

審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヴォリブリス錠 2.5mg
[一 般 名] アンブリセンタン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 6 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[承 認 条 件]

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

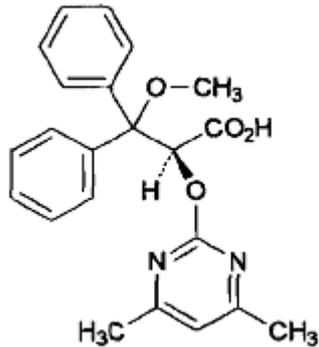
審査報告書

平成 22 年 5 月 26 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ヴォリブリス錠 2.5mg
[一般名] アンブリセンタン
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にアンブリセンタン 2.5mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{22}H_{22}N_2O_4$

分子量 : 378.42

化学名 :

(日本名) (2*S*)-2-[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) オキシ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸

(英名) (2*S*)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl) oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 19 年 5 月 16 日付薬食審査発第 0516001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 5 月 26 日

- [販 売 名] ヴォリブリス錠 2.5mg
[一 般 名] アンブリセンタン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ヴォリブリス錠 2.5mg の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、貧血、体液貯留、心不全、肝機能障害及び出血の発現状況、並びに肝機能障害を有する患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査において情報収集することが重要と考える。

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

- [効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症
[用法・用量] 通常、成人にはアンブリセンタンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 16 日

I. 申請品目

[販売名]	ヴォリブリス錠 2.5mg
[一般名]	アンブリセンタン
[申請者名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 12 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にアンブリセンタン 2.5mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	肺動脈性肺高血圧症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアンブリセンタンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。
[特記事項]	希少疾病用医薬品（平成 19 年 5 月 16 日付薬食審査発第 0516001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アンブリセンタン（以下、「本薬」）は、ドイツ■■■■社（現：■■■■社）により創製されたプロピオン酸系のエンドセリン（以下、「ET」）受容体拮抗薬（以下、「ERA」）である。本薬は、2つのET受容体サブタイプ（エンドセリンA（以下、「ET_A」）及びB（以下、「ET_B」）受容体）のうち肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）の病態との関与が大きいと考えられているET_A受容体を選択的に阻害し、エンドセリン-1（以下、「ET-1」）による血管収縮及び細胞増殖作用を抑制することにより、PAHの臨床症状を改善させると考えられる。

本薬の開発は、19■■年から開始され、米国では、Gilead Science社の承認申請により、2007年6月に「WHO機能分類クラスIIまたはIIIの症状を伴う肺動脈性肺高血圧症（WHO肺高血圧症臨床分類のI類）患者における運動耐容能の改善および臨床的増悪の遅延」の効能・効果で承認された。欧州では、GlaxoSmithKline社の承認申請により、2008年4月に「WHO機能分類クラスIIおよびIIIの肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する運動耐容能の改善のための治療」の効能・効果で承認された。2010年3月末現在、本薬は40カ国で承認されている。

本邦では、20■■年からグラクソ・スミスクライン株式会社により本薬の開発が開始され、20■■年■■月に本薬2.5mg錠（以下、「本剤」）の製造販売承認申請がなされたが、原薬及び製剤の安定性試験の成績が不足していると判断されたため、一旦申請が取下げられ、今般、国内外の臨床試験成績等を基に、「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果（案）として再度承認申請された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、1 錠中に本薬（分子式 $C_{22}H_{22}N_2O_4$ 、分子量 378.42）2.5mg を含有するフィルムコート錠である。

シ]-3-メトキシ-3,3-ジフェニルプロパン酸（以下、「アンブリセentan」）粗結晶を得る。粗結晶を██████に溶解後、██████し、██████を加えて攪拌した後、結晶を得る。結晶を乾燥後、██████で██████し、アンブリセentan原薬を得る。

第五工程：ポリエチレン（以下、「PE」）袋に入れ密閉し、高密度ポリエチレン（以下、「HDPE」）製容器又はファイバードラムに詰める。

3) 重要工程の管理

第██████工程を重要工程とし、原薬の凝集に影響を及ぼす██████の量、██████温度及び██████時間を重要パラメータとして管理する。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR）、純度試験〔重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））〕、水分、強熱残分、██████及び定量法（HPLC）が設定されている。

5) 原薬の安定性

安定性試験として、██████社にてパイロットスケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ① 長期保存試験（25°C/60%RH、PE袋/HDPE製容器、18ヵ月）
- ② 加速試験（40°C/75%RH、PE袋/HDPE製容器、6ヵ月）

また、██████社にて実生産スケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ③ 苛酷試験－温度に対する安定性（50°C、3ヵ月）
- ④ 苛酷試験－湿度に対する安定性（40°C/75%RH、開封、3ヵ月）
- ⑤ 苛酷試験－光に対する安定性（D₆₅光源、総照度120万lx・h以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上、石英るつぼ）

なお、国内市販用製剤には、██████（以下、「██████」）社で製造された原薬が用いられ、██████社で製造された原薬は用いられない。

性状、██████

██████（本薬の██████体、以下、「██████」）以外の類縁物質、水分及び含量が各試験の全測定時点で測定された。また、██████が①の開始時、3、6、12及び18ヵ月保存時、②の開始時、3及び6ヵ月並びに③及び④の全測定時点で、類縁物質██████が①の開始時、6、9、12及び18ヵ月保存時、②の開始時及び6ヵ月保存時並びに③、④及び⑤の全測定時点で測定された。

本原薬の安定性試験では、いずれの保存条件においても各測定項目で経時的な変化は認められなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日、医薬審発第0603004号）に基づき、長期保存試験において安定性が確認されている18ヵ月間に12ヵ月間を加えた30ヵ月間が、気密容器に入れて室温保存するときの原薬のリテスト期間として設定された。なお、長期保存試験は██████ヵ月まで継続される予定である。また、今後、██████社において実生産スケールで製造されたロットについて長期保存試験が実施

される予定である。

(2) 標準品又は標準物質

原薬の標準物質の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR 及び $^1\text{H-NMR}$ ）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分及び純度（HPLC）が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、乳糖水和物（ \blacksquare ）、結晶セルロース（ \blacksquare / \blacksquare ）、クロスカルメロースナトリウム（ \blacksquare ）及びステアリン酸マグネシウム（ \blacksquare ）からなる素錠部と \blacksquare
 \blacksquare （コーティング剤）からなるコーティング部より構成されるフィルムコート錠である。

2) 製剤設計

開発過程における本薬の各製剤の概要は以下のとおりである。添加剤の成分が本剤の内核とほぼ同一の海外臨床試験製剤①（原薬 1、5 又は 10mg を含有する \blacksquare の \blacksquare ）、海外臨床試験製剤①の添加剤の配合率を変えて小型化し、内核は本剤（2.5mg 錠）及び海外市販製剤（5 及び 10mg 錠）とそれぞれ同一であるが、 \blacksquare が異なる、海外臨床試験製剤②（原薬 1、2.5、5 又は 10mg を含有する \blacksquare の \blacksquare ）が開発途上で使用された。

市販用製剤（原薬の凝集の度合い（ \blacksquare um の \blacksquare ） \blacksquare %の 2.5 及び 5mg 錠、並びに原薬の凝集の度合い \blacksquare 及び \blacksquare %の 2 種類の 10mg 錠）と海外臨床試験製剤②（原薬の凝集の度合い \blacksquare %の 2.5、5 及び 10mg 錠）の生物学的同等性（以下、「BE」）試験が実施され、市販用製剤 2.5mg 錠、5mg 錠（原薬の凝集の度合い \blacksquare %）及び 10mg 錠（原薬の凝集の度合い \blacksquare %）は、海外臨床試験製剤②と生物学的に同等であると判定された。一方、市販用製剤 10mg 錠（原薬の凝集の度合い \blacksquare %）では、海外臨床試験製剤②10mg 錠との比較において、投与後最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 」）は BE の判断基準を満たしたものの、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は BE の判断基準から逸脱していた（「4. (i) <提出された資料の概略> (1) 生物学的同等性」参照）。以上より、上記製剤間の C_{max} の差は、製剤の製造に使用された原薬の凝集の度合いの違いに起因すると考え、上記の BE 試験において海外臨床試験製剤②10mg 錠との BE を示すことができなかった市販用製剤 10mg 錠（原薬の凝集の度合い \blacksquare %）よりも原薬の凝集の度合いを低く管理することで BE を担保できると考え、 \blacksquare の規格を \blacksquare %と設定した。

3) 製造方法

本剤は下記の 6 工程により製造される。

第一工程（ \blacksquare ・整粒工程）： 原薬及び \blacksquare の \blacksquare を \blacksquare にて混合し、 \blacksquare にて整粒した後、 \blacksquare の \blacksquare を加え、 \blacksquare にて混合する。

第二工程（混合工程）： 第一工程で製造した \blacksquare に、 \blacksquare 及

び [] を加え、 [] にて混合後、 [] を加え、混合する。

第三工程（打錠工程）： 第二工程で製造した [] を [] にて打錠し、 [] を製する。

第四工程（フィルムコーティング工程）： [] に [] の [] 液を [] した後、乾燥し、フィルムコート錠とする。

第五工程（包装工程）： Press Through Pack（以下、「PTP」）包装機を用い、ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルムにフィルムコート錠を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シート品を裁断し、PTPシートとする。PTPシートにラベルを貼り、紙箱に入れる。

第六工程（保管工程）： 第五工程で製造した包装品を保管する。

なお、第 [] 工程（ [] 工程）が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（HPLC及び紫外可視吸光度測定法）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（溶出試験法及びHPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ① 長期保存試験（30℃/65%RH、PTP包装、12ヵ月）
- ② 加速試験（40℃/75%RH、PTP包装、6ヵ月）
- ③ 苛酷試験－光に対する安定性（白色蛍光ランプにて総照度120万lx・h以上、近紫外蛍光ランプにて総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上、無包装）

性状、分解生成物、水分、溶出性、含量及び [] が各試験の全測定時点、 [] が①及び②の全測定時点、微生物限度が①の開始時及び12ヵ月保存時に測定された。長期保存試験（①）及び加速試験（②）において、水分の増加及び [] の [] が認められたが、 [] には変化はなく、その他の試験項目においても試験開始時からの経時的変化はほとんど認められなかった。苛酷試験（③）において、いずれの試験項目でも、試験開始時からの経時的変化はほとんど認められなかった。以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日、医薬審発第0603004号）に基づき、長期保存試験において安定性が確認されている12ヵ月間に12ヵ月間を加えた24ヵ月間が、PTP包装で室温保存するときの本剤の有効期間として設定された。なお、長期保存試験は [] ヵ月まで継続される予定である。

<審査の概要>

(1) 原薬の*物性の規格について

機構は、原薬の*物性の規格を [] %以下と設定することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。BE試験において、原薬の凝集の度合いが [] %である海外

臨床試験製剤②2.5mg錠は、原薬の凝集度合いが■%の市販用製剤 2.5mg錠と生物学的に同等であることが示された。したがって、2.5mg錠については、*物性の規格を■%以下に設定すれば、製剤のBEを担保できると考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 原薬の安定性基準ロットについて

機構は、国内市販予定の製剤には■■■■社で製造された原薬が用いられ、■■■■社で製造された原薬は用いられないことから、■■■■社製の原薬を安定性基準ロットとすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。■■■■社及び■■■■社における原薬の製造方法には、製剤の■■■■に影響を及ぼす■■■■との関連が大きい第■工程において、原薬の■■■■の操作条件、■■■■による■■■■の有無に差異がある。■■■■社製の原薬の方が■■■■社製の原薬よりも類縁物質■■■■の含量及び■■■■が高値を示したものの、両社の原薬とも規格に適合していた。また、両社で製造された原薬の■■■■は、累積■■■■径、累積■■■■径及び累積■■■■径がそれぞれ■~■ μm 、■~■ μm 及び■~■ μm の範囲内にあり■■■■に大きな違いはないと考えられた。さらに、両社の原薬を用いて製造した5mg錠製剤及び10mg錠製剤で、■■■■に差異は認められなかった。以上より、両社における原薬の製造方法の差異は、原薬の品質に影響しないと考える。したがって、■■■■社製の原薬を安定性基準ロットとすることは妥当であると考え。なお、本剤に用いられる■■■■社製の原薬■ロットを用いた安定性試験(30°C/65%RH、PE袋/HDPE製容器、■ヵ月並びに40°C/75%RH、PE袋/HDPE製容器、■ヵ月)の成績を、■■■■社の原薬を用いた安定性試験(25°C/60%RH、PE袋/HDPE製容器、18ヵ月並びに40°C/75%RH、PE袋/HDPE製容器、6ヵ月)の成績と比較した結果、原薬の安定性に違いは認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、■■■■社及び■■■■社における原薬の品質は同等であると判断し、■■■■社製の原薬を安定性基準ロットとすることは受入れ可能と考えた。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro*におけるET受容体に対する結合親和性

①ヒトET_A及びET_B受容体に対するET-1結合阻害試験(添付資料4.2.1.1.1)

本薬並びに他のERA(ボセンタン、sitaxentan、darusentan及びBQ-123)のヒトET_A及びET_B受容体への結合親和性並びにET_A受容体選択性を、遺伝子組換えヒトET_A及びET_B受容体に対するET-1の¹²⁵I標識体の結合阻害定数(以下、「K_i」)を指標に評価した。本薬のヒトET_A受容体及びET_B受容体に対するK_i値は、それぞれ0.049±0.026(平均値±標準誤差、以下同様)及び148±24nMであり、ET_A受容体に対するET_B受容体のK_i値の比は4,347±1,237であった。ボセンタン、sitaxentan、darusentan及びBQ-123のヒトET_A受容体に対するK_i値は、0.117±0.052、6.15±0.73、0.312±0.064及び3.26±1.09nM、ヒトET_B受容体に対するK_i値は、40.4±15.8、20,153±3,025、551±47及び18,217±4,189nMであり、ET_A受容体に対するET_B受容体のK_i値の比は、367±121、3,302±365、1,766±299及び6,053±903であった。

②ヒト心筋膜標品を用いた ET-1 結合阻害試験 (添付資料 4.2.1.1.1)

本薬並びに他の ERA (ボセンタン、sitaxentan、darusentan 及び BQ-123) のヒト ET_A 及び ET_B 受容体への結合親和性並びに ET_A 受容体選択性を、ヒト心筋膜 ET_A 及び ET_B 受容体に対する ET-1 の ¹²⁵I 標識体の K_i を指標に評価した。本薬の心筋膜 ET_A 受容体及び ET_B 受容体に対する K_i 値は、0.011±0.003 及び 40.9±9.3nM であり、ET_A 受容体に対する ET_B 受容体の K_i 値の比は 4,675±593 であった。ボセンタン、sitaxentan、darusentan 及び BQ-123 の ET_A 受容体に対する K_i 値は、0.156±0.051、12.55±2.96、0.178±0.055 及び 2.33±0.70nM、ヒト ET_B 受容体に対する K_i 値は、23.4±3.8、12,048±2,343、216±85 及び 6,705±2,340nM であり、ET_A 受容体に対する ET_B 受容体の K_i 値の比は、242±49、1,154±192、1,159±159 及び 3,302±883 であった。

2) *in vivo* における ET 作用に対する阻害作用

①ラットにおける ET-1 前駆体誘発血圧上昇に対する拮抗作用 (添付資料 4.2.1.1.2)

雄 SD ラット (270~400g、n=5~7) に、本薬 1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を経口投与し、投与 2 又は 6 時間後、麻酔下で ET-1 前駆体 (Big ET-1) 20µg/kg を静脈内投与し、その後の収縮期動脈圧 (以下、「SAP」) を 30 分間測定した。ベースライン (Big ET-1 投与前) から Big ET-1 投与 30 分後までの SAP 変化量の絶対値の時間曲線下面積 (以下、「ΔAUC_{0-30min}」) を算出した。媒体群における、Big ET-1 静脈内投与後の SAP のベースラインからの変化量の絶対値は、投与 10~15 分後に最大となった。Big ET-1 投与 2 時間前に本薬又は媒体を投与したとき、媒体群並びに本薬 1、3 及び 10mg/kg 群の ΔAUC_{0-30min} は、1,546±183、967±146、343±53.0 及び 325±64.4mmHg・min であり、Big ET-1 投与 6 時間前に被験薬を投与したときは、1,351±121、1,330±93.2、884±120 及び 355±50.9mmHg・min であった。本薬は、Big ET-1 誘発の SAP の上昇を用量依存的に抑制した。

②覚醒イヌにおける血圧及び血漿中 ET-1 濃度に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.3)

雄イヌ (14.5~18.2kg) を 8 匹用い、本薬 1、10 及び 100mg/kg を充填したゼラチンカプセル又は空カプセル (対照) を単回経口投与した。各動物に、5 日間以上の washout 期間において計 2 又は 4 回被験薬を投与し、各投与群の例数を 6 とした。被験薬投与 20 分前から投与 6 時間後までの SAP、拡張期動脈圧 (以下、「DAP」) 及び心拍数を覚醒下で測定し、本薬投与前、投与 2 及び 6 時間後の血漿中 ET-1 濃度を測定した。SAP 及び DAP は、ベースライン (被験薬投与 20 分前から投与時までの平均値) に比べ、本薬 1、10 及び 100mg/kg の投与 1 時間後にはほぼ用量依存的に低下し、本薬投与 6 時間後まで SAP 及び DAP の低下は維持された。本薬 100mg/kg 投与時では心拍数の増加がみられた。本薬投与により、投与 2 及び 6 時間後の血漿中 ET-1 濃度は用量依存的に上昇した。

3) PAH に対する有効性の検討

①モノクロタリン誘発肺高血圧モデルにおける作用 (添付資料 4.2.1.1.4、参考資料)

雄 Wistar ラット (250g、n=10~13) に、モノクロタリン (以下、「MCT」) 60mg/kg を単回皮下投与した後、本薬 35mg/kg 及びボセンタン 100mg/kg を MCT 投与日から 4 週間反復経口投与した。更に、MCT のみを投与した MCT 群及び無処置群も設けた。MCT 投与 4 週間後

の右心室収縮期圧、右心室重量、左心室重量及び中隔重量、並びに肺血管中膜及び血管内腔面積を測定した。また、試験終了前日に SAP を測定した。右心室収縮期圧は、無処置群、MCT 群、本薬群及びボセンタン群でそれぞれ 20 ± 5 、 75 ± 10 、 39 ± 16 及び 28 ± 14 mmHg であり、本薬群及びボセンタン群で MCT 投与後の右心室収縮期圧の上昇が抑制されたが、SAP はいずれの群でも同程度であった。右心室重量と左心室及び中隔重量との割合及び中膜面積の血管内腔面積に対する割合は MCT 群に比し本薬群及びボセンタン群で小さかった。

②ブタにおける冠動脈の経皮的冠動脈形成術及びステント施行後の新生内膜肥厚に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

PAH の病態には、血管のリモデリングによる動脈の狭窄又は閉塞が関連するとされていること (Gibbons GH et al. *N Engl J Med* 330:1431-8, 1994) を踏まえ、以下の検討を行った。

試験 I : 雌雄ブタ (8~9 週齢、30~35kg、n=12) に、本薬 1 及び 3mg/kg を静脈内投与した直後に経皮的冠動脈形成術 (以下、「PTCA」) を施行し、本薬 10 及び 30mg/kg/日を手術日から 4 週間反復経口投与 (混餌投与) した。PTCA 施行 4 週間後に心臓を摘出し、PTCA 施行部位及びその周辺の非傷害組織を含む部分の冠動脈組織の総血管径、中膜及び新生内膜の面積、並びに内腔面積率を測定した。総血管径は、本薬無投与 (対照) 群並びに本薬 10 及び 30mg/kg 群で同程度であったが、中膜面積は対照群に比し本薬群で有意に大きく、新生内膜面積は本薬 10mg/kg 群で有意に小さかった。内腔面積率は本薬群で増加傾向にあった。

試験 II : 雌雄ブタ (8~9 週齢、30~35kg、n=18~19) に、本薬 1 mg/kg を静脈内投与した直後に PTCA と PTCA 施行部位へのステント留置を施行し、本薬 10mg/kg/日を 6 週間反復経口投与 (混餌投与) した。PTCA 施行ステント留置 6 週間後に心臓を摘出し、試験 I と同様の測定を実施した。本薬無投与 (対照) 群の中膜面積及び新生内膜面積は、PTCA 施行 4 週間後の結果 (試験 I の対照群の結果) に比べて大きく、PTCA 施行ステント留置により顕著な冠動脈リモデリングが誘発されたと考えられた。総血管径及び中膜面積は本薬 10mg/kg 群と対照群で同程度であったが、新生内膜面積は対照群に比し本薬 10mg/kg 群で有意に小さく、内腔面積率は本薬群で有意に増加した。

4) 本薬の関連物質の薬理試験

①R-体のヒト ET 受容体に対する結合親和性 (添付資料 4.2.1.1.6)

本薬 (S-体) 及び本薬の R-体のヒト ET_A 及び ET_B 受容体への結合親和性を、ヒト心筋膜 ET_A 及び ET_B 受容体に対する ET-1 の ¹²⁵I 標識体の K_i を指標に評価した。本薬及び本薬の R-体の心筋膜 ET_A 受容体に対する K_i 値は、 0.027 ± 0.013 及び 529.4 ± 76.9 nM であった。本薬の心筋膜 ET_B 受容体に対する K_i 値は 75.0 ± 2.94 nM であったが、本薬の R-体の心筋膜 ET_B 受容体に対する結合は認められなかった。

②本薬のヒト主代謝物である 4-水酸化メチル体 (M3) のヒト ET 受容体に対する結合親和性 (添付資料 4.2.1.1.6)

本薬及び本薬の 4-水酸化メチル体 (M3) のヒト ET_A 及び ET_B 受容体への結合親和性を、ヒト心筋膜 ET_A 及び ET_B 受容体に対する ET-1 の ¹²⁵I 標識体の K_i を指標に評価した。本薬及び M3 の心筋膜 ET_A 受容体に対する K_i 値は、 0.027 ± 0.013 及び 4.3 ± 0.336 nM であり、心筋膜 ET_B

受容体に対する K_i 値は、 75.0 ± 2.94 及び $5,557 \pm 302 \text{ nM}$ であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 種々の受容体及びイオンチャンネルに及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2.1)

108 種類の受容体 (ET 受容体を除く) 及びイオンチャンネルに結合する標識リガンドの特異的結合に対する本薬 $10 \mu\text{M}$ (本薬 10 mg をヒトに単回投与したときの未変化体の C_{max} ($2.03 \mu\text{M}$) の約 5 倍の濃度に相当) の阻害率を測定した結果、本薬は検討した全ての受容体及びイオンチャンネルと標識リガンドとの特異的結合に対してほとんど阻害作用を示さず、50%以上の阻害率を示す受容体及びイオンチャンネルはなかった。

2) ラット摘出心における虚血・再灌流モデルに対する作用 (添付資料 4.2.1.2.2)

雄 SD ラット (340~460g, $n=6\sim 8$) に、本薬 5、10 及び 20 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 90 分後に心臓を摘出した。摘出した心臓を大動脈より逆行性に灌流し、投与 2 時間後から 30 分間灌流を止めた (以下、「虚血期」) 後、60 分間再灌流 (以下、「再灌流期」) した。虚血期及び再灌流期における、左室圧、左室圧最大立ち上がり速度 (以下、「 $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ 」)、左室拡張末期圧 (以下、「 LVEDP 」)、心拍数、冠灌流量及び灌流液中のクレアチンキナーゼ (以下、「 CK 」) を経時的に測定した。本薬 10 及び 20 mg/kg は、虚血・再灌流により低下した左室圧及び $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ の回復過程を促進したが、 LVEDP の増加、冠灌流量の低下及び CK 量の増加の回復過程、並びに心拍数には影響を及ぼさなかった。

3) ラットの虚血性急性腎障害モデルに対する作用 (添付資料 4.2.1.2.3)

雄 SD ラット (314~389g, $n=11\sim 22$) の両腎動脈を閉塞し、40 分後に再灌流した。再灌流開始時から、本薬 1、5 及び 10 mg/kg 又は媒体を 4 日間持続静脈内投与 (流速: 約 $1 \mu\text{L/h}$) し、被験薬投与開始後 1、2 及び 4 日目の 24 時間尿を採取した。本薬 5 mg/kg 群では、媒体群で認められたクレアチンクリアランス (以下、「 CL_{cr} 」) の低下及び尿中ナトリウム (以下、「 Na 」) 排泄率の増加を抑制する傾向がみられた。

4) 1 型糖尿病モデルマウスの糖尿病性網膜症に対する作用 (添付資料 4.2.1.2.4、参考資料)

Non-obese diabetic (以下、「 NOD 」) マウス及び野生型マウスに、本薬 30 mg/kg/日 又は媒体を 4 ヶ月間経口投与 (飲水投与) した。試験期間中は NOD マウスではインスリンペレットを移植し血糖値を調節した。 NOD マウスの網膜の ET-1 、並びに ET_A 及び ET_B 受容体の mRNA 量は野生型マウスと比較して高かった。 NOD マウスの網膜の血流量は、野生型マウスと比較して約 50%低かったが、本薬を投与した NOD マウスの網膜の血流量は野生型マウスと同程度であった。

5) 一般薬理試験

提出された以下の一般薬理試験の成績は「安全性薬理試験ガイドライン」 (平成 13 年 6 月 21 日、医薬審発第 902 号) の公布日以前に非 GLP 試験で得られたものである。

① 摘出乳頭筋の活動電位に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2.5)

本薬は 10 μ M まで、モルモット摘出乳頭筋の活動電位持続時間、最大立ち上がり速度及び活動電位振幅に影響を及ぼさなかった。

②覚醒ラットの循環動態に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.6）

雌雄 SD ラット（雄 698～762g、雌 309～321g、n=10）に、媒体を単回経口投与した後、本薬 300mg/kg を単回経口投与し、本薬が平均動脈圧（以下、「MAP」）、SAP、DAP、心拍数、自発運動量、呼吸数及び体温に及ぼす影響を検討した。本薬投与 0.5～1 時間後の SAP 及び DAP は媒体投与時と比べて有意に高く（約 20mmHg）、心拍数、自発運動量、呼吸数及び体温も有意に高かった。一方、投与 16～68 時間後までの複数の時点で、SAP 及び DAP は媒体投与時と比べ有意に低く（約 5～23mmHg）、心拍数、自発運動量、呼吸数及び体温にも有意な低下又は低下傾向がみられた。

③覚醒イヌの循環動態に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.7）

覚醒イヌにおける単回投与試験（「3.（i）＜提出された資料の概略＞（1）2）②覚醒イヌにおける血圧及び血漿中 ET-1 濃度に及ぼす影響」参照）において、左室収縮期圧（LVSP）、LVEDP、LVdP/dt_{max} 及び左室圧下降脚の一次微分の最大値（LVdP/dt_{min}）、並びに心電図の PQ 及び QT 間隔に対する本薬の影響は、投与 6 時間後までほとんど認められなかった。

④脾臓細胞の増殖に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.8）

マウス脾臓細胞の無刺激及びマイトジェン刺激時の増殖に対し、本薬は 10 μ M まで影響を及ぼさなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

①一般症状及び行動（添付資料 4.2.1.3.1）

雌雄 NMRI マウス（4 週齢、n=12）に、本薬 100 及び 300mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、一般症状及び行動を被験薬投与 24 時間後まで観察した結果、いずれの群でも、6 例中 1～2 例に探索行動、自発運動、警戒性及び攻撃性の軽度亢進並びに痛み反応の軽度抑制が認められた。

②自発運動量、協調運動及び麻酔作用（添付資料 4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4）

雌雄 NMRI マウス（4 週齢、n=12）に、本薬 100 及び 300mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、本薬は自発運動量、協調運動及びヘキソバルビタール誘発睡眠に影響を及ぼさなかった。

③自発脳波（添付資料 4.2.1.3.5）

雌雄 SD ラット（12 週齢、n=8）に、麻酔下で本薬 300mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、本薬は自発脳波に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

①hERG 試験 (添付資料 4.2.1.3.6)

hERG(ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子)チャネルを発現させた HEK293 細胞において、媒体、本薬 10 及び 100 μ M は hERG カレント (急速活性化遅延整流カリウムイオン電流: IKr) を 0.7 \pm 0.1、6.3 \pm 0.4 及び 17.5 \pm 1.4%阻害した。

②麻酔イヌの循環動態及び呼吸機能試験 (添付資料 4.2.1.3.7)

雌雄イヌ (14~19 月齢、n=8) に、麻酔下で媒体又は本薬 100mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与開始から測定終了時 (投与 4 時間後) まで、本薬による SAP、DAP 及び MAP の低下傾向、心拍数の軽度の増加、並びに血液 pH の軽度の低下が認められた。一方、本薬は大腿動脈血流量、心拍出量、血液ガス、心電図、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。

3) 自律神経系に及ぼす影響

①摘出回腸 (添付資料 4.2.1.3.8)

モルモット摘出回腸標本において、回腸平滑筋の自動収縮、並びにヒスタミン、アセチルコリン及び塩化バリウム刺激による収縮に、本薬は 10 μ M まで影響を及ぼさなかった。

4) 胃腸管系に及ぼす影響

①胃腸管輸送能 (添付資料 4.2.1.3.9)

雌雄 SD ラット (8 週齢、n=12) に、本薬 100 及び 300mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、被験薬投与 2 時間後に炭末を経口投与した。本薬 300mg/kg 群では胃排出の抑制及び胃の膨張が認められたが、本薬は小腸の炭末輸送能に影響を及ぼさなかった。

②胃液分泌 (添付資料 4.2.1.3.10)

雌雄 SD ラット (9~11 週齢、n=12) に、麻酔下でヒスタミン (3mg/mL/kg) を静脈内投与し、約 60 分後に本薬 100 及び 300mg/kg 又は媒体を単回十二指腸内投与したとき、本薬は胃液分泌に影響を及ぼさなかった。

③胆汁分泌 (添付資料 4.2.1.3.11)

雌雄 SD ラット (9~10 週齢、n=12) に、麻酔下で本薬 10 及び 30mg/kg 又は媒体を単回十二指腸内投与し、投与 2 時間後まで 30 分毎の胆汁分泌を測定した。本薬 30mg/kg 群では、媒体群に比し投与直後から測定終了時 (投与 2 時間後) まで胆汁分泌が多かったが、本薬 10mg/kg 群では胆汁分泌への影響は認められなかった。

5) 腎及び泌尿器系に及ぼす影響

①腎機能 (添付資料 4.2.1.3.12)

雌雄 SD ラット (8 週齢、n=16) に、本薬 100 及び 300mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 24 時間後までの排泄尿を回収した。本薬群の尿中 Na、クロール (以下、「Cl⁻」) 及びカルシウム (以下、「Ca²⁺」) 排泄量は媒体群に比し少なかった。なお、雄ラットに本薬 30mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} は、日本人健康成人男性に本薬の最高臨床推奨用

量 10mg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} (0.77 μ g/mL) の 40 倍以上 (32.4 μ g/mL) であった。

6) 他の器官系に及ぼす影響

①摘出横隔膜の神経筋接合部 (添付資料 4.2.1.3.13)

