E	15	372.39
10	Tad 20mg	WALK_C	20	51.15
11	Tad 20mg	WALK_B	20	362.11
12	Tad 20mg	WALK_E	20	413.26
13	Tad 40mg	WALK_C	22	26.059
14	Tad 40mg	WALK_B	22	371.64
15	Tad 40mg	WALK_E	22	397.7

Obs	TRTSORT	mwalk_c	mwalk_b	mwalk_e
1	Placebo	15.5	366.9	388.3
2	Tad 2.5mg	21.5	394.65	399.05
3	Tad 10mg	30	364	391.7
4	Tad 20mg	40.6	375.5	409.9
5	Tad 40mg	25.9	392.5	402

Tad = tadalafil, WALK_B/mwalk_b = 6 minute-walk test at baseline, WALK_C/mwalk_c = 6 minute-walk test change from baseline to endpoint, WALK_E/mwalk_e = 6 minute-walk test at endpoint

(続く)

表 2.7.3.6-22.3 投与 16 週後における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量
 - 前回投与からの 6 分間歩行試験実施までの時間ごとの分布 / 6 分間歩行試験を投与後
 18 時間以降に実施された被験者 (LVGY 試験)

Trough (> 18 hours postdose)

Obs	TRTSORT	Variable	N	Mean
1	Placebo	WALK_C	17	-1.776
2	Placebo	WALK_B	17	342.22
3	Placebo	WALK_E	17	340.44
4	Tad 2.5mg	WALK_C	7	70.543
5	Tad 2.5mg	WALK_B	7	347
6	Tad 2.5mg	WALK_E	7	417.54
7	Tad 10mg	WALK_C	8	-15.09
8	Tad 10mg	WALK_B	8	354.74
9	Tad 10mg	WALK_E	8	339.65
10	Tad 20mg	WALK_C	14	50.393
11	Tad 20mg	WALK_B	14	312.26
12	Tad 20mg	WALK_E	14	362.65
13	Tad 40mg	WALK_C	18	45.189
14	Tad 40mg	WALK_B	18	334.26
15	Tad 40mg	WALK_E	18	379.44
Obs	TRTSORT	mwalk_c	mwalk_b	mwalk_e
1	Placebo	-2	360	355
2	Tad 2.5mg	51.8	299	337
3	Tad 10mg	-22.85	371.85	363.5
4	Tad 20mg	62.75	313.5	362
5	Tad 40mg	26.8	324.5	387

Tad = tadalafil, WALK_B/mwalk_b = 6 minute-walk test at baseline, WALK_C/mwalk_c = 6 minute-walk test change from baseline to endpoint, WALK_E/mwalk_e = 6 minute-walk test at endpoint

(續上)

表 2.7.3.6-22.4 投与 16 週後における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量
- 6 分間歩行試験を投与後 12 時間以内に実施された被験者 (LVGY 試験)

Obs	TRTSORT	Variable	N	Mean
1	Placebo	WALK_C	49	23.576
2	Placebo	WALK_B	49	359.66
3	Placebo	WALK_E	49	383.23
4	Tad 2.5mg	WALK_C	54	28.954
5	Tad 2.5mg	WALK_B	54	348.09
6	Tad 2.5mg	WALK_E	54	377.05
7	Tad 10mg	WALK_C	59	41.917
8	Tad 10mg	WALK_B	59	335.82
9	Tad 10mg	WALK_E	59	377.74
10	Tad 20mg	WALK_C	54	40.82
11	Tad 20mg	WALK_B	54	360.62
12	Tad 20mg	WALK_E	54	401.44
13	Tad 40mg	WALK_C	54	42.469
14	Tad 40mg	WALK_B	54	362.95
15	Tad 40mg	WALK_E	54	405.41

Obs	TRTSORT	mwalk_c	mwalk_b	mwalk_e
1	Placebo	29	381	402
2	Tad 2.5mg	19.8	364.4	381.35
3	Tad 10mg	35	354	380
4	Tad 20mg	35.4	370.5	408.3
5	Tad 40mg	40.5	392.6	420

Tad = tadalafil, WALK_B/mwalk_b = 6 minute-walk test at baseline, WALK_C/mwalk_c = 6 minute-walk test change from baseline to endpoint, WALK_E/mwalk_e = 6 minute-walk test at endpoint

(続く)

表 2.7.3.6-22.5 投与 12 週後（前回投与から 18 時間以降に 6 分間歩行試験を実施）と
投与 16 週後（前回投与から 12 時間以前に 6 分間歩行試験を実施）の
6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に対する各投与群ごとの検定
(LVGY 試験)

Treatment=Placebo		Statistics						
Variable	N	Lower CL Mean	Mean	Upper CL Mean	Lower CL Std Dev	Std Dev	Upper CL Std Dev	
Std Err	Minimum	Maximum						
WALK	35	-14.95	-4.08	6.7853	25.585	31.63	41.442	
5.3465	-97.5	92						
T-Tests								
Variable	DF	t Value	Pr > t					
WALK	34	-0.76	0.4507					
Treatment=Tadalafil 10 mg								
The TTEST Procedure		Statistics						
Variable	N	Lower CL Mean	Mean	Upper CL Mean	Lower CL Std Dev	Std Dev	Upper CL Std Dev	
Std Err	Minimum	Maximum						
WALK	47	-2.765	5.4489	13.663	23.248	27.977	35.139	
4.0808	-47.8	74.2						
T-Tests								
Variable	DF	t Value	Pr > t					
WALK	46	1.34	0.1884					
Treatment=Tadalafil 2.5mg								
The TTEST Procedure		Statistics						
Variable	N	Lower CL Mean	Mean	Upper CL Mean	Lower CL Std Dev	Std Dev	Upper CL Std Dev	
Std Err	Minimum	Maximum						
WALK	39	-3.665	9.1692	22.003	32.355	39.59	51.023	
6.3395	-72	135						
T-Tests								
Variable	DF	t Value	Pr > t					
WALK	38	1.45	0.1563					

(続く)

表 2.7.3.6-22.5 投与 12 週後（前回投与から 18 時間以降に 6 分間歩行試験を実施）と
投与 16 週後（前回投与から 12 時間以前に 6 分間歩行試験を実施）の
6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に対する各投与群ごとの検定
(LVGY 試験) (続き)

```
Treatment=Tadalafil 20mg
-----
The TTEST Procedure
      Statistics
-----  

Variable      N      Lower CL      Mean      Upper CL      Lower CL      Upper CL
Std Err      Minimum    Mean      Std Dev      Std Dev      Std Dev      Std Dev
-----  

WALK        34      -8.417     3.9971     16.411      28.698      35.58      46.833
6.1019      -60       153
-----  

      T-Tests
-----  

Variable      DF      t Value      Pr > |t|
-----  

WALK         33       0.66       0.5170
-----  

Treatment=Tadalafil 40mg
-----
The TTEST Procedure
      Statistics
-----  

Variable      N      Lower CL      Mean      Upper CL      Lower CL      Upper CL
Std Err      Minimum    Mean      Std Dev      Std Dev      Std Dev      Std Dev
-----  

WALK        35      -9.873     4.8743     19.622      34.726      42.932      56.249
7.2568      -108.9     156.1
-----  

      T-Tests
-----  

Variable      DF      t Value      Pr > |t|
-----  

WALK         34       0.67       0.5063
-----  

Program Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension
(PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
      Program\EFF104GY.SAS
Output Location: U:\SPREE\RMP\Clinical\Primary Care\Cialis\Pulmonary Arterial Hypertension
(PAH)\Study Level Work\H6D-MC-LVGY\
      Output\EFF104GY
Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGY.ADS
```

表 2.7.3.6-23. 6 分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 40 mg 群とプラセボ群のノンパラメトリックな並べ替え検定
投与 12 週後において 6 分間歩行試験を投与後 18 時間以降に実施された被験者 (LVGY 試験)

Permutation Test

permutation (test_type = independent, row = trtsort, col = walk_r4, stratum = strateff, method = monte, time_limit = none ,
monte_seed = 113, use_impcamp = no).