ラット摘出横隔膜神経筋標本において、横隔膜神経又は横隔膜筋への電気刺激による横隔膜筋の収縮に、本薬は 10 μ M まで影響を及ぼさなかった。

②摘出子宮 (添付資料 4.2.1.3.14)

18 週齢のラットから摘出した子宮標本において、子宮平滑筋の自動収縮及びオキシトシン刺激収縮に、本薬は 3 μ M まで影響を及ぼさなかったが、10 μ M ではオキシトシン刺激収縮を抑制した。

③溶血性及び凝固系パラメータ (添付資料 4.2.1.3.15)

ヒト血液に本薬 0.1、1 及び 10 μ M 又は媒体を加え、室温で 10 分間インキュベートしたとき、本薬は溶血作用を示さず、プロトロンビン時間 (以下、「PT」)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、トロンビン時間及びフィブリノゲン濃度に影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

提出されていない。

<審査の概要>

機構は、選択的 ET_A 受容体拮抗薬の種類により血漿中 ET-1 濃度に及ぼす影響が異なると申請者が説明していること (添付資料 2.6.2.6.1) から、本薬投与により血漿中 ET-1 濃度が上昇する機序について、血漿中 ET-1 濃度に及ぼす影響が本薬を含む選択的 ET_A 受容体拮抗薬により異なる理由を含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。選択的 ET_A 受容体拮抗薬である BQ-123 及び FR-139317 をラットに単回静脈内投与したとき、本薬とは異なり血漿中 ET-1 濃度に影響を及ぼさない (Löffler B-M et al. *FEBS Lett* 333: 108-10, 1993) が、この相違は BQ-123 及び FR-139317 の ET_B 受容体に対する結合親和性が本薬よりも低い (K_i が本薬のそれぞれ約 1/123 及び約 1/31) ことによる可能性がある。本薬と類似の骨格を持つ選択的 ET_A 受容体拮抗薬 darusentan (30mg/kg) をイヌに単回経口投与すると血漿中 ET-1 濃度が上昇するが、その機序として ET_B 受容体を介する血漿中 ET-1 のクリアランス機構の障害が関与する可能性があると考えられている (Münter K et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: 1022-7, 1999) ことから、 ET_B 受容体に対する拮抗作用の強さ及び ET_B 受容体の拮抗作用に伴う血漿中 ET-1 のクリアランス機構の障害作用の違いにより、血漿中 ET-1 濃度に及ぼす影響が異なるものとする。また、選択的 ET_A 受容体拮抗薬 ABT-627 (10mg) は、ヒトに単回経口投与しても血漿中 ET-1 濃度に影響しないのに対し、同用量を 21 日間反復投与すると血漿中 ET-1 濃度が上昇するが、その機序として、選択的 ET_A 受容体拮抗薬で持続的に ET_A 受容体を抑制した場合、 ET_A 受容体を介した ET-1 遺伝子発現系の負のフィードバック機構が抑制されることにより、血漿中 ET-1 濃度が上昇する可能性があると考えられている (Opgenorth TJ et al. *J*

Cardiovasc Pharmacol 36: S292-6, 2000)。以上より、選択的 ET_A 受容体拮抗薬である本薬による血漿中 ET-1 濃度の上昇には、ET_B 受容体への拮抗作用を介した血漿中 ET-1 のクリアランス機構の阻害、及び持続的な ET_A 受容体の阻害に起因する ET-1 遺伝子発現系の負のフィードバック機構の抑制が影響している可能性が考えられる。

機構は、覚醒ラットの循環動態に及ぼす影響を検討した試験において、SAP、DAP、心拍数、自発的運動量、呼吸数及び体温が、本薬 300mg/kg の投与直後（0.5～1 時間後）に媒体投与に比し有意に増加した理由を、本薬の作用機序を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 125 及び 400mg/kg をラットに単回経口投与した際の本薬の血漿中濃度は 0.5～1 時間後に C_{max} (77.9 及び 193.5µg/mL) に達し、その濃度は日本人健康成人に本薬の臨床用量である 10mg を単回投与したときの C_{max} (766.8ng/mL) の約 100～250 倍に相当していたことから、本薬 300mg/kg を単回経口投与した直後（0.5～1 時間後）の本薬の血漿中濃度は血管内皮細胞の ET_B 受容体に結合することが可能な濃度であったと推察している。本薬投与直後に認められた動脈圧上昇は、本薬の ET_B 受容体阻害作用により、血漿中 ET-1 のクリアランスが抑制されるとともに、ET_B 受容体を介する ET-1 の血管弛緩物質分泌作用が抑制された結果、ET-1 の ET_B 受容体を介する血管弛緩作用のバランスが一時的に変化して動脈血管のトーンスが収縮傾向に傾いたためと考える。また、本薬 300mg/kg の単回経口投与 0.5 時間後に媒体投与時に比し自発運動量の有意な増加が認められた理由は不明であるが、動脈圧、心拍数、呼吸数及び体温のそれぞれが上昇した機序として、自発運動量が一時的に増加した結果と考えている。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本薬の ET_A 受容体に対する選択性が既存の類薬であるボセンタンより高いことが示され、ボセンタンと同様に MCT 誘発肺高血圧モデルラット等で有効性が確認されていることから、提出された試験成績は、本薬のヒトでの有効性を示唆するものとする。一方、PAH 患者の病態形成に関わる血漿中 ET-1 濃度の持続的な上昇の下で、本薬の ET 受容体に対する作用が長期的に継続することの意義は不明であり、ET 受容体を介した本薬の PAH に対する有効性は、肺動脈の血管平滑筋細胞上の ET_A 及び ET_B 受容体に対する ET-1 の作用と本薬の阻害作用の総合的なバランスにより制御されている可能性を踏まえると、本薬をヒトに長期間投与したときの有効性を提出された薬効薬理試験成績から推測することには限界がある。したがって、ヒトへの本薬の投与が、中長期的に PAH 患者の病態の進行・抑制に対しメリットのみをもたらし続けるのか、今後も慎重な検討を継続する必要があるものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

1) 経口投与

①単回投与（添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.5）

雄ラットに本薬 30、800 及び 2,000mg/kg を単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（以下、「t_{max}」）は 1、2 及び 4 時間（平均値、以下同様）であり、C_{max} は 32.4、185.4 及び 252.5µg/mL、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-∞}」）は 161.3、2,084.3 及び 4,858.0µg・h/mL であった（n=3～5/時点）。また、本薬 30mg/kg を単回経口投与したときの消失半減期（以下、「t_{1/2}」）は 5.7 時間、経口バイオアベイラビリティ（以下、

「F」) は 85.0% であった。

雄イヌ (n=6) に本薬 30mg/kg を単回経口投与したときの各個体の t_{max} の範囲は 0.5~2 時間であり、 C_{max} は 43.6 μ g/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 129.5 μ g \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.9 時間、F は 71.9% であった。

②反復投与 (添付資料 4.2.2.2.3、4.2.2.2.4、4.2.2.2.6、4.2.2.2.7)

雌雄ラットに本薬 1、4、16 及び 40mg/kg を 4 週間反復経口投与したとき、投与 1 日及び 28 日の t_{max} の平均値はともに 0.5~1 時間であり、投与 1 日及び 28 日ともに C_{max} は投与量増加比を下回って増加し、投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ は投与量に概ね比例して増加した (n=3/時点)。投与 28 日目の曝露量は投与 1 日と同程度であった。雄ラットの C_{max} 及び AUC は雌ラットよりもわずかに高く、雌雄ラットの比が最大であったのは、4mg/kg の投与 28 日目であり、雄ラットの AUC は雌ラットの約 2.5 倍であった。また、雌雄ラットに本薬 40、125 及び 400mg/kg を 10 日間投与したときも同様の結果であった (n=2/時点)。

雄イヌ (n=5~7) 及び雌イヌ (n=5~7) に本薬 30、300 及び 600mg/kg を 39 週間反復経口投与したとき、投与 1、13、26 及び 39 週の t_{max} は投与期間にかかわらず 0.5~1.3 時間であり、いずれの測定時点でも C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量増加比を下回って増加し、300mg/kg と 600mg/kg で同程度であった。また、いずれの測定時点でも曝露量は雌雄で同程度であり、投与期間による影響はみられなかった。雄イヌ (n=4~5) 及び雌イヌ (n=4~5) に本薬 100、300、1,000 及び 1,500mg/kg を 4 週間反復経口投与したときの投与 1 及び 27 日の t_{max} は 0.6~1.2 時間であり、投与 1 日及び 27 日の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ (投与 27 日目は AUC_{0-24}) は投与量増加比を下回って増加した。投与 1 日の 1,000 及び 1,500mg/kg 投与時の雌の AUC は雄の約 2.2 倍であった。投与 27 日の 100、300 及び 1,000mg/kg 投与時の曝露量は投与 1 日と同程度であった。なお、1,500mg/kg 群は反復投与 14 日以内に投与対象が死亡したため、15 日目に 1,500mg/kg 群の投与は中止され、投与 1 日目のみパラメータが得られた。

2) 静脈内投与 (添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.5)

雄ラットに本薬 9.8mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 4.7 時間、血漿クリアランス (CL_p) は 3.2 mL/min/kg、定常状態における分布容積 (Vd_{ss}) は 0.37 L/kg であった (n=5/時点)。

雄イヌ (n=6) に本薬 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 8.8 時間、 CL_p は 3.0mL/min/kg、 Vd_{ss} は 0.90L/kg であった。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布 (添付資料 4.2.2.3.1)

雄アルビノラット及び有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 32mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布が検討された (n=3/時点)。アルビノラットでは定量的オートラジオグラフィで検討され、放射能は被毛、大腸壁及び大腸内容物 (投与 8 時間後に最大) 以外で投与 1 時間後に最大となり、その時点での放射能は消化管を除き、肝臓でもっとも高く、以下、血漿、血液、肺、腎臓の順であった。放射能は組織から速やかに消失し、投与 48 時間後には肝、小腸壁、小腸内容物、大腸壁、大腸内容物を除く組織で定量限界未満となった。有色ラットでは、定性的全身オートラジオグラフィにより検討され、眼球 (ブドウ膜) における放射能は投与 1、24 及び 72 時間後のいずれの時点でも確認されず、また、有色皮膚への放射能の移行は投与 1

及び 24 時間後には確認されたが、投与 72 時間後には確認されなかった。

2) *In vitro* 血漿たん白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3.2、4.2.2.3.3)

雄マウス、雌雄ラット、雌雄ウサギ及び雌雄イヌの血漿 (n=5) に本薬の ^{14}C -標識体 0.2、20 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度) を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間インキュベートしたとき、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下では血漿蛋白結合率の平均値はそれぞれ 91.8、97.2、96.8 及び 96.4%であったが、いずれの動物種でも 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で血漿蛋白結合率の低下が認められた (76.7~94.5%)。

雄マウス、雄ラット、雄ウサギ及び雄イヌの血液 (n=6) に本薬の ^{14}C -標識体 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度) を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間インキュベートしたとき、放射能の血液/血漿比は、それぞれ 0.805、0.599、0.642 及び 0.535 であった。

(3) 代謝

1) 本薬の *in vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

ラット及びイヌの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 50 μM (最終濃度) を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間インキュベートしたときの本薬の代謝率は 4.2 及び 2.7%であった。

ラット及びイヌの肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 5 及び 10 μM (最終濃度) を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間インキュベートしたとき、本薬の代謝率は 14.8 及び 24.9%であった。主な代謝物として、イヌでは 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体 (M2)、ラットでは 4-水酸化体 (M3) が多く検出された。また、イヌの肝細胞での M3 の生成量は 1%未満であった。

雄ラットの肝臓に本薬の ^{14}C -標識体 (3、10 及び 30 mg/kg 相当) を灌流させたとき、胆汁中における放射能の回収率は投与量の 25.0~31.1%、灌流液中では 44.6~55.9%であった。その他には主な代謝物として M2 が 13.9~35.3%、M3 が 13.7~14.6%、M3 のグルクロン酸抱合体 (M7) が 1.8~4.0%検出された。

2) 血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6)

雄マウス (n=18)、雄ラット (n=6) 及び雄イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与、並びに雄ラット (n=6) 及び雌ラット (n=6) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 1~4 時間後の血漿中代謝物を分析した。雄マウスの血漿中代謝物の主成分は二水酸化体 (M5) 及び未変化体であり、その他に M3、*O*-脱メチル体 (M4)、4,6-ジメチル-2-水酸化ピリミジン (M1) 及び M5 のグルクロン酸抱合体 (M6) も検出された。ラットの血漿中では未変化体が多く、代謝物として M4、M1、M2 及び M3 も検出された。性差は見られなかった。雄イヌの血漿中では未変化体が多く、代謝物として M1、M2 及び M4 も検出された。

3) 尿糞中代謝物 (添付資料 4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6)

雄マウス (n=18) に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に排泄された放射能は投与量の 7.1 及び 66.9%であった。糞中の主成分は未変化体であり、その他に M5、M3 及び M4 が検出され、尿中では M2、M6、M5、M7、未変化体、M1、M3 及び M4 が検出された。

雄ラット (n=6) に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に排泄

された放射能は投与量の 7.4 及び 65.6%であった。糞中では主に未変化体、その他に M3、M4 及び M2 が検出され、尿中では主に未変化体、その他に M1、M3 及び M2 が検出された。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿及び糞中に排泄された放射能の回収率は、それぞれ雄で 22.1 及び 63.5%、雌で 21.4 及び 73.5%であった。糞中では主に未変化体、その他に M3 及び M4 が検出された。尿中では主に未変化体、その他に M3、M2、M1 及び M7 が検出された。また、ラットにおける尿糞中代謝物プロファイルに性差はみられなかった。

雄イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を単回経口投与したとき、尿及び糞中に排泄された放射能は投与量の 6.9 及び 76.4%であった。糞中では主に未変化体、その他に M4、M2、M3 及び M4 の 4-水酸化体 (M8) が検出された。尿中では M1、未変化体、M2 及び M4 が検出された。

4) 胆汁中代謝物 (添付資料 4.2.2.4.7、4.2.2.4.8)

雄胆管カニューレ挿入 (以下、「BDC」) ドナーラット (n=6) に本薬の ^{14}C -標識体 33.5mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与量の 94.8%の放射能が胆汁中に排泄された。胆汁中では主に未変化体がみられ、M3、Phenyl ring hydroxylated ambrisentan (M10)、M4、M2 及び M1 も検出された。雄 BDC レシピエントラット (n=6) にドナーラットの胆汁 (^{14}C -標識体の 20mg/kg 相当) を単回十二指腸内投与したとき、投与量の 76.5%の放射能が胆汁中に排泄された。胆汁中では主に未変化体がみられ、M3、M4、M2、M10 及び M1 も検出された。

雌雄 BDC イヌに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、放射能は胆汁中に雄 (n=1) で 54.3%、雌 (n=1) で 47.0%が排泄された。胆汁中では主に M2 がみられ、その他に未変化体、M4、M3、M1 及び本薬のグリコシド体 (M11) も検出された。また、放射能の胆汁中排泄及び代謝物プロファイルに性差はみられなかった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄 (添付資料 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、4.2.2.5.3、4.2.2.5.4、4.2.2.5.5)

本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を雄マウス (n=18) に、3mg/kg を雄ラット (n=6) 及び雄イヌ (n=3) に単回経口投与したとき、マウス、ラット及びイヌにおける投与 24 時間後までの放射能の糞中への排泄量は投与量の 66.9、73.6 及び 75.3%であり、尿中への排泄量は投与量の 7.1、6.6 及び 7.2%であった。投与 72 時間後までの放射能の尿糞中への排泄量は投与量の 89.0、98.0 及び 98.9%であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3mg/kg を単回静脈内投与したとき、雌 (n=6) 及び雄 (n=6) における投与 24 時間後までの放射能の糞中への排泄量は投与量の 56.6 及び 56.3%であり、尿中への排泄量はいずれも投与量の約 20%であった。投与 72 時間後までの放射能の糞中への排出量は投与量の 73.5 及び 63.5%であり、尿中への排泄量は投与量の 21.4 及び 22.1%であった。雄ラット (n=6) に本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の糞中、尿中及び呼気中への排泄量は投与量の 82.6、8.4 及び 0.1%であった。投与 96 時間後までの放射能の尿糞中への排泄量は投与量の 97.1%であった。

2) 胆汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.5.6、4.2.2.5.7)

雄 BDC ドナーラット (n=6) に本薬の ^{14}C -標識体 33.5mg/kg を単回十二指腸内投与し、雄 BDC レシピエントラットにドナーラットの胆汁 (^{14}C -標識体の 20mg/kg 相当) を単回十二指腸内投与したとき、ドナーラット及びレシピエントラットにおける投与 24 時間後までの放射能の胆汁中への排泄量は投与量の 94.8 及び 76.5%であった。また、麻酔下の雌雄 BDC イヌに本薬の ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、雌 (n=1) 及び雄 (n=1) における投与 8 時間後までの放射能の胆汁中への排泄量は投与量の 47.0 及び 54.3%であった。以上より、本薬関連物質は主に胆汁を介して糞中に排泄され、腸肝循環すると考えられた。

(5) 薬物動態学的相互作用 (添付資料 4.2.2.6.5、4.2.2.6.8)

ラット肝細胞を用いて、本薬及びボセンタンの肝細胞への取込みに及ぼす各種トランスポーター阻害薬の影響が検討された。肝細胞を含む試料液に本薬又はボセンタン 2 μM (最終濃度)、並びに各種トランスポーター阻害薬を添加し、30 $^{\circ}\text{C}$ で 10 分間インキュベートしたとき、本薬及びボセンタンの肝細胞への取込みは、対照群 (阻害薬の添加なし) に対し、ラット organic anion transporting polypeptide (以下、「ラット Oatp」) 及びラット bile salt export pump (以下、「ラット Bsep」) 阻害作用を有するリトナビル存在下では 51.9 及び 56.0%、ラット Oatp 阻害作用を有する Bromsulphalein 存在下では 28.9 及び 61.2%、ラット multidrug resistance associated protein2 (以下、「ラット Mrp2」) 阻害作用を有するプロベネシド存在下では 50.5 及び 42.5%に阻害された。p 糖蛋白質 (以下、「Pgp」) 阻害作用を有するエリスロマイシン存在下では本薬及びボセンタンの肝取込みは対照群の 94.4 及び 111%であった。また、本薬及びボセンタンの胆汁クリアランスはリトナビル存在下で 43.0 及び 30.0%に阻害された。

なお、ラット肝細胞において、本薬及びボセンタンはいずれもトランスポーター (Pgp、ラット Bsep 及びラット Mrp2) の発現量に影響を及ぼさなかった。

<審査の概要>

申請者は、本薬の反復投与時の組織内分布を検討しなかった理由について以下のように説明した。アルビノラットに単回経口投与したときの組織内分布試験で、放射能はほとんどの組織で投与 1 時間後に最大となり、その後速やかに消失した。放射能は投与 48 時間後にはほとんどの組織で定量限界 (0.087 $\mu\text{g eq./g}$) 未満となり、投与 72 時間後では肝臓及び消化管でのみ放射能が検出されたが、投与 1~8 時間後の 0.2%未満であった。また、ラットに単回経口投与したときの $t_{1/2}$ は 5.7 時間と消失は速やかであり、ラットに最長 26 週間混餌投与した際の曝露量に蓄積はみられなかった。さらに、ラットの 6~26 週間混餌投与毒性試験でみられた毒性所見は、投与期間によらずほぼ同様であった。以上より、本薬の体内からの消失は速やかで、組織からの消失もほぼ完全であったこと、毒性所見に投与期間の影響がみられなかったことから、単回投与の成績により反復投与後の組織内分布の予測は可能であると考え、反復投与時の組織内分布について検討しなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。また、本薬のラット肝細胞への取込みが Bromsulphalein により阻害され、その阻害の程度がボセンタンより大きかったことから、機構は、本薬とヒト OATP 阻害作用を有する薬物間で薬物相互作用が生じる可能性については、臨床の項において検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1.1)

雌雄ラット (n=10) に、本薬 3,160 及び 4,640mg/kg 又は媒体を単回経口投与した。4,640mg/kg 群において、投与 1~3 時間後に雄 2/5 例及び雌 2/5 例で、投与翌日に雌 1 例で死亡が認められた。これら死亡例では、死亡前に、雌雄で不活発、雄で耳介反射の低下、握力の消失、正向反射の消失及び腹臥位がみられた。剖検で肝臓、腎臓又は肺のうっ血がみられたことから、死因は急性循環不全と推定された。本試験における概略の致死量は 4,640mg/kg と判断された。

2) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1.2)

雌雄イヌ (n=10) に、本薬 100、300、1,000 及び 1,500mg/kg 又は媒体を 4 週間反復経口投与した。1,500mg/kg は最高臨床推奨用量 (体重 50kg として 0.2mg/kg) の 7,500 倍であり、ヒトでの過量投与時の影響を予測するために必要な急性毒性は評価可能であることから、非げっ歯類の単回投与毒性試験として評価された。

初回投与後に、300mg/kg 以上の投与群の雌雄で粘液/液状便及び嘔吐、1,000mg/kg 以上の投与群の雌雄で流涎がみられ、投与 4~5 日後に 1,500mg/kg 群において雌 2/5 例で死亡が認められた。これら死亡例では、剖検で胃腸管の暗赤色化がみられ、病理組織学的検査で胃腸管のうっ血及び胃底腺の萎縮がみられた。本試験における概略の致死量は 1,500mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間混餌投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.2)

雌雄ラット (n=24) に、本薬 10、100、500 及び 2,000mg/kg を 13 週間混餌投与した。投与 86~93 日目に 500mg/kg 群の雄 1/12 例及び 2,000mg/kg 群の雌 2/12 例で死亡が認められた。死因について、500mg/kg 群の 1 例は肺出血によるものと推定されたが、その他の例では不明だった。100mg/kg 以上の投与群の雌雄で被毛の乱れ、500mg/kg 以上の投与群の雌雄で呼吸困難、削瘦、軟便、運動障害、歩行/姿勢異常及び眼球突出がみられた。100mg/kg 群の雄及び 500mg/kg 以上の投与群の雌雄で摂餌量又は体重の減少がみられた。100mg/kg 以上の投与群の雌雄で総蛋白、Cl 及びリンの低値、500mg/kg 以上の投与群の雌雄でアルブミンの低値、2,000mg/kg 群の雌雄でグルコースの低値、尿素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の高値、2,000mg/kg 群の雌でカリウム (以下、「K」) の高値がみられた。また、500mg/kg 以上の投与群の雄で血中脂質 (総脂質、総コレステロール又はトリグリセリド (以下、「TG」)) の低値、500mg/kg 以上の投与群の雌で γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GT」)、乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 又は CK の高値がみられた。剖検では、500mg/kg 以上の投与群の雌雄で盲/結腸膨満、腸間膜リンパ節の赤色化、子宮小型化及び卵巣暗赤色化、2,000mg/kg 群の雄で精巣軟化がみられた。病理組織学的検査では、精巣に対する所見として、10mg/kg 以上の投与群の雄で軽微~中等度の限局性精細管萎縮、500mg/kg 以上の投与群の雄で軽度の精細管拡張、2,000mg/kg 群の雄で片側性精子肉芽腫を伴う両側性びまん性精巣精細管萎縮がみられ、精巣上体では 2,000mg/kg 群の雄で精子肉芽腫及び無精子がみられた。

その他、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で軽微～中等度の鼻甲介骨過形成及び鼻腔の軽微～軽度の限局性/多巣性慢性炎症、100mg/kg 群の雌及び 500mg/kg 以上の投与群の雌雄で脾臓髓外造血、500mg/kg 以上の投与群の雌雄でびまん性肝細胞肥大、肝細胞グリコーゲン減少、腸間膜リンパ節のうっ血又は組織球症、腸管拡張、十二指腸絨毛肥大、胸腺萎縮、副腎のびまん性球状帯肥大又は脂肪変性及び卵巣間質細胞過形成・うっ血又は子宮筋層萎縮がみられた。8 週間の休薬期間終了時には、100mg/kg 以上の投与群の雄で精巣の限局性/びまん性精細管萎縮、500mg/kg 以上の投与群の雌雄でリンの高値及びアルブミンの低値、鼻甲介骨過形成、500mg/kg 以上の投与群の雄で TG の低値、2,000mg/kg 群の雌雄で LDH の高値がみられたが、上記所見は概ね回復傾向を示した。本試験における無毒性量は、雄では 10mg/kg 未満、雌では 10mg/kg と判断された。

2) ラット 26 週間混餌投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.3)

雌雄ラット (n=18) に、本薬 5、100 及び 500mg/kg を 26 週間混餌投与した。投与 94～183 日目に 100mg/kg 群の雌雄各 2/18 例、500mg/kg 群の雄 7/18 例及び雌 5/18 例で死亡が認められ、100mg/kg 群の雌 1/18 例、500mg/kg 群の雄 4/18 例及び雌 10/18 例が一般状態悪化のため切迫屠殺された。死因及び一般状態の悪化の原因について、剖検及び病理組織学的検査の結果、500mg/kg 群の雄 1 例は重度の多発性肉芽腫性炎症を伴うびまん性誤嚥性肺炎、残りの全例は多臓器にうっ血がみられたことから循環障害と推察された。また、死亡例では、後述する生存例と同様の所見が高頻度にみられた以外に、びまん性肝細胞肥大、心房拡張、肺炎、乳腺・骨格筋の萎縮・変性及び脾臓リンパ球枯渇がみられた。100mg/kg 以上の投与群の雌雄で異常呼吸 (頻呼吸、努力呼吸及びラッセル音)、被毛の乱れ、円背位及び削瘦、500mg/kg 群の雌雄で協調運動障害、腹部膨満及び皮膚蒼白がみられた。また、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で摂餌量の減少を伴う体重の減少 (対照群 (飼料のみ) との差: 14～35%) がみられた。100mg/kg 以上の投与群の雌雄で ALP、CK、アルブミン/グロブリン比 (以下、「A/G 比」) 及び Na の高値、総コレステロール、リン脂質、総蛋白、アルブミン、 α_1 -グロブリン及び Cl の低値、500mg/kg 群の雌雄でリンの高値、グルコースの低値、500mg/kg 群の雄で AST、ALT、LDH 及び尿素の高値がみられた。眼科学的検査では、500mg/kg 群の雄で角膜混濁の発現頻度が高かったが、眼球の病理組織学的検査において本薬に関連する変化は認められなかった。剖検では、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で腸管膨満及び胸腺・下顎リンパ節の暗赤色化、100mg/kg 以上の投与群の雄で精巣・精巣上体の小型化又は精巣軟化及び前立腺・精囊の小型化、100mg/kg 以上の投与群の雌で卵巣の暗赤色化がみられた。病理組織学的検査では、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で炎症を伴う鼻甲介骨過形成、腸管拡張、副腎のびまん性球状帯肥大又は血管拡張、100mg/kg 以上の投与群の雄で精巣の限局性/びまん性精細管萎縮、精子肉芽腫、精細管鉍質沈着・線維化・精細管腔閉塞、精巣上体の精子数減少及び精巣輸尿管周囲の線維化がみられた。5mg/kg 群の雄においても剖検・病理組織学的検査で精巣・精巣上体の変化がみられた。その他、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で胸腺/唾液腺の萎縮、腸間膜リンパ節の組織球症、骨髄赤芽球過形成、毛包萎縮及び脾臓腺房細胞萎縮、100mg/kg 以上の投与群の雌で卵巣の間質細胞過形成を伴う子宮萎縮、500mg/kg 群の雌雄で腺胃びらんがみられた。20 週間の休薬期間終了時には、100mg/kg 以上の投与群では精巣精細管萎縮及び鼻甲介骨過形成が依然みられたが、その程度は軽減しており、上記所見は概ね回復傾向を示した。本試験における無毒性量は、雄

では 5mg/kg 未満、雌では 5mg/kg と判断された。

3) イヌ 13 週間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.4)

雌雄イヌ (n=6) に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を 13 週間反復経口投与した。100mg/kg 以上の投与群の雌雄で粘液/液状便及び流涎、300mg/kg 以上の投与群の雌雄で嘔吐、1,000mg/kg 群の雌雄で赤色便/黒色便がみられた。1,000mg/kg 群の雌雄では摂餌量の減少を伴った体重増加抑制又は体重減少も認められた。1,000mg/kg 群の雄で白血球数の増加及びフィブリノゲンの高値がみられた。1,000mg/kg 群の雌雄で総蛋白及び A/G 比の低値、血漿蛋白分画の変動 (α_1 、 α_2 及び β_1 -グロブリンの高値、アルブミン及び β_2 -グロブリンの低値) 及び LDH の高値、1,000mg/kg 群の雄で Ca の低値及び Na の高値がみられた。心電図検査では、投与 4 週以降に 1,000mg/kg 群の雌雄で P 波振幅の増大がみられた。また、一過性 (投与 4 週のみ) に、300mg/kg 群の雌及び 1,000mg/kg 群の雌雄で軽度な QT 間隔の延長、1,000mg/kg 群の雌雄で軽度な心拍数の高値及び陰性 T 波がみられた。しかし、これらの変化と関連すると考えられる肺循環障害、心肥大又は心筋障害等の病理組織学的変化は観察されなかった。病理組織学的検査では、1,000mg/kg 群の雌雄で胃底腺の萎縮、腸間膜リンパ節のうっ血・赤血球貪食像、腎臓の好塩基性尿細管・尿管拡張、腎盂炎・反応性移行上皮過形成、小葉中心性肝細胞肥大、脾臓の巨核球の増加及び胸腺萎縮がみられた。8 週間の休薬期間終了時には、上記所見は概ね回復傾向を示した。300mg/kg 群の雌雄で観察された粘液/液状便については、摂餌量及び体重の減少並びに胃腸管の病理組織学的変化を伴うものではなかったこと、QT 間隔延長については軽度な一過性の変化であったことから、本試験における無毒性量は 300mg/kg と判断された。

4) イヌ 26 週間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.5)

雌雄イヌ (n=8) に、本薬 100、300 及び 900mg/kg 又は媒体を 26 週間反復経口投与した。100mg/kg 以上の投与群の雌雄で粘液便、流涎、振戦、横臥位、活動性低下及び異常呼吸音、300mg/kg 以上の投与群の雌雄で液状便及び嘔吐がみられた。本薬による摂餌量の変化は認められなかったが、300mg/kg 群の雄及び 900mg/kg 群の雌雄で体重増加量の低下がみられた。眼科学的検査では、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で強膜赤色化及び眼漏の発現頻度が高かったが、病理組織学的検査で本薬に関連する眼球の変化は認められなかった。心電図検査では、300mg/kg 以上の投与群の雄で QT 間隔の延長傾向 (対照群との差: 7~8%)、900mg/kg 群の雌雄で P 波振幅の増大、心拍数の増加 (対照群との差: 雄 36%、雌 24%) がみられた。しかしながら、これらの変化に関連すると考えられる心臓及び肺の病理組織学的異常は認められなかった。病理組織学的検査では、100mg/kg 以上の投与群の雄で精細管の萎縮、空胞化、拡張及び精液貯留、300mg/kg 以上の投与群の雌雄で胃底腺の萎縮、腎臓の好塩基性尿細管、腎盂の反応性移行上皮過形成を伴う腎盂腎炎、膀胱のリンパ球浸潤及び骨髓細胞過形成、900mg/kg 群の雌雄で腎臓の尿細管拡張、リンパ球浸潤、皮髄境界部の鉍質沈着、膀胱の反応性移行上皮過形成を伴う炎症、鼻腔の化膿性炎症、脾臓の髄外造血及び胸腺萎縮がみられた。15 週間の休薬期間終了時には、上記所見は概ね回復傾向を示した。眼科学的所見については眼球の病理組織学的変化を伴うものではなかったことから、本試験における無毒性量は雄では 100mg/kg 未満、雌で 100mg/kg と判断された。