Data File: lvgy_v8T_walk4.xpt

Row Variable: TRTSORT

Column Variable: WALK_R4

Stratum Variable: STRATEFF

Summary of the Test Statistic:

Value of Row Variable	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev	Observed	Standardized
4	1159	3307	2247	136.1	2554	2.258

140

Inference:

Type	Statistic	Tail	P-Value		
			1-Sided	2*1-Sided	2-Sided
Asymptotic	2.258	.GE.	0.01198	0.02396	0.02396
Monte Carlo	2554	.GE.	0.0119	0.0238	0.0236
99.00% CI Lower Limit			0.009107		0.01969
99.00% CI Upper Limit			0.01469		0.02751

10000 Monte Carlo samples with starting seed 113

Elapsed time: 0:0:1.24

表 2.7.3.6-24. 6 分間歩行距離の変化量におけるタダラフィル 40 mg 群とプラセボ群のノンパラメトリックな並べ替え検定
投与 16 週後において 6 分間歩行試験を投与後 12 時間以内に実施された被験者 (LVGY 試験)

Permutation Test

permutation (test_type = independent, row = trtsort, col = walk_r4, stratum = strateff, method = monte, time_limit = none ,
monte seed = 113 use_imprecise = no)

Data File: lvgy_v9P_walk4.xpt

Row Variable: TRTSORT

Column Variable: WALK_R4

Stratum Variable: STRATEFF

141

Summary of the Test Statistic:

Value of Row Variable	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev	Observed	Standardized
4	1448	3892	2694	151.1	3050	2.35

Inference:

Type	Statistic	Tail	P-Value			
			1-Sided	2*1-Sided	Tail	2-Sided
Asymptotic	2.35	.GE.	0.009383	0.01877	.GE.	0.01877
Monte Carlo	3050	.GE.	0.0089	0.0178	.GE.	0.0187
99.00% CI Lower Limit			0.006481			0.01521
99.00% CI Upper Limit			0.01132			0.02219

10000 Monte Carlo samples with starting seed 113

Elapsed time: 0:0:1.16

表 2.7.3.6-25. 来院ごとの WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 中間報告)

Who Functional Class	T 20mg (N=24)	P:Pla (N=24)	Tadalafil 40mg		All T 40mg (N=101)	TOTAL (N=125)
			P:2.5-20mg (N=48)	P:40mg (N=29)		
Baseline	n	24	24	48	29	101
	Class I	2 (8.33)	0 (0.00)	2 (4.17)	2 (6.90)	4 (3.96)
	Class II	16 (66.67)	10 (41.67)	23 (47.92)	15 (51.72)	48 (47.52)
	Class III	6 (25.00)	12 (50.00)	21 (43.75)	12 (41.38)	45 (44.55)
	Class IV	0 (0.00)	2 (8.33)	2 (4.17)	0 (0.00)	4 (3.96)
Week 16	n	24	23	48	29	100
	Class I	2 (8.33)	0 (0.00)	2 (4.17)	2 (6.90)	4 (4.00)
	Class II	15 (62.50)	14 (60.87)	27 (56.25)	18 (62.07)	59 (59.00)
	Class III	7 (29.17)	9 (39.13)	19 (39.58)	9 (31.03)	37 (37.00)
Change from baseline to week 16	n	24	23	48	29	100
	Worsen	1 (4.17)	0 (0.00)	3 (6.25)	2 (6.90)	5 (5.00)
	No change	23 (95.83)	17 (73.91)	38 (79.17)	21 (72.41)	76 (76.00)
	Improved	0 (0.00)	6 (26.09)	7 (14.58)	6 (20.69)	19 (19.00)
	1 class	0 (0.00)	5 (21.74)	5 (10.42)	6 (20.69)	16 (16.00)
	2 classes	0 (0.00)	1 (4.35)	2 (4.17)	0 (0.00)	3 (3.00)
Week 28	n	24	24	48	29	101
	Class I	1 (4.17)	1 (4.17)	3 (6.25)	2 (6.90)	6 (5.94)
	Class II	16 (66.67)	14 (58.33)	26 (54.17)	20 (68.97)	60 (59.41)
	Class III	7 (29.17)	9 (37.50)	19 (39.58)	7 (24.14)	35 (34.65)
Change from baseline to week 28	n	24	24	48	29	101
	Worsen	3 (12.50)	0 (0.00)	4 (8.33)	2 (6.90)	6 (5.94)

(続く)

表 2.7.3.6-25. 来院ごとの WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

Who Functional Class		T 20mg (N=24)	P:Pla (N=24)	Tadalafil 40mg		All T 40mg (N=101)	TOTAL (N=125)
				P:2.5-20mg (N=48)	P:40mg (N=29)		
Change from baseline to week 28	No change	20 (83.33)	17 (70.83)	35 (72.92)	20 (68.97)	72 (71.29)	92 (73.60)
	Improved	1 (4.17)	7 (29.17)	9 (18.75)	7 (24.14)	23 (22.77)	24 (19.20)
	1 class	1 (4.17)	6 (25.00)	7 (14.58)	7 (24.14)	20 (19.80)	21 (16.80)
	2 classes	0 (0.00)	1 (4.17)	2 (4.17)	0 (0.00)	3 (2.97)	3 (2.40)
Week 40	n	24	24	47	29	100	124
	Class I	3 (12.50)	1 (4.17)	3 (6.38)	1 (3.45)	5 (5.00)	8 (6.45)
	Class II	16 (66.67)	15 (62.50)	23 (48.94)	16 (55.17)	54 (54.00)	70 (56.45)
	Class III	5 (20.83)	8 (33.33)	21 (44.68)	12 (41.38)	41 (41.00)	46 (37.10)
Change from baseline to week 40	n	24	24	47	29	100	124
	Worsen	1 (4.17)	0 (0.00)	4 (8.51)	4 (13.79)	8 (8.00)	9 (7.26)
	No change	20 (83.33)	15 (62.50)	34 (72.34)	22 (75.86)	71 (71.00)	91 (73.39)
	Improved	3 (12.50)	9 (37.50)	9 (19.15)	3 (10.34)	21 (21.00)	24 (19.35)
	1 class	3 (12.50)	9 (37.50)	8 (17.02)	3 (10.34)	20 (20.00)	23 (18.55)
	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)	1 (1.00)	1 (0.81)
Week 52	n	24	24	48	29	101	125
	Class I	1 (4.17)	1 (4.17)	4 (8.33)	2 (6.90)	7 (6.93)	8 (6.40)
	Class II	17 (70.83)	14 (58.33)	22 (45.83)	17 (58.62)	53 (52.48)	70 (56.00)
	Class III	5 (20.83)	9 (37.50)	22 (45.83)	10 (34.48)	41 (40.59)	46 (36.80)
	Class IV	1 (4.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.80)
Change from baseline to week 52	n	24	24	48	29	101	125

(続く)

表 2.7.3.6-25. 来院ごとの WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

Who Functional Class		T 20mg (N=24)	P:Pla (N=24)	Tadalafil 40mg		TOTAL (N=125)
				P:2.5-20mg (N=48)	P:40mg (N=29)	
Change from baseline to week 52	Worsen	4 (16.67)	0 (0.00)	5 (10.42)	3 (10.34)	8 (7.92)
	No change	17 (70.83)	16 (66.67)	33 (68.75)	21 (72.41)	70 (69.31)
	Improved	3 (12.50)	8 (33.33)	10 (20.83)	5 (17.24)	23 (22.77)
	1 class	3 (12.50)	8 (33.33)	9 (18.75)	5 (17.24)	22 (21.78)
	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.08)	0 (0.00)	1 (0.99)
Endpoint	n	24	24	48	29	101
	Class I	1 (4.17)	1 (4.17)	4 (8.33)	2 (6.90)	7 (6.93)
	Class II	17 (70.83)	14 (58.33)	22 (45.83)	17 (58.62)	53 (52.48)
	Class III	5 (20.83)	9 (37.50)	22 (45.83)	10 (34.48)	41 (40.59)
	Class IV	1 (4.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Change from baseline to Endpoint	n	24	24	48	29	101
	Worsen	4 (16.67)	0 (0.00)	5 (10.42)	3 (10.34)	8 (7.92)
	No change	17 (70.83)	16 (66.67)	33 (68.75)	21 (72.41)	70 (69.31)
	Improved	3 (12.50)	8 (33.33)	10 (20.83)	5 (17.24)	23 (22.77)
	1 class	3 (12.50)	8 (33.33)	9 (18.75)	5 (17.24)	22 (21.78)
	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.08)	0 (0.00)	1 (0.99)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: RMP.H6DSLGVX.SASPGM.INTERIM1(EFI107GX)
 Output Location: RMP.H6DO.LVGX.INTERIM1(EFI107GX)
 Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGX.ADS.INTERIM1

表 2.7.3.6-26. 来院ごとの Borg 呼吸困難指数 (LVGX 試験：中間報告)