5) イヌ 39 週間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.6)

雌雄イヌ (n=8) に、本薬 30、300 及び 600mg/kg 又は媒体を 39 週間反復経口投与した。投与 89 日目に 600mg/kg 群の雄 1/4 例が異常呼吸 (浅呼吸、ラッセル音) を呈して死亡した。剖検では気管の泡沫状物質及び肺表面の斑紋、病理組織学的検査で急性気管支肺炎がみられたことから、死因は誤投与によるものと判断された。投与 91 日目に 300mg/kg 群の雌 1/4 例が一般状態悪化のため切迫屠殺された。病理組織学的検査で坐骨神経の慢性炎症がみられたことから、死因は神経因性の後肢機能障害に伴う一般状態悪化と判断された。本所見は 600mg/kg 群では認められなかったことから、本薬に関連する変化ではないと考えられた。

300mg/kg 以上の投与群の雌雄で流涎及び嘔吐、異常呼吸 (ラッセル音) がみられた。しかし、病理組織学的検査及び臨床検査において、胃腸管及び呼吸器障害を示唆する所見は認められなかった。摂餌量に本薬に関連する変化は認められなかったが、600mg/kg 群の雌で体重の減少傾向がみられた。病理組織学的検査では、30mg/kg 以上の投与群の雄で精巣に精細管萎縮/無精子症がみられた。流涎、嘔吐及びその他の一般状態の変化については、臨床検査及び病理組織学的検査において関連所見が認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雄では 30mg/kg 未満、雌では 300mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験 (添付資料 4.2.3.3.1.2) において、S9-mix の有無にかかわらず、本薬 1,300µg/mL 以上で再現性をもって染色体構造異常の発現頻度が高かったが、細菌を用いた復帰突然変異試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1)、ラットを用いた小核試験 (添付資料 4.2.3.3.2.1)、及びラット肝不定期 DNA 合成試験 (添付資料 4.2.3.3.2.2) の結果は陰性であり、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄マウスに、本薬 50、100 及び 250→150mg/kg を 104 週間混餌投与した。250→150mg/kg 群は 250mg/kg で投与を開始したが、死亡率が高かったため、投与 39 週以降は 150mg/kg に減量したが、雌では投与 76 週、雄では投与 96 週に投与を中止した。なお、250→150mg/kg 群の雌では生存率が 15% まで低下した投与 84 週に試験を終了した。対照群 (飼料のみ)、50、100 及び 250→150mg/kg 群の投与 104 週の生存率 (雄/雌) は、それぞれ 42~46/40~45、47/30、45/23 及び 18/15% (250→150mg/kg 群の雌は投与 84 週の成績) であった。50mg/kg 以上の投与群の雌雄で皮膚の変化 (痂皮、腫脹等)、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で円背位、努力呼吸、ラッセル音、消瘦及び被毛粗剛がみられた。血液生化学的検査では、投与期間終了時 (250→150mg/kg 群の雌は、投与中止前の最終検査日である投与 52 週) に、100mg/kg 以上の投与群の雄で Na の高値、100mg/kg 以上の投与群の雌で AST の高値、250→150mg/kg 群の雄で Cl の変動、250→150mg/kg 群の雌で K の高値がみられた。眼科学的検査では、投与 104 週に 50mg/kg 以上の投与群の雄で角膜混濁がみられたが、眼球の病理組織学的検査で本薬に関連する変化は認められなかった。剖検では、250→150mg/kg 群の雌雄で全身性退色がみられた。病理組織学的検査では、本薬に関連すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加はみられなかった。非

腫瘍性病変として、50mg/kg 以上の投与群の雄で精巣の精細管変性、50mg/kg 以上の投与群の雌雄で鼻腔粘膜上皮の変性・硝子滴、呼吸上皮の過形成・化生及び鼻腔の粘液分泌亢進、100mg/kg 以上の投与群の雄で精巣の多核巨細胞形成、100mg/kg 以上の投与群の雌雄で鼻腔の粘膜下炎症及び血管拡張を伴ううっ血がみられた。以上より、本薬はがん原性を示さないと判断された。

2) ラットがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.3）

雌雄ラットに、本薬 10、30→20 及び 60→40mg/kg を 104 週間混餌投与した。30→20 及び 60→40mg/kg 群は、それぞれ 30 及び 60mg/kg で投与を開始したが、一般状態悪化のため、投与 51 週以降にそれぞれ 20 及び 40mg/kg に減量し、さらに 60→40mg/kg 群の雌では投与 93 週、雄では投与 63 週に投与を中止した。対照群（飼料のみ）、10、30→20 及び 60→40mg/kg 群の投与 104 週の生存率（雄/雌）は、70～78/78、72/82、34/42 及び 26/24%であった。死亡又は切迫屠殺例の死因（一般状態悪化の原因）はほとんどの例で不明であった。30→20mg/kg 以上の投与群の雌雄では、投与 29 週以降に円背位、努力呼吸、ラッセル音及び消瘦がみられ、投与期間中の体重及び摂餌量は用量依存的に減少したが、60→40mg/kg 群では雌雄ともに投与中止後に回復傾向がみられた。投与期間終了時（60→40mg/kg 群では投与中止前の最終検査日である投与 52 週）に、30→20mg/kg 以上の投与群の雌雄で赤血球系パラメータの高値及び血小板数の減少、30→20mg/kg 以上の投与群の雄で網状赤血球数の増加及び白血球数の減少がみられた。また、血液生化学的検査において、10mg/kg 以上の投与群の雌で脂質（コレステロール、TG 又はリン脂質）の低値及びリンの高値、10mg/kg 以上の投与群の雌雄で尿素の高値、30→20mg/kg 以上の投与群の雌雄でグルコース及びKの高値、60→40mg/kg 群の雄でグロブリンの低値、60→40mg/kg 群の雌でアルブミンの低値、60→40mg/kg 群の雌雄でALPの高値、総蛋白及びNaの低値がみられた。眼科学的検査では、投与 52 週以降に 30→20mg/kg 以上の投与群の雌雄で角膜混濁及び散瞳薬に対する反応性の低下がみられたが、眼球の病理組織学的検査では本薬に関連する異常は認められなかった。剖検では、10mg/kg 以上の投与群の雄で精巣軟化、10mg/kg 以上の投与群の雌雄で球状心、心耳拡大及び肺の灰白色巣がみられた。病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、60→40mg/kg 群の雄で乳腺線維腫がみられ、非腫瘍性病変として、10mg/kg 以上の投与群の雄で精巣上体の無精子/精子減少を伴う精巣の精細管変性、10mg/kg 以上の投与群の雌雄で心臓の心室腔拡大を伴う心筋肥大、鼻腔の嚢胞性/出血性変化及び副腺の変性及び切歯の異型性、30→20mg/kg 以上の投与群の雌雄で肺の肺胞組織球症及び脾臓の髄外造血がみられた。乳腺線維腫が 7.3%（4/55 例）にみられたが、本所見は良性腫瘍であり、本所見以外に本薬に関連すると考えられる腫瘍性病変は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雌雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.2）

雌雄ラットを用い、本薬 10、30、100 及び 300mg/kg 又は媒体を、雄には交配前 10 週間及び交配期間（最長 14 週間）、雌には交配前 2 週から妊娠 6 日（妊娠 0 日：交尾成立日）までの期間経口投与した。被験薬を投与した雄を、被験薬を投与した雌（以下、「処置雌」）及び被験薬を投与しなかった雌（以下、「無処置雌」）と交配させた。300mg/kg 群では投与 7～12

日に雄 3/22 例が死亡し、さらに投与 12 日に雄 1/22 例が一般状態悪化のため切迫屠殺された。剖検において 2 例の腹腔内に膿瘍がみられたが、いずれの動物でも死因又は一般状態悪化の原因は不明であった。投与期間中に、300mg/kg 群の雄で摂餌量及び体重増加量の低下がみられた。病理組織学的検査では、投与期間終了時及び休薬期間終了時の剖検例において、10mg/kg 以上の投与群の雄で精巢の限局性精細管萎縮がみられた。また、10、30、100 及び 300mg/kg 群でびまん性精細管萎縮がそれぞれ 1/22、1/22、2/22 及び 3/22 例にみられ、その大半は無精子又は顕著な精子数減少を伴っていた。これら 7 例のうち、300mg/kg 群の 1 例を除いた 6 例で交配は成立したが、このうち 2 例（10 及び 300mg/kg 群の各 1 例）は不妊だった。精液検査では、300mg/kg 群の投与期間終了時剖検例において、精子頭部分離の割合が高かった（対照群：1.6%、300mg/kg 群：3.2%）。休薬期間終了時剖検例では精液検査で対照群との差は認められなかった。300mg/kg 群の雄と交配した処置雌及び無処置雌ともに、交尾率及び受胎率の減少傾向がみられた。処置雌では、300mg/kg 群で着床前死亡率が高く、その結果として生存胎児数の減少傾向がみられた。処置雌及び無処置雌ともに、本薬に関連した胎児への影響（体重、外形、内臓及び骨格異常の発現率）は認められなかった。雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量はそれぞれ 300 及び 100mg/kg、生殖能に関する無毒性量はそれぞれ 100mg/kg 及び 10mg/kg 未満、胚発生に関する無毒性量は 300mg/kg と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.2）

雌ラット（n=19~21）に、本薬 15、47 及び 150mg/kg 又は媒体を妊娠 6 日から 17 日（妊娠 0 日：交尾成立日）まで経口投与した。母動物では、本薬に関連すると考えられる一般状態の変化及び摂餌量への影響はみられず、体重にも本薬の影響はほとんど認められなかった。また、本薬群での黄体数、着床数に対照群との差はみられず、着床後死亡率に本薬に関連した影響は認められなかった。胎児では、15mg/kg 以上の投与群において、外表検査で小下顎、下顎裂、舌裂/短小、舌と下顎組織の癒着、内臓検査で心室中隔欠損、動脈幹遺残、軟口蓋の短小化/欠失、硬口蓋の形態異常、胸腺頸部遺残、甲状腺欠損、左臍動脈等、骨格検査で下顎骨癒合又は底蝶形骨過剰骨化等の発現頻度の増加がみられた。また、150mg/kg 群では、胎児体重の減少、頸椎、胸骨分節及び中足骨の未骨化/不完全骨化等、骨化遅延を示す所見もみられた。以上より、母動物に関する無毒性量は 150mg/kg と判断された。また、本薬は催奇形性を有し、胚・胎児に関する無毒性量は 15mg/kg 未満と判断された。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.4）

雌ウサギ（n=15~19）に、本薬 7、21 及び 63mg/kg 又は媒体を妊娠 6 日から 18 日（妊娠 0 日：交尾成立日）まで経口投与した。母動物では、本薬に関連した一般状態の変化はみられなかった。妊娠 14 日に 63mg/kg 群で体重増加量の低値がみられた。胚・胎児では、63mg/kg 群で全胎児死亡（母動物数：3/18 例）、着床後死亡率及び吸収胚数の増加並びに生存胎児数の減少がみられた。外表検査では 21mg/kg 以上の投与群で小下顎、内臓検査では 7mg/kg 以上の投与群で軟口蓋の短小化/欠損、心室/心房肥大、動脈瘤、大動脈/肺動脈転位又は肺低形成等の発現頻度の増加がみられた。骨格検査では、7mg/kg 以上の投与群で第 5 胸骨分節未骨化の発現頻度の減少がみられ、同部位でこれを反映したと考えられる骨化不全の発現頻度の増加がみられた。母動物に関する無毒性量は 21mg/kg と判断された。また、本薬は催奇形性を有し、胚・

胎児に関する無毒性量は 7mg/kg 未満と判断された。

4) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.3.1)

雌ラット (n=20~21) に、本薬 15、45 及び 150mg/kg 又は媒体を妊娠 15 日 (妊娠 0 日 : 交尾成立日) から分娩後 20 日 (分娩後 0 日 : 出産日) まで経口投与した。F₀ 母動物では、妊娠・授乳期間中に本薬に関連した一般状態の変化は認められなかった。45mg/kg 以上の投与群で分娩後 1~10 日に摂餌量及び体重増加量の減少がみられた。分娩後 20 日 (離乳時) の剖検で本薬に関連した変化は認められなかった。F₁ 出生児では、本薬に関連した外表異常は認められなかった。出生児数に本薬による影響はみられなかったが、45mg/kg 以上の投与群で生後 4 日 (生後 0 日 : 出生日) 及び生後 5~21 日の出生児死亡率に用量依存的な増加がみられた。死亡児の多くでは胃内に乳汁が認められなかった。本薬に関連した一般状態の変化はみられなかったが、45mg/kg 以上の投与群の雌で生後 7~28 日に体重の増加が、雄で生後 7~35 日に増加傾向がみられた。身体発育分化では、150mg/kg 群で膈開口の遅延がみられた。生殖能では、45 mg/kg 群 1 例、150mg/kg 群 2 例で交尾が成立せず、150mg/kg 群では受胎率の減少傾向がみられた。生殖機能検査後の剖検では、150mg/kg 群の 4 例で精巣/精巣上体の小型化、1 例で精巣の白斑、3 例で肝臓小型化、1 例で心臓大型化及び腎退色がみられ、45mg/kg 群の 1 例でも精巣/精巣上体及び肝臓の小型化がみられた。これらの所見と受胎能との間に明らかな関連性は認められなかった。F₀ 母動物及び F₁ 出生児に関する無毒性量はともに 15mg/kg と判断された。

<審査の概要>

申請者は、以下のように回答した。ラット及びイヌにおいて認められた眼科学的所見は、本薬の薬理作用である ET_A 受容体阻害作用に関連したものと推察されるが、ラット及びイヌともに、眼球の病理組織学的検査において本薬に関連すると考えられる異常が認められていないこと、ラット 26 週間経口投与毒性試験の 100mg/kg 群及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験の 30mg/kg 群の曝露量 (C_{max} 及び AUC) から求めた安全係数は、それぞれ 14.3~26.5 倍及び 8.7~87.9 倍であること、並びに臨床試験において毒性試験で認められた眼科学的所見と関連すると考えられる事象が認められていないことから、本薬の臨床使用において毒性試験で認められた眼科学的所見が発現する可能性は低いと考える。

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験において雄性生殖器に対する大きな影響が認められたことを踏まえ、ヒト男性の生殖器における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットでは BQ-123 によりライディッシュ細胞からのテストステロン分泌が阻害されるとの報告 (Romanelli F et al. *Life Sci* 61: 557-66, 1997) があり、類薬のボセンタン及び sitaxentan でも精細管萎縮が認められている。また、テストステロンの低下により、精巣精細管萎縮、精巣上体の萎縮、精子数減少等の変化が発現することが知られている (Creasy DM. *Toxicol Pathol* 29: 64-76, 2001)。以上より、本薬の雄性生殖器に対する影響も、ライディッシュ細胞でのテストステロン分泌抑制、精細管周囲筋様細胞の収縮抑制による精細管液輸送障害及び栄養状態の悪化に関連している可能性が考えられる。ラットが高い感受性を示した理由は不明であるが、ラットで当該所見が発現したときの曝露量は臨床曝露量と同程度であったことから、男性生殖器に対する影響がヒトで発現する可能性は否定できない。なお、臨床試験で実施したホルモン検査 (卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」)、黄体形成ホルモン (以下、「LH」)、テス

トステロン及びインヒビン B) や精子検査 (精液量、濃度、精子数、運動能及び形態) においてもほとんど影響は認められていない。

機構は、以下のように考える。ヒトの眼における安全性について、申請者の非臨床試験成績に基づいた説明は、受入れ可能と判断した。ヒト男性の生殖器における安全性については、雄性生殖器に対する影響がヒトで発現する可能性は否定できないものの、イヌで十分な安全域が得られていること、臨床試験で実施したホルモン検査や精子検査の結果、ほとんど影響が認められていないこと、ラットでの所見は休薬により回復傾向が認められていること、添付文書 (案) の「その他の注意」の項において注意喚起が行われること、また、本剤の胚・胎児致死作用、催奇形性及び出生児生存率の低下については、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌とし、添付文書 (案) の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、妊娠中に本薬を使用した場合の胎児に及ぼす危険性について十分な注意喚起が行われていることから、本剤を臨床適用することは可能と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 生物学的同等性

国内における臨床試験では、市販用製剤の 2.5mg 錠のみ使用された。海外臨床試験では、主に海外臨床試験製剤②が使用されたことから、海外臨床試験製剤②と市販用製剤の BE 試験の成績が評価資料として提出された。市販用製剤は、国内は 2.5mg 錠、海外は 5 及び 10mg 錠である。

1) 海外臨床試験製剤②と市販用製剤の海外 BE 試験 (添付資料 5.3.1.2.1 : 試験番号 AMB-103 <2006 年 1 月~2 月>)

外国人健康成人 65 例を対象に、海外臨床試験製剤② (2.5、5 及び 10mg 錠) と市販用製剤 (国内製剤 2.5mg 錠、海外製剤 5mg 錠、並びに原薬の凝集の度合い ■% (■■■■µm) 及び ■■% (■■■■µm) の 2 種類の海外製剤 10mg 錠) の BE を検討するため、非盲検 2 群 2 期 (2.5 及び 5mg 錠) 及び 6 群 3 期 (10mg 錠) のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 6 日間)。海外臨床試験製剤②投与時に対する市販用製剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比は、2.5mg 錠で 0.941 (90%信頼区間:0.834~1.062、以下同様) 及び 1.045 (0.973~1.123)、5mg 錠で 0.964 (0.902~1.031) 及び 0.975 (0.920~1.032)、10mg 錠 (市販用製剤 : 原薬の凝集の度合い ■%) で 0.980 (0.891~1.078) 及び 0.963 (0.923~1.004) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内であった。一方、海外臨床試験製剤②の 10mg 錠投与時に対する市販用製剤 10mg 錠 (原薬の凝集の度合い ■%) 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比は、0.872 (0.793~0.959) 及び 0.997 (0.955~1.039) であり、 C_{max} は BE の判断基準の範囲を逸脱した。

(2) 食事の影響に関する試験

1) 国内臨床試験 (添付資料 5.3.3.1.1 : 試験番号 AMB107623 <2007 年 1 月~2 月>)

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 10mg (2.5mg 錠を 4 錠) 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響が 2 群 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間 : 7 日間以上) にて検討された。本薬 10mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、本薬の t_{max} の中央値は 2.0 及び 2.5 時間、 $t_{1/2}$

の平均値は 18.8 及び 19.9 時間であった。また、本薬の空腹時及び食後の投与 48 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-48} 」）は $6,437 \pm 1,488$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び $6,252 \pm 1,390 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} は 767 ± 90.7 及び $637 \pm 103 \text{ ng/mL}$ であった。空腹時投与時に対する食後投与時の AUC_{0-48} 及び C_{max} の幾何平均値の比は 0.972 (90%信頼区間:0.934~1.010、以下同様) 及び 0.827 (0.770~0.888) であり、食事により C_{max} は約 17%低下した。

<審査の概要>

機構は、海外臨床試験用製剤②の 5 及び 10mg 錠と国内市販用製剤 2.5mg 錠の BE について説明するよう求めた。

申請者は、以下に示した詳細を基に、1) 溶出試験の結果、国内市販用製剤 2.5mg 錠、海外市販用製剤 5 及び 10mg 錠は同等であると判断したこと、並びに 2) 外国人健康成人での試験成績 (AMB-103 試験) より市販用製剤及び海外臨床試験製剤②の各含量製剤間の BE は確認されていることから、国内市販用製剤 2.5mg 錠と海外臨床試験製剤②5 及び 10mg 錠は生物学的に同等であると考えると説明した。

1) 海外臨床試験製剤②は製造時期が古く、使用可能な残余製剤がないことから新たな試験の実施は困難である。そこで、市販用製剤 2.5、5 及び 10mg 錠を用いて、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号) の別添 (以下、「BE ガイドライン」) に従った溶出試験を行った結果、処方変更水準が \blacksquare 水準である 2.5mg 錠と 5mg 錠、及び \blacksquare 水準である 5mg 錠と 10mg 錠は、それぞれ生物学的に同等であると判断された。一方、本剤は \blacksquare で十分に溶出しないことが確認されており、処方変更水準が \blacksquare 水準である 2.5mg 錠と 10mg 錠の場合、溶出試験では同等性を担保できないことが想定されたが、5mg 錠を介した間接的な評価により 2.5mg 錠と 10mg 錠の同等性を示すことが可能と考える。したがって、市販用製剤は含量の違いによらず生物学的に同等である。

2) 国内市販用製剤 2.5mg 錠と海外臨床試験製剤②2.5mg 錠の BE を確認した AMB-103 試験は、外国人健康成人が対象であったが、国内市販用製剤 2.5mg 錠を使用した国内第 I 相試験 (AMB107623 試験) 及び海外市販用製剤 10mg 錠を使用した海外第 I 相試験 (ABS-108 試験、ABS-1010 試験及び AMB-103 試験) において本薬 10mg を単回経口投与したときの本薬の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータに顕著な差はなかった。また、日本人では、50 歳以上で胃液酸度が低下するという報告がある (Ogata H et al. *J Pharm Dyn* 7: 656-64, 1984) が、日本人 PAH 患者を対象とした第 II/III 相試験 (AMB107816 試験) の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24}) の 50 歳未満/50 歳以上による部分集団解析で顕著な差はなかったこと、外国人 PAH 患者を対象とした第 III 相長期投与試験 (AMB-320/321-E 試験) の薬物動態データのプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールの併用/非併用による部分集団解析で顕著な差はなかったことから、本薬の薬物動態が胃液酸度によって大きな影響を受けることはないと考えられる。したがって、外国人を対象とした海外臨床試験の成績は利用可能であると考える。

機構は、以下のように考える。国内市販用製剤 2.5mg 錠と海外市販用製剤 5mg 錠及び海外市販用製剤 5mg 錠と 10mg 錠は溶出試験により BE ガイドラインに従い同等であることが示されてい

ること、各用量の市販用製剤と海外臨床試験製剤②との間の BE を確認したヒト BE 試験は、外国人健康成人を対象に実施されているものの、申請者の説明より、外国人を対象とした BE 試験成績を利用することに問題はないと考えられることから、海外臨床試験製剤②を用いた海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績を、日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で参考とすることは可能であると判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本薬のヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、血漿蛋白結合(ワルファリンとの併用含む)、結合蛋白、血球への移行、肝ミクロソーム及び肝細胞による代謝、代謝酵素(チロクローム P450 (以下、「CYP」)及びウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素(以下、「UGT」))、酵素阻害作用、肝ミクロソームでの M2 の生成阻害作用、膜透過及び Pgp による輸送、肝細胞への取込み、並びに Pgp、ヒト sodium taurocholate co-transporting polypeptide (以下、「NTCP」)、ヒト OATP 及びヒト bile salt export pump (以下、「BSEP」) 阻害作用を検討した試験成績が提出された。以下に、主な試験成績を示す。

1) 血漿蛋白結合及び血球移行性(添付資料 5.3.2.1.1、5.3.2.1.2)

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体 0.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度)を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で5時間インキュベートしたとき、本薬の血漿蛋白結合率は98.8%であり、本薬及びワルファリンを同時に添加してもそれぞれの蛋白結合に影響を及ぼさなかった。血清アルブミン又は α_1 -酸性糖蛋白に本薬の ^{14}C -標識体0.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度)をそれぞれ添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で5時間インキュベートしたとき、本薬の蛋白結合率は血清アルブミンで96.5%、 α_1 -酸性糖蛋白で14.2%であった。男性又は女性の血液に本薬の ^{14}C -標識体2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度)を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で30分間インキュベートしたとき、放射能の血液/血漿比はそれぞれ0.565及び0.609であった。

2) ヒト肝における *in vitro* 代謝

①本薬の代謝(添付資料 5.3.2.2.1)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体50 μM (最終濃度)を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で1時間インキュベートしたとき、本薬の代謝率は3.1%であった。

ヒト肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体5及び10 μM (最終濃度)を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で24時間インキュベートしたとき、本薬の代謝率は21.1%であった。代謝物としてM2が19.1%、M3が1%未満みられ、他に代謝部位が異なる2種類のグルクロン酸抱合体が少量検出された。本薬のCYP発現系での代謝率は2.8~15.8%であり、主にCYP3A4が、一部CYP2C19及びCYP3A5が関与すると考えられた。また、本薬のUGT発現系での代謝率は2.7~17.8%であり、UGT1A3、UGT1A9及びUGT2B7が関与すると考えられた。

②酵素阻害(添付資料 5.3.2.2.2)

CYP発現系(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)及びUGT発現系(UGT1A1、1A6、1A9及び2B7)に本薬0.1~300 μM (最終濃度)を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で10~30分インキュベートしたとき、本薬300 μM (健康成人に本薬10mgを投与したときの C_{max}

(2 μ M) の約 150 倍) で、CYP2A6 活性を 13~25%、CYP2C8 活性を 17~23%、CYP2C9 活性を 11~14% 阻害し、UGT1A1 活性を 29~31%、UGT1A6 活性を 10~11%、UGT1A9 活性を 23~24%、UGT2B7 活性を 9.7% 阻害した。

3) トランスポーターによる輸送 (添付資料 5.3.2.2.7)

ヒト肝細胞を用いて、本薬又はボセンタンの肝細胞への取込みに及ぼす各種トランスポーター阻害薬の影響が検討された。肝細胞を含む試料液に本薬又はボセンタン 2 μ M (最終濃度)、並びに各種トランスポーター阻害薬を添加し、30 $^{\circ}$ C で 10 分間インキュベートしたとき、ヒト OATP 及び BSEP 阻害作用を有するリトナビル存在下では、本薬及びボセンタンの肝細胞への取込みは対照群 (阻害薬の添加なし) の 70.5 及び 55.1%、ヒト OATP 阻害作用を有する Bromsulphalein 存在下では 44.6 及び 57.9%、ヒト MRP2 阻害作用を有するプロベネシド存在下では 69.9 及び 32.0% に阻害された。Pgp 阻害作用を有するエリスロマイシン存在下では本薬及びボセンタンの肝細胞への取込みは対照群の 89.4 及び 94.1% であった。一方、本薬及びボセンタンの *in vitro* での胆汁クリアランスはそれぞれ 1.9 及び 8.05 mL/min/kg であり、リトナビルは本薬の胆汁排泄指数をほとんど変化させなかった (対照群の約 84%)。

以上のことから、本薬及びボセンタンの肝取込みにはいずれもヒト OATP が関与すると考えられ、本薬の胆汁排泄にヒト BSEP は関与しないと考えられた。

4) トランスポーターを介した薬物相互作用 (添付資料 5.3.2.2.4、5.3.2.2.5、5.3.2.2.6)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (10 μ M) の膜透過性及び CsA (10 μ M) の存在下での本薬の Pgp 輸送について検討した。本薬の頂側膜側から側底膜側へのみかけの透過係数に対する側底膜側から頂側膜側へのみかけの透過係数の比 ($P_{app\ B\rightarrow A}/P_{app\ A\rightarrow B}$) は 3.6 であったのに対し、CsA 存在下では 1.0 であり、CsA 存在下ではみかけの流出比の低下が確認された。

ヒト Pgp を過剰発現させた Madin-Darby イヌ腎臓由来細胞 (MDCKII-MDR1 細胞) を用いて、本薬 (0.3~100 μ M) のヒト Pgp を介したジゴキシシン輸送に対する阻害作用について検討した結果、ジゴキシシンの輸送速度の平均値は本薬の非存在下で 1.53 pmol/cm²/h、存在下で 1.30~1.91 pmol/cm²/h であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬及びボセンタンのトランスポーター (ヒト NTCP、OATP 及び BSEP) に対する阻害作用について検討した。ヒト肝細胞に本薬又はボセンタン (2、20 及び 100 μ M) を添加しインキュベートしたとき、本薬はヒト NTCP、OATP 及び BSEP を阻害しなかった。ボセンタンはヒト NTCP 及び BSEP を有意に阻害し、ヒト OATP を阻害しなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 単回投与試験

① 国内単回投与試験 (国内 AMB107623 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 2007 年 1 月~2 月)

日本人健康成人男性 32 例に、本薬 2.5、5 及び 10mg を空腹時単回経口投与したとき、 C_{max} は 178.7 \pm 32.1 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、362.0 \pm 42.5 及び 766.8 \pm 90.7 ng/mL、 AUC_{0-last} は 1,346 \pm 333、2,798 \pm 560 及び 6,689 \pm 1,608 ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.0 \pm 3.6、13.6 \pm 4.8 及び 18.8 \pm 11.0 時間、 t_{max} の中央値は 2.0~2.5 時間であった。また、投与 96 時間後までの尿中排泄量の平均

値は 0.08、0.14 及び 0.37mg であり、各投与量でのみかけの尿中排泄率の平均値は 2.793～3.740%、腎クリアランス（以下、「CL_r」）の平均値は 0.047～0.055L/h であった。なお、t_{1/2} が用量の増加に伴い延長したことについて、用量の増加とともに最終測定時点が延長したことによるみかけ上の延長と考えられたと申請者は説明した。

2) 反復投与試験

①海外 AMB-104 試験（添付資料 5.3.4.1.1、実施期間 2005 年 12 月～2006 年 2 月）

外国人健康成人 53 例に、本薬 10mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後、第 6 日に本薬 40mg を単回経口投与したとき、第 1 及び 5 日における C_{max} は 828.5 及び 897.8ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 5,405.60±1,224.31 及び 6,394±1,497ng·h/mL、t_{max} は 1.95 及び 2.00 時間であった。第 6 日における、C_{max} は 3,273±842ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 20,540±4,578ng·h/mL、t_{max} は 1.98 時間であった。第 1、5 及び 6 日の t_{1/2} の平均値は、8.33、8.67 及び 8.49 時間であった。

②海外 EE-002 試験（添付資料 5.3.3.1.3、実施期間 2000 年 5 月～7 月、参考資料）

外国人健康成人男性 30 例に、本薬 5、7.5 及び 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、第 1 日と第 10 日の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の違いはわずかであり、本薬に顕著な蓄積性はみられなかった。また、本薬の投与第 1 日と第 10 日の尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール（以下、「6β-HC」）の濃度の増加が認められなかったことから、本薬は CYP3A4 を誘導する可能性は低いと申請者は説明した。

3) マスバランス試験（海外 AMB-107 試験、添付資料 5.3.3.1.4、実施期間 2006 年 2 月）

外国人健康成人男性 8 例に、本薬の ²H-標識体と ¹⁴C-標識体の混合物 10mg を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能から換算した本薬濃度及び血漿中未変化体濃度の推移は、吸収及び分布過程では類似していたが、放射能の消失は未変化体に比べて遅かった。血漿中総放射能濃度に対する全血中放射能濃度の比は 0.5 であった。血漿中未変化体のみかけの全身クリアランス（以下、「CL/F」）は 2.54±0.545L/h、CL_r は 0.00913±0.00192L/h であった。血漿中には未変化体の他に M1、M2 及び M3 が認められ、主代謝物は M3 であった。本薬の標識体投与 168 時間後までに投与量の 65.4%が糞中、22.1%が尿中より回収された。糞中への排泄率は、未変化体が約 40%、M3 が約 21%であった。尿中への排泄率は未変化体、M1 及び M2 がそれぞれ 4%、5%及び 13%であった。