Borg Dyspnea Score	T 20mg (N=24)	Tadalafil 40mg				TOTAL (N=125)	
		P:Pla (N=24)	P:2.5-20mg (N=48)	P:40mg (N=29)	All T 40mg (N=101)		
Baseline	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	23 3.54 (2.75) 3.00 0.00, 10.00 2.36, 4.73	23 3.65 (2.44) 3.00 0.00, 10.00 2.60, 4.71	46 3.66 (2.41) 3.00 0.00, 10.00 2.95, 4.38	29 3.22 (2.06) 3.00 0.50, 9.00 2.44, 4.01	98 3.53 (2.31) 3.00 0.00, 10.00 3.07, 3.99	121 3.53 (2.38) 3.00 0.00, 10.00 3.10, 3.96
Week 16	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	23 3.22 (2.75) 3.00 0.00, 10.00 2.03, 4.41	23 2.63 (1.69) 2.00 0.00, 7.00 1.90, 3.36	47 3.47 (2.01) 3.00 0.00, 9.00 2.88, 4.06	29 3.19 (1.90) 3.00 0.50, 9.00 2.47, 3.91	99 3.19 (1.92) 3.00 0.00, 9.00 2.81, 3.57	122 3.20 (2.09) 3.00 0.00, 10.00 2.82, 3.57
Week 28	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	22 3.36 (2.46) 3.00 0.00, 9.00 2.28, 4.45	24 3.56 (2.05) 3.00 0.00, 9.00 2.70, 4.43	48 3.51 (1.96) 3.00 0.50, 8.00 2.94, 4.08	29 3.64 (2.26) 3.00 0.00, 9.00 2.78, 4.50	101 3.56 (2.05) 3.00 0.00, 9.00 3.15, 3.96	123 3.52 (2.12) 3.00 0.00, 9.00 3.15, 3.90
Week 40	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	24 3.15 (2.30) 2.50 0.00, 10.00 2.17, 4.12	24 3.19 (2.29) 3.00 0.00, 10.00 2.22, 4.15	45 3.36 (1.96) 3.00 0.00, 10.00 2.77, 3.94	28 3.20 (1.97) 3.00 0.00, 8.00 2.43, 3.96	97 3.27 (2.03) 3.00 0.00, 10.00 2.86, 3.68	121 3.24 (2.07) 3.00 0.00, 10.00 2.87, 3.62

145

(続く)

表 2.7.3.6-26. 来院ごとの Borg 呼吸困難指数 (LVGX 試験 : 中間報告) (続き)

Borg Dyspnea Score	T 20mg (N=24)	Tadalafil 40mg				TOTAL (N=125)
		P:Pla (N=24)	P:2.5-20mg (N=48)	P:40mg (N=29)	All T 40mg (N=101)	
Week 52						
n	24	23	46	29	98	122
Mean (SD)	3.83 (2.60)	3.26 (2.60)	3.41 (1.88)	3.04 (1.70)	3.27 (2.01)	3.38 (2.14)
Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 8.00	0.50, 6.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00
95% C.I. *a	2.74, 4.93	2.14, 4.38	2.85, 3.97	2.39, 3.69	2.86, 3.67	3.00, 3.76
Endpoint						
n	24	24	48	29	101	125
Mean (SD)	3.83 (2.60)	3.21 (2.55)	3.36 (1.85)	3.04 (1.70)	3.23 (1.99)	3.35 (2.12)
Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 8.00	0.50, 6.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00
95% C.I. *a	2.74, 4.93	2.13, 4.29	2.83, 3.90	2.39, 3.69	2.84, 3.63	2.97, 3.72

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received
 study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: RMP.H6DSLGVX.SASPGM.INTERIM1(EFI106GX)

Output Location: RMP.H6DO.LVGX.INTERIM1(EFI106GX)

Data Set Location: RMP.SAS.H6DS.L.MCLVGX.ADS.INTERIM1

表 2.7.3.6-27. 腎機能が正常である被験者における 6 分間歩行距離のベースラインから投与終了時（投与 16 週後）までの変化量 (LVGY 試験)

6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=36)	Tadalafil			
		2.5mg (N=36)	10mg (N=42)	20mg (N=40)	40mg (N=44)
<hr/>					
Change from baseline	n	34	34	41	39
	Mean (SD)	2.51 (50.58)	27.09 (47.78)	38.55 (65.71)	30.95 (44.43)
	Median	4.80	23.35	34.50	26.00
	Min, Max	-115.00, 93.00	-73.00, 124.00	-139.00, 247.70	-45.70, 145.00
	95% C.I. *a	-15.13, 20.16	10.42, 43.76	17.81, 59.29	16.55, 45.35
Endpoint	n	34	34	41	39
	Mean (SD)	382.15 (89.67)	391.19 (75.69)	392.77 (74.32)	378.11 (86.38)
	Median	411.05	405.00	396.40	374.80
	Min, Max	121.90, 503.00	219.60, 527.40	175.00, 507.50	187.00, 510.00
	95% C.I. *a	350.87, 413.44	364.78, 417.60	369.31, 416.23	350.11, 406.11
Baseline	n	34	34	41	39
	Mean (SD)	379.64 (60.98)	364.10 (59.29)	354.22 (61.91)	347.16 (71.01)
	Median	398.00	366.90	361.50	357.00
	Min, Max	227.70, 449.60	219.60, 450.00	192.90, 442.30	193.50, 450.00
	95% C.I. *a	358.36, 400.91	343.41, 384.78	334.68, 373.76	324.15, 370.18
					42
					370.18 (72.38)
					404.50
					347.63, 392.73

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; C.I. = confidence interval; trt = study treatment; Endpoint = Week 16 or the last nonmissing observation in treatment period carried forward.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final/programs_stat/smeffp11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final/programs_stat/tfl_output/smeffp11.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final1/data/shared/legacy_ads

表 2.7.3.6-27. 軽度腎機能障害のある被験者における 6 分間歩行距離のベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの変化量 (LVGY 試験)
(続き)

		Tadalafil				
6-minute walk distance (meters)	Placebo (N=33)	2.5mg (N=30)	10mg (N=20)	20mg (N=24)	40mg (N=21)	
Change from baseline	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	32 14.34 (65.70) 13.90 -131.10, 107.00 -9.35, 38.02	29 25.68 (69.45) 17.00 -60.00, 270.00 -0.74, 52.09	20 10.08 (51.17) 1.15 -65.00, 92.00 -13.87, 34.03	24 36.41 (33.08) 32.55 -18.00, 96.00 22.44, 50.38	20 33.23 (52.84) 21.40 -64.00, 137.00 8.50, 57.96
Endpoint	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	32 334.15 (106.69) 358.50 134.00, 530.30 295.69, 372.62	29 362.66 (117.22) 375.00 138.00, 700.00 318.07, 407.25	20 348.15 (105.48) 374.50 165.00, 520.00 298.78, 397.51	24 377.52 (75.30) 379.50 163.70, 470.00 345.73, 409.32	20 376.14 (79.04) 377.50 212.00, 497.00 339.14, 413.13
Baseline	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *a	32 319.82 (85.99) 343.00 170.70, 445.00 288.81, 350.82	29 336.99 (79.36) 360.00 158.60, 447.00 306.80, 367.17	20 338.07 (74.19) 358.05 168.00, 444.00 303.34, 372.79	24 341.11 (67.37) 357.00 181.70, 440.00 312.66, 369.56	20 342.91 (81.97) 358.00 200.00, 448.00 304.54, 381.27

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; C.I. = confidence interval; trt = study treatment; Endpoint = Week 16 or the last nonmissing observation in treatment period carried forward.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgv/final/programs_stat/smeffp11.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgv/final/programs_stat/tfl_output/smeffp11.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgv/final1/data/shared/legacy_ads

表 2.7.3.6-27. 中等度腎機能障害のある被験者における 6 分間歩行距離のベースラインから投与終了時(投与 16 週後)までの変化量 (LVGY 試験)
(続き)

6-minute walk distance (meters)		Placebo (N=6)	2.5mg (N=12)	10mg (N=12)	20mg (N=9)	40mg (N=8)	Tadalafil
<hr/>							
Change from baseline	n	6	12	11	8	8	
	Mean (SD)	-18.92 (78.41)	1.92 (60.19)	27.45 (75.01)	56.34 (56.96)	40.34 (33.81)	
	Median	-9.50	-1.00	31.00	45.25	43.50	
	Min, Max	-117.00, 80.00	-105.00, 133.00	-147.00, 120.00	-21.70, 170.00	-21.30, 83.00	
	95% C.I. *a	-101.20, 63.37	-36.32, 40.16	-22.95, 77.84	8.72, 103.96	12.07, 68.60	
Endpoint	n	6	12	11	8	8	
	Mean (SD)	294.75 (137.26)	335.40 (67.93)	337.31 (85.45)	407.01 (111.20)	348.26 (80.08)	
	Median	292.00	325.00	338.00	408.00	379.05	
	Min, Max	97.50, 481.00	246.00, 487.00	194.00, 458.00	280.40, 600.00	240.00, 441.00	
	95% C.I. *a	150.70, 438.80	292.24, 378.56	279.90, 394.72	314.04, 499.98	281.32, 415.21	
Baseline	n	6	12	11	8	8	
	Mean (SD)	313.67 (86.82)	333.48 (77.63)	309.86 (95.59)	350.68 (85.80)	307.93 (86.76)	
	Median	304.50	328.40	339.50	366.25	321.00	
	Min, Max	195.00, 463.00	198.00, 435.00	180.00, 427.00	200.00, 450.00	170.90, 425.00	
	95% C.I. *a	222.56, 404.78	284.16, 382.81	245.64, 374.08	278.95, 422.40	235.39, 380.46	