(3) 患者における検討

1) 日本人 PAH 患者における反復投与時の薬物動態（国内 AMB107816 試験、添付資料 5.3.3.2.1、実施期間 2007 年 9 月～2008 年 12 月）

日本人 PAH 患者 19 例に、本薬 5mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、674±197ng/mL 及び 8,337±4,715ng·h/mL であり、t_{1/2} は 11.3±6.1 時間、t_{max} の中央値は 4 時間であった。さらに一部の患者で、投与 12 週時の検査終了後、本薬 10mg 1 日 1 回 12 週間の投与が追加された。投与前の血漿中本薬濃度の検討が 4 及び 16 週時に、投与 2～4 時間後の血漿中本薬濃度の検討が 8 及び 20 週時に実施され、投与前及び投与 2～4 時間後の血漿中本薬濃度は本薬 5mg 投与時において 148±157 及び 635±261ng/mL (n=28)、本薬 10mg

投与時において 263 ± 265 及び $1,083 \pm 319 \text{ ng/mL}$ ($n=17$) であった。

2) 外国人 PAH 患者における単回投与及び反復投与時の薬物動態

①海外 AMB-220 試験 (添付資料 5.3.3.2.2、実施期間 2002 年 10 月～2003 年 9 月)

外国人 PAH 患者に、本薬 1mg ($n=4$) 及び 2.5mg ($n=16$) を単回経口投与したときの C_{\max} は 102 ± 42.7 及び $271 \pm 77.0 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-24} は $1,002 \pm 403$ 及び $2,453 \pm 983.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、本薬 1、2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回 12 週間反復投与したときの C_{\max} は 111 ± 43.3 、 405 ± 199 、 604 ± 221 及び $1,223 \pm 337 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ は 777 ± 276 、 $3,710 \pm 2,208$ 、 $5,138 \pm 2,257$ 及び $14,840 \pm 4,484 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。 t_{\max} は単回及び反復投与時で類似しており、1、2.5 及び 5mg 投与群で約 2 時間、10mg 投与群で 3 時間であった。また、 $t_{1/2}$ は単回投与時では用量間で違いは認められず約 9 時間であったが、反復投与時では 8.92～14.92 時間であった。

②海外 AMB-320/321-E 試験 (添付資料 5.3.3.2.3、実施期間 2004 年 2 月～実施中、データカットオフ日：20■■年■■月■■日)

AMB-320 又は AMB-321 試験を終了した外国人 PAH 患者に本薬投与を開始した日の血漿中濃度を投与 48 時間後まで測定し、本試験開始前にプラセボ投与されていた患者では単回投与時、すでに本薬が投与されていた患者では反復投与時として、薬物動態が評価された。本薬 2.5mg ($n=4$) 及び 5mg ($n=4$) を単回経口投与したときの C_{\max} は 245 ± 71.3 及び $481 \pm 105 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-24} は $2,739 \pm 480$ 及び $4,053 \pm 736 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ の平均値は 16.9 及び 9.1 時間であった。また、本薬 2.5mg ($n=13$)、5mg ($n=10$) 及び 10mg ($n=3$) を反復経口投与したときの C_{\max} は 333 ± 72.8 、 571 ± 209 及び $1,150 \pm 105 \text{ ng/mL}$ であり、 AUC_{0-24} は $4,046 \pm 1,186$ 、 $5,202 \pm 1,945$ 及び $12,653 \pm 1,768 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ の平均値は 17.9、15.2 及び 12.9 時間であった。本薬の単回投与及び反復投与時の t_{\max} の中央値は、いずれの用量においても 2～3 時間であった。

3) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.5.1)

外国人健康成人を対象とした AMB-105 試験及び AMB-106 試験並びに外国人 PAH 患者を対象とした AMB-220 試験、AMB-222 試験、AMB-320 試験及び AMB-321 試験のデータを用いて本薬の母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。PPK 解析には 380 例の血漿中濃度データが用いられた。解析対象の主な背景の分布は、年齢 49.0 (18.0-82.0) 歳 (中央値 (最小値-最大値)、以下同様)、体重 70.5 (41.0-165.2) kg、身長 163.0 (139.0-194.3) cm、性別は男性 107 例、女性 273 例、人種はアジア人 11 例、黒人 31 例、白人 271 例、ヒスパニック 60 例、その他 7 例、地域は北米又はオーストラリア 184 例、ラテンアメリカ 76 例、ヨーロッパ又はイスラエル 120 例、被験者は健康成人 41 例、PAH 患者 339 例、食事は空腹時 41 例、不明 339 例、喫煙は非喫煙者 360 例、喫煙者 20 例、 CL_{cr} は 85.0 (29.2-150.0) mL/min、ビリルビン値は 0.6 (0.1-4.5) mg/dL、ALT は 22.0 (6.0-130.0) IU/L、AST は 24.0 (10.0-73.0) IU/L、ALP は 88.0 (29.0-498.0) IU/L、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「 γ -GTP」) は 35.0 (7.0-746.0) IU/L であった。本薬の PPK は 3,127 点の測定値から非線形混合効果モデルを用いて解析され、ラグタイムを含む一次吸収及び消失過程を持つ 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされた。本薬の薬物動態に対して影響を及ぼす可能性のある共変量として、年齢、体重、投与量、 CL_{cr} 、ビリルビン値、ALT、AST、ALP、 γ -GTP、6 分間歩行距離 (以下、「6MWD」)、

ベースライン ET-1 濃度等の連続変数と、性別、人種、喫煙、地域、食事、被験者（健康成人、患者）、WHO 機能分類、PAH の臨床分類、肝機能の程度、併用薬等のカテゴリカル変数が検討された。その結果、CL/F に対して有意な共変量となったのは被験者、CL_{cr}、ビリルビン値及び性別、中央コンパートメントのみかけの分布容積（以下、「V2/F」）に対して有意な共変量となったのは体重であった。得られた最終モデルは以下のとおりであった。

Q/F はコンパートメント間のみかけのクリアランス、V3/F は末梢コンパートメントのみかけの分布容積を示す。

$$CL/F \text{ (L/h)} = \blacksquare \times 0.616^{\text{被験者}} \times (CL_{cr}/85)^{0.469} \times (\text{ビリルビン値}/0.6)^{-0.172} \times 1.18^{\text{性別}}$$

被験者：健康成人=0、PAH患者=1、性別：女性=0、男性=1

$$V2/F \text{ (L)} = \blacksquare \times (\text{体重}/70)^{0.74}$$

$$\text{吸収速度定数 (h}^{-1}\text{)} = \blacksquare$$

$$Q/F \text{ (L/h)} = \blacksquare$$

$$V3/F \text{ (L)} = \blacksquare$$

$$\text{吸収ラグタイム (h)} = \blacksquare$$

$$\text{残差変動 } \blacksquare\%$$

個体間変動の CV% は、CL/F が 32.1%、V2/F が $\blacksquare\%$ 、K_a が $\blacksquare\%$ 、V3/F が $\blacksquare\%$ 、残差変動が $\blacksquare\%$ であり、吸収ラグタイムの個体間変動は \blacksquare 時間であった。

(4) 薬物相互作用

1) シルデナフィル（海外 AMB-105 試験、添付資料 5.3.3.4.1、実施期間 2005 年 10 月～11 月）

外国人健康成人 20 例に、本薬 10mg を空腹時単回経口投与、第 2～8 日まで 1 日 3 回シルデナフィル 20mg を反復経口投与し、第 9 日に本薬 10mg とシルデナフィル 20mg を併用単回経口投与したとき、シルデナフィルの併用は本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} に影響を及ぼさなかった。また、シルデナフィル 20mg を単回経口投与、第 2～8 日まで 1 日 1 回本薬 10mg を反復経口投与し、第 9 日にシルデナフィル 20mg と本薬 10mg を併用単回経口投与したとき、本薬の併用はシルデナフィルと N-脱メチルシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_{0-last} に影響を及ぼさなかった。

2) タダラフィル（海外 GS-US-300-0112 試験、添付資料 5.3.3.4.2、実施期間 2007 年 8 月～10 月）

外国人健康成人 26 例に、本薬 10mg を空腹時単回経口投与し、第 4～8 日にタダラフィル 40mg を朝食後 1 日 1 回反復経口投与、第 9 日に本薬 10mg とタダラフィル 40mg を併用空腹時単回経口投与、第 10～11 日にはタダラフィル 40mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、タダラフィルの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値は、約 5% 増加及び約 12% 低下した。一方、タダラフィル 40mg を空腹時単回経口投与し、第 5～8 日に本薬 10mg を朝食後 1 日 1 回反復経口投与、第 9 日に本薬 10mg とタダラフィル 40mg を併用空腹時単回経口投与、第 10～12 日に、本薬 10mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したとき、タダラフィルの C_{max} 及び AUC_{0-last} に本薬の影響は認められなかった。

3) ワルファリン（海外 AMB-106 試験、添付資料 5.3.3.4.3、実施期間 2005 年 11 月）

外国人健康成人 22 例に、ワルファリン 25mg を単回経口投与し、第 5～12 日に本薬 10mg

を1日1回反復経口投与、第13日に本薬10mgとワルファリン25mgを併用単回経口投与、第14～16日に本薬10mgを1日1回反復経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータにワルファリンの影響は認められなかった。本薬の併用によりワルファリンの C_{max} に軽微な低下、 AUC_{0-last} に軽微な増加が認められ、PT及びプロトロンビン時間国際標準化比(以下、「PT-INR」)の最大値はそれぞれワルファリン単独投与時より14.2及び14.7%低下し、効果-時間曲線下面積は6.7及び7.0%低下した。

4) ケトコナゾール (海外 ABS-1010 試験、添付資料 5.3.3.4.4、実施期間 2007 年 5 月～6 月)

外国人健康成人男性 16 例に、本薬 10mg を朝食後単回経口投与し、4 日間の休薬後、第 2 期の第 1～4 日はケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回朝食後反復経口投与、第 5 日に本薬 10mg とケトコナゾール 400mg を朝食後併用単回経口投与、第 6～7 日にケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回朝食後反復経口投与したとき、ケトコナゾールの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値は、20.0 及び 36.9%増加した。

5) ジゴキシシン (海外 ABS-109 試験、添付資料 5.3.3.4.5、実施期間 2007 年 4 月～5 月)

外国人健康成人男性 21 例に、ジゴキシシン 0.5mg を空腹時単回経口投与し、6 日間の休薬後、第 2 期の第 1～4 日に本薬 10mg を朝食後 1 日 1 回反復経口投与、第 5 日に本薬 10mg とジゴキシシン 0.5mg を空腹時併用単回経口投与、第 2 期の第 6～9 日に本薬 10mg を朝食後 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬の併用によりジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値は、28.5 及び 15.8%増加した。

6) 経口避妊薬 (海外 GS-US-300-0111 試験、添付資料 5.3.3.4.6、実施期間 2008 年 1 月～2 月)

外国人健康成人女性 28 例に、経口避妊薬である Ortho-Novum[®]1/35 (エチニルエストラジオール 35 μ g/Norethindrone 1mg) を空腹時単回経口投与し、9 日間の休薬後、第 10～21 日に本薬 10mg を 1 日 1 回反復経口投与、第 22 日に Ortho-Novum[®]1/35 と本薬 10mg を併用単回経口投与し、第 23～26 日まで本薬 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬の併用はエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{0-last} にほとんど影響を及ぼさなかった。本薬の併用により Norethindrone の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値は、約 13 及び 12.94%増加した。

7) CsA (海外 GS-US-300-0113 試験、添付資料 5.3.3.4.8、実施期間 2008 年 11 月～2009 年 1 月)

外国人健康成人男女 52 例に、本薬 5mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、第 6～14 日に本薬 5mg 1 日 1 回 (朝) と CsA 100mg 1 日 2 回を併用経口投与 (第 8 日夜以降は CsA のトラフ濃度が 150～200ng/mL になるよう調整した用量) したとき、CsA の併用により本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は 48.25 及び 121.38%増加し、本薬の $t_{1/2}$ は 8.36 時間から 11.54 時間に延長した。一方、CsA 100mg を 1 日 2 回 8 日間経口投与し (第 3 日目の夜以降は CsA のトラフ濃度が 150～200ng/mL になるよう調整した用量)、第 9～14 日に本薬 5mg 1 日 1 回 (朝) と CsA (CsA のトラフ濃度が 150～200ng/mL になるよう調整した用量) 1 日 2 回を併用経口投与したとき、本薬の併用により CsA の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は、11.85 及び 10.46%増加し、CsA の $t_{1/2}$ の平均値は 4.79 時間から 6.33 時間に延長した。

8) リファンピシン (海外 GS-US-300-0116 試験、添付資料 5.3.3.4.9、実施期間 2008 年 10 月～12 月)

外国人健康成人男女 24 例に、本薬 10mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、第 6～13 日に本薬 10mg とリファンピシン 600mg を併用反復経口投与したとき、第 13 日においてリファンピシンの併用は、本薬の C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 及び t_{max} にはほとんど影響を与えなかったが、 $t_{1/2}$ は、リファンピシンの併用により 8.28 ± 2.55 時間から 4.59 ± 1.63 時間に短縮した。また、リファンピシン併用初期 (第 6 日) には、本薬の $AUC_{0-\tau}$ にリファンピシンの併用による影響が認められ、本薬単独投与時 (第 4 日) の $AUC_{0-\tau}$ に対する第 6 日の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比は、約 1.87 (90% 信頼区間: 1.79～1.95) であった。なお、2 例の被験者における曝露量が極めて低値を示し、本薬の既知の薬物動態と整合しなかったことから、これらははずれ値と判断され、解析から除外された。

第 1、5 及び 13 日の 24 時間蓄尿におけるコルチゾールに対する 6β -HC の比は、 7.43 ± 3.03 、 6.52 ± 2.40 及び 35.92 ± 10.88 であったことから、本薬の反復投与では CYP3A4 は誘導されなかったが、リファンピシンにより CYP3A4 が誘導されたと考えられる。

9) その他の相互作用 (海外 AMB-320/321-E 試験、添付資料 5.3.3.4.7、実施期間 2004 年 2 月～実施中、データカットオフ日: 20■■年■■月■■日)

外国人 PAH 患者を対象とした第 III 相臨床試験の長期投与試験 (AMB-320/321-E 試験) で得た薬物濃度データを用いた post-hoc 解析により、オメプラゾール併用の影響が検討された。薬物動態用検体を採取した 283 例中、採血期間中オメプラゾールを併用していた 30 例の血漿中本薬濃度の平均値は、各投与量群のオメプラゾール非併用の患者と比べて明らかな差は認められなかった。

(5) 薬力学の試験

1) 血漿中 ET-1 濃度に対する影響 (海外 EE-001 試験及び海外 EE-002 試験、添付資料 5.3.3.1.2、5.3.3.1.3、実施期間 2000 年 1 月～3 月及び 2000 年 5 月～7 月、参考資料)

外国人健康成人 72 例に、本薬 1、5、10、15、20、50 及び 100mg 又はプラセボを単回投与したとき、投与量の増加に伴い血漿中 ET-1 濃度は上昇した。いずれの用量においても本薬の t_{max} 付近である投与約 2 時間後に血漿中 ET-1 濃度が最大値を示し、投与 24 時間後には投与前値まで低下した。

外国人健康成人 30 例に、本薬 5、7.5 及び 10mg 又はプラセボを 10 日間 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与量の増加に伴い血漿中 ET-1 濃度は上昇した。本薬 5 及び 7.5mg 群では投与 4 日後、10mg 投与群では投与 2 日後に血漿中 ET-1 濃度が定常状態に達し、最終投与 48 時間後には投与前値まで低下した。

2) QTc 間隔に対する影響 (海外 AMB-104 試験、添付資料 5.3.4.1.1、実施期間 2005 年 12 月～2006 年 2 月)

外国人健康成人男女 161 例を対象に、QTc 間隔に対する本薬の影響を評価することを目的とした、単盲検プラセボ対照試験がモキシフロキサシンを陽性対照として実施された。本薬 10mg

を5日間1日1回反復経口投与したとき、第1及び5日における t_{max} は約2時間、 C_{max} はそれぞれ828.5及び897.8ng/mLであった。本薬40mgを投与したときの薬物動態パラメータを10mg投与後と比較すると、 t_{max} は同様であり、 C_{max} は約4倍であった。

本薬群では、投与回数とともに心拍数が増加した。本薬40mgを投与した第6日には、心拍数とQT間隔の間に負の相関が認められ、QT間隔は心拍数の増加に伴い減少した。しかし、QTcS (Framingham/Sagie式により補正したQTc間隔)、QTcF (Fridericia式により補正したQTc間隔)及びQTcB (Bazett式により補正したQTc間隔)はいずれも心拍数と相関していたことから、心拍数に対するQTc間隔の依存度を抑えるため、被験者別のQTc相関(QTcIb)によるpost hoc解析が実施された。本薬を単回投与したとき(第1日)、平均QTcIbのプラセボに対する増加率は投与後1.5時間に最大値1.93msec(90%信頼区間:-1.58~5.45、以下同様)を示し、本薬10mgを反復投与したとき(第5日)、平均QTcIbのプラセボに対する増加率は投与後1.5時間に最大値2.48msec(-1.38~6.34)を示した。また、本薬10mgを1日1回5日間反復投与後、40mgを単回投与したとき(第6日)、平均QTcIbの増加率は投与後2時間に最大値4.93msec(-0.92~8.94)を示した。いずれの投与群においてもQTc間隔が60msecを超えてシフトした被験者はみられなかった。また、陽性対照であるモキシフロキサシン投与群における平均QTcIbの増加率は投与後2時間に最大値8.76msec(4.77~12.75)を示した。モキシフロキサシン400mg単回投与後、ほとんどの時点(投与前を除く6時点中4時点)において、QTcIbの平均値は5msecより大きく、90%信頼区間の上限は10msecを超えていた。一方、本薬10mgを1日1回5日間反復投与した後に、治療用量を超える本薬40mgを投与した結果、QTcIbの平均値の90%信頼区間の上限は、10msecを超えなかった。したがって、本薬の治療用量の投与により、不整脈が引き起こされる可能性は低いと申請者は説明した。また、本薬投与によるPR/QRS間隔、QRS軸への影響、QT/QTcシフトあるいは洞性頻脈の出現等、顕著な影響は認められなかった。各投与群間でST間隔、T波及びU波の形態的分類にも差は認められなかった。

<審査の概要>

1) PAH患者の薬物動態について

申請者は、外国人の健康成人とPAH患者の薬物動態の特徴について、以下のように説明した。外国人に本薬10mgを反復経口投与したときの定常状態時における C_{max} 及び AUC_{0-24} は、健康成人では897.8ng/mL及び6,393.5ng·h/mL、PAH患者では1,150.0ng/mL及び12,653.2ng·h/mLであり、 AUC_{0-24} は、PAH患者で健康成人の約2倍であった。また、PPK解析の結果、PAH患者のCL/Fは健康成人に比べて38%低かったが、この原因は、PAHの原疾患による肝臓のうっ血に起因すると推察された。CL_{cr}及びビリルビン値は、CL/Fに対する有意な共変量であったが、CL/Fの予測値の変化に臨床的な意味はなく、腎機能及び肝機能の程度による本薬の用量調整は不要と考えられた。性別もCL/Fに対する有意な共変量で、男性における本薬のCL/Fは女性に比べて18%低かったが、性別を変動要因に加えることによるCL/Fの個体間変動の低下は1%未満であり、CL/Fにおける個体間変動(約32%)を考慮すると、性別の薬物動態に対する影響に臨床的な意味はないと考えられ、性別による本薬の用量調整は不要と考えられた。なお、年齢及び人種は本薬の薬物動態に影響しなかった。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、適応患者における薬物動態を検

討したことは意義があったと考えるが、日本人健康成人における反復投与時の成績がないため、日本人健康成人と日本人 PAH 患者の薬物動態の異同を外国人での比較と同様に検討することはできない。PAH 患者における薬物動態の国内外差については、次項で詳細に検討する。

2) 国内外の薬物動態比較について

機構は、日本人 PAH 患者の体重は外国人 PAH 患者に比べ低いことが想定されることを踏まえ、体重の違いが本薬の血漿中濃度に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 AMB107816 試験における患者の体重は 39.8~106kg であり、PPK 解析に利用された海外臨床試験の対象である外国人 PAH 患者の体重の範囲 (41.0~165.2kg) 内であったことから、PPK 解析の体重の影響に関する結果を外挿できると考える。体重は CL/F の有意な共変量とは判断されず、日本人と外国人の曝露量 (AUC) は同程度であると考えられる。一方、体重は Vd/F の有意な共変量と判断され、投与後初期 (C_{max} 付近) の血漿中濃度に影響すると考えられることから、日本人における投与後初期の血漿中濃度 (中央値) は外国人より 1.28 倍程度高くなると推察される。PPK 解析の結果を用い、本薬 5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態時における血漿中濃度推移をそれぞれ 500 例発生させたシミュレーションによると、投与後初期の血漿中濃度は 50kg の患者の方が 70kg の患者よりもやや高かったものの、血漿中濃度推移の推定中央値及び 90% 信頼区間は 50kg と 70kg で重なっており、薬物動態は体重によって顕著な影響を受けないことが支持された。

また、機構は、用量補正後の AUC_{0-24} の日本人におけるバラツキが外国人よりも大きく、日本人の 1 例で極めて高い AUC_{0-24} がみられたことは薬物動態の国内外差を示唆するものではないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本被験者は他の来院時にも血漿中濃度測定のための採血 (投与前及び投与 2~4 時間後) を行っており、投与 8 及び 20 週時の本薬投与 2~4 時間後の血漿中濃度は他の被験者に比べて極めて高いということにはなかったが、投与 12 及び 16 週時の本薬投与前の血漿中濃度は、他の被験者に比べて極めて高い値を示した。これらのデータから、本被験者では本薬の代謝又は排泄が遅延し、 $t_{1/2}$ が延長したことにより、血漿中濃度の累積が生じ曝露量の増大につながった可能性が考えられた。本薬は肝臓で代謝され、胆汁を介して主に糞中に排泄される。本被験者は肝・胆道系に関連する合併症は有しておらず、本薬投与中にも肝・胆道系に関連する有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は認められていない。しかし、薬物動態の評価を行った投与 12 週時には、血中尿素窒素 (BUN) (基準範囲: 8~20mg/dL) が 42.5mg/dL と一時的に増加し (有害事象: 血中尿素増加)、体重の減少がみられ (ベースラインから 4.4kg 減少)、有効性の主要評価項目である 6MWD はベースラインから 70m 減少していた。なお、本薬との薬物相互作用が報告されている CsA は本被験者には投与されていない。本被験者で極めて高い AUC_{0-24} がみられた原因は明らかではないが、血漿中濃度が極めて高い値を示したのは本被験者のみであることから、全身状態の悪化による代謝又は排泄の低下の可能性が考えられ、薬物動態の国内外差を示唆するものではないと考える。

機構は、日本人 PAH 患者でのばらつきが外国人 PAH 患者に比べ大きい傾向が示唆されており、患者の背景によっては著しい血漿中濃度の増加が見られる場合がある点に留意する必要があると考えるものの、申請者の日本人及び外国人 PAH 患者の用量補正後の C_{max} 並びに AUC_{0-24} の範囲に顕著な違いはみられなかった旨の説明も踏まえ、日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者

の間に、臨床上問題となるような薬物動態の違いはないと考える。

3) 血漿中濃度と有効性及び安全性の関係について

機構は、本薬の血漿中濃度と有効性及び安全性との関係を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 AMB107816 試験のデータを用いて本薬 5mg 投与時（投与 12 週時）の薬物動態パラメータ（ AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び最低血漿中濃度（以下、「 C_{min} 」））の中央値未満及び中央値以上で層別し、有効性評価項目との関係についてサブグループ解析を行った。心肺血行動態パラメータは AUC_{0-24} の高い被験者において改善が大きい傾向が示唆されたものの、6MWD では血漿中濃度の低い被験者で大きな改善が認められた。この理由として、被験者数が少なく、各被験者のデータのばらつきが大きいことが考えられる。一方、外国人 PAH 患者（339 例）のデータを用いた PPK 解析における本薬の血漿中濃度と有効性評価項目の相関の検討では、脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下、「BNP」）値の低下、ボルグ呼吸困難指数（以下、「BDI」）及び WHO 機能分類の改善は本薬の血漿中濃度と弱い相関を示したが、6MWD と本薬の血漿中濃度との間に相関は認められなかった。以上より、国内外の臨床試験の結果からは、本薬の血漿中濃度と有効性評価項目との間に一貫した関連は見出せなかった。しかしながら、国内 AMB107816 試験でも本薬を 5mg から 10mg に増量した後に、6MWD や平均肺動脈圧（以下、「mPAP」）、肺血管抵抗（以下、「PVR」）のさらなる改善が認められ、海外 AMB-320/321-C 試験（プラセボ、本薬 2.5、5 及び 10mg）では 6MWD の用量依存的な改善が認められている。

国内 AMB107816 試験の薬物動態パラメータを有効性での検討と同様に層別し、安全性評価項目との関係についてサブグループ解析を行った。有害事象を発現した被験者の割合に層毎の明らかな違いはないと考えられた。個々の有害事象のうち、末梢性浮腫と潮紅は、 AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{min} のいずれにおいても、中央値未満の被験者よりも中央値以上の被験者で一貫して高頻度に発現したが、被験者数が少ないことから、本薬の血漿中濃度とこれらの事象との関連を導き出すことは困難と考える。

機構は、以下のように考える。国内 AMB107816 試験の 12 週時の成績は、限られた症例数で 5mg 1 用量での検討ではあるが、本薬の血漿中濃度と有効性及び安全性の関係についてある程度検討できると考える。当該試験成績では、個々の患者の血漿中濃度は 2 倍以上異なっていたものの、血漿中濃度の変動に伴い用量調節が必要と考えるほどの有効性及び安全性の違いは示唆されていないものとする。国内外の患者において想定される本薬の薬物動態の違いの程度を踏まえても、日本人 PAH 患者における用法・用量を、外国人 PAH 患者と同様とすることに、薬物動態の点からは大きな問題は示唆されないが、用法・用量の妥当性については、臨床の項において、引き続き検討する。

4) 肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、PAH 患者における本薬のみかけのクリアランスが健康成人と比較し 38% 低値を示した理由として原疾患による肝臓のうっ血に起因するとし、*in vitro* で、トランスポーターを介した本薬の肝への取込みが示唆されているにもかかわらず、肝機能障害患者における本薬の薬物動態を検討しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PAH 患者では肝うっ血により肝機能低下を示すことが

知られていることから、本薬の国内外の臨床試験では、軽度～中等度の肝機能低下患者が組み入れられていると考えられる。したがって、それら臨床試験の中で肝機能が低下している PAH 患者における安全性及び薬物動態を検討することで十分と考えた。実際に対象となった患者のうち、スクリーニング時の肝アミノトランスフェラーゼが基準値上限を超えていた被験者の割合は、国内臨床試験では 8～12%、海外臨床試験では約 5～23%であった。このうち、スクリーニング時の ALT あるいは AST が基準値上限の 2 倍を超えていた患者が、国内 AMB107816 試験及び海外 AMB-321 試験ともに各 1 例組み入れられていた。国内外の臨床試験では本薬又はプラセボ投与 1～12 週後には、ALT あるいは AST の基準値上限の 2 倍を超える上昇が認められた患者は 0～6%の範囲で存在した。

海外の長期投与試験 (AMB-320/321-E 試験) で定常状態時における薬物動態パラメータが算出できた患者 (26 例) を、肝アミノトランスフェラーゼ値が基準値内、基準値上限超、不明の患者に層別し、それぞれの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) を用量補正して比較したところ、いずれの患者層においても、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は同程度であった。国内 AMB107816 試験では、全ての患者を対象に 5 又は 10mg の投与前並びに投与 2～4 時間後に測定した血漿中本薬濃度を、肝アミノトランスフェラーゼが基準値内と基準値上限超に層別して比較した。さらに、一部の被験者を対象として投与 12 週時の服薬前、服薬後 1、2、4、6 及び 24 時間後の血漿中本薬濃度から算出した C_{max} 及び AUC_{0-24} も同様に比較した。基準値上限超の患者における血漿中本薬濃度及び薬物動態パラメータは、いずれも基準値内の患者の分布の範囲に含まれていた。

なお、臨床試験においては、肝機能検査値に除外基準 (ALT あるいは AST が基準値上限の 3 倍を超える患者) を設け、重度と考えられる肝機能低下患者を組み入れていないため、重度の肝機能低下患者への本薬の影響は明らかではない。

機構は、肝障害患者に対する注意喚起及び情報提供が現在の添付文書 (案) で十分であるのか、米国添付文書において中等度及び重度の肝障害患者においては本剤の投与が推奨されないと記載されていることを踏まえて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。米国添付文書の記載については、米国での審査過程で血清アミノトランスフェラーゼの上昇は ERA のクラスエフェクトである可能性が懸念され、申請資料の臨床試験成績だけでは、類薬で注意喚起されている肝機能障害に対する懸念を完全に払拭することはできないと判断された。一方、米国より後に承認された欧州では、米国の審査中に試験を継続中であった長期継続投与試験の安全性データにおいて、本薬を長期間投与しても肝機能検査値異常 (ALT、AST が基準値上限の 3 倍超) の発現頻度が低かったことから、添付文書では「重度の肝障害のある患者 (肝硬変の有無は問わない) または臨床的に重大な肝アミノトランスフェラーゼの上昇 (基準値上限の 3 倍を超える場合) のある患者には投与しないこと」との記載となり、米国添付文書の記載と異なっている。以上の背景を勘案し、本邦の添付文書 (案) の注意喚起及び情報提供については、①国内外の PAH 患者を対象とした臨床試験で軽度～中等度の肝機能低下者が組み入れられ、本薬の安全性及び薬物動態が確認されていること、②添付文書 (案) の「慎重投与」及び「重大な基本的注意」の項で肝機能検査値異常については注意喚起していること、③PAH は最終的に右心不全によって死に至り得る重篤な疾患であることから、軽度～中等度の肝障害患者に対する本薬の投与はベネフィットがリスクを上回ると考えられ、妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬の申請にあたり肝機能障害患者を対象とした薬物動態試