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subject with nonmissing data at baseline and endpoint; C.I. = confidence interval; trt = study treatment; Endpoint = Week 16 or the last nonmissing observation in treatment period carried forward.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgv/final/programs_stat/smeffp11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgv/final/programs_stat/tfl_output/smeffp11.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgv/final1/data/shared/legacy_ads

表 2.7.3.6-28. 各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離-ボセンタンを併用した被験者 (LVGX 試験 : 最終報告)

6-minute walk distance (meters)		T 20mg (N=37)	P:Pla (N=41)	Tadalafil 40mg			TOTAL (N=192)
				P:2.5-20mg (N=77)	P:40mg (N=37)	All T 40mg (N=155)	
LVGY Baseline	n	37	41	77	37	155	192
	Mean (SD)	355.72 (66.36)	348.32 (82.22)	345.65 (74.00)	363.81 (75.89)	350.69 (76.55)	351.66 (74.56)
	Median	370.00	366.80	361.10	394.50	364.00	365.50
	Min, Max	181.70, 442.00	180.00, 463.00	157.00, 450.00	170.90, 450.00	157.00, 463.00	157.00, 463.00
	95% C.I. *	333.60, 377.85	322.37, 374.27	328.85, 362.44	338.51, 389.11	338.54, 362.84	341.05, 362.27
Baseline	n	37	41	72	37	150	187
	Mean (SD)	402.13 (80.69)	368.08 (105.27)	376.89 (90.77)	405.83 (71.64)	381.62 (91.37)	385.68 (89.53)
	Median	406.60	393.90	378.50	414.00	389.50	390.00
	Min, Max	163.70, 600.00	121.90, 530.00	175.00, 700.00	226.00, 533.00	121.90, 700.00	121.90, 700.00
	95% C.I. *	375.23, 429.03	334.85, 401.30	355.56, 398.22	381.94, 429.72	366.88, 396.36	372.76, 398.59
Week 16	n	36	37	74	35	146	182
	Mean (SD)	399.92 (84.10)	380.34 (116.70)	370.18 (99.30)	399.78 (94.23)	379.85 (102.81)	383.82 (99.50)
	Median	392.50	418.00	380.45	397.00	391.00	391.00
	Min, Max	168.20, 550.00	122.00, 534.00	56.70, 560.00	156.00, 547.00	56.70, 560.00	56.70, 560.00
	95% C.I. *	371.46, 428.37	341.43, 419.25	347.17, 393.18	367.41, 432.15	363.03, 396.67	369.27, 398.37
Week 28	n	34	34	70	31	135	169
	Mean (SD)	399.31 (86.84)	399.78 (105.91)	376.62 (88.89)	412.15 (85.12)	390.61 (93.19)	392.36 (91.76)
	Median	413.50	415.00	379.50	422.00	399.00	400.00

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received
study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs29.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs29.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-28. 各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離-ボセンタンを併用した被験者 (LVGX 試験: 最終報告) (続き)

		Tadalafil 40mg											
6-minute walk distance (meters)		T 20mg (N=37)	P:Pla (N=41)	P:2.5-20mg (N=77)		P:40mg (N=37)		All T 40mg (N=155)		TOTAL (N=192)			
Week 28	Min, Max	180.00, 560.00	184.00, 548.00	180.00, 355.43	567.30, 397.82	240.00, 380.93	598.90, 443.37	180.00, 374.75	598.90, 406.48	180.00, 378.43	598.90, 406.30		
	95% C.I. *	369.01, 429.61	362.83, 436.74										
Week 40	n	31	34	66		32		132		163			
	Mean (SD)	422.47 (72.58)	398.55 (106.64)	373.15 (91.21)		404.52 (90.48)		387.30 (95.58)		393.98 (92.49)			
	Median	426.00	435.50	380.65		404.10		403.00		408.00			
	Min, Max	290.00, 560.00	143.00, 542.00	126.00, 530.00		219.00, 574.50		126.00, 574.50		126.00, 574.50			
	95% C.I. *	395.84, 449.09	361.34, 435.76	350.73, 395.57		371.90, 437.14		370.84, 403.75		379.68, 408.29			
Week 52	n	32	31	66		32		129		161			
	Mean (SD)	424.79 (76.37)	402.63 (111.09)	385.04 (91.17)		414.02 (72.57)		396.46 (92.43)		402.09 (89.96)			
	Median	433.00	425.00	393.00		429.50		406.00		408.00			
	Min, Max	290.00, 570.00	130.00, 559.00	118.00, 567.30		234.00, 574.00		118.00, 574.00		118.00, 574.00			
	95% C.I. *	397.26, 452.33	361.88, 443.38	362.63, 407.46		387.85, 440.18		380.36, 412.56		388.09, 416.09			
Endpoint	n	37	39	75		36		150		187			
	Mean (SD)	407.73 (93.17)	387.19 (118.70)	372.52 (100.88)		402.76 (81.53)		383.59 (101.80)		388.37 (100.37)			
	Median	420.00	410.00	381.30		400.75		394.75		398.00			
	Min, Max	168.20, 570.00	130.00, 559.00	56.70, 567.30		156.00, 574.00		56.70, 574.00		56.70, 574.00			
	95% C.I. *	376.67, 438.80	348.71, 425.67	349.31, 395.73		375.18, 430.35		367.17, 400.02		373.89, 402.85			

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs29.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs29.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-29. 各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離-ボセンタンを併用しなかった被験者 (LVGX 試験 : 最終報告)

6-minute walk distance (meters)		T 20mg (N=26)	P:Pla (N=34)	Tadalafil 40mg		All T 40mg (N=139)	TOTAL (N=165)
LVGY Baseline	n	26	34	73	32	139	165
	Mean (SD)	350.31 (62.91)	351.01 (72.44)	331.24 (75.84)	346.45 (79.71)	339.58 (75.92)	341.27 (73.95)
	Median	354.95	366.50	342.90	369.25	359.00	357.50
	Min, Max	195.10, 450.00	186.00, 449.60	158.60, 447.00	200.00, 446.00	158.60, 449.60	158.60, 450.00
	95% C.I. *	324.90, 375.72	325.73, 376.28	313.55, 348.94	317.71, 375.19	326.84, 352.31	329.90, 352.63
Baseline	n	26	32	73	32	137	163
	Mean (SD)	391.50 (57.62)	353.58 (94.87)	361.15 (92.75)	400.40 (97.90)	368.55 (95.45)	372.21 (90.73)
	Median	393.50	373.15	366.00	411.30	376.00	381.00
	Min, Max	280.40, 500.00	134.00, 530.30	158.60, 528.00	212.00, 641.80	134.00, 641.80	134.00, 641.80
	95% C.I. *	368.22, 414.77	319.37, 387.78	339.51, 382.79	365.10, 435.70	352.42, 384.68	358.18, 386.24
Week 16	n	22	29	66	31	126	148
	Mean (SD)	390.55 (65.21)	368.57 (81.68)	377.68 (96.80)	409.27 (78.27)	383.35 (89.85)	384.43 (86.48)
	Median	391.25	376.70	388.50	422.00	393.10	392.65
	Min, Max	271.30, 490.00	152.40, 499.80	120.00, 603.00	224.30, 540.00	120.00, 603.00	120.00, 603.00
	95% C.I. *	361.64, 419.47	337.50, 399.64	353.88, 401.47	380.56, 437.98	367.51, 399.20	370.38, 398.47
Week 28	n	21	30	55	30	115	136
	Mean (SD)	417.90 (134.56)	373.53 (88.60)	371.21 (105.17)	396.23 (90.47)	378.35 (97.12)	384.45 (104.18)
	Median	398.00	373.00	389.00	398.10	389.00	391.05

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received
study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs29.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs29.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-29. 各来院日及び最終観察時における 6 分間歩行距離-ボセンタンを併用しなかった被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

		Tadalafil 40mg											
6-minute walk distance (meters)		T 20mg (N=26)	P:Pla (N=34)	P:2.5-20mg (N=73)			P:40mg (N=32)			All T 40mg (N=139)		TOTAL (N=165)	
Week 28	Min, Max	213.00, 900.00	163.00, 533.40	158.50, 580.00	204.50, 587.30	158.50, 587.30	158.50, 587.30	158.50, 587.30	158.50, 900.00	158.50, 900.00	158.50, 900.00	158.50, 900.00	158.50, 900.00
	95% C.I. *	356.65, 479.16	340.45, 406.62	342.78, 399.65	362.45, 430.01	360.40, 396.29	366.79, 402.12						
Week 40	n	20	28	53	28	109	129						
	Mean (SD)	395.30 (86.70)	376.57 (101.65)	380.13 (93.61)	405.34 (80.79)	385.69 (92.58)	387.18 (91.43)						
	Median	400.50	390.05	385.00	416.55	390.10	392.00						
	Min, Max	181.40, 525.00	100.00, 548.60	180.10, 643.00	217.00, 526.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00	100.00, 643.00
	95% C.I. *	354.72, 435.87	337.15, 415.99	354.33, 405.93	374.02, 436.67	368.12, 403.27	371.25, 403.11						
Week 52	n	19	28	51	27	106	125						
	Mean (SD)	399.33 (84.98)	383.48 (82.58)	387.62 (98.80)	405.26 (84.72)	391.02 (90.84)	392.28 (89.69)						
	Median	395.00	391.60	390.00	433.00	396.10	396.00						
	Min, Max	178.30, 540.00	198.30, 567.00	182.90, 607.00	190.00, 530.00	182.90, 607.00	178.30, 607.00	178.30, 607.00	178.30, 607.00	178.30, 607.00	178.30, 607.00	178.30, 607.00	178.30, 607.00
	95% C.I. *	358.37, 440.29	351.45, 415.50	359.83, 415.40	371.74, 438.77	373.52, 408.51	376.40, 408.16						
Endpoint	n	23	31	69	31	131	154						
	Mean (SD)	391.53 (86.54)	366.22 (96.28)	369.79 (99.94)	397.35 (86.64)	375.47 (96.17)	377.87 (94.70)						
	Median	395.00	380.40	380.00	430.00	387.00	389.75						
	Min, Max	178.30, 540.00	152.40, 567.00	120.00, 607.00	190.00, 530.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00	120.00, 607.00
	95% C.I. *	354.11, 428.96	330.90, 401.53	345.78, 393.80	365.57, 429.13	358.84, 392.09	362.79, 392.94						

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs29.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs29.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-30. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 最終報告)

Who Functional Class	T 20mg (N=63)	Tadalafil 40mg				TOTAL (N=357)	
		P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)		
LVGY Baseline	n	63	75	150	69	294	357
	Class I	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (1.45)	2 (0.68)	2 (0.56)
	Class II	21 (33.33)	20 (26.67)	47 (31.33)	25 (36.23)	92 (31.29)	113 (31.65)
	Class III	42 (66.67)	53 (70.67)	99 (66.00)	43 (62.32)	195 (66.33)	237 (66.39)
	Class IV	0 (0.00)	1 (1.33)	4 (2.67)	0 (0.00)	5 (1.70)	5 (1.40)
Baseline	n	63	75	150	69	294	357
	Class I	5 (7.94)	2 (2.67)	5 (3.33)	4 (5.80)	11 (3.74)	16 (4.48)
	Class II	42 (66.67)	31 (41.33)	67 (44.67)	38 (55.07)	136 (46.26)	178 (49.86)
	Class III	16 (25.40)	36 (48.00)	66 (44.00)	27 (39.13)	129 (43.88)	145 (40.62)
	Class IV	0 (0.00)	6 (8.00)	12 (8.00)	0 (0.00)	18 (6.12)	18 (5.04)
Week 16	n	61	69	145	66	280	341
	Class I	6 (9.84)	2 (2.90)	6 (4.14)	5 (7.58)	13 (4.64)	19 (5.57)
	Class II	35 (57.38)	37 (53.62)	69 (47.59)	39 (59.09)	145 (51.79)	180 (52.79)
	Class III	20 (32.79)	27 (39.13)	65 (44.83)	21 (31.82)	113 (40.36)	133 (39.00)
	Class IV	0 (0.00)	3 (4.35)	5 (3.45)	1 (1.52)	9 (3.21)	9 (2.64)
Change from baseline to week 16	n	61	69	145	66	280	341
	Worsen	6 (9.84)	3 (4.35)	11 (7.59)	6 (9.09)	20 (7.14)	26 (7.62)
	No change	51 (83.61)	54 (78.26)	115 (79.31)	51 (77.27)	220 (78.57)	271 (79.47)
	Improved	4 (6.56)	12 (17.39)	19 (13.10)	9 (13.64)	40 (14.29)	44 (12.90)
	1 class	4 (6.56)	11 (15.94)	17 (11.72)	9 (13.64)	37 (13.21)	41 (12.02)
	2 classes	0 (0.00)	1 (1.45)	2 (1.38)	0 (0.00)	3 (1.07)	3 (0.88)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs23.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs23.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-30. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=63)	Tadalafil 40mg				TOTAL (N=357)	
		P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)		
Week 28	n	57	66	132	63	261	318
	Class I	6 (10.53)	2 (3.03)	6 (4.55)	5 (7.94)	13 (4.98)	19 (5.97)
	Class II	34 (59.65)	38 (57.58)	61 (46.21)	42 (66.67)	141 (54.02)	175 (55.03)
	Class III	17 (29.82)	25 (37.88)	63 (47.73)	16 (25.40)	104 (39.85)	121 (38.05)
	Class IV	0 (0.00)	1 (1.52)	2 (1.52)	0 (0.00)	3 (1.15)	3 (0.94)
Change from baseline to week 28	n	57	66	132	63	261	318
	Worsen	7 (12.28)	3 (4.55)	15 (11.36)	2 (3.17)	20 (7.66)	27 (8.49)
	No change	43 (75.44)	49 (74.24)	98 (74.24)	51 (80.95)	198 (75.86)	241 (75.79)
	Improved	7 (12.28)	14 (21.21)	19 (14.39)	10 (15.87)	43 (16.48)	50 (15.72)
	1 class	7 (12.28)	13 (19.70)	17 (12.88)	10 (15.87)	40 (15.33)	47 (14.78)
	2 classes	0 (0.00)	1 (1.52)	2 (1.52)	0 (0.00)	3 (1.15)	3 (0.94)
Week 40	n	51	63	126	62	251	302
	Class I	6 (11.76)	3 (4.76)	8 (6.35)	3 (4.84)	14 (5.58)	20 (6.62)
	Class II	33 (64.71)	40 (63.49)	59 (46.83)	38 (61.29)	137 (54.58)	170 (56.29)
	Class III	12 (23.53)	19 (30.16)	57 (45.24)	21 (33.87)	97 (38.65)	109 (36.09)
	Class IV	0 (0.00)	1 (1.59)	2 (1.59)	0 (0.00)	3 (1.20)	3 (0.99)
Change from baseline to week 40	n	51	63	126	62	251	302
	Worsen	5 (9.80)	3 (4.76)	14 (11.11)	4 (6.45)	21 (8.37)	26 (8.61)
	No change	38 (74.51)	43 (68.25)	89 (70.63)	53 (85.48)	185 (73.71)	223 (73.84)
	Improved	8 (15.69)	17 (26.98)	23 (18.25)	5 (8.06)	45 (17.93)	53 (17.55)
	1 class	8 (15.69)	16 (25.40)	22 (17.46)	5 (8.06)	43 (17.13)	51 (16.89)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs23.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs23.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-30. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=63)	Tadalafil 40mg				TOTAL (N=357)
		P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)	
Change from baseline to week 40	2 classes	0 (0.00)	1 (1.59)	1 (0.79)	0 (0.00)	2 (0.80)
Week 52	n	52	62	120	60	242
	Class I	4 (7.69)	4 (6.45)	8 (6.67)	6 (10.00)	18 (7.44)
	Class II	33 (63.46)	37 (59.68)	65 (54.17)	36 (60.00)	138 (57.02)
	Class III	13 (25.00)	20 (32.26)	46 (38.33)	18 (30.00)	84 (34.71)
	Class IV	2 (3.85)	1 (1.61)	1 (0.83)	0 (0.00)	2 (0.83)
Change from baseline to week 52	n	52	62	120	60	242
	Worsen	8 (15.38)	2 (3.23)	10 (8.33)	4 (6.67)	16 (6.61)
	No change	37 (71.15)	44 (70.97)	85 (70.83)	46 (76.67)	175 (72.31)
	Improved	7 (13.46)	16 (25.81)	25 (20.83)	10 (16.67)	51 (21.07)
	1 class	7 (13.46)	15 (24.19)	23 (19.17)	10 (16.67)	48 (19.83)
	2 classes	0 (0.00)	1 (1.61)	2 (1.67)	0 (0.00)	3 (1.24)
Endpoint	n	62	73	146	67	286
	Class I	4 (6.45)	4 (5.48)	8 (5.48)	6 (8.96)	18 (6.29)
	Class II	38 (61.29)	40 (54.79)	69 (47.26)	39 (58.21)	148 (51.75)
	Class III	18 (29.03)	25 (34.25)	64 (43.84)	21 (31.34)	110 (38.46)
	Class IV	2 (3.23)	4 (5.48)	5 (3.42)	1 (1.49)	10 (3.50)
Change from baseline to Endpoint	n	62	73	146	67	286
	Worsen	12 (19.35)	4 (5.48)	13 (8.90)	6 (8.96)	23 (8.04)
						348
						35 (10.06)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs23.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs23.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-30. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class		T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	Tadalafil 40mg		All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)
				P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)		
Change from baseline to Endpoint	No change	43 (69.35)	52 (71.23)	107 (73.29)	51 (76.12)	210 (73.43)	253 (72.70)
	Improved	7 (11.29)	17 (23.29)	26 (17.81)	10 (14.93)	53 (18.53)	60 (17.24)
	1 class	7 (11.29)	16 (21.92)	24 (16.44)	10 (14.93)	50 (17.48)	57 (16.38)
	2 classes	0 (0.00)	1 (1.37)	2 (1.37)	0 (0.00)	3 (1.05)	3 (0.86)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs23.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs23.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-31. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタン併用した被験者 (LVGX 試験: 最終報告)