験は実施されていないが、臨床試験に組み入れられた肝機能障害患者で薬物動態を検討することが可能な試験計画であったと考える。しかしながら、臨床試験の対象となった軽度の肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度の上昇は認められていなかったものの、中等度の肝機能障害患者での検討は十分とは言い難く、重度の肝機能障害患者への本薬の投与経験はない。さらに、本薬の薬物動態学的特徴を考慮すると肝機能障害患者では血中濃度の上昇が考えられること、類薬のボセンタンでは肝機能障害発現のリスクがあり、本薬でも当該リスクが否定できないこと、米国及び欧州では重度の肝機能障害患者への本薬の投与はしないことと規定されており、米国では中等度肝機能障害患者に対しても本薬の投与はしないことと規定されていることを考慮すると、申請者が「中等度の肝機能障害患者において用量調節を行わず本薬を投与することは可能」及び「重度の肝機能障害患者を慎重投与とする」としたことは、妥当とは判断し難い。PAH が重篤な疾患であることを踏まえ、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合に治療の選択肢を排除することは望ましくないと考えられるものの、中等度及び重度の肝機能障害患者でのリスクは慎重に判断すべきである。当該患者に対する本薬の投与の可否については専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

5) 薬物相互作用

①CsA との薬物相互作用について

機構は、CsA との併用により本薬の $AUC_{0-\tau}$ が約 2 倍に増加する機序、及び同様の機序で薬物相互作用が起こりうる薬剤が他にないのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。CsA は CYP3A4 を阻害するとともに、Pgp 及び OATP を阻害することが確認されている (Kalliokoski A et al. *Br J Pharmacol* 158: 693-705, 2009, Yu DK *J Clin Pharmacol* 39: 1203-11, 1999)。本薬と CsA との薬物相互作用試験において、CYP3A4 による主な代謝物である M3 への代謝が CsA の併用により完全には阻害されないことから、CsA との併用による本薬の $AUC_{0-\tau}$ の増加は、CsA が OATP 及び Pgp を阻害した結果であると考えられる。リファンピシンの薬物相互作用試験において、本薬の定常状態時にリファンピシンを併用した初期には、本薬の曝露量が一過性に約 2 倍に増加したが、リファンピシンを 8 日間反復併用投与したときの本薬の薬物動態は、本薬の単独投与時の薬物動態と比べ、顕著な差は認められなかった。リファンピシンは CYP3A4 活性誘導作用を有するとともに、OATP による肝細胞への取込みを阻害することが知られている (Niemi M et al. *Clin Pharmacokinet* 42: 819-50, 2003) ことから、リファンピシンとの併用初期には OATP を阻害することで本薬の曝露量が増加した可能性が考えられる。また、CYP3A4 活性及び Pgp 排出能をいずれも強力に阻害するケトコナゾール (Moody DE et al. *Clin Pharmacol Ther* 76: 154-66, 2004, Tsunoda SM et al. *Clin Pharmacol Ther* 66: 461-71, 1999) との併用では、本薬の AUC の増加は約 35%と、他のケトコナゾールに影響を受ける薬剤と比べて顕著な増加ではなく、M3 の曝露量の低下はわずか 4%であったことより、CsA 及びリファンピシンの薬物相互作用試験で認められた結果と同様に、本薬は CYP3A4 活性の阻害あるいは誘導の影響を受けにくいことが示された。しかしながら、本薬の C_{max} が約 20%増加し、 $t_{1/2}$ がわずかに延長したことから、ケトコナゾールが本薬の Pgp 排出能を阻害したと考えられた。以上のことから、CsA が OATP を阻害することによる肝への取込み阻害あるいは Pgp を阻害することによる排出抑制に、ある程度の CYP3A4 阻害が関与し、本薬の血漿中濃度が増加したとも考えられるが、

CsA との併用投与時に認められた本薬の曝露量増加の詳細な機序は不明であり、併用薬剤による輸送蛋白質による本薬の肝細胞への取込みあるいは排出能の阻害に関しては、同様の機序を有する薬剤との併用では本薬の薬物動態に顕著な影響が認められていないことから、現在のところ薬物相互作用が起これる薬剤は特定できないと考える。

機構は、本薬と CsA を併用する際には本薬の用量を 50%に減量すべきと申請者が考え、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」において CsA と併用する場合には 1 日 1 回 5mg を上限として投与する旨記載しているが、CsA 併用時の本薬の通常用量を 1 日 1 回 2.5mg とすることを検討する必要はないのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外で実施した臨床試験の結果から、本薬 10mg 投与までの忍容性が確認されていることから、CsA を併用する場合に本薬の投与量の上限を 5mg とすることで、本薬の曝露量が 2 倍になったとしても、忍容性に問題はないと考える。また、PAH の治療では個々の患者の忍容性、安全性及び臨床症状等を考慮し、投与量が調節されること、本薬の血漿中濃度と有効性及び安全性との関係については、国内外の臨床試験の結果からは一貫した傾向は認められなかった（「3）血漿中濃度と有効性及び安全性の関係について」の項参照）こと等から、CsA との併用時の本剤の通常用量として、1 回 2.5mg を検討する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において、本薬は CYP3A4 の基質であることや OATP 阻害薬により肝細胞への取込み阻害が示されていることから、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤や OATP 阻害作用を有する薬剤との併用により薬物相互作用が起これる可能性は否定できないと考える。しかしながら、各薬物相互作用試験の成績を踏まえると、申請者の、本薬と CsA との薬物相互作用の原因を特定できないことから薬物相互作用が起これる薬剤は特定できない旨の説明は理解できる。本薬と CsA との併用については、添付文書（案）において注意喚起されており、製造販売後に収集された情報をもとに、必要に応じて対応することで現時点では差し支えないと判断した。

②ベラプロストナトリウムとの薬物相互作用の有無について

機構は、本邦でのみ承認されているベラプロストナトリウム（以下、「ベラプロスト」）と本薬との相互作用について、薬物動態、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 AMB107816 試験において、ベラプロストの併用例及び非併用例での C_{max} の平均値及び最小値～最大値の範囲はベラプロスト併用例と非併用例でいずれも同程度であった。一方、 AUC_{0-t} の平均値はベラプロスト非併用例で併用例の約 1.4 倍であったが、この理由はベラプロスト非併用例が 6 例と少なく、1 例で非常に高い値を示したためと考えられる。ベラプロストは主に β -酸化、15 位水酸基の酸化及び 13 位二重結合の水素化、グルクロン酸抱合によって代謝される等、複数の代謝経路を有しており、さらに、ベラプロストの代謝における CYP 分子種の寄与はわずかであること、ベラプロストは CYP 分子種を誘導も阻害もせず、CYP 分子種を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いこと（Fukazawa T et al. *YAKUGAKU ZASSHI* 128: 1459-65, 2008）等から、ベラプロスト併用による本薬の薬物動態への影響は少ないと考える。

国内 AMB107816 試験において、全投与期間（0～24 週）に 2 例以上発現した有害事象をベラプロスト併用の有無別に集計した結果、ベラプロスト非併用例では、有害事象の発現頻度

が全般的に高い傾向を示した。ベラプロスト併用例に比べて非併用例で発現頻度が10%以上高かった事象は、頭痛、鼻閉、末梢性浮腫、ほてり、潮紅、四肢痛であった。ベラプロスト非併用例に比べて併用例で発現頻度が10%以上高かった事象は、動悸であり、当該事象はベラプロスト併用例のみに発現した。6MWD（主要評価項目）を含むいくつかの有効性の評価項目については、ベラプロスト併用の有無にかかわらず改善した。以上より、ベラプロストの併用により本薬の薬物動態、安全性が変化することは少なく、ベラプロストと本剤が相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。ベラプロストとの併用による本薬の血漿中濃度の著しい変動や安全性上の懸念は、国内臨床試験成績を見る限り示唆されていないが、少ない症例数での検討では評価に限界があり、ベラプロストを含む多剤併用時の安全性については、製造販売後において引き続き情報収集し、必要に応じて対応していくことが望ましいと考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第I相試験1試験、第II/III相試験1試験及び第III相試験1試験、及び海外で実施された第I相試験12試験、第II相試験3試験及び第III相試験3試験の計19試験の成績が提出され、参考資料として、海外で実施された臨床試験2試験の成績が提出された（BE及び薬物動態については、「4.(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4.(ii) 臨床薬理試験の概要」参照）。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 第I相試験

1) 国内単回投与試験（国内AMB107623試験、添付資料5.3.3.1.1、実施期間2007年1月～2月）

空腹時及び食後投与時における本薬の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性16例を対象に本薬（第1期：2.5mg、第2期：5mg）及びプラセボを空腹時に単回経口投与する二重盲検用量漸増試験、及び日本人健康成人男性16例を対象に本薬10mg及びプラセボを空腹時及び食後に単回経口投与する二重盲検2群2期クロスオーバー試験（休薬期間7日間以上）が実施された。

有害事象の発現割合は、2.5mg投与時8%（1/12例）、5mg投与時27%（3/11例）、プラセボ（空腹時）投与時25%（2/8例）であり、内訳は、腹痛（2.5mg投与時1例、プラセボ（空腹時）投与時1例）、尿中蛋白陽性、尿沈渣陽性（5mg投与時2例）、ALT増加（5mg投与時1例）、白血球数増加（プラセボ（空腹時）投与時1例）及び発熱（プラセボ（空腹時）投与時1例）であった（重複あり）。バイタルサイン、心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

2) 海外臨床試験製剤②と市販用製剤のBE試験（海外AMB-103試験、添付資料5.3.1.2.1、実施期間2006年1月～2月）

海外臨床試験製剤②と市販用製剤のBEを検討する目的で、外国人健康成人21例を対象に海外臨床試験製剤②2.5mg錠及び市販用製剤2.5mg錠を空腹時に単回経口投与する非盲検2群2期クロスオーバー試験、外国人健康成人22例を対象に海外臨床試験製剤②5mg錠及び市販

用製剤 5mg 錠を空腹時に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験、及び外国人健康成人 22 例を対象に海外臨床試験製剤②10mg 錠、市販用製剤（原薬の凝集の度合い ■%）10mg 錠及び市販用製剤（原薬の凝集の度合い ■%）10mg 錠を空腹時に単回経口投与する非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が米国で実施された（それぞれ休薬期間 6 日間）。

有害事象の発現割合は、海外臨床試験製剤②2.5mg 錠投与時 23.8%（5/21 例）、市販用製剤 2.5mg 錠投与時 20.0%（4/20 例）、海外臨床試験製剤②5mg 錠投与時 36.4%（8/22 例）、市販用製剤 5mg 錠投与時 5.3%（1/19 例）、海外臨床試験製剤②10mg 錠投与時 14.3%（3/21 例）、市販用製剤（原薬の凝集の度合い ■%）10mg 錠投与時 13.6%（3/22 例）、市販用製剤（原薬の凝集の度合い ■%）10mg 錠投与時 9.5%（2/21 例）であった。最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり、海外臨床試験製剤②2.5mg 錠投与時に 3 例、海外臨床試験製剤②5mg 錠投与時に 4 例、市販用製剤 5mg 錠投与時に 1 例、市販用製剤（原薬の凝集の度合い ■%）10mg 錠投与時に 2 例、海外臨床試験製剤②10mg 錠投与時に 1 例でみられた。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

3) 薬物動態試験（海外 AMB-107 試験、添付資料 5.3.3.1.4、実施期間 2006 年 2 月）

本薬の単回投与時の薬物動態を検討する目的で、外国人健康成人 8 例を対象に本薬の ²H-標識体と ¹⁴C-標識体の混合物 10mg を単回投与する非盲検試験が米国で実施された。

有害事象は、全例に認められ、内訳は、便秘（8 例）、頭痛、浮動性めまい、血管迷走神経性失神及び口腔咽頭痛（各 1 例）であった。バイタルサインにおいて、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の低下がみられた。臨床検査値及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

4) 薬物動態試験（海外 ABS-108 試験、添付資料 5.3.3.1.5、実施期間 2007 年 2 月～3 月）

本薬の単回及び反復投与時の薬物動態を検討する目的で、外国人健康成人 22 例を対象に本薬 10mg を単回投与、及び 1 日 1 回 14 日間反復投与する非盲検試験が米国で実施された。

有害事象の発現割合は、18.2%（4/22 例）であり、内訳はヘマトクリット（以下、「Ht」）減少、ヘモグロビン（以下、「Hb」）減少（各 2 例）、感覚鈍麻、錯感覚、発疹、四肢痛、赤血球数減少、平均赤血球 Hb 減少及び平均赤血球容積減少（各 1 例）であった。バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

5) シルデナフィルとの薬物相互作用試験（海外 AMB-105 試験、添付資料 5.3.3.4.1、実施期間 2005 年 10 月～11 月）

本薬とシルデナフィルとの薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 20 例を対象に、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が米国で実施された（休薬期間 6 日間）。A 期では、Day 1 に本薬 10mg を単回投与し、Day 2～8 にシルデナフィル 20mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与後、Day 9 に本薬 10mg 及びシルデナフィル 20mg を併用投与した。また、B 期では、Day 1 にシルデナフィル単独 20mg を単回投与し、Day 2～8 に本薬 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与後、Day 9 に本薬 10mg 及びシルデナフィル 20mg を併用投与した。なお、有害事象（頭痛）の発現により 1 例が治験を中止したため、A 期を完了したのは 19 例であった。

有害事象の発現割合は、A 期 63.2%（12/19 例）、B 期 75.0%（15/20 例）であり、いずれか

の期で2例以上に認められた有害事象は、四肢痛（A期5例、B期1例、以下同順）、頭痛（4例、11例）、口腔咽頭痛（2例、3例）、下痢（2例、2例）、筋肉痛（2例、1例）、背部痛（1例、2例）、眼痛、末梢性浮腫（2例、0例）であった。バイタルサインに臨床上問題となるような異常は認められなかった。なお、事後検査時に1例でQTcB間隔の31msecの短縮が認められた。

6) タダラフィルとの薬物相互作用試験（海外 GS-US-300-0112 試験、添付資料 5.3.3.4.2、実施期間 2007年8月～10月）

本薬とタダラフィルとの薬物動態学的相互作用を検討する目的で、外国人健康成人26例を対象に、非盲検2群2期クロスオーバー試験が米国で実施された（休薬期間7～10日）。A期では、Day 1に本薬10mgの単回投与（A①期）、2日間の休薬後、Day 4～8にタダラフィル40mgの5日間反復投与（A②期）、Day 9に本薬10mg及びタダラフィル40mgの併用投与後、Day 10及び11にタダラフィル40mgの2日間反復投与（A③期）した。また、B期では、Day 1にタダラフィル40mgの単回投与（B①期）、3日間の休薬後、Day 5～8に本薬10mgの4日間反復投与（B②期）、Day 9に本薬10mg及びタダラフィル40mgの併用投与後、Day 10～12に本薬10mgの3日間反復投与（B③期）した。

なお、有害事象の発現により3例が治験を中止したため、治験薬が投与されたのはA①期25例、A②期25例、A③期23例、B期はいずれも24例であった。

有害事象の発現割合は、A②期72.0%（18/25例）、A③期17.4%（4/23例）、B①期37.5%（9/24例）、B②期37.5%（9/24例）、B③期37.5%（9/24例）であった。いずれかの期で2例以上に認められた有害事象は、頭痛（A②期6例、A③期2例、B①期7例、B②期1例、B③期5例）、筋肉痛（A②期6例、B①期6例）、背部痛（A②期6例、B②期1例、B③期1例）、消化不良（A②期4例、A③期2例、B③期1例）、不眠症（A②期3例、A③期1例、B①期3例）、疼痛（A②期3例、B①期1例）、鼻閉（A③期2例、B①期1例）、頻脈（A②期2例、B②期5例）、悪心（A②期2例）であった。心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

7) ワルファリンとの薬物相互作用試験（海外 AMB-106 試験、添付資料 5.3.3.4.3、実施期間 2005年11月）

本薬とワルファリンとの薬物動態的相互作用を検討する目的で、外国人健康成人22例を対象に、Day 1にワルファリン25mgを単回投与、3日間の休薬後、Day 5～12に本薬10mgを8日間反復投与、Day 13に本薬10mg及びワルファリン25mgを単回併用投与、Day 14～16に本薬10mgを3日間反復投与する非盲検試験が米国で実施された。

有害事象の発現割合は、59.1%（13/22例）であり、2例以上に認められた有害事象は、頭痛（7例）、口唇のひび割れ、皮膚乾燥（各3例）、鼻漏、鼻閉、便秘、ALT増加、血管穿刺部位疼痛（各2例）であった。バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

8) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（海外 ABS-1010 試験、添付資料 5.3.3.4.4、実施期間 2007年5月～6月）

本薬とケトコナゾールとの薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 16 例を対象に、第 1 期として、Day 1 に本薬 10mg を単回投与後、4 日間休薬し、第 2 期として、Day 1～4 にケトコナゾール 400mg を 4 日間反復投与、Day 5 に本薬 10mg 及びケトコナゾール 400mg を単回併用投与、Day6 及び 7 にケトコナゾール 400mg を 2 日間反復投与する、2 期連続の非盲検試験が米国で実施された。

有害事象の発現割合は、本薬単回投与時 25.0% (4/16 例)、本薬及びケトコナゾール単回併用投与時 6.3% (1/16 例) であり、内訳は、頭痛、咳嗽、歯痛及び便秘 (本薬単回投与時各 1 例) 並びに緊張性頭痛 (本薬及びケトコナゾール単回併用投与時 1 例) であった。バイタルサインに临床上問題となるような異常は認められなかった。3 例で投与前値から 30msec 以上の QT 間隔の短縮が認められた。

9) ジゴキシンの薬物相互作用試験 (海外 ABS-109 試験、添付資料 5.3.3.4.5、実施期間 2007 年 4 月～5 月)

本薬とジゴキシンの薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 21 例を対象に、第 1 期として、Day 1 にジゴキシシン 0.5mg を単回投与し、第 2 期として、Day1～4 に本薬 10mg を 4 日間反復投与、Day5 に本薬 10mg 及びジゴキシシン 0.5mg を単回併用投与、Day6～9 に本薬 10mg を 4 日間反復投与する、2 期連続の非盲検試験が米国で実施された。なお、休薬期間は、ジゴキシシンの休薬期間 (第 1 期 Day1 から第 2 期 Day5) を 10 日間以上となるように設定した。同意撤回により 3 例が、有害事象の発現により 2 例が治験を中止したため、治験薬が投与されたのは、第 1 期 21 例、第 2 期 19 例 (本薬及びジゴキシシン単回併用投与以降は 16 例) であった。

ジゴキシシン単独期 (第 1 期の Day2～第 2 期の第 1 日) に発現した有害事象は 28.6% (6/21 例)、本薬単独期 (第 2 期の Day2～5) では 15.8% (3/19 例)、併用期 (第 2 期の Day6～事後検査まで) では 50.0% (8/16 例) であった。いずれかの期で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (ジゴキシシン単独期 1 例、本薬単独期 1 例、併用期 4 例)、咳嗽 (本薬単独期 2 例、併用期 1 例)、上気道うっ血 (併用期 2 例) であった。バイタルサイン及び心電図に临床上問題となるような異常は認められなかった。

10) 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (海外 GS-US-300-0111 試験、添付資料 5.3.3.4.6、実施期間 2008 年 1 月～2 月)

本薬と経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35µg 及び Norethindrone 1mg を含有) との薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人女性 28 例を対象に、Day1 に経口避妊薬を単回投与後、9 日間休薬し、Day10～21 に本薬 10mg を 12 日間反復投与、Day22 に本薬 10mg 及び経口避妊薬を単回併用投与、Day23～26 に本薬 10mg を 4 日間反復投与する非盲検試験が米国で実施された。

有害事象の発現割合は、経口避妊薬単独 (処方 A) 投与時 21.4% (6/28 例)、本薬単独 (処方 B) 投与時 78.6% (22/28 例)、本薬及び経口避妊薬併用 (処方 C) 投与時 35.7% (10/28 例) であった。いずれかの処方で 2 例以上に認められた有害事象は、月経困難症 (処方 A 2 例、処方 B 1 例、処方 C 2 例、以下同順)、便秘 (1 例、8 例、0 例)、不正子宮出血 (1 例、1 例、2 例)、頭痛 (0 例、16 例、0 例)、潮紅 (0 例、8 例、0 例)、頻脈 (0 例、7 例、1 例)、腹

痛（0例、3例、0例）、嘔吐（0例、2例、1例）、鼻閉、寝汗、動悸（0例、2例、0例）、丘疹（0例、0例、2例）であった。臨床検査値及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

11) CsA との薬物相互作用試験（海外 GS-US-300-0113 試験、添付資料 5.3.3.4.8、実施期間 2008 年 11 月～2009 年 1 月）

本薬と CsA との薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 52 例を対象に、非盲検並行群間試験が米国で実施された。被験者は、Day 1～5 に本薬 5mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与（投与 A）後、Day 6～14 に本薬 5mg 1 日 1 回及び CsA100mg もしくは調整後用量を 1 日 2 回 9 日間反復投与（投与 B）する群、もしくは Day 1～8 に CsA100mg もしくは調整後用量を 1 日 2 回 8 日間反復投与（投与 C）し、Day 9～14 に本薬 5mg を 1 日 1 回及び CsA100mg もしくは調整後用量を 1 日 2 回 6 日間反復投与（投与 D）する群のいずれかに割り付けられた。なお、有害事象の発現により、投与 C で 2 例、投与 D で 6 例が治験を中止した。

有害事象の発現割合は、投与 A 35.7%（10/28 例）、投与 B 71.4%（20/28 例）、投与 C 50.0%（12/24 例）、投与 D 86.4%（19/22 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（投与 A 7 例、投与 B 14 例、投与 C 3 例、投与 D 14 例、以下同順）、便秘（2 例、0 例、3 例、0 例）、血圧上昇（2 例、0 例、0 例、0 例）、浮動性めまい（1 例、2 例、1 例、1 例）、四肢痛（1 例、2 例、0 例、5 例）、鼻閉（1 例、1 例、0 例、3 例）、口唇乾燥（1 例、1 例、0 例、2 例）、背部痛（1 例、0 例、1 例、2 例）、潮紅（0 例、2 例、4 例、9 例）、下痢（0 例、2 例、2 例、1 例）、ほてり（0 例、1 例、1 例、8 例）、嘔吐（0 例、1 例、1 例、5 例）、胃食道逆流性疾患（0 例、1 例、1 例、2 例）、悪心（0 例、1 例、0 例、5 例）、腹痛（0 例、1 例、0 例、3 例）、傾眠（0 例、0 例、2 例、0 例）、錯感覚（0 例、0 例、1 例、4 例）、上腹部痛、悪寒（0 例、0 例、1 例、2 例）、食欲減退、結膜炎、眼刺激、鼻出血、乾燥症（0 例、0 例、0 例、2 例）であった。バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

12) リファンピシンの薬物相互作用試験（海外 GS-US-300-0116 試験、添付資料 5.3.3.4.9、実施期間 2008 年 10 月～12 月）

本薬とリファンピシンの薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 24 例を対象に、Day 1～5 に本薬 10mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与（処方 A）後、Day 6～13 に本薬 10mg を 1 日 1 回及びリファンピシン 600mg を 1 日 2 回 8 日間反復投与（処方 B）する非盲検試験が米国で実施された。なお、ALT 値が基準値上限を上回り中止基準に抵触したことにより 1 例が治験を中止したため、処方 B を投与されたのは 23 例であった。

有害事象の発現割合は、処方 A 37.5%（9/24 例）、処方 B 30.4%（7/23 例）であり、内訳は、頭痛（処方 A 8 例、処方 B 5 例、以下同順）、嘔吐（1 例、1 例）、潮紅、低血圧、末梢冷感、筋骨格痛、挫傷（1 例、0 例）、下痢、消化不良、腹部膨満（0 例、1 例）であった。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図に臨床上問題となるような異常は認められなかった。

13) QTc 間隔延長の可能性の評価試験（海外 AMB-104 試験、添付資料 5.3.4.1.1、実施期間 2005 年 12 月～2006 年 2 月）

本薬が QTc 間隔に及ぼす影響を検討する目的で、外国人健康成人 161 例を対象に、単盲検並行群間試験が米国で実施された。被験者は、Day 1～5 に本薬 10mg を 5 日間反復投与後、Day 6 に本薬 40mg を単回投与する本薬群、Day 1～5 にプラセボを 5 日間反復投与後、Day 6 にモキシフロキサシン 400mg を単回投与するモキシフロキサシン群、又は Day 1～6 にプラセボを 6 日間反復投与するプラセボ群に割り付けられた。

有害事象の発現割合は、本薬群 56.6% (30/53 例)、モキシフロキサシン群 46.3% (25/54 例)、プラセボ群 37.0% (20/54 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、頭痛 (本薬群 20 例、モキシフロキサシン群 7 例、プラセボ群 4 例、以下同順)、浮動性めまい (0 例、5 例、1 例)、便秘 (4 例、1 例、2 例)、四肢痛 (3 例、2 例、2 例)、動悸 (2 例、2 例、1 例)、精巣痛、潮紅 (2 例、0 例、0 例)、腹痛 (1 例、2 例、0 例)、嘔吐、そう痒症 (0 例、2 例、1 例)、下痢、末梢性浮腫 (0 例、2 例、0 例)、接触性皮膚炎 (0 例、0 例、2 例) であった。臨床検査値異常は 15 例に認められ、このうち 11 例は ALT、AST 等の肝機能検査値の上昇であった (5 例、2 例、4 例)。各群のバイタルサインに臨床的に意味のある差は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (海外 AMB-220 試験、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 2002 年 10 月～2003 年 9 月)

本薬の運動耐容能の改善効果及び本薬の最小有効用量と運動耐容能改善における用量反応性を検討する目的で、中等度から重度の PAH 患者を対象に、無作為化二重盲検試験が米国等計 6 カ国、計 21 施設で実施された。本試験は 4 週間のスクリーニング期間、12 週間の盲検下投与期、12 週間のオープンラベル継続期、4 週間の減量期間で構成され、盲検下投与期には、本薬 1、2.5、5 及び 10mg が投与された (目標症例数: 各群 15 例、計 60 例)。本薬 5 及び 10mg 群では、まず 2.5mg を 2 週間投与した後、5mg に増量し、本薬 10mg 群では 5mg を 2 週間投与した後さらに 10mg に増量された。盲検下投与期の終了後、被験者は減量期間に移行して治験を完了するか、オープンラベル継続期に参加することとされた。オープンラベル継続期への参加を希望した全ての被験者で盲検が解除され、盲検下投与期に確認された被験者の反応及び忍容性に基づいて本薬の至適用量が決定された。

主な組入れ基準は、中等度から重度の特発性 PAH (以下、「IPAH」) 又は結合組織病 (例: 混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症 (強皮症) 又はオーバーラップ症候群) に伴う PAH、食欲抑制薬の使用又はヒト免疫不全ウイルス (以下、「HIV」) 感染症に伴う PAH を有する 18 歳以上の患者で、mPAP が 25mmHg 以上、PVR が 3mmHg/L/min 超、及び肺動脈楔入圧 (以下、「PCWP」) 又は左室拡張末期圧 (以下、「LVEDP」) が 15mmHg 未満であり、さらに、6MWD が 150m 以上、450m 以下であるものとされた。

盲検下投与期において、64 例 (1mg 群 16 例、2.5mg 群 19 例、5mg 群 16 例及び 10mg 群 13 例、以下同順) に治験薬が投与され、58 例 (15、16、15 及び 12 例) が盲検下投与期を完了した。治験薬を投与された 64 例が intention-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。盲検下投与期中止症例は 6 例 (1、3、1 及び 1 例) であり、中止理由は、有害事象の発現 (3 例)、被験者の希望、追跡不能及び除外基準の抵触による治験依頼者の判断 (各 1 例) であった。また、56 例がオープンラベル継続期に登録され (投与

24 週時までの分布：2、11、16 及び 27 例）、54 例がオープンラベル継続期を完了した。中止症例 2 例の中止理由は医学的な状態の改善なし及び被験者の希望（各 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である、投与 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであった。

表 1：投与 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量
(population：ITT) (提出資料一部改変)

投与群	1mg	2.5mg	5mg	10mg
ベースラインの 6MWD (m)				
	N=16	N=19	N=16	N=13
平均値±標準偏差	354.6±77.52	339.6±59.06	377.7±74.79	288.8±91.27
投与 12 週時 ¹⁾ における 6MWD のベースラインからの変化量 (m)				
	N=15	N=18	N=16	N=13
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	36.2±38.5 [14.9～57.5]	39.1±37.4 [20.5～57.7]	38.1±52.7 [10.0～66.1]	35.1±40.0 [10.9～59.2]
p 値 ²⁾	p=0.003	p<0.001	p=0.011	p=0.008

1) last observation carried forward (LOCF) 法

2) ベースラインの値と投与 12 週時の値の比較 (対応のある t 検定)

ベースライン時に 34 例 (10、9、10 及び 5 例)、投与 12 週時に 29 例 (9、8、9 及び 3 例) の被験者で右心カテーテル検査が実施され、心肺血行動態が評価された。

表 2：ベースラインの心肺血行動態及び投与 12 週時のベースラインからの変化量
(population：血行動態) (提出資料一部改変)

投与群	1mg	2.5mg	5mg	10mg
ベースライン時の症例数	N=10	N=9	N=10	N=5
投与 12 週時の症例数	N=9	N=8	N=9	N=3
心係数 (L/min/m ²)				
ベースライン	2.52±0.50	2.40±0.61	2.31±0.59	2.47±0.48
投与 12 週時の変化量	0.1±0.31	0.4±0.48	0.5±0.62	0.4±0.16
mPAP (mmHg)				
ベースライン	50.0±17.77	49.1±13.40	47.4±10.25	52.0±11.47
投与 12 週時の変化量	-4.3±4.00	-4.3±8.36	-4.3±4.82	-13.3±5.13
PVR (mmHg/L/min)				
ベースライン	10.5±6.04	10.0±5.72	11.0±4.24	10.3±5.20
投与 12 週時の変化量	-2.2±1.22 ¹⁾	-2.2±2.49	-3.5±3.27	-4.3±2.82
mRAP (mmHg)				
ベースライン	7.30±4.06	9.11±6.09	5.20±3.55	8.20±2.86
投与 12 週時の変化量	0.9±3.44	-1.1±6.08	-0.4±4.77	-2.7±5.51
PVRI (mmHg/L/min/m ²)				
ベースライン	6.4±4.17	6.0±4.17	6.4±2.69	5.8±3.11
投与 12 週時の変化量	-1.3±0.76 ¹⁾	-1.2±1.31	-2.0±1.97	-2.5±1.68

PVRI=肺血管抵抗係数

1) n=8

安全性について、盲検下投与期中に認められた有害事象の発現割合は、90.6% (58/64 例) であった。用量別の有害事象の発現割合は、1mg 群 100% (16/16 例)、2.5mg 群 89.5% (17/19 例)、5mg 群 87.5% (14/16 例) 及び 10mg 群 84.6% (11/13 例) であった。さらに、24 週間の治験期間中の有害事象プロファイルは盲検下投与期に認められたものと同様であった。盲検下投与期にいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を表 3 に示す。

表 3 : 盲検下投与期にいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象 (population : ITT) (提出資料一部改変)