Who Functional Class	Tadalafil 40mg					
	T 20mg (N=37)	P:Pla (N=41)	P:2.5-20mg (N=77)	P:40mg (N=37)	All T 40mg (N=155)	TOTAL (N=192)
LVGY Baseline						
n	37	41	77	37	155	192
Class I	11 (29.73)	10 (24.39)	26 (33.77)	17 (45.95)	53 (34.19)	64 (33.33)
Class II	26 (70.27)	30 (73.17)	51 (66.23)	20 (54.05)	101 (65.16)	127 (66.15)
Class III	0 (0.00)	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.65)	1 (0.52)
Class IV						
Baseline						
n	37	41	77	37	155	192
Class I	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.60)	2 (5.41)	4 (2.58)	4 (2.08)
Class II	27 (72.97)	19 (46.34)	36 (46.75)	18 (48.65)	73 (47.10)	100 (52.08)
Class III	10 (27.03)	20 (48.78)	35 (45.45)	17 (45.95)	72 (46.45)	82 (42.71)
Class IV	0 (0.00)	2 (4.88)	4 (5.19)	0 (0.00)	6 (3.87)	6 (3.13)
Week 16						
n	36	38	76	35	149	185
Class I	2 (5.56)	0 (0.00)	2 (2.63)	1 (2.86)	3 (2.01)	5 (2.70)
Class II	22 (61.11)	22 (57.89)	41 (53.95)	20 (57.14)	83 (55.70)	105 (56.76)
Class III	12 (33.33)	14 (36.84)	31 (40.79)	13 (37.14)	58 (38.93)	70 (37.84)
Class IV	0 (0.00)	2 (5.26)	2 (2.63)	1 (2.86)	5 (3.36)	5 (2.70)
Change from baseline to week 16						
n	36	38	76	35	149	185
Worsen	3 (8.33)	2 (5.26)	5 (6.58)	5 (14.29)	12 (8.05)	15 (8.11)
No change	30 (83.33)	30 (78.95)	61 (80.26)	25 (71.43)	116 (77.85)	146 (78.92)
Improved	3 (8.33)	6 (15.79)	10 (13.16)	5 (14.29)	21 (14.09)	24 (12.97)
1 class	3 (8.33)	6 (15.79)	9 (11.84)	5 (14.29)	20 (13.42)	23 (12.43)
2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.32)	0 (0.00)	1 (0.67)	1 (0.54)
Week 28						
n	35	36	73	33	142	177

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous
 placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-31. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用した被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=37)	P:Pla (N=41)	P:2.5-20mg (N=77)	P:40mg (N=37)	All T 40mg (N=155)	TOTAL (N=192)
	-Tadalafil 40mg-					
Week 28						
Class I	3 (8.57)	0 (0.00)	1 (1.37)	2 (6.06)	3 (2.11)	6 (3.39)
Class II	21 (60.00)	22 (61.11)	39 (53.42)	21 (63.64)	82 (57.75)	103 (58.19)
Class III	11 (31.43)	14 (38.89)	32 (43.84)	10 (30.30)	56 (39.44)	67 (37.85)
Class IV	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	0 (0.00)	1 (0.70)	1 (0.56)
Change from baseline to week 28	n	35	36	73	33	142
						177
	Worsen	4 (11.43)	1 (2.78)	6 (8.22)	1 (3.03)	8 (5.63)
	No change	26 (74.29)	28 (77.78)	57 (78.08)	27 (81.82)	112 (78.87)
	Improved	5 (14.29)	7 (19.44)	10 (13.70)	5 (15.15)	22 (15.49)
	1 class	5 (14.29)	7 (19.44)	9 (12.33)	5 (15.15)	21 (14.79)
	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	0 (0.00)	1 (0.70)
Week 40	n	31	34	70	33	137
						168
	Class I	3 (9.68)	0 (0.00)	2 (2.86)	2 (6.06)	4 (2.92)
	Class II	21 (67.74)	23 (67.65)	36 (51.43)	19 (57.58)	78 (56.93)
	Class III	7 (22.58)	10 (29.41)	31 (44.29)	12 (36.36)	53 (38.69)
	Class IV	0 (0.00)	1 (2.94)	1 (1.43)	0 (0.00)	2 (1.46)
Change from baseline to week 40	n	31	34	70	33	137
						168
	Worsen	3 (9.68)	1 (2.94)	7 (10.00)	1 (3.03)	9 (6.57)
	No change	22 (70.97)	26 (76.47)	52 (74.29)	29 (87.88)	107 (78.10)
	Improved	6 (19.35)	7 (20.59)	11 (15.71)	3 (9.09)	21 (15.33)
	1 class	6 (19.35)	7 (20.59)	10 (14.29)	3 (9.09)	20 (14.60)
	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.43)	0 (0.00)	1 (0.73)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-31. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用した被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=37)	-Tadalafil 40mg-				TOTAL (N=192)	
		P:Pla (N=41)	P:2.5-20mg (N=77)	P:40mg (N=37)	All T 40mg (N=155)		
Week 52	n	32	33	67	33	133	165
	Class I	2 (6.25)	0 (0.00)	1 (1.49)	2 (6.06)	3 (2.26)	5 (3.03)
	Class II	22 (68.75)	24 (72.73)	41 (61.19)	20 (60.61)	85 (63.91)	107 (64.85)
	Class III	8 (25.00)	8 (24.24)	25 (37.31)	11 (33.33)	44 (33.08)	52 (31.52)
	Class IV	0 (0.00)	1 (3.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.75)	1 (0.61)
Change from baseline to week 52	n	32	33	67	33	133	165
	Worsen	2 (6.25)	1 (3.03)	4 (5.97)	2 (6.06)	7 (5.26)	9 (5.45)
	No change	25 (78.13)	23 (69.70)	50 (74.63)	26 (78.79)	99 (74.44)	124 (75.15)
	Improved	5 (15.63)	9 (27.27)	13 (19.40)	5 (15.15)	27 (20.30)	32 (19.39)
	1 class	5 (15.63)	9 (27.27)	12 (17.91)	5 (15.15)	26 (19.55)	31 (18.79)
	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.49)	0 (0.00)	1 (0.75)	1 (0.61)
Endpoint	n	37	41	73	37	151	188
	Class I	2 (5.41)	0 (0.00)	1 (1.37)	2 (5.41)	3 (1.99)	5 (2.66)
	Class II	24 (64.86)	27 (65.85)	41 (56.16)	20 (54.05)	88 (58.28)	112 (59.57)
	Class III	11 (29.73)	11 (26.83)	30 (41.10)	14 (37.84)	55 (36.42)	66 (35.11)
	Class IV	0 (0.00)	3 (7.32)	1 (1.37)	1 (2.70)	5 (3.31)	5 (2.66)
Change from baseline to Endpoint	n	37	41	73	37	151	188
	Worsen	4 (10.81)	2 (4.88)	6 (8.22)	4 (10.81)	12 (7.95)	16 (8.51)
	No change	28 (75.68)	30 (73.17)	54 (73.97)	28 (75.68)	112 (74.17)	140 (74.47)
	Improved	5 (13.51)	9 (21.95)	13 (17.81)	5 (13.51)	27 (17.88)	32 (17.02)
	1 class	5 (13.51)	9 (21.95)	12 (16.44)	5 (13.51)	26 (17.22)	31 (16.49)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-31. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用した被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=37)	-Tadalafil 40mg-			All T 40mg (N=155)	TOTAL (N=192)
	P:Pla (N=41)	P:2.5-20mg (N=77)	P:40mg (N=37)			
Change from baseline to Endpoint	2 classes	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.37)	0 (0.00)	1 (0.66)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous
 placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-32. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用しなかった被験者 (LVGX 試験 : 最終報告)

Who Functional Class	T 20mg (N=26)	-Tadalafil 40mg-				TOTAL (N=165)	
		P:Pla (N=34)	P:2.5-20mg (N=73)	P:40mg (N=32)	All T 40mg (N=139)		
LVGY Baseline	n	26	34	73	32	139	165
	Class I	0 (0.00)	1 (2.94)	0 (0.00)	1 (3.13)	2 (1.44)	2 (1.21)
	Class II	10 (38.46)	10 (29.41)	21 (28.77)	8 (25.00)	39 (28.06)	49 (29.70)
	Class III	16 (61.54)	23 (67.65)	48 (65.75)	23 (71.88)	94 (67.63)	110 (66.67)
	Class IV	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (5.48)	0 (0.00)	4 (2.88)	4 (2.42)
Baseline	n	26	34	73	32	139	165
	Class I	5 (19.23)	2 (5.88)	3 (4.11)	2 (6.25)	7 (5.04)	12 (7.27)
	Class II	15 (57.69)	12 (35.29)	31 (42.47)	20 (62.50)	63 (45.32)	78 (47.27)
	Class III	6 (23.08)	16 (47.06)	31 (42.47)	10 (31.25)	57 (41.01)	63 (38.18)
	Class IV	0 (0.00)	4 (11.76)	8 (10.96)	0 (0.00)	12 (8.63)	12 (7.27)
Week 16	n	25	31	69	31	131	156
	Class I	4 (16.00)	2 (6.45)	4 (5.80)	4 (12.90)	10 (7.63)	14 (8.97)
	Class II	13 (52.00)	15 (48.39)	28 (40.58)	19 (61.29)	62 (47.33)	75 (48.08)
	Class III	8 (32.00)	13 (41.94)	34 (49.28)	8 (25.81)	55 (41.98)	63 (40.38)
	Class IV	0 (0.00)	1 (3.23)	3 (4.35)	0 (0.00)	4 (3.05)	4 (2.56)
Change from baseline to week 16	n	25	31	69	31	131	156
	Worsen	3 (12.00)	1 (3.23)	6 (8.70)	1 (3.23)	8 (6.11)	11 (7.05)
	No change	21 (84.00)	24 (77.42)	54 (78.26)	26 (83.87)	104 (79.39)	125 (80.13)
	Improved	1 (4.00)	6 (19.35)	9 (13.04)	4 (12.90)	19 (14.50)	20 (12.82)
	1 class	1 (4.00)	5 (16.13)	8 (11.59)	4 (12.90)	17 (12.98)	18 (11.54)
	2 classes	0 (0.00)	1 (3.23)	1 (1.45)	0 (0.00)	2 (1.53)	2 (1.28)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-32. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用しなかった被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=26)	-Tadalafil 40mg-				TOTAL (N=165)
		P:Pla (N=34)	P:2.5-20mg (N=73)	P:40mg (N=32)	All T 40mg (N=139)	
Week 28						
n	22	30	59	30	119	141
Class I	3 (13.64)	2 (6.67)	5 (8.47)	3 (10.00)	10 (8.40)	13 (9.22)
Class II	13 (59.09)	16 (53.33)	22 (37.29)	21 (70.00)	59 (49.58)	72 (51.06)
Class III	6 (27.27)	11 (36.67)	31 (52.54)	6 (20.00)	48 (40.34)	54 (38.30)
Class IV	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (1.69)	0 (0.00)	2 (1.68)	2 (1.42)
Change from baseline to week 28						
n	22	30	59	30	119	141
Worsen	3 (13.64)	2 (6.67)	9 (15.25)	1 (3.33)	12 (10.08)	15 (10.64)
No change	17 (77.27)	21 (70.00)	41 (69.49)	24 (80.00)	86 (72.27)	103 (73.05)
Improved	2 (9.09)	7 (23.33)	9 (15.25)	5 (16.67)	21 (17.65)	23 (16.31)
1 class	2 (9.09)	6 (20.00)	8 (13.56)	5 (16.67)	19 (15.97)	21 (14.89)
2 classes	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (1.69)	0 (0.00)	2 (1.68)	2 (1.42)
Week 40						
n	20	29	56	29	114	134
Class I	3 (15.00)	3 (10.34)	6 (10.71)	1 (3.45)	10 (8.77)	13 (9.70)
Class II	12 (60.00)	17 (58.62)	23 (41.07)	19 (65.52)	59 (51.75)	71 (52.99)
Class III	5 (25.00)	9 (31.03)	26 (46.43)	9 (31.03)	44 (38.60)	49 (36.57)
Class IV	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.79)	0 (0.00)	1 (0.88)	1 (0.75)
Change from baseline to week 40						
n	20	29	56	29	114	134
Worsen	2 (10.00)	2 (6.90)	7 (12.50)	3 (10.34)	12 (10.53)	14 (10.45)
No change	16 (80.00)	17 (58.62)	37 (66.07)	24 (82.76)	78 (68.42)	94 (70.15)
Improved	2 (10.00)	10 (34.48)	12 (21.43)	2 (6.90)	24 (21.05)	26 (19.40)
1 class	2 (10.00)	9 (31.03)	12 (21.43)	2 (6.90)	23 (20.18)	25 (18.66)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-32. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用しなかった被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class	T 20mg (N=26)	-Tadalafil 40mg-				TOTAL (N=165)
		P:Pla (N=34)	P:2.5-20mg (N=73)	P:40mg (N=32)	All T 40mg (N=139)	
Change from baseline to week 40	2 classes	0 (0.00)	1 (3.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.88)
Week 52	n	20	29	53	27	109
	Class I	2 (10.00)	4 (13.79)	7 (13.21)	4 (14.81)	15 (13.76)
	Class II	11 (55.00)	13 (44.83)	24 (45.28)	16 (59.26)	53 (48.62)
	Class III	5 (25.00)	12 (41.38)	21 (39.62)	7 (25.93)	40 (36.70)
	Class IV	2 (10.00)	0 (0.00)	1 (1.89)	0 (0.00)	1 (0.92)
Change from baseline to week 52	n	20	29	53	27	109
	Worsen	6 (30.00)	1 (3.45)	6 (11.32)	2 (7.41)	9 (8.26)
	No change	12 (60.00)	21 (72.41)	35 (66.04)	20 (74.07)	76 (69.72)
	Improved	2 (10.00)	7 (24.14)	12 (22.64)	5 (18.52)	24 (22.02)
	1 class	2 (10.00)	6 (20.69)	11 (20.75)	5 (18.52)	22 (20.18)
	2 classes	0 (0.00)	1 (3.45)	1 (1.89)	0 (0.00)	2 (1.83)
Endpoint	n	26	34	69	32	135
	Class I	3 (11.54)	4 (11.76)	7 (10.14)	4 (12.50)	15 (11.11)
	Class II	14 (53.85)	13 (38.24)	25 (36.23)	19 (59.38)	57 (42.22)
	Class III	7 (26.92)	15 (44.12)	33 (47.83)	9 (28.13)	57 (42.22)
	Class IV	2 (7.69)	2 (5.88)	4 (5.80)	0 (0.00)	6 (4.44)
Change from baseline to Endpoint	n	26	34	69	32	135
	Worsen	8 (30.77)	2 (5.88)	7 (10.14)	2 (6.25)	11 (8.15)
						19 (11.80)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-32. 各来院日及び最終観察時における WHO 機能分類-ボセンタンを併用しなかった被験者 (LVGX 試験 : 最終報告) (続き)

Who Functional Class		-Tadalafil 40mg-					TOTAL (N=165)
		T 20mg (N=26)	P:Pla (N=34)	P:2.5-20mg (N=73)	P:40mg (N=32)	All T 40mg (N=139)	
Change from baseline to Endpoint	No change	16 (61.54)	24 (70.59)	50 (72.46)	25 (78.13)	99 (73.33)	115 (71.43)
	Improved	2 (7.69)	8 (23.53)	12 (17.39)	5 (15.63)	25 (18.52)	27 (16.77)
	1 class	2 (7.69)	7 (20.59)	11 (15.94)	5 (15.63)	23 (17.04)	25 (15.53)
	2 classes	0 (0.00)	1 (2.94)	1 (1.45)	0 (0.00)	2 (1.48)	2 (1.24)

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
 Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous
 placebo-control double-blind study; P = Prev.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs2a.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs2a.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-33. 各来院日及び最終観察時における Borg 呼吸困難指数 (LVGX 試験 : 最終報告)