	1mg (N=16)	2.5mg (N=19)	5mg (N=16)	10mg (N=13)
有害事象を発現した被験者数	16 (100.0)	17 (89.5)	14 (87.5)	11 (84.6)
鼻閉	4 (25.0)	1 (5.3)	5 (31.3)	2 (15.4)
頭痛	4 (25.0)	1 (5.3)	2 (12.5)	3 (23.1)
末梢性浮腫	3 (18.8)	5 (26.3)	3 (18.8)	5 (38.5)
動悸	3 (18.8)	0 (0)	3 (18.8)	0 (0)
上気道感染 NOS	2 (12.5)	3 (15.8)	4 (25.0)	3 (23.1)
潮紅	2 (12.5)	3 (15.8)	2 (12.5)	1 (7.7)
鼻咽頭炎	2 (12.5)	1 (5.3)	3 (18.8)	0 (0)
副鼻腔炎 NOS	2 (12.5)	1 (5.3)	0 (0)	1 (7.7)
浮動性めまい	2 (12.5)	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0)
疼痛 NOS	2 (12.5)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)
鼻出血	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (6.3)	3 (15.8)	2 (12.5)	2 (15.4)
胸痛	1 (6.3)	3 (15.8)	1 (6.3)	0 (0)
咳嗽	1 (6.3)	2 (10.5)	2 (12.5)	1 (7.7)
インフルエンザ	1 (6.3)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
尿路感染 NOS	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (12.5)	1 (7.7)
INR 増加	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0)
嘔吐 NOS	0 (0)	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
背部痛	0 (0)	2 (10.5)	3 (18.8)	0 (0)
気管支炎 NOS	0 (0)	2 (10.5)	0 (0)	1 (7.7)
呼吸困難 NOS	0 (0)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	0 (0)	1 (5.3)	3 (18.8)	1 (7.7)
AST 増加	0 (0)	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0)
下痢 NOS	0 (0)	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (15.4)
便秘	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	2 (15.4)
不眠症増悪	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	2 (15.4)
眼の赤み	0 (0)	0 (0)	3 (18.8)	1 (7.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)	1 (7.7)
発疹 NOS	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)
うつ病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (15.4)

n (%)

NOS=他に特定されない

盲検下投与期において、死亡 2 例 (治験薬と関係なしと判定された突然死 2 件:1mg 群、10mg 群で各 1 件) を含む 11 例 (17.2%) に重篤な有害事象 (以下、「SAE」) が認められた。3 例は有害事象のため治験中止となった (死亡 2 例及び血清アミノトランスフェラーゼの増加 1 例)。臨床検査値については、4 例 (2.5mg 群及び 5mg 群で各 2 例) で、基準範囲上限 (以下、「ULN」) の 3 倍 (3×ULN、以下同様) を超える ALT 又は AST の増加が 1 回以上認められた。これらのうちの 1 例は 5×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの増加のため治験薬の投与が中止され、1 例は 3×ULN を超える AST の増加のため治験薬の投与量が減量された。残りの 2 例は 3×ULN を超える ALT 又は AST もしくはその両者の一過性の増加が認められたが、再検査では問題なく、用量調整はしなかった。ALT、AST、 γ -GTP、ALP 又は総ビリルビンの平均値にわずかな減少が認められたが、用量依存性は認められなかった。また、投与 12 週時に、Hb 及び Ht に用量依存的な減少が認められたが、投与初期 (2 週まで) に認められた後にさらに減少することなく、治験期間を通じて維持された。さらに、投与 12 週時及び 24 週時に、

ほとんどの群で心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に低下傾向が認められたが、これらのパラメータの平均変化量には治験期間を通してばらつきがあり、用量依存性は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験：中間集計結果（海外 AMB-222 試験、添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 2005 年 5 月～実施中、データカットオフ日：20■■年■■月■■日）

本薬による血清アミノトランスフェラーゼ増加の発現頻度を評価する目的で、血清アミノトランスフェラーゼ異常のため過去に ERA の投与を中止した PAH 患者を対象に、非盲検試験が米国等計 4 カ国、計 17 施設で実施された（目標症例数：30 例）。本薬 2.5mg を 4 週間投与した後、5mg に増量した。投与 24 週以降には、治験責任医師が考える至適用量（使用可能な用量：2.5、5 及び 10mg）に調整できるとされ、忍容性に問題がある場合には減量できるととされた。なお、アミノトランスフェラーゼが 3×ULN を超え、かつ 5×ULN 以下であり本薬投与と関連のある場合は減量、アミノトランスフェラーゼが 5×ULN を超え本薬投与と関連のある場合は本薬の投与を中止することとされた。

主要評価項目は、12 週間の本薬投与期間中における、本薬と関連があり本薬の投与中止に至った 3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの発現頻度とされた。2 週間毎に臨床検査値が、4 週間毎に安全性及び有効性が評価され、投与 12 週以降本薬の投与を継続した被験者では、4 週間毎に臨床検査値が、12 週間毎に安全性及び有効性が評価された。

主な組入れ基準は、IPAH、家族性 PAH（以下、「FPAH」）、又は結合組織病、先天性短絡性心疾患、食欲抑制薬の使用もしくは HIV 感染に伴う PAH を有する 12～75 歳の患者とされ、3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常のため過去に ERA による治療（ボセンタン及び sitaxentan）を中止し、スクリーニング時の血清アミノトランスフェラーゼが基準範囲内であることとされた。また、PAH の病歴が文書で記録されており、6MWD において 150m 以上の歩行が可能であることとされた。血清アミノトランスフェラーゼ異常のために ERA を中止し、シルデナフィル又はプロスタノイドに変更した被験者については、現在の治療が安定しており、スクリーニング前 4 週間以内にシルデナフィル又はプロスタノイドの投与量に変更がなければ組入れ可能とされた。

血清アミノトランスフェラーゼ増加のため、ボセンタン（86.1%）、sitaxentan（5.6%）又はその両方（8.3%）の中止歴がある 36 例が組み入れられ、本試験にて治験薬が投与された 36 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験薬投与後の有効性成績が得られなかった 1 例を除く 35 例が ITT 集団とされ有効性の解析対象集団として採用された。データカットオフ時点での本薬の投与期間の中央値は 21 週間、最大値は 36 週間であった。なお、2 例の被験者が有害事象の発現により治験を中止された。

有効性について、投与 12 週時（LOCF 法）における 6MWD のベースラインからの変化量（投与 12 週時－ベースライン）の平均値は 23.4m（95%信頼区間：6.3～40.4m）であり、ベースライン（6MWD の平均値：392.3m）からの改善が認められた。

安全性について、有害事象の発現割合は、97.2%（35/36 例）であり、10%以上に発現した有害事象は、末梢性浮腫 30.6%（11/36 例）、頭痛 25.0%（9/35 例）、潮紅 13.9%（5/36 例）、動悸、上気道感染、咳嗽及び呼吸困難増悪各 11.1%（4/36 例）であった。

12 週間の本薬投与期間中に、本薬と関連がある血清アミノトランスフェラーゼの上昇によ

り、本薬の投与中止又は投与量の減量に至った被験者はなかった。1例で、投与12週時に本薬との因果関係が否定できないALTの増加(3.17×ULN)が認められたが、再検査ではALTの増加は確認されなかった。この被験者では治験薬の投与を10日間中断し、2.5mgで投与を再開した後に5mgに増量し、最終的には10mgまで増量されたが、その後、データカットオフ時点まで血清アミノトランスフェラーゼの増加は認められなかった。データカットオフ時点で3×ULNを超える血清アミノトランスフェラーゼの増加(再検査で確認されない増加も含む)は他に認められていない。

3) 海外長期投与試験：中間集計結果(海外AMB-220-E試験、添付資料5.3.5.2.4、実施期間2003年4月～実施中、データカットオフ日：20■■年■■月■■日)

外国人PAH患者における本薬の長期安全性を評価する目的で、AMB-220試験を完了した外国人被験者を対象に、本薬1、2.5、5及び10mgを1日1回投与する非盲検の長期投与試験が米国等計5ヵ国、計16施設で実施された(目標症例数：各群15例、計60例)。

主な組入れ基準は、先行するAMB-220試験の投与24週を完了し、本薬による治療効果が認められた18歳以上の男女とされ、PAHに対する従来療法が4週間以上安定していること、さらにHIV感染と診断された被験者では病態が安定していることが適格性基準とされた。

用法・用量は、AMB-220試験の本薬投与24週時と同一用量で投与を開始し、本試験期間中は用量が調節できることとされた(使用可能な用量：1、2.5、5及び10mg)。

AMB-220試験において24週間(12週間の盲検下投与期及び12週間のオープンラベル継続期)にわたる本薬の投与を完了した54例全例(本薬1mg群2例、2.5mg群7例、5mg群19例、10mg群26例)が組み入れられたが、3例の被験者では、AMB-220試験の最終記録と本試験の初回投与記録との間に3回以上投与が中断されていた。なお、データカットオフ時点で11例が治験を中止したが、中止理由は有害事象が10例、追跡不能が1例であった。試験期間中に治験薬が1回以上投与された54例全例がAMB-220-E解析対象集団とされた。

有効性について、本薬投与時の6MWDのベースライン(AMB-220試験のベースライン)からの平均変化量の推移を図1に示す。本薬の投与24週時(AMB-220-E試験への組み入れ時)における6MWDのベースラインからの平均変化量は+54.1±52.1m(平均値±標準偏差)であり、AMB-220-E試験での2年間を超える本薬投与によってもこの改善は維持されていた。

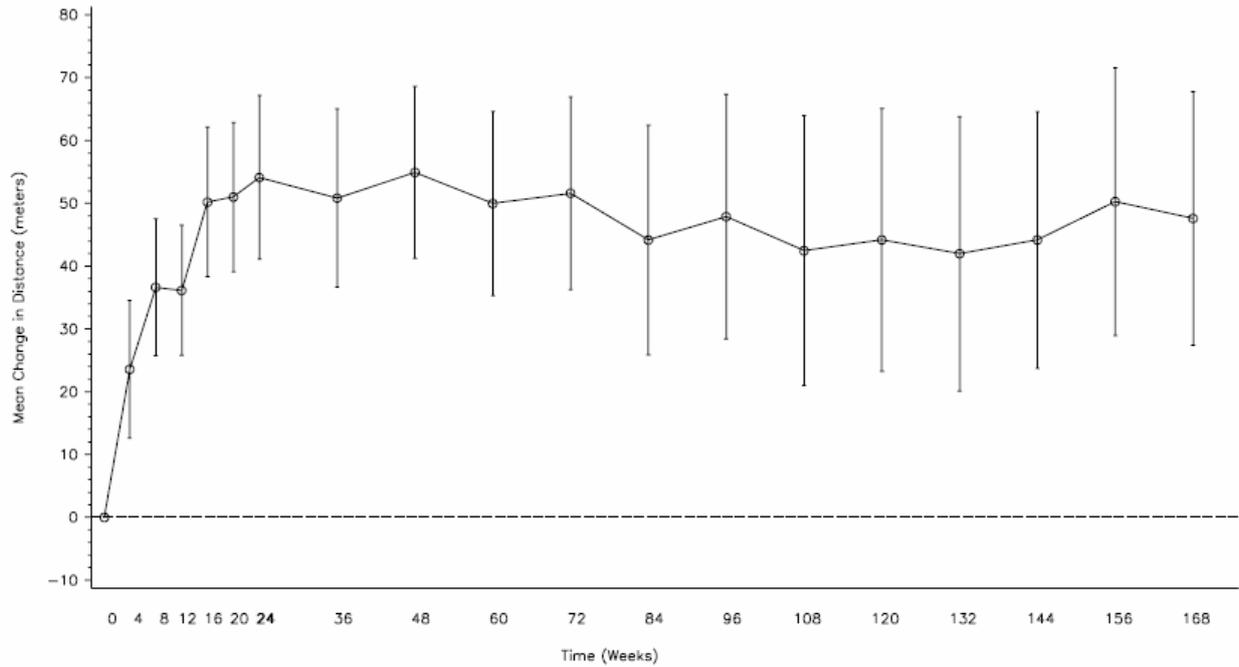


図1 本薬投与時の6MWDのベースライン（AMB-220試験のベースライン）からの平均変化量の推移¹⁾

1) AMB-220試験のITT集団（64例）の成績をLOCF法により示した

安全性について、本薬の投与24週時（AMB-220-E試験への組み入れ時）からデータカットオフ時点までの間に認められた有害事象の発現割合は98.1%（53/54例）であった。AMB-220-E試験期間中（データカットオフ時点まで）に本薬併合群で10%以上に発現した有害事象を表4に示す。

表 4 : AMB-220-E 試験期間中 (データカットオフ時点まで) に本薬併合群で 10%以上に発現した有害事象
(population : AMB-220-E) (提出資料一部改変)

	1mg ¹⁾ (N=2)	2.5mg (N=7)	5mg (N=19)	10mg (N=26)	本薬併合 (N=54)
有害事象を発現した被験者数	1 (50.0)	7 (100.0)	19 (100.0)	26 (100.0)	53 (98.1)
末梢性浮腫	1 (50.0)	3 (42.9)	9 (47.4)	9 (34.6)	22 (40.7)
上気道感染 NOS	0	3 (42.9)	3 (15.8)	13 (50.0)	19 (35.2)
咳嗽	1 (50.0)	1 (14.3)	8 (42.1)	6 (23.1)	16 (29.6)
頭痛	1 (50.0)	1 (14.3)	2 (10.5)	8 (30.8)	12 (22.2)
気管支炎 NOS	1 (50.0)	3 (42.9)	1 (5.3)	6 (23.1)	11 (20.4)
浮動性めまい	1 (50.0)	1 (14.3)	4 (21.1)	5 (19.2)	11 (20.4)
鼻閉	0	0	6 (31.6)	5 (19.2)	11 (20.4)
下痢 NOS	0	0	6 (31.6)	4 (15.4)	10 (18.5)
呼吸困難増悪	0	3 (42.9)	6 (31.6)	1 (3.8)	10 (18.5)
不眠症	0	1 (14.3)	2 (10.5)	7 (26.9)	10 (18.5)
悪心	0	1 (14.3)	2 (10.5)	7 (26.9)	10 (18.5)
関節痛	0	2 (28.6)	3 (15.8)	4 (15.4)	9 (16.7)
胸痛	1 (50.0)	3 (42.9)	2 (10.5)	3 (11.5)	9 (16.7)
右室不全	0	1 (14.3)	1 (5.3)	7 (26.9)	9 (16.7)
便秘	0	1 (14.3)	3 (15.8)	4 (15.4)	8 (14.8)
うつ病	0	0	2 (10.5)	6 (23.1)	8 (14.8)
鼻咽頭炎	0	1 (14.3)	2 (10.5)	5 (19.2)	8 (14.8)
動悸	0	1 (14.3)	2 (10.5)	5 (19.2)	8 (14.8)
副鼻腔炎 NOS	0	0	1 (5.3)	6 (23.1)	7 (13.0)
失神	0	1 (14.3)	3 (15.8)	3 (11.5)	7 (13.0)
尿路感染 NOS	0	1 (14.3)	3 (15.8)	3 (11.5)	7 (13.0)
不安	0	1 (14.3)	3 (15.8)	2 (7.7)	6 (11.1)
鼻出血	1 (50.0)	0	2 (10.5)	3 (11.5)	6 (11.1)
疲労増悪	0	0	1 (5.3)	5 (19.2)	6 (11.1)
INR 増加	0	1 (14.3)	3 (15.8)	2 (7.7)	6 (11.1)
肺高血圧症 NOS 増悪	0	1 (14.3)	3 (15.8)	2 (7.7)	6 (11.1)

1) AMB-220-E 試験初回投与時の用量
n (%)

44.4% (24/54 例) に死亡を含む SAE が 1 件以上発現した。死亡例は 5 例 (2.5mg 投与時 1 例、10mg 投与時 4 例) であり、全例で治験薬との因果関係は否定された。本薬併合群では、重症度が軽度の有害事象が 11.1% (6/54 例)、中等度の有害事象が 42.6% (23/54 例)、重度の有害事象が 44.4% (24/54 例) の被験者に 1 件以上発現した。

本薬の投与 1 年以上経過後に 1 例 (本薬 10mg 投与時) で ALT 及び AST の重大な増加 (ALT=33×ULN、AST=14×ULN) が認められた。これらの増加は右下葉肺炎のための入院と関連しており、治験薬の投与を中断し、肺炎に対する治療が行われた。ALT 及び AST は 3 週間以内に基準範囲内に回復し、中断前の投与量で治験薬の投与が再開され、その後 3×ULN を超える ALT 又は AST の増加が認められなかった。また、1 例 (本薬 10mg 投与時) に一過性の ALT の増加 (3.0×ULN) が発現したが、再検査では認められず、特に処置は行われなかった。他に 1 例の被験者 (本薬 1mg 投与時) に中止に至る ALT の増加 (3.1×ULN) 及び AST の増加 (4.6×ULN) が発現した。この事象は AMB-220 試験から継続して認められたものであった。

治験期間を通じて Hb 及び Ht の平均値に変化はなく、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、体温を含むバイサルタインに軽微な変動が認められた。

(3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (国内 AMB107816 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2007 年 9 月～2008 年 12 月)

日本人 PAH 患者における本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人 PAH 患者を対象に、4 週間のスクリーニング期間、12 週間の主要評価期間、12 週間の用量調節期間で構成される非盲検試験が国内 13 施設で実施された (目標症例数: 25 例)。主要評価期間には、原則として本薬 5mg を 12 週間投与することとされ、本薬 5mg より投与開始し、投与 4 週時に被験者の忍容性に懸念が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 2.5mg に減量し、投与 12 週まで投与を継続することとされた。用量調節期間では、10mg まで本薬を増量することとするが、被験者の状態に応じて治験責任医師又は治験分担医師の判断により本薬の用量が調節できることとされた (使用可能な用量: 2.5、5 及び 10mg)。

主な組入れ基準は、ヴェニス分類の 1 類に基づく PAH (IPAH、FPAH、その他の疾患 (膠原病性血管疾患、先天性短絡性疾患等) に伴う PAH) を有する 18 歳以上の患者で、ベースライン時の mPAP が 25mmHg 超、PVR が 3mmHg/L/min 超 (ただし、PCWP が測定不能の場合は、全肺血管抵抗 (以下、「TPVR」) が 4mmHg/L/min 以上)、PCWP 又は LVEDP が 15mmHg 未満、6MWD が 150m 以上、450m 以下であるものとされた。ボセンタン、ホスホジエステラーゼ 5 (以下、「PDE5」) 阻害薬又はプロスタサイクリン誘導体を投与中の被験者、スクリーニング時の ALT あるいは AST が 3×ULN 超の被験者、等は除外された。ただし、ベラプロストがすでに投与されている場合、ベースライン時で投与期間が 9 ヶ月以上である患者、及び 3 ヶ月以上 9 ヶ月未満であるが「ベラプロストの改善効果が認められない状態」であると判断された患者については、ベラプロストの用量を変更しなければ組入れ可能とされた。

本薬が投与された 25 例のうち、主要評価期間を完了したのは 22 例、用量調節期間を完了したのは 21 例であった。治験を中止したのは 4 例であり、中止理由は有害事象 2 例 (発疹、右心不全各 1 例)、被験者の希望及び併用禁止薬の使用各 1 例であった。本薬が少なくとも 1 回投与された 25 例において、有効性の評価が 1 回以上実施されていたため、全例が Safety Population (以下、「SP」) かつ Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、安全性及び有効性の解析対象集団として採用された。本試験に組入れられた被験者のうち、10 例 (40%) が IPAH 患者 (FPAH も含む)、15 例 (60%) が non-IPAH 患者であった。また、ベースライン時の WHO 機能分類の内訳は、WHO 機能分類クラス II 15 例 (60%)、クラス III 9 例 (36%)、クラス IV 1 例 (4%) であった。用量の推移について、主要評価期間では全 25 例に本薬 5mg が投与され、3 例が途中で本薬の投与を中止したが、2.5mg に減量された被験者はいなかった。投与 12 週時 (用量調節期間の開始時) に 10mg に増量された被験者は 17 例であり、そのうち 1 例は有害事象 (血圧低下及び疲労) により投与 20 週時に 5mg に減量され、他の 16 例は投与 24 週時まで 10mg が投与された。また、投与 12 週時に増量されず、主要評価期間から継続して 5mg が投与された 5 例のうち、1 例は 6MWD が十分改善し、増量の必要がないと判断され、投与 24 週時まで 5mg が投与された。他の 4 例は、治験責任医師又は治験分担医師により忍容性に疑問があると判断されたが、そのうち 2 例は用量調節期間中に 10mg に増量された。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。

表 5 : 6MWD のベースラインからの変化量 (population : FAS) (提出資料一部改変)

	本薬投与		
	ベースライン	投与 12 週時 ¹⁾	投与 24 週時 ¹⁾
6MWD (m)			
	N=25	N=24	N=24
平均値±標準偏差	358.34±103.726	402.91±92.898	416.25±102.271
6MWD のベースラインからの変化量 (m)			
平均値±標準偏差	—	33.49±43.236	46.82±52.705
[95%信頼区間]	—	[15.231~51.744]	[24.566~69.076]

1) LOCF 法

副次評価項目である心肺血行動態 (mPAP、mRAP、PVR 及び PVRI) のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであった。

表 6 : 心肺血行動態のベースラインからの変化量 (population : FAS) (提出資料一部改変)

	本薬投与		
	ベースライン	投与 12 週時	投与 24 週時
mPAP (mmHg)			
	N=25	N=21	N=16
平均値±標準偏差	51.16±16.557	44.66±14.632	42.75±15.102
mPAP のベースラインからの変化量 (mmHg)			
平均値±標準偏差	—	-6.29±11.201	-8.69±13.903
mRAP (mmHg)			
	N=25	N=21	N=16
平均値±標準偏差	7.32±4.230	5.74±3.967	6.19±4.875
mRAP のベースラインからの変化量 (mmHg)			
平均値±標準偏差	—	-1.12±3.761	-0.69±3.683
PVR (mmHg/L/min)			
	N=24	N=21	N=16
平均値±標準偏差	16.885±13.4877	10.463±7.7378	9.789±8.2005
PVR のベースラインからの変化量 (mmHg/L/min)			
平均値±標準偏差	—	-7.257±7.4344	-8.349±7.6391
PVRI (mmHg/L/min/m ²)			
	N=24	N=21	N=16
平均値±標準偏差	11.474±9.1716	7.112±5.1395	6.561±5.4240
PVRI のベースラインからの変化量 (mmHg/L/min/m ²)			
平均値±標準偏差	—	-4.972±5.1610	-5.723±5.4346

安全性について、全投与期間 (0~24 週) における、有害事象の発現割合は 96% (24/25 例) であり、本薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は 80% (20/25 例) であった。全投与期間に 2 例以上に発現した有害事象を表 7 に示す。なお、長期投与と試験に移行しなかった被験者では、追跡調査期間 (最終投与から 4 週間) に、有害事象が 2 例に 5 件 (背部痛、便秘、注入部位感染、不眠症、右心不全各 1 件) 発現したが、いずれも本薬との関連はなしと判定された。

表 7：全投与期間（0～24 週）に 2 例以上発現した有害事象（population：SP）（提出資料一部改変）

	本薬投与		
	主要評価期間 (0～12 週)	用量調節期間 (12～24 週)	全投与期間 (0～24 週)
有害事象を発現した被験者数	22 (88)	17 (68)	24 (96)
頭痛	10 (40)	1 (4)	10 (40)
鼻咽頭炎	4 (16)	4 (16)	7 (28)
鼻閉	3 (12)	2 (8)	5 (20)
末梢性浮腫	4 (16)	1 (4)	4 (16)
ほてり	3 (12)	1 (4)	4 (16)
潮紅	3 (12)	1 (4)	3 (12)
発疹	3 (12)	0	3 (12)
四肢痛	2 (8)	1 (4)	3 (12)
浮動性めまい	2 (8)	1 (4)	3 (12)
貧血	1 (4)	2 (8)	3 (12)
鼻出血	1 (4)	2 (8)	3 (12)
不眠症	2 (8)	0	2 (8)
傾眠	2 (8)	0	2 (8)
白血球減少症	2 (8)	0	2 (8)
血圧低下	1 (4)	2 (8)	2 (8)
膀胱炎	1 (4)	1 (4)	2 (8)
動悸	1 (4)	1 (4)	2 (8)
疲労	0	2 (8)	2 (8)

n (%)

有害事象の発現割合は、5mg 投与時で 92% (23/25 例)、10mg 投与時で 74% (14/19 例) であった。血圧低下及び疲労は、5mg 投与時に比べて 10mg 投与時で発現頻度が高く、鼻咽頭炎と鼻閉はいずれの用量でも同程度に発現した。その他の事象は 10mg 投与時と比べて 5mg 投与時の発現頻度が高かった。

重症度別には、全試験期間（主要評価期間+用量調節期間+追跡調査期間）に重度の事象（いずれも右心不全）が 2 例（8%）に発現し、死亡した。中等度の事象は 7 例（29%）に発現し、2 例以上に発現した事象は末梢性浮腫 2 例（8%）のみであった。全試験期間中の死亡例は前述の右心不全 2 例（用量調節期間 1 例及び追跡調査期間 1 例）であり、治験薬との関連なしと判定された。死亡以外の SAE は、4 例（16%）に細菌感染、肺炎、腎盂腎炎、白血球減少症、硝子体出血、胸水、肺出血及び発疹が各 1 件発現した（重複有り）。このうち、肺出血及び発疹は、治験薬との関連ありと判定された。

臨床検査について、Hb、Ht の平均値は、投与 4 週時にベースラインから減少し、投与 12 週時までに引き続き減少したが、その後は安定し、投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量は投与 12 週時と同程度であった。白血球数、赤血球数、血小板数も同様の変動を示した。肝機能検査では、ALT、AST、総ビリルビン、ALT、 γ -GTP とともに投与期間中に平均値はベースラインから減少し、 $3\times$ ULN を超える ALT、AST の異常変動は認められなかった。また、尿酸は投与期間中に減少した。男性被験者全 3 例を対象にホルモン検査を行った結果、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。

バイタルサインについて、心拍数の変動はほとんど認められなかった。血圧（収縮期/拡張期）のベースラインからの変化量は投与 12 週時-1.6/-4.2mmHg、投与 24 週又は中止時-5.9/-5.5mmHg であった。臨床的に重要な心電図異常は、ベースライン時に 21/25 例（84%）、

投与 12 週時に 16/25 例（73%）、24 週/中止時に 19/25 例（76%）認められた。

(4) 第Ⅲ相試験

1) 国内長期投与試験：中間集計結果（国内 AMB107818 試験、添付資料 5.3.5.2.5、実施期間 2008 年 3 月～実施中、データカットオフ日：20■■年■■月■■日（SAE のカットオフ日：20■■年■■月■■日））

PAH 患者における本薬の長期投与時の安全性を評価する目的で、AMB107816 試験を完了した日本人 PAH 患者のうち本試験への参加を希望した被験者を対象とした長期投与試験が、国内 12 施設で実施された（目標症例数：20 例）。

用法・用量について、4 週間毎の来院時には、被験者の状態を考慮して本薬の用量を適宜増減することが可能とされた（使用可能な用量：2.5、5 及び 10mg）。なお、本試験開始時において、本薬 10mg が 17 例、5mg が 4 例に投与されており、データカットオフまでに投与量を変更した被験者はいなかった。

AMB107816 試験の投与 24 週間を完了した被験者は 21 例であり、全例が本試験に移行して本薬の投与を継続した。データカットオフ時点で 21 例全例が本試験を継続中であったため、全例が SP 及び FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、6MWD のベースラインからの変化量の経時推移は、図 2 のとおりであった。なお、各評価時期は AMB107816 試験のベースライン時を起点（0 週）とし、AMB107818 試験の開始時を 24 週とした。

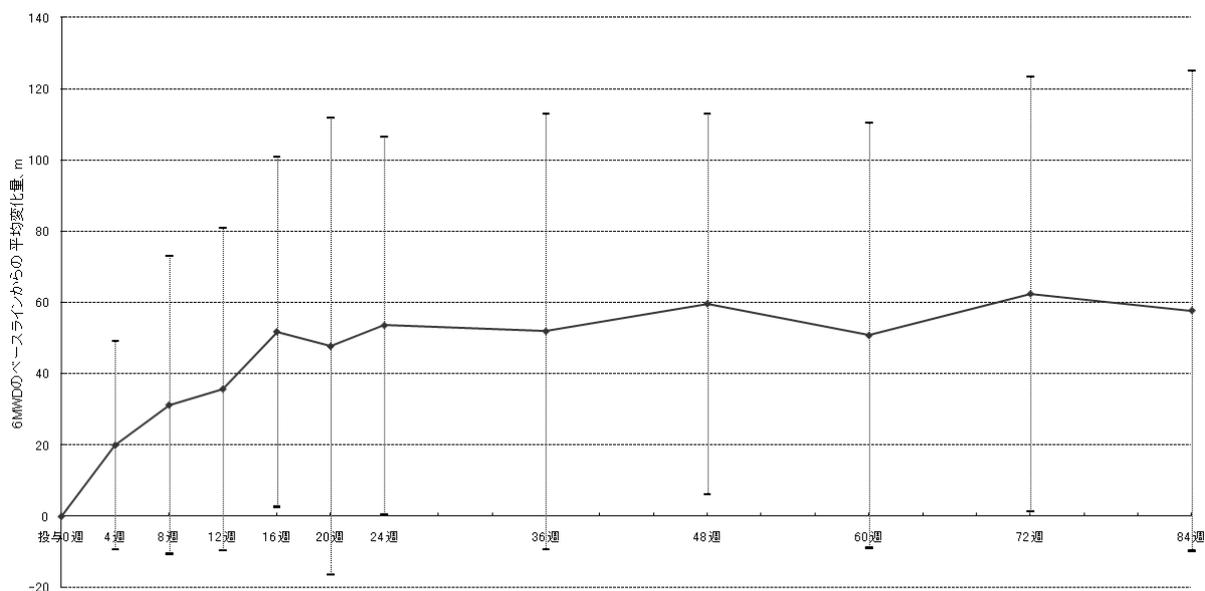


図 2：6MWD のベースラインからの平均変化量の推移¹⁾

1) AMB107818 試験の FAS 集団（21 例）の成績を LOCF 法により示した

心エコー検査による mPAP（推定値、以下同様）のベースラインからの変化について、平均変化量は、投与 24 週時-10.0mmHg、36 週時-8.2mmHg、48 週時-7.1mmHg、60 週以降は-11.3～-5.4mmHg であり、長期投与試験移行後も低下が維持された。心拍出量の平均変化量は、投与 24 週時 0.43L/min、36 週時 0.29L/min、48 週時 0.23L/min、60 週以降-0.22～0.32L/min（中央

値：0.19～0.40L/min）であり、長期投与と試験移行後も増加が概ね維持された。

安全性について、本試験の全投与期間に認められた有害事象の発現割合は、95%（20/21 例）であった。全投与期間で 2 例以上に発現した有害事象を表 8 に示す。

表 8：全投与期間に 2 例以上発現した有害事象（population：SP）（提出資料一部改変）

	本薬投与（N=21）		
	24～52 週	52 週以降	全投与期間
有害事象を発現した被験者数	19 (90)	15 (71)	20 (95)
鼻咽頭炎	8 (38)	7 (33)	12 (57)
下痢	2 (10)	2 (10)	4 (19)
発熱	3 (14)	0	3 (14)
頭痛	2 (10)	1 (5)	3 (14)
背部痛	1 (5)	3 (14)	3 (14)
咯血	1 (5)	2 (10)	3 (14)
膀胱炎	2 (10)	0	2 (10)
筋痙縮	2 (10)	0	2 (10)
腹部不快感	1 (5)	1 (5)	2 (10)
悪心	1 (5)	1 (5)	2 (10)
浮動性めまい	1 (5)	1 (5)	2 (10)
鼻出血	1 (5)	1 (5)	2 (10)
貧血	1 (5)	1 (5)	2 (10)
ほてり	0	2 (10)	2 (10)

n (%)