Borg Dyspnea Score	T 20mg (N=63)	Tadalafil 40mg				All T 40mg (N=294)	TOTAL (N=357)
		P:Pla (N=75)	P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)			
LVGY Baseline	n	62	75	150	69	294	356
	Mean (SD)	3.86 (2.38)	4.03 (2.26)	4.16 (2.14)	3.80 (2.22)	4.04 (2.19)	4.01 (2.22)
	Median	3.00	4.00	4.00	3.00	4.00	4.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
	95% C.I. *	3.26, 4.47	3.51, 4.55	3.81, 4.50	3.26, 4.33	3.79, 4.29	3.78, 4.24
Baseline	n	62	73	145	69	287	349
	Mean (SD)	3.41 (2.38)	4.31 (2.65)	3.65 (2.39)	2.97 (2.12)	3.65 (2.43)	3.61 (2.42)
	Median	3.00	4.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
	95% C.I. *	2.81, 4.02	3.69, 4.93	3.26, 4.04	2.46, 3.48	3.37, 3.94	3.35, 3.86
Week 16	n	58	65	140	66	271	329
	Mean (SD)	3.41 (2.48)	3.48 (2.40)	3.74 (2.42)	3.08 (2.09)	3.51 (2.35)	3.49 (2.37)
	Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
	95% C.I. *	2.76, 4.06	2.88, 4.07	3.33, 4.14	2.56, 3.59	3.23, 3.79	3.24, 3.75
Week 28	n	54	63	125	61	249	303
	Mean (SD)	3.46 (2.40)	3.50 (2.23)	3.54 (2.23)	3.16 (2.17)	3.44 (2.21)	3.44 (2.24)
	Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 9.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
	95% C.I. *	2.81, 4.12	2.94, 4.06	3.15, 3.94	2.61, 3.72	3.16, 3.72	3.19, 3.70

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data;
C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received
study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs22.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs22.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-33. 各来院日及び最終観察時における Borg 呼吸困難指数 (LVGX 試験：最終報告) (続き)

Borg Dyspnea Score	T 20mg (N=63)	P:Pla (N=75)	Tadalafil 40mg			TOTAL (N=357)	
			P:2.5-20mg (N=150)	P:40mg (N=69)	All T 40mg (N=294)		
Week 40	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *	51 3.21 (2.43) 3.00 0.00, 10.00 2.52, 3.89	62 3.35 (2.59) 3.00 0.00, 10.00 2.69, 4.00	118 3.56 (2.15) 3.00 0.00, 10.00 3.17, 3.95	60 3.05 (2.15) 3.00 0.00, 10.00 2.50, 3.60	240 3.38 (2.27) 3.00 0.00, 10.00 3.09, 3.67	291 3.35 (2.29) 3.00 0.00, 10.00 3.08, 3.61
Week 52	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *	51 3.68 (2.43) 3.00 0.00, 10.00 2.99, 4.36	59 3.31 (2.50) 3.00 0.00, 10.00 2.65, 3.96	117 3.54 (2.06) 3.00 0.00, 10.00 3.16, 3.92	59 2.77 (1.94) 2.00 0.00, 9.00 2.27, 3.28	235 3.29 (2.16) 3.00 0.00, 10.00 3.01, 3.57	286 3.36 (2.21) 3.00 0.00, 10.00 3.10, 3.62
Endpoint	n Mean (SD) Median Min, Max 95% C.I. *	60 3.75 (2.34) 3.00 0.00, 10.00 3.14, 4.36	70 3.60 (2.65) 3.00 0.00, 10.00 2.97, 4.23	144 3.80 (2.26) 4.00 0.00, 10.00 3.43, 4.17	67 2.93 (2.16) 3.00 0.00, 10.00 2.40, 3.45	281 3.54 (2.36) 3.00 0.00, 10.00 3.27, 3.82	341 3.58 (2.35) 3.00 0.00, 10.00 3.33, 3.83

167

Abbreviations: N = number of entered subjects who have received study medication; n = number of subject with non-missing data; C.I. = confidence interval; Endpoint = Week 52 or the last nonmissing observation carried forward; Prev = Actual received study treatment in previous placebo-control double-blind study; P = Prev.

*a * 95% C.I. is calculated based on t Distribution.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffs22.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffs22.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-34. LVGY 試験及び LVGX 試験で投与量の変更が無かった被験者の臨床症状の悪化 (N=161) (LVGX 試験 : 最終報告)

Clinical Worsening	T20mg (N=82)		T40mg (N=79)	
	n	(%)	n	(%)
Total number of subjects had clinical worsening	23(28.05)		17(21.52)	
Death	2(2.44)		2(2.53)	
Hospitalization Due to Worsening of PAH	1(1.22)		0(0.00)	
Hospitalization due to Worsening PAH	0(0.00)		1(1.27)	
Initiation of New PAH Therapy	2(2.44)		1(1.27)	
Worsening of WHO Functional Class	19(23.17)		14(17.72)	

Abbreviations: N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category.
 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.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffp21.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffp21.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final1/data/shared/legacy_ads
 /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-35. LVGY 試験及び LVGX 試験で投与量の変更が無かった被験者の来院ごとの臨床症状の悪化 (N=161) (LVGX 試験 : 最終報告)

	Clinical Worsening	T20mg (N=82) n (%)	T40mg (N=79) n (%)
<hr/>			
Day 28 (4 Weeks)	Total number of subjects at risk	77 (93.90)	76 (96.20)
	Number of subjects censored	3 (3.66)	1 (1.27)
	Total number of Clinical Worsening	2 (2.44)	2 (2.53)
	Probability staying event free*	0.97	0.97
	95% C.I.*	0.90, 0.99	0.90, 0.99
Day 112 (16 Weeks)	Total number of subjects at risk	66 (80.49)	71 (89.87)
	Number of subjects censored	8 (9.76)	4 (5.06)
	Total number of Clinical Worsening	8 (9.76)	4 (5.06)
	Probability staying event free*	0.90	0.95
	95% C.I.*	0.80, 0.95	0.87, 0.98
Day 196 (28 Weeks)	Total number of subjects at risk	60 (73.17)	66 (83.54)
	Number of subjects censored	13 (15.85)	7 (8.86)
	Total number of Clinical Worsening	9 (10.98)	6 (7.59)
	Probability staying event free*	0.88	0.92
	95% C.I.*	0.78, 0.94	0.83, 0.96
Day 280 (40 Weeks)	Total number of subjects at risk	55 (67.07)	63 (79.75)
	Number of subjects censored	16 (19.51)	8 (10.13)
	Total number of Clinical Worsening	11 (13.41)	8 (10.13)
	Probability staying event free*	0.85	0.89
	95% C.I.*	0.75, 0.92	0.80, 0.94

169

N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
 C.I. = Confidence Interval.

* Estimate was from Kaplan-Meier method.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffp22.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffp22.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final1/data/shared/legacy_ads
 /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads

表 2.7.3.6-35. LVGY 試験及び LVGX 試験で投与量の変更が無かった被験者の来院ごとの臨床症状の悪化 (N=161) (LVGX 試験 : 最終報告)
(続き)

	Clinical Worsening	T20mg (N=82)	T40mg (N=79)
		n (%)	n (%)
<hr/>			
Day 364 (52 Weeks)	Total number of subjects at risk	53 (64.63)	60 (75.95)
	Number of subjects censored	16 (19.51)	11 (13.92)
	Total number of Clinical Worsening	13 (15.85)	8 (10.13)
	Probability staying event free*	0.82	0.89
	95% C.I.*	0.71, 0.89	0.80, 0.94
Day 448 (64 Weeks)	Total number of subjects at risk	50 (60.98)	59 (74.68)
	Number of subjects censored	18 (21.95)	12 (15.19)
	Total number of Clinical Worsening	14 (17.07)	8 (10.13)
	Probability staying event free*	0.81	0.89
	95% C.I.*	0.69, 0.88	0.80, 0.94
Day 532 (76 Weeks)	Total number of subjects at risk	0 (0.00)	0 (0.00)
	Number of subjects censored	59 (71.95)	62 (78.48)
	Total number of Clinical Worsening	23 (28.05)	17 (21.52)
	Probability staying event free*	0.42	.
	95% C.I.*	0.19, 0.64	0.46, 0.78

170

N = number of randomized subjects who have received study medication; n = number of subjects per category;
C.I. = Confidence Interval.

* Estimate was from Kaplan-Meier method.

Program Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/smeffp22.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/programs_stat/tfl_output/smeffp22.rtf
Data Set Location: /lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgy/final1/data/shared/legacy_ads
/lillyce/prd/ly450190/h6d_mc_lvgx/intrm2/data/shared/ads