用量別では、本薬 10mg を投与された被験者の 94%（16/17 例）に有害事象が発現し、最も多く発現した有害事象は、鼻咽頭炎 65%（11/17 例）であり、次いで背部痛 18%（3/17 例）が多かった。本薬 5mg を投与された被験者の 100%（4/4 例）に有害事象が発現し、2 例以上に発現した有害事象は、下痢、頭痛、咯血各 2 例であった。

SAE カットオフまでに、死亡に至った有害事象はなく、死亡以外の SAE は 5 例（24%）に 9 件認められ、内訳は、硝子体出血、乳癌、変形性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、肝性脳腫、水頭症、心室性頻脈、脱水、咯血各 1 件であった。このうち、咯血及び心室性頻脈は本薬と関連ありとされた。水頭症（後に硬膜下血腫に変更）を発現した被験者は、データカット後、SAE カットオフ前に当該有害事象により治験を中止した。なお、SAE カットオフ後に、重篤な副作用として肺臓炎、肺うっ血、肺水腫、腎機能不全が認められた。

その他の安全性評価について、男性被験者を対象にホルモン検査を行った結果、臨床的に重大な変動は認められなかった。また、心拍数、血圧（収縮期/拡張期）及び体重において、臨床的に重要な変動は認められなかった。12 誘導心電図の臨床的に重要な異常は、ベースライン時に 86%（18/21 例）、投与 24 週時に 76%（16/21 例）、投与 48 週時に 67%（14/21 例）認められた。

2) 海外第Ⅲ相試験（海外 AMB-320 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2003 年 12 月～2006 年 2 月）

外国人 PAH 患者における本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、外国人 PAH 患者を対象に、本薬 5 及び 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与するプラセボ対照無作為化二重盲検試験が、オーストリア等計 8 ヶ国、計 46 施設で実施された（目標症例数：各群

62例、計186例)。

2週間のスクリーニング期間終了後、被験者はPAH分類 [IPAH又はnon-IPAH] に基づいて3つの投与群 (プラセボ群、本薬5mg群又は10mg群) のいずれかに層別割付された。12週間の投与期間中、治験薬の忍容性が認められなかった場合に、盲検下での減量 (たとえば、10mgから5mg、5mgから2.5mg、プラセボからプラセボ) を1回行うことが可能とされた。なお、最低4週間の投与期間が終了し、以下の①～⑤の早期中止基準のうち、2項目以上に該当した被験者は、治験を中止できることとされた。①6MWDがベースラインに比べて20%以上減少、②WHO機能分類が1度以上悪化、③右室不全の悪化 (例: 頸静脈圧上昇、肝腫大の発現/悪化、腹水、末梢性浮腫等が示唆された場合)、④心原性心不全、肝不全、または腎不全が急速に進行、⑤抵抗性の収縮期低血圧 (収縮期血圧85mmHg未満)。

主な組入れ基準は、IPAH、結合組織病 (例: 混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症 (強皮症) 又はオーバーラップ症候群) に伴うPAH、食欲抑制薬の使用又はHIV感染症に伴うPAHを有する18歳以上の患者で、mPAPが25mmHg以上、PVRが3mmHg/L/min超、PCWP又はLVEDPが15mmHg未満、6MWDが150m以上450m以下であることとされた。

無作為化された202例 (プラセボ群67例、本薬5mg群67例及び本薬10mg群68例、以下同順) のうち、治験薬を1回以上投与された201例 (67例、67例及び67例) がSP及びITTとされ、安全性及び有効性の解析対象集団として採用された。なお、本試験を中止したのは19例 (10例、4例、5例) であり、主な中止理由は早期中止基準に該当6例 (4例、0例、2例)、同意撤回4例 (2例、1例、1例)、有害事象3例 (1例、1例、1例) 等であった。本試験で治験薬を投与された被験者のうち、62.7% (126/201例) がIPAH患者、37.3% (75/201例) がnon-IPAH患者であった。また、ベースライン時のWHO機能分類の内訳は、クラスIが2.5% (5/201例)、クラスIIが32.3% (65/201例)、クラスIIIが58.2% (117/201例)、クラスIVが7.0% (14/201例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与12週時の6MWDのベースラインからの変化量は、表9のとおりであった。

表9: 投与12週時の6MWDのベースラインからの変化量 (population: ITT) (提出資料一部改変)

投与群	プラセボ (N=67)	5mg (N=67)	10mg (N=67)	本薬併合 (N=134)
ベースラインの6MWD (m)				
平均値±標準偏差	341.9±73.47	339.6±76.68	341.5±78.28	340.5±77.20
投与12週時 ¹⁾ における6MWDのベースラインからの変化量 ²⁾ (m)				
平均値±標準偏差	-7.8±78.88	22.8±82.98	43.6±65.91	33.2±75.37
[95%信頼区間]	[-27.1~11.4]	[2.5~43.0]	[27.5~59.6]	[20.3~46.0]
p値 ³⁾	—	p=0.008 ⁴⁾	p<0.001 ⁴⁾	p<0.001

1) LOCF法

2) 12週時-ベースライン

3) 変化量について、プラセボと実薬の間の比較 (IPAHとnon-IPAHで層別したWilcoxon順位和検定) を実施

4) ステップダウン法

主要評価項目において、本薬5mg及び10mgのプラセボに対する優越性が共に示されたため、本薬の両投与群を併合して副次評価項目に関する評価がなされた。

重要な副次評価項目として、PAHの臨床的な増悪 (死亡、肺移植、PAHのための入院、心

房中隔裂開術、PAH 治療追加のための治験中止及び早期中止基準の 2 項目以上に該当) を認めるまでの時間、及び WHO 機能分類の変化が検討された^{*}。PAH の臨床的な増悪はプラセボ群に 6 例、本薬 5mg 群に 3 例、10mg 群に 3 例みられたが、本薬併合群とプラセボ群の PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間に有意差は認められなかった (p=0.214: IPAH と non-IPAH で層別したログランク検定)。投与 12 週時の WHO 機能分類のベースラインからの変化量についても、本薬併合群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった (p=0.036: IPAH と non-IPAH で層別した Wilcoxon 順位和検定、多重比較の手順に従った有意水準は両側 0.01)。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 83.6% (56/67 例)、本薬 5mg 群 83.6% (56/67 例)、本薬 10mg 群 79.1% (53/67 例) であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象を表 10 に示す。

表 10: いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象 (population: SP) (提出資料一部改変)

	プラセボ (N=67)	5mg (N=67)	10mg (N=67)	本薬併合 (N=134)
有害事象を発現した被験者数	56 (83.6)	56 (83.6)	53 (79.1)	109 (81.3)
末梢性浮腫	7 (10.4)	18 (26.9)	19 (28.4)	37 (27.6)
頭痛	14 (20.9)	12 (17.9)	13 (19.4)	25 (18.7)
鼻閉	2 (3.0)	4 (6.0)	7 (10.4)	11 (8.2)
咳嗽	2 (3.0)	5 (7.5)	5 (7.5)	10 (7.5)
浮動性めまい	8 (11.9)	4 (6.0)	6 (9.0)	10 (7.5)
上気道感染	7 (10.4)	5 (7.5)	5 (7.5)	10 (7.5)
疲労	5 (7.5)	5 (7.5)	3 (4.5)	8 (6.0)
便秘	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (6.0)	7 (5.2)
呼吸困難	2 (3.0)	4 (6.0)	3 (4.5)	7 (5.2)
呼吸困難増悪	6 (9.0)	6 (9.0)	1 (1.5)	7 (5.2)
体液貯留	0	4 (6.0)	3 (4.5)	7 (5.2)
鼻咽頭炎	1 (1.5)	5 (7.5)	2 (3.0)	7 (5.2)
悪心	7 (10.4)	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)
胸痛	3 (4.5)	4 (6.0)	1 (1.5)	5 (3.7)
鼻出血	2 (3.0)	1 (1.5)	4 (6.0)	5 (3.7)
筋痙攣	0	5 (7.5)	0	5 (3.7)
尿路感染	8 (11.9)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.2)

n (%)

SAE の発現割合は、プラセボ群 10.4% (7/67 例)、本薬 5mg 群 6.0% (4/67 例)、本薬 10mg 群 10.4% (7/67 例) であった。死亡例は 4 例 (右室不全 2 例 (プラセボ群)、胃腸炎、肺炎、敗血症 (本薬 5mg 群 1 例)、頭蓋内出血 (本薬 10mg 群 1 例)) みられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値について、3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの増加は、プラセボ群の 2 例に認められた。投与 12 週時の総ビリルビンの減少幅は、プラセボ群と比較して本薬 10mg 群で大きかった。投与 12 週時の ALP の減少幅は、プラセボ群と比較して本薬 5 及び 10mg 群で大きかった。投与 12 週時の Hb の平均変化量は、プラセボ群で 0.15g/dL、本薬 5mg 群で -0.83g/dL 及び 10mg 群で -0.93g/dL であった。投与 12 週後の尿酸の平均変化量は、プラセボ群で -6.5µmol/L、本薬 5mg 群で -21.5µmol/L 及び 10mg 群で -53.3µmol/L であった。

^{*}二つの重要な副次評価項目である、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間、及び、WHO 機能分類の変化については、Hommel の方法により重みづけした拡張 Simes 検定を用いて全体の有意水準を 0.05 とし、本薬とプラセボとの比較が実施された。なお、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間には 80%、WHO 機能分類の変化には 20%の重みづけがなされた。

バイタルサインにおいて、平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧が、本薬 5mg 群ではそれぞれ 2.7 及び 3.2mmHg、10mg 群ではそれぞれ 5.4 及び 6.0mmHg 低下した。このような収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は投与 4 週までに認められた。

3) 海外第Ⅲ相試験（海外 AMB-321 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2003 年 12 月～2005 年 10 月）

外国人 PAH 患者における本薬の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、外国人 PAH 患者を対象に、本薬 2.5 及び 5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与するプラセボ対照無作為化二重盲検試験が、アルゼンチン等計 13 カ国、計 41 施設で実施された（目標症例数：各群 62 例、計 186 例）。

2 週間のスクリーニング期間終了後、被験者は PAH 分類（IPAH 又は non-IPAH）に基づいてプラセボ群、本薬 2.5mg 群又は 5mg 群のいずれかに層別割付された。12 週間の投与期間中、治験薬の忍容性が認められなかった場合に、盲検下での減量（たとえば、5mg から 2.5mg、2.5mg から 1mg、プラセボからプラセボ）を 1 回行うことが可能とされた。なお、最低 4 週間の投与期間が終了し、以下の①～⑤の早期中止基準のうち、2 項目以上に該当した被験者は、治験を中止できることとされた。①6MWD がベースラインに比べて 20%以上減少、②WHO 機能分類が 1 度以上悪化、③右室不全の悪化（例：頸静脈圧上昇、肝腫大の発現/悪化、腹水、末梢性浮腫等が示唆された場合）、④心原性心不全、肝不全、または腎不全が急速に進行、⑤抵抗性の収縮期低血圧（収縮期血圧 85mmHg 未満）。

主な組入れ基準は、IPAH、結合組織病（例：混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症（強皮症）又はオーバーラップ症候群）に伴う PAH、食欲抑制薬の使用又は HIV 感染症に伴う PAH を有する 18 歳以上の患者で、mPAP が 25mmHg 以上、PVR が 3mmHg/L/min 超、PCWP 又は LVEDP が 15mmHg 未満、6MWD が 150m 以上 450m 以下であるものとされた。

無作為化された 192 例（プラセボ群 65 例、本薬 2.5mg 群 64 例及び本薬 5mg 群 63 例、以下同順）全例に治験薬が 1 回以上投与されたことから全例が SP 及び ITT とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。なお、本試験を中止したのは 22 例（11、6 及び 5 例）であり、主な中止理由は早期中止基準に該当 10 例（7、2 及び 1 例）、有害事象 7 例（3、1 及び 3 例）、同意撤回 4 例（0、3 及び 1 例）等であった。安全性及び有効性の解析対象集団とされた 192 例のうち、125 例（65.1%）が IPAH 患者、67 例（34.9%）が non-IPAH 患者であった。また、ベースライン時の WHO 機能分類の内訳は、クラス I 3 例（1.6%）、クラス II 86 例（44.8%）、クラス III 99 例（51.6%）、クラス IV 4 例（2.1%）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量は表 11 のとおりであった。

表 11 : 投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量 (population : ITT) (提出資料一部改変)

投与群	プラセボ (N=65)	2.5mg (N=64)	5mg (N=63)	本薬併合 (N=127)
ベースラインの 6MWD (m)				
平均値±標準偏差	342.7±85.93	347.3±83.81	355.3±84.45	351.3±83.89
投与 12 週時 ¹⁾ における 6MWD のベースラインからの変化量 ²⁾ (m)				
平均値±標準偏差	-10.1±93.79	22.2±82.67	49.4±75.36	35.7±79.99
[95%信頼区間]	[-33.3~13.2]	[1.6~42.9]	[30.4~68.3]	[21.6~49.7]
p 値 ³⁾	—	p=0.022 ⁴⁾	p<0.001 ⁴⁾	p<0.001

1) LOCF 法

2) 12 週時—ベースライン

3) 変化量について、プラセボと実薬の間の比較 (IPAH と non-IPAH で層別した Wilcoxon 順位和検定) を実施

4) ステップダウン法

主要評価項目において、本薬 2.5mg 及び 5mg のプラセボに対する優越性が共に示されたため、本薬の両投与群を併合して副次評価項目に関する評価がなされた。

重要な副次評価項目として、PAH の臨床的な増悪 (死亡、肺移植、PAH のための入院、心房中隔裂開術、PAH 治療追加のための治験中止及び早期中止基準の 2 項目以上に該当) を認めるまでの時間、及び WHO 機能分類の変化が検討された^{*}。PAH の臨床的な増悪の発現割合は、プラセボ群 21.5% (14/65 例)、本薬 2.5mg 群 4.7% (3/64 例)、本薬 5mg 群 4.8% (3/63 例) であり、臨床的な増悪を認めるまでの時間は、本薬併合群ではプラセボ群と比較して有意に長かった (p<0.001 : IPAH と non-IPAH で層別したログランク検定)。本薬併合群とプラセボ群の投与 12 週時の WHO 機能分類のベースラインからの変化量に有意差は認められなかった (p=0.117 : IPAH と non-IPAH で層別した Wilcoxon 順位和検定)。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 80.0% (52/65 例)、本薬 2.5mg 群 73.4% (47/64 例)、本薬 5mg 群 73.0% (46/63 例) であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象を表 12 に示す。

表 12 : いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象 (population : SP) (提出資料一部改変)

	プラセボ (N=65)	2.5mg (N=64)	5mg (N=63)	本薬併合 (N=127)
有害事象を発現した被験者数	52 (80.0)	47 (73.4)	46 (73.0)	93 (73.2)
頭痛	4 (6.2)	5 (7.8)	8 (12.7)	13 (10.2)
動悸	1 (1.5)	4 (6.3)	5 (7.9)	9 (7.1)
末梢性浮腫	7 (10.8)	2 (3.1)	6 (9.5)	8 (6.3)
浮動性めまい	5 (7.7)	3 (4.7)	5 (7.9)	8 (6.3)
潮紅	1 (1.5)	4 (6.3)	3 (4.8)	7 (5.5)
右室不全	13 (20.0)	2 (3.1)	5 (7.9)	7 (5.5)
呼吸困難増悪	2 (3.1)	2 (3.1)	4 (6.3)	6 (4.7)
不眠症	3 (4.6)	4 (6.3)	2 (3.2)	6 (4.7)
回転性めまい	3 (4.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	5 (3.9)
悪心	5 (7.7)	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.1)
咳嗽	6 (9.2)	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.1)
低血圧	2 (3.1)	4 (6.3)	0	4 (3.1)

n (%)

^{*}二つの重要な副次評価項目である、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間、及び、WHO 機能分類の変化については、Hommel の方法により重みづけした拡張 Simes 検定を用いて全体の有意水準を 0.05 とし、本薬とプラセボとの比較が実施された。なお、PAH の臨床的な増悪を認めるまでの時間には 80%、WHO 機能分類の変化には 20%の重みづけがなされた。

SAE の発現割合は、プラセボ群 23.1% (15/65 例)、本薬 2.5mg 群 12.5% (8/64 例) 及び本薬 5mg 群 9.5% (6/63 例) であった。また、6 例が死亡し (心肺不全/心肺停止、多臓器不全/敗血症、肺塞栓症/右室不全、肺高血圧症 (プラセボ群各 4 例)、呼吸停止、呼吸困難増悪 (本薬 2.5mg 群各 1 例))、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値について、3×ULN を超える血清アミノトランスフェラーゼの増加は、プラセボ群の 1 例に認められた。総ビリルビン及び ALP の平均値に用量依存的な減少が認められた。投与 12 週時の Hb の平均変化量は、プラセボ群で 0.21g/dL、本薬 2.5mg 群で -0.87g/dL 及び 5mg 群で -0.70g/dL であった。投与 12 週時の尿酸の平均変化量はプラセボ群で +34.1µmol/L、本薬併合群で -19.1µmol/L であった。

4) 海外長期投与試験：中間集計結果 (海外 AMB-320/321-E 試験、添付資料 5.3.5.2.3、実施期間 2004 年 2 月～実施中、データカットオフ日：20 年 月 日)

PAH 患者に対する本薬の長期投与時の安全性を評価する目的で、AMB-320 又は AMB-321 試験を完了又は中止した外国人 PAH 患者を対象に、本薬 2.5、5 及び 10mg を 1 日 1 回投与する長期投与試験が、アルゼンチン等計 18 カ国、計 85 施設で実施された。

本試験における用量は、先行試験 (AMB-320 又は AMB-321 試験) で本薬が投与されていた被験者については、先行試験の最終投与量で本薬の投与が継続され、AMB-320 試験でプラセボを投与されていた被験者は本薬 5 又は 10mg 群のいずれかに、AMB-321 試験でプラセボを投与されていた被験者は本薬 2.5 又は 5mg 群のいずれかに無作為割付けされた。なお、AMB-320 試験で 10mg 群に無作為化された被験者、及び先行試験においてプラセボを投与され、本試験で本薬 10mg 群に無作為化された被験者は、10mg に増量する前の 2 週間、本薬 5mg が投与された。全ての被験者は本試験の投与 24 週時まで、盲検性を維持したまま投与を継続された。治験薬に対する忍容性がない場合、盲検下での減量を 1 回可能としたが、先行試験ですでに減量を行っていた場合は、減量はできないこととされた。減量した用量で 2 週間以上忍容性が認められた場合、再度減量前の用量を投与できることとされた。本試験における投与 24 週時以降、AMB-320 試験及び AMB-321 試験のデータロックがなされるまでは引き続き盲検性は維持され、投与 24 週時までと同様の用量調節が実施されたが、盲検性が解除された後は非盲検下で用量調整できることとされた (使用可能な用量：1、2.5、5 及び 10mg)。

AMB-320 又は AMB-321 試験にて治験薬が投与された 393 例のうち 361 例が AMB-320/321-E 試験に組み入れられた。AMB-320、AMB-321 又は AMB-320/321-E 試験において本薬を 1 回以上投与された被験者計 383 例が解析の対象とされた。なお、AMB-320/321-E 試験では、各被験者における実薬投与への無作為化時点をベースラインと定義した。

有効性について、6MWD のベースライン (実薬投与への無作為化時点) からの変化量の経時推移は表 13 のとおりである。

表 13：本薬併合群における 6MWD のベースラインからの変化量の推移 (population：ITT) (提出資料一部改変)

曝露期間	ベースライン (N=383)	投与 12 週 (N=338)	投与 24 週 (N=248)	投与 36 週 (N=193)	投与 48 週 (N=146)
6MWD のベースラインからの変化量 (m)					
平均値±標準偏差	347.0±85.39	37.7±66.31	40.6±72.55	39.3±81.61	36.4±85.83
[95%信頼区間]	—	[30.6~44.7]	[31.6~49.7]	[27.7~50.9]	[22.4~50.5]

安全性について、ベースラインからデータカットオフ時点までの成績を以下に示す。本薬併合群の 83.8% (321/383 例) に有害事象が 1 件以上発現し、27.4% (105/383 例) に SAE が 1 件以上発現した。9.4% (36/383 例) の被験者が有害事象のために試験を中止し、5.5% (21/383 例) の被験者が死亡した。死亡した 21 例中 15 例の死因は右心不全又は呼吸不全の進行によるものであり、20 例では死亡と治験薬の因果関係は否定された。残る 1 例は上腹部痛の有害事象が発現した被験者であり、治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された。本薬の長期投与に伴う安全性プロファイルは、12 週間のプラセボ対照試験である AMB-320 及び AMB-321 試験で認められたものと類似しており、安全性に関する新たな徴候は認められなかった。本薬併合群で発現頻度が 10% 以上であった有害事象の発現割合は末梢性浮腫 26.6% (102/383 例)、頭痛 17.8% (68/383 例)、上気道感染 11.7% (45/383 例)、浮動性めまい 11.0% (42/383 例) 及び関節痛 10.7% (41/383 例) であった。死亡を除く SAE の発現割合は 25.3% (97/383 例) であった。SAE の発現割合は本薬 2.5mg 群で 25.6% (20/78 例)、5mg 群で 21.6% (37/171 例)、10mg 群で 29.9% (40/134 例) であり、各投与群で同様であった。

ベースラインからデータカットオフ時点までに 5.5% (21/383 例) の被験者がプロスタノイドの投与を開始し、5.7% (22/383 例) の被験者がシルデナフィルの投与を開始した。これらの治療との併用による安全性に関する新たな徴候は認められなかった。ベースラインからデータカットオフ時点までに 1.6% (6/383 例) の被験者で $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 又は AST の増加が認められた。1 例は試験を中止し、もう 1 例は併用薬投与を中止した後血清アミノトランスフェラーゼは正常範囲に回復した。他の 4 例は一過性の異常変動であり、その後の検査では再確認されず、処置を必要としなかった。試験を中止した 1 例 (本薬 10mg 群) のみで $8 \times \text{ULN}$ を超える血清アミノトランスフェラーゼの増加が認められた。本薬併合群では、ALT、AST、ALP、総ビリルビン及び $\gamma\text{-GTP}$ の平均値のベースラインからの減少が投与 12 週時点で認められ、その減少は投与 48 週まで概ね維持されていた。本薬併合群では、Hb のベースラインからの減少 (-0.89g/dL) が投与 4 週の段階で認められたが、長期投与によりさらに減少することはなく、PT 又は PT-INR の平均値又は中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。投与 12 週時に尿酸のベースラインからの臨床的に意味のある減少 ($-30.6\mu\text{mol/L}$) が認められ、その減少は投与 48 週まで維持された。男性被験者のうち 18 例で精液検体と男性生殖ホルモンの分析を行った結果、本剤の長期投与による男性生殖能への有害な影響は示唆されなかった。収縮期及び拡張期血圧の平均値の低下 (-2.7 及び -2.8mmHg) は、投与 4 週の段階で認められ、本薬の 48 週間の投与期間を通じて変動はわずかであった。

<審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、PAH に対する本薬の臨床的位置付けについて、類薬及びその他の既存治療薬との比較、使い分け及び併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) PAH に対する本薬の臨床的位置付け

PAH 治療薬は ET、一酸化窒素 (以下、「NO」)、プロスタサイクリンを介した 3 つの経路をそれぞれターゲットとした ERA、PDE5 阻害薬、プロスタノイドがあり、国内外のガイド

ラインでは患者の重症度によって治療薬の推奨度が異なっている。本邦では、ERA であるボセンタン、PDE5 阻害薬であるシルденаフィル及びタダラフィル、プロスタノイドであるベラプロスト及びエポプロステノールが PAH 治療薬として承認されている。本薬と同様 ERA であるボセンタンに比べて、本薬は肝機能検査値異常の発現頻度が低い等の安全性の面でメリットを有し、他の作用機序の薬剤との併用がしやすく、PAH 治療にさらなる選択肢を提供できると考える。

2009 年 6 月に米国心臓病学会（以下、「ACC」）から「エビデンスに基づく治療アルゴリズム改訂版」が発表され（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-84, 2009）、2009 年 10 月に欧州心臓病学会（以下、「ESC」）、欧州呼吸器学会（以下、「ERS」）及び国際心肺移植学会（以下、「ISHLT」）の 3 学会合同のガイドライン改訂がなされた（Galie N et al. *Eur Heart J* 30: 2493-537, 2009）。ACC の治療アルゴリズム改訂版及び ESC 他 3 学会合同によるガイドラインでは、ERA は軽度からやや重度の PAH 患者に対する治療薬と位置付けられているが、最も重度である WHO 機能分類クラスⅣの PAH 患者に対しての推奨度は低く、他の作用機序の薬剤と併用される薬剤と位置付けられている。一方、本邦でも肺高血圧症治療ガイドライン（2006 年改訂版）が、国際シンポジウムの会議結果を反映して 2010 年から 2011 年の間に改訂される予定であり、本薬の位置付けは欧米と同様とされるものと考えられる。

2) 既存の PAH 治療薬との比較

①ボセンタン

本薬は ET_A 受容体を選択的に阻害するのに対し、ボセンタンは ET_A 受容体及び ET_B 受容体を非選択的に阻害するという違いがあるが、ACC ガイドラインにおける本薬とボセンタンの位置付けは同じであり、WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢに対して最も推奨度が高く、クラスⅣに対してはエポプロステノールや本邦で未承認のプロスタノイド類に次いで推奨されている。本薬の臨床試験成績及びボセンタンの海外臨床試験成績を比較したところ、代謝経路、代謝酵素の誘導・阻害の違いによる薬物相互作用の面で差異があり、安全性、特に肝機能検査値異常（ALT 又は AST が 3×ULN を超える）の発現頻度も異なる。

本薬の非臨床試験、薬物相互作用を検討した臨床薬理試験及び臨床試験の事後解析結果において、本薬と PDE5 阻害薬（シルденаフィル、タダラフィル）、ワルファリン、ケトコナゾール、ジゴキシシン、経口避妊薬、オメプラゾール、リファンピシンの間に薬物相互作用は認められておらず、海外で併用禁忌とされている薬剤はない。さらに、本薬と CsA との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験では、CsA との併用により本薬の血漿中濃度が増加したが、本薬の併用は CsA の血漿中濃度に影響を与えなかったことから、本薬の投与量の上限を 5mg とすることにより、本薬と CsA は併用可能である。一方、ボセンタンは、グリベンクラミド、CsA との併用投与が禁忌とされている他、PAH 患者で使用される可能性のあるワルファリン及び PAH 治療薬として併用される可能性のあるシルденаフィル、タダラフィル等（Wrishko RE et al. *J Clin Pharmacol* 48: 610-8, 2008、Weber C et al. *J Clin Pharmacol* 39: 847-54, 1999、Paul GA et al. *Br J Clin Pharmacol* 60: 107-12, 2005）、多くの薬剤との間に相互作用を有しており、併用注意とされている。以上より、他剤と併用する際には、本薬はボセンタンより使用しやすいというメリットがあると考えられる。

さらに、ボセンタンの臨床試験では肝機能検査値異常の発現頻度が国内臨床試験で約 14%、

海外臨床試験で約 11%であった (Sasayama S et al. *Circ J* 69: 131-7, 2005) のに対し、本薬の国内 AMB107816 試験では肝機能検査値異常が認められず、全海外臨床試験(海外 AMB-320、AMB-320/321-E、AMB-220、AMB-220-E、AMB-222 試験の併合)における累積発現頻度も平均投与期間約 80 週間で 3.5%と低く、本薬で肝機能検査値異常が発現するリスクはボセンタンに比べて明らかに低いと考える。

②シルデナフィル

シルデナフィルは PDE5 阻害薬であり、本薬とは作用機序が異なるが、ACC ガイドラインにおける位置付けは本薬及びボセンタンと同様である。

本薬の臨床試験成績及びシルデナフィルの海外臨床試験成績 (Galiè N et al. *New Engl J Med* 353: 2148-57, 2005) における主な有効性評価項目を比較した結果、少数例での比較になるが、6MWD の改善では本薬 10mg で+43.6m、シルデナフィル 20mg TID で+41.3m と大きな差は認められないのに対し、PVR (mmHg/L/min) 及び mPAP (mmHg) の改善は本薬 10mg で-4.317 及び-13.3、シルデナフィル 20mg TID で-1.525 及び-2.1 であり、シルデナフィルの効果は本薬に比べてやや弱い。

また、シルデナフィルの海外臨床試験で認められた主な有害事象は、頭痛、末梢性浮腫、浮動性めまい、潮紅、背部痛、消化不良、下痢及び四肢痛であり、これらの多くは血管拡張作用に起因するものと考えられ、安全性プロファイルは本薬と同様であると考えられる。一方、シルデナフィルに特徴的な有害事象として、眼に関する有害事象(霧視等)が添付文書で注意喚起されているが、本剤については、海外での市販後に収集された安全性情報において、2009 年 11 月現在、Company Core Data Sheet (CCDS: 企業中核データシート)へ反映が必要と判断される眼に関する副作用の発現は報告されていない。さらに、シルデナフィルは、硝酸薬及び NO 供与薬、リトナビル等の強力な CYP3A4 阻害薬、アミオダロンとの併用投与が禁忌とされ、PAH 患者で使用される可能性のあるワルファリン及び PAH 治療薬として併用される可能性のあるボセンタン等、多くの薬剤との間に相互作用を有しており、併用注意とされている。以上のように、シルデナフィルの有効性及び安全性プロファイルは良好であるが、本剤に比べると投与回数が 1 日 3 回であること、投与量の調整ができないこと、薬物相互作用が多いことから、本剤の方がよりメリットを有していると考えられる。

③タダラフィル

タダラフィルはシルデナフィルと同じく PDE5 阻害薬であるが、ACC ガイドライン作成時点でのエビデンスはまだ少なかったことから、ACC ガイドラインでは推奨レベルにおいて本薬及びボセンタンの下位に位置付けられている。

本薬の臨床試験成績及びタダラフィルの第Ⅲ相試験 (H6D-MC-LVGY 試験) 成績における主な有効性評価項目を比較した結果、評価時期が本薬では 12 週、タダラフィルでは 16 週と異なるものの、6MWD の改善では本薬 10mg で+43.6m、タダラフィル 40mg で+41.14m と大きな差は認められないのに対し、少数例の比較ではあるが、PVR (mmHg/L/min) 及び mPAP (mmHg) の改善は、本薬 10mg で-4.317 及び-13.3、タダラフィル 40mg で-2.615 及び-4.27 であり、タダラフィルの効果は本薬に比べてやや弱い。

また、H6D-MC-LVGY 試験でプラセボ群に比べてタダラフィル群で高頻度に認められた有

害事象は、頭痛、筋肉痛、鼻咽頭炎、潮紅、呼吸器感染症、四肢痛、悪心、背部痛、消化不良及び鼻閉であり、これらの多くは血管拡張作用に起因するものと考えられ、安全性プロファイルは本薬と同様であると考ええる。タダラフィルにもシルデナフィルと同様に眼に関する有害事象（非動脈炎性前部虚血性視神経症）が知られており、さらに、タダラフィルは、硝酸薬及びNO 供与薬、リトナビル等の強力な CYP3A4 阻害薬、リファンピン等強力な CYP3A4 誘導薬との併用投与が禁忌とされ、PAH 患者で使用される可能性のあるワルファリン及び PAH 治療薬として併用される可能性のあるボセンタン等、多くの薬剤と併用注意とされている。以上のように、タダラフィルの有効性及び安全性プロファイルは良好であり、投与回数は1日1回であることから、本邦においても広く使用されると考えられるが、薬物相互作用の面では本剤の方がメリットを有していると考ええる。

④ベラプロスト

ベラプロストは経口投与が可能なプロスタサイクリン誘導体であることから本邦では広く使用されてきた。ベラプロストの肺循環における血行動態及び運動耐容能に対する改善効果はエポプロステノール及びボセンタンに比べて弱く、欧米では PAH 治療薬として承認されていないが、ACC ガイドラインでは推奨度は WHO 機能分類クラスⅢに対してのみ「やや推奨」とされている。本邦では比較的軽度の PAH 患者に対する治療法であると考えられていることから、クラスⅠ～Ⅱの PAH 患者で広く使用されていると推察され、クラスⅢ～Ⅳの PAH 患者では他の治療薬と併用する治療薬として位置付けられていると考える。ベラプロストの投与回数は1日3回又は1日2回（徐放錠）であること、本剤に比べるとベラプロストの有効性は劣ると考えることから、本剤の方が PAH 患者に対してよりメリットを提供できると考える。

⑤エポプロステノール

プロスタサイクリン製剤であるエポプロステノールは、PAH 治療薬の中では最もエビデンスを有する有効な薬剤であり、欧米のガイドラインでは WHO 機能分類クラスⅣの PAH 患者に対して唯一最高の推奨度を有している。しかし、エポプロステノールの血中濃度 $t_{1/2}$ は非常に短いため、持続静脈内投与が必要であり、また、製剤の安定性の観点から用時調製を必要とする。さらに、重大な副作用としての過度の血圧低下及び肺水腫、特有の副作用としての顎関節痛、カテーテル留置による感染症のリスク（宮地ら *Heart View* 10: 80-5, 2006）、及び持続注射に用いるポンプの故障といった問題もあり、エポプロステノールの導入を受容できる患者は多くない（宮地ら *日本臨床* 66: 2139-44, 2008）。エポプロステノールの有効性は本薬に優ることが想定され、重症度の高い PAH 患者に対しては積極的にエポプロステノールの導入が推奨されるものの、エポプロステノールの導入が困難な PAH 患者では本剤のような経口剤の方がメリットを有していると考ええる。

3) 他剤との使い分け及び併用について

PAH の治療では、患者の症状や病態と薬剤の副作用を考慮しながら、その患者に適した治療薬が選択される。その治療薬による効果が不十分であった場合に他剤への切替え、又は併用療法が開始される。上記 1) 及び 2) を踏まえると、本薬は、WHO 機能分類クラスⅠ～Ⅲ

の PAH 患者に初めて導入される PAH 治療薬の一つと位置付けられるものとする。また、併用療法に関しては本邦で汎用されているベラプロスト及びシルデナフィルだけでなく、タダラフィルとの併用も多く行われるものとする。さらに、クラスⅣの PAH 患者に対しては、ACC ガイドラインが推奨しているとおりのエポプロステノールが最適であるとするが、エポプロステノールが導入できない患者に対しては、カテーテル留置を必要としない経口薬である本剤の導入、エポプロステノールで効果不十分な患者に対しては本剤の追加併用、または他の PAH 治療薬の単独療法で効果不十分であった場合は本剤の追加併用等、クラスⅣの PAH 患者に対しても重要な治療薬の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。2009 年に ACC から発表された治療アルゴリズム、並びに ESC、ERS 及び ISHLT の 3 学会合同で改訂されたガイドラインにおいて、ERA の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、本薬については、類薬のボセンタンと同様にクラスⅡ及びⅢの患者に対しては強い推奨（Strong recommendation）、クラスⅣの患者に対しては弱い推奨（Weak recommendation on the basis of expert opinion only）と記載されている。また、比較的自覚症状が軽度であるクラスⅡの患者に対する早期からの積極的な治療開始、及び重症例に対しては、プロスタグランジン I₂（以下、「PGI₂」）製剤、ERA 及び PDE5 阻害薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法についても提唱されている。

本邦の PAH 治療における本薬の位置付けも、基本的に上記ガイドラインのとおりであると考えられ、PAH 治療の第一選択薬、又は併用療法で用いる治療薬として用いることが可能であり、新たな PAH 治療の選択肢となるものとする。申請者が考える他の PAH 治療薬との位置付けは概ね妥当と考えるが、異なる試験間の成績を比較して他の PAH 治療薬と有効性及び安全性の優劣を検討することには限界がある。本薬とボセンタンについても厳密な比較は困難であるものの、本薬ではボセンタンに比し肝機能検査値異常の発現が少ないことが示唆されていると考察することは可能であり、投与回数が 1 日 1 回であることも患者のメリットとなり得るものとする。

しかしながら、本薬と他の既存治療薬との併用時の情報は限られており、日本人 PAH 患者において本薬と既存治療薬を併用したときの有効性及び安全性は、今後臨床現場の使用実績に応じて明確になっていくものと考えられ、関連情報の積極的な収集と提供につとめるべきである。

(2) 海外の臨床試験成績の利用について

機構は、日本人 PAH 患者における本薬の有効性の説明に海外の検証試験の成績を利用できると考えた根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「4. (ii) <審査の概要>2) 国内外の薬物動態比較について」の項で説明したように、日本人及び外国人の PAH 患者の薬物動態に顕著な違いはないと考えた。

国内外の PAH 患者を対象とした臨床試験における本薬の有効性を比較するにあたり、6MWD については、投与 12 週までは全ての被験者に 5mg が投与された国内 AMB107816 試験の本薬投与群の 25 例と、海外で 6MWD の変化量に関して用量反応性が示された海外 AMB-320/321-C 試験（海外 AMB-320 及び AMB-321 試験の併合成績）の本薬 5mg 投与群における投与 12 週時のデータが得られた 130 例の成績を比較した（表 14）。心肺血行動態パラメータについては、心肺血行動態の評価が行われた国内 AMB107816 試験の本薬投与群の 21 例と AMB-220 試験の本薬

5mg 投与群で投与 12 週時のデータが得られた 9 例の成績を比較した (表 15)。

表 14 : AMB107816 試験及び AMB-320/321-C 試験の結果の比較 (提出資料一部改変)

試験番号 評価時期 投与群	AMB107816 試験 投与 12 週 本薬投与	AMB-320/321-C 試験 投与 12 週 本薬 5mg 投与
6MWD のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) (m)	33.49±43.24	35.7±80.18

Population : AMB107816 試験は FAS、AMB-320/321 試験は ITT
6MWD、BDI、WHO 機能分類は LOCF の成績

表 15 : AMB107816 試験及び AMB-220 試験の結果の比較 (提出資料一部改変)

試験番号 評価時期 投与群	AMB107816 試験 投与 12 週 本薬投与	AMB-220 試験 投与 12 週 本薬 5mg 投与
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)		
mPAP (mmHg)	-6.3±11.20	-4.3±4.82
mRAP (mmHg)	-1.1±3.76	-0.4±4.77
心係数 (L/min/m ²)	0.7±0.58	0.5±0.62
PVR (mmHg/L/min)	-7.3±7.43	-3.5±3.27

Population : AMB107816 試験は FAS、AMB-220 試験は Hemodynamics population

以上のように、国内 AMB107816 試験で本薬 5mg を 12 週間投与された PAH 患者と海外 AMB-320/321-C 又は AMB-220 試験で本薬 5mg を 12 週間投与された PAH 患者において、本薬の有効性は同程度であった。したがって、日本人及び外国人 PAH 患者における本薬の薬物動態に顕著な違いなく、同程度の有効性が認められたことから、海外臨床試験成績を日本人における本薬の有効性及び安全性の説明の際に利用できると考えた。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、また、国内外のガイドラインにおいて、PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることも踏まえ、海外臨床試験の成績を日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する際に参考にすることは可能であると考えます。

(3) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性及び本薬の有効性

機構は、PAH 治療の真のエンドポイントを明らかにした上で、6MWD の変化量の臨床的意味及び真のエンドポイントとの関係を説明するよう求め、さらに、6MWD を有効性の主要評価項目としたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH は、進行性の PVR の増加が右室不全をもたらし、早期死亡につながる疾患群である (京谷 *Therapeutic Research* 26: 17(1655)-21(1659), 2005)。したがって、PAH 治療の真のエンドポイントは生命予後の改善、すなわち生存期間の延長であると考えます。6MWD は、肺高血圧症患者における最大酸素消費量と相関し、重症度とも相関すると報告されている。また、6MWD の短い集団は、長い集団に比べて生存期間が短く、6MWD は独立した予後の規定因子であることが示されている (Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 487-92, 2000、McLaughlin VV et al. *Chest* 126: 78S-92S, 2004)。さらに、PAH 治療薬の投与 4 ヶ月後に認められた 6MWD の改善と、生存期間の延長との間に関連性があつ

たとの報告もある (Provencher S et al. *Eur Heart J* 27: 589-95, 2006)。

一方、6MWD には年齢、身長、運動経験等により個人差があるため、どの程度の改善が臨床的に意味のあるものかは明確ではないが、6MWD が改善することにより、運動耐容能及び生命予後は改善し、QOL の改善にもつながると考える。これらのことから、6MWD は PAH 治療における真のエンドポイントではないものの、生命予後の改善、QOL の改善に関連する重要なエンドポイントであると考えられる。

6MWD は 2004 年に改訂された ACC のガイドライン (Hoepfer M et al. *J Am Coll Cardiol* 43: 48S-55S, 2004) において、PAH 治療薬の臨床試験における有効性の主要評価項目として推奨されており、これまで国内外で承認を受けた PAH 治療薬の臨床試験の多くで 6MWD が主要評価項目として用いられている。2009 年に改訂された ACC のガイドライン (McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S97-107, 2009) においても、6MWD は PAH 治療薬の臨床試験の主要評価項目として推奨されている。

以上より、国内 AMB107816 試験においても 6MWD を主要評価項目としたことは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。PAH 治療薬の主要評価項目に関し、16 の臨床試験のメタ解析の結果から、6MWD の変化量と生存率との関連性には疑問が呈されてはいるものの (Macchia A et al. *Am Heart J* 153: 1037-1047, 2007)、6MWD は PAH の重症度や生命予後と相関があること (Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 487-492, 2000)、ACC では PAH 治療薬の主要評価項目として 6MWD を推奨していること (Hoepfer M et al. *J Am Coll Cardiol* 43: 48S-55S, 2004)、類薬の臨床試験においても同様に 6MWD を主要評価項目としていること等を踏まえ、現時点では、PAH の治療効果を検討する臨床試験で 6MWD のベースラインからの変化量を主要評価項目とすることは妥当と考えられる。国内 AMB107816 試験では、投与 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化は、+33.5m と増加しており、投与 24 週時には+46.8m とさらに増加していること、国内 AMB107818 試験移行後にも投与 36 週時に+51.9m、投与 48 週時に+59.6m、投与 60 週時以降も+50.7~+62.4m と、臨床的に意義があると考えられる 6MWD の改善が長期にわたって維持されていることから、本薬の有効性は示されたものと判断する。なお、副次評価項目ではあるものの、重要な評価項目と位置付けられる右心カテーテル検査の血行動態パラメータ (mPAP、PVRI) についても、国内 AMB107816 試験の本薬群において、投与 12 週時、24 週時にはベースラインと比較して改善を示していることは、本薬の有効性を支持するものと判断する。

(4) 安全性について

1) 肝機能障害について

申請者は、本薬による肝機能障害について以下のように説明している。

PAH 患者を対象としたスルホンアミド系の ERA (ボセンタン、sitaxentan) の臨床試験では、用量依存的な肝機能検査値異常、特に肝毒性に関連すると考えられる ALT、AST の増加が確認されており (Sasayama S et al. *Circ J* 69: 131-7, 2005、Barst RJ et al. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 441-7, 2004、Rubin LJ et al. *N Engl J Med* 346: 896-903, 2002、Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 47: 2049-56, 2006)、ALT、AST が 3×ULN を超える肝機能検査値異常がボセンタンで 9.0%、sitaxentan で 5.0%に発現していた (Barst RJ et al. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 441-7, 2004、

Rubin et al. *N Engl J Med* 346: 896-903, 2004)。肝機能検査値異常にはボセンタンとその代謝物の ET 受容体を介したのではない直接作用による BSEP の阻害が一部関連する可能性が示唆されている (Fattinger K et al. *Clin Pharmacol Ther* 69: 223-31, 2001)。本薬はプロピオン酸系の化合物であり、既存のスルホンアミド系の ERA とは異なる化学構造を有し、BSEP を阻害しないことが示唆されており (「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照)、国内 AMB107816 試験では、ALT、AST が 3×ULN を超えた被験者はいなかった。また、本剤の投与を継続している AMB107818 試験では、中間集計の結果、ALT が 3×ULN を超えた被験者はいなかった。AST は 2 例で 3×ULN を超えたが、その後の来院時には 3×ULN 以下に回復していた。

機構は、本薬は PAH 患者に長期間投与されることが想定されること、海外 AMB-320/321-E 試験において肝・胆道系の検査値異常が散見されたことを踏まえ、国内外の各臨床試験において ALT、AST、総ビリルビン、ALP の各検査値が 2×ULN を超えた症例の割合を示し、本薬による肝機能障害に関する注意喚起が十分なのか見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。各肝機能検査値が 2×ULN を超えた症例の割合を試験毎に表 16 及び 17 に示す。各試験で治験薬の投与開始後に各検査値が 2×ULN を超えた被験者の割合は、ALT ではプラセボ群 3.1～6.2%、本薬併合群 0～6.3%の範囲、AST ではプラセボ群 3.1%、本薬併合群 0～4.7%の範囲、総ビリルビンではプラセボ群 6.3～7.7%、本薬併合群 0～5.7%の範囲であった。いずれの検査値についても、両群の割合が同様であったことから、本薬投与が各検査値の上昇に関連するとは判断しなかった。

表 16：治験薬の投与開始後に ALT、AST 及び総ビリルビンが 2×ULN を超えた被験者の割合 (%)
(ITT 又は Safety population) (提出資料一部改変)

投与群	時期	ALT		AST		総ビリルビン	
		プラセボ	本薬併合	プラセボ	本薬併合	プラセボ	本薬併合
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 AMB107816 試験 ¹⁾	12 週まで	-	0 (0/25)	-	0 (0/25)	-	4.0 (1/25)
	24 週まで	-	0 (0/25)	-	0 (0/25)	-	4.0 (1/25)
海外第Ⅱ相試験 AMB-220 試験 AMB-222 試験 ²⁾	12 週まで	-	6.3 (4/64)	-	4.7 (3/64)	-	0 (0/64)
	36 週まで ³⁾	-	2.9 (1/35)	-	2.9 (1/35)	-	0 (0/35)
海外第Ⅲ相試験 AMB-320 試験 AMB-321 試験 AMB-320/321-C 試験	12 週まで	6.2 (4/65)	3.0 (4/132)	3.1 (2/65)	0.8 (1/132)	7.7 (5/65)	0.8 (1/132)
	12 週まで	3.1 (2/64)	2.4 (3/126)	3.1 (2/64)	0.8 (1/126)	6.3 (4/64)	5.6 (7/126)
	12 週まで	4.7 (6/129)	2.7 (7/258)	3.1 (4/129)	0.8 (2/258)	7.0 (9/129)	3.1 (8/258)
海外長期投与試験 AMB-320/321-E 試験 AMB-220-E 試験	全期間 ³⁾	-	4.9 (18/369)	-	3.0 (11/369)	-	5.7 (21/369)
	全期間 ³⁾	-	3.7 (2/54)	-	3.7 (2/54)	-	3.7 (2/54)

% (n/N)

- : 該当群なし

1) 測定時期は投与 4、8、16、20、24 週時又は中止時。用量は 0～12 週は 5mg に固定、0～24 週は 5 又は 10mg とした。

2) AMB-222 試験では、最初の 4 週間は本薬 2.5mg を投与し、その後 5mg に増量、投与 24 週以降は投与量を調節できることとしたため (2.5、5 及び 10mg のいずれか)、併合データとして表示した。

3) データカットオフ日：20██年██月██日 (投与期間：AMB-320/321-E 試験 平均 38.6 週間、最長 109.0 週間、AMB-220-E 試験 平均 114.7 週間、最長 159.3 週間)。海外長期投与試験では临床上の必要性から用量調節を可能としていたことから、本表では最大用量別で記載。

一方、ALP についてはプラセボ群 1.5～3.1%、本薬併合群 0～8.0%の範囲であり、プラセボ群に比べて本薬投与群で高い傾向を示した。

表 17：治験薬の投与開始後に ALP が 2×ULN を超えた被験者の割合 (%)

(ITT 又は Safety population) (提出資料一部改変)

投与群	時期	プラセボ	本薬			
			2.5mg	5mg	10mg	併合
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 AMB107816 試験 ¹⁾	12 週まで	-	-	4.0 (1/25)	-	4.0 (1/25)
	24 週まで	-	-	-	-	8.0 (2/25)
海外第Ⅱ相試験 AMB-220 試験 AMB-222 試験 ²⁾	12 週まで	-	0 (0/19)	0 (0/16)	7.7 (1/13)	1.6 (1/64)
	36 週まで ³⁾	-	-	-	-	0 (0/35)
海外第Ⅲ相試験 AMB-320 試験 AMB-321 試験 AMB-320/321-C 試験	12 週まで	1.5 (1/65)	-	4.6 (3/65)	3.0 (2/67)	3.8 (5/132)
	12 週まで	3.1 (2/64)	4.8 (3/63)	6.3 (4/63)	-	5.6 (7/126)
	12 週まで	2.3 (3/129)	4.8 (3/63)	5.5 (7/128)	3.0 (2/67)	4.7 (12/258)
海外長期投与試験 AMB-320/321-E 試験 AMB-220-E 試験	全期間 ³⁾	-	6.5 (5/77)	4.8 (8/165)	9.4 (12/127)	6.8 (25/369)
	全期間 ³⁾	-	0 (0/7)	0 (0/19)	7.7 (2/26)	3.7 (2/54)

% (n/N)

- : 該当群なし

1) 測定時期は投与 4、8、16、20、24 週時又は中止時。用量は 0～12 週は 5mg に固定、0～24 週は 5 又は 10mg としたこと、12 週までは 5mg 群と本薬併合群、24 週までは本薬併合群として表示した。

2) AMB-222 試験では、最初の 4 週間は本薬 2.5mg を投与し、その後 5mg に増量、投与 24 週以降は投与量を調節することとしたため (2.5、5 及び 10mg のいずれか)、併合データとして表示した。

3) データカットオフ日：20██年██月██日 (投与期間：AMB-320/321-E 試験 平均 38.6 週間、最長 109.0 週間、AMB-220-E 試験 平均 114.7 週間、最長 159.3 週間)。海外長期投与試験では臨床上の必要性から用量調節を可能としていたことから、本表では最大用量別で記載。

以上より、治験薬の投与開始後にプラセボ群に比べて本薬投与群で 2×ULN を超えた被験者の割合が高かった肝機能検査項目は ALP のみであり、肝臓の炎症マーカー (ALT、AST) あるいは肝細胞性黄疸のマーカー (総ビリルビン) に増加傾向が認められないことから、ALP の上昇と肝機能障害の関連は明確ではなく、肝機能障害が本薬の投与によって生じると判断することは困難である。したがって、本薬投与による肝機能障害に関する注意喚起は、添付文書 (案) に記載した内容で十分と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明より、本薬の投与により重度の肝機能障害を発現する可能性は類薬であるボセンタンと比較して低いことが示唆されている。しかし、米国においては、肝機能障害の発現に関して添付文書の警告欄で注意喚起していること、投与開始前及び投与開始後も月に 1 回の血清アミノトランスフェラーゼ測定を義務付けていること、国内の臨床試験は少数例での検討であること等を踏まえ、本邦における注意喚起を米国よりも弱くする理由はないと考える。本剤の肝機能障害に関する注意喚起の内容の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

2) 出血リスクについて

機構は、PAH 患者では抗凝固薬が併用される場合が多いこと、及び国内 AMB107816 試験においては SAE として肺出血、硝子体出血が認められ、本薬の 10mg への増量がなされなかった症例がいたことを踏まえ、本薬による出血リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 AMB107816 試験では SAE として肺出血、硝子体

出血が各 1 例に認められた。肺出血が発現した 1 例では、胸水、肺炎の後に肺出血を発現しており、事象発現時にはワルファリンを投与中であった。これらの事象発現中に投与 12 週時の評価日を迎えたため、治験薬は 10mg に増量されなかったが、その後 10mg に増量された。担当医師は肺出血に関して「当初、肺炎又はワルファリンにより発現したと判断したが、出血に関する有害事象が治験薬概要書に記載されていることから、本薬との因果関係を否定できない。」と判断した。左眼硝子体出血を発現した 1 例は、1 型糖尿病と糖尿病性網膜症を合併しており、左眼硝子体出血発現は本薬との関連性はなしと判断されていた。当該被験者も事象発現中に投与 12 週時の評価日を迎えたため治験薬は 10mg に増量されなかったが、その後 10mg に増量された。さらに、国内 AMB107818 試験に移行後にも右眼硝子体出血が発現したが、左眼硝子体出血と同様に、担当医師により本薬との関連性はなしと判断され、本薬は 5mg に減量されることなく 10mg の投与が継続された。硝子体出血は糖尿病罹病期間が長期にわたっているため糖尿病性網膜症が進展して引き起されたものと考えられた。国内 AMB107816 試験では、出血に関連する有害事象として、上記の他に鼻出血が 3 例に認められた（1 例は硝子体出血と同じ被験者）が、いずれも軽度であり、1～3 日で回復した。鼻出血を起こした 3 例のうち、2 例は PAH-CTD（結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者であった。2 例は酸素吸入を行っており、1 例はステロイドが投与されていたが、ワルファリンを投与されていた被験者はいなかった。

一方、海外 AMB-320/321-C 試験における出血性の有害事象の発現割合は、本薬群で 5.4%、プラセボ群で 6.8% であった。これらの被験者の大部分は抗凝固薬を併用しており、本薬との関連性は否定された。また、出血性の有害事象の分析結果から、本薬と出血性有害事象発現との関連性に明らかな傾向は認められなかった。

以上のことから、本薬による出血リスクについて特別に注意喚起する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。PAH 患者では抗凝固薬が投与されている場合が多く、さらに抗凝固薬との相互作用が懸念される薬剤を併用する場合もあることから、多くの患者で出血リスクが高い背景を有しているものと考えられる。ERA の作用機序（血管収縮及び細胞増殖作用の抑制）に鑑みると、本薬投与により出血リスクを増大させる可能性は低いものの、患者背景や併用薬を考慮した上で、本薬投与の際にも出血に関する注意が必要であると判断するが、本薬の出血リスクに関する注意喚起の必要性については、専門協議を踏まえて、最終的に判断したい。

3) その他の安全性について

上述した肝機能障害、出血リスクに関する事象以外の安全性に関し、申請者は以下のように説明している。

海外 AMB-320/321-C 試験（12 週間投与）における本薬併合群で 5% 以上に発現した有害事象の発現割合は、末梢性浮腫 17.2%（45/261 例）、頭痛 14.6%（38/261 例）、浮動性めまい 6.9%（18/261 例）、鼻閉 5.7%（15/261 例）、咳嗽 5.4%（14/261 例）、呼吸困難増悪、上気道感染各 5.0%（各 13/261 例）であった。また、国内 AMB107816 試験（24 週間投与）における本薬と関連のある主な有害事象の発現割合は、頭痛 36%（9/25 例）、鼻閉 20%（5/25 例）、ほてり 16%（4/25 例）、潮紅 12%（3/25 例）、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性

めまい、鼻出血、貧血各 8%（各 2/25 例）であった。本薬投与例で発現した有害事象の種類は国内外で同様であったが、国内 AMB107816 試験では頭痛の発現頻度が高かった。ただし、発現した頭痛は軽度又は中等度であり、対症療法により管理可能と考えられた。また、国内 AMB107818 試験の中間集計の結果、国内 AMB107816 試験で発現せず国内 AMB107818 試験で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は、喀血のみであった。なお、喀血は PAH でみられる症状の一つであり、本薬の海外臨床試験でも認められている。

機構は、以下のように判断する。本薬投与により発現した末梢性浮腫、頭痛、浮動性めまい、鼻閉、潮紅等は他の ERA 投与でも発現することが報告されている既知の事象であり、ERA の有する血管拡張作用に起因すると考えられる。これらのリスクについては、添付文書において、低血圧を有する患者、及び本薬の血管拡張作用により病態が増悪する可能性のある特定の基礎疾患（体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経障害等）を有する患者では慎重に投与する旨注意喚起することで管理可能であると考えられる。したがって、本薬の忍容性は臨床的に許容できるものと考えられるが、この判断の妥当性及びこれらに事象に関連する注意喚起等の妥当性については専門協議を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

(5) 効能・効果

1) 基礎疾患

機構は、本薬の申請効能・効果の特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH 等の基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とした根拠及び妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 AMB107816 試験の有効性評価項目とされた 6MWD 及び心肺血行動態（右心カテーテル検査）の結果について、PAH の基礎疾患に基づき部分集団解析した結果をそれぞれ表 18 及び 19 に示す。

表 18：主要評価項目 PAH 基礎疾患別 AMB107816（LOCF、population：FAS）（提出資料一部改変）

	本薬投与 (N=25)		
	IPAH ¹⁾ (n=10)	PAH-CTD (n=7)	その他の疾患 (n=8)
6MWD (m)			
ベースライン、 平均値±標準偏差	409.20±80.570	319.33±121.692	328.89±98.184
投与 12 週時の ベースラインからの 変化量	平均値±標準偏差	46.10±43.611	24.63±16.071
	95%信頼区間	14.903~77.297	7.767~41.499
投与 24 週/中止時の ベースラインからの 変化量	平均値±標準偏差	68.20±51.012	17.07±36.423
	95%信頼区間	31.709~104.691	-21.157~55.291
			42.41±58.307
			-6.333~91.158

1) FPAH も含む

表 19：心肺血行動態（右心カテーテル検査）のベースラインからの変化量 PAH 基礎疾患別 AMB107816
 (population : FAS) (提出資料一部改変)

	本薬投与 (N=25)		
	IPAH ¹⁾ (n=10)	PAH-CTD (n=7)	その他の疾患 (n=8)
mPAP (mmHg)			
ベースライン、平均値±標準偏差	51.70±15.085	43.43±9.710	57.25±21.539
投与 12 週時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=9 -10.89±12.604	n=5 -3.36±13.090	n=7 -2.47±6.024
投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=8 -13.88±14.788	n=3 -10.33±15.044	n=5 0.60±8.081
mRAP (mmHg)			
ベースライン、平均値±標準偏差	5.60±3.307	8.86±4.259	8.13±4.941
投与 12 週時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=9 0.11±3.983	n=5 -4.10±4.068	n=7 -0.57±2.225
投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=8 -1.75±4.432	n=3 -0.67±3.215	n=5 1.00±2.345
心係数 (L/min/m²)			
ベースライン、平均値±標準偏差	1.984±0.4253 ²⁾	2.580±0.6721	2.306±0.9996
投与 12 週時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=8 0.755±0.6229	n=5 0.308±0.2719	n=7 0.823±0.6384
投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=7 0.526±0.4421	n=3 0.517±0.8718	n=5 0.854±0.7505
心拍出量 (L/min)			
ベースライン、平均値±標準偏差	3.179±0.9672 ²⁾	3.677±0.9403	3.470±1.6466
投与 12 週時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=8 1.135±0.8419	n=5 0.428±0.4399	n=7 1.147±0.9754
投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=7 0.784±0.6364	n=3 0.743±1.3107	n=5 1.180±1.0735
PVR (mmHg/L/min)			
ベースライン、平均値±標準偏差	16.574±11.9655	10.720±5.5645	23.493±18.8727 ²⁾
投与 12 週時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=9 -9.050±8.2590	n=5 -1.922±2.1720	n=7 -8.763±7.6782
投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=8 -9.520±9.7029	n=3 -5.203±5.1236	n=5 -8.362±5.5486
PVRI (mmHg/L/min²)			
ベースライン、平均値±標準偏差	10.980±8.6182	7.734±4.4129	15.919±12.3205 ²⁾
投与 12 週時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=9 -6.182±6.0203	n=5 -1.393±1.6380	n=7 -5.974±4.9633
投与 24 週/中止時のベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	n=8 -6.478±7.0897	n=3 -3.696±3.5010	n=5 -5.731±3.5272

- 1) FPAH も含む
- 2) n=9
- 3) n=7

6MWD については、いずれの基礎疾患でも、投与 12 週時にベースラインからの増加が認められた。また、「IPAH 患者」及び「その他の疾患に伴う PAH 患者」では、投与 24 週/中止時の 6MWD が投与 12 週時よりもさらに増加していた。心肺血行動態については、いずれの基礎疾患でも、PVR 及び PVRI は低下し、心係数と心拍出量は増加した。「IPAH 患者」及び「PAH-CTD 患者」では mPAP は低下したが、「その他の疾患に伴う PAH 患者」では mPAP は変動しなかった。以上より、有効性の各評価項目は、IPAH 患者、PAH-CTD 患者、その他の疾患に伴う PAH 患者のいずれにおいても、本薬を投与することにより全般的に改善する傾

向を示したことから、本薬の有効性がそれぞれの基礎疾患により異なることはないと考えられる。

さらに、安全性について、国内 AMB107816 試験における有害事象の発現状況を基礎疾患に基づき部分集団解析した結果、他の基礎疾患と比べて、「その他の疾患に伴う PAH 患者」で発現症例数が 2 例以上多かった有害事象は、鼻咽頭炎、鼻閉、潮紅、疲労であったが、これらの事象はいずれも軽度であった。また、「IPAH 患者」と比べて「PAH-CTD 患者」で 2 例以上多く発現した事象（鼻出血、右室不全、便秘等）も認められたが、死亡した 2 例に発現した右室不全以外は、いずれの事象も軽度又は中等度であった。これらの事象は未治療又は対症療法で回復し、1 例に発現した軽度の発疹を除き本薬の投与を中止するほどの事象ではなかったことから、管理可能な事象であると考えられる。また、これらの事象は本薬を含む ERA の投与で発現することが知られている事象であり、予測可能であると考えられる。死亡は「PAH-CTD 患者」でのみ 2 例に認められ、いずれも右室不全による死亡であった（治験薬との関連なし）。死亡以外の SAE は、「IPAH 患者」1 例（1 件）、「PAH-CTD 患者」3 例（7 件）に発現した。このうち、治験薬との関連ありと判定された事象は、「IPAH 患者」1 例に発現した発疹 1 件、「PAH-CTD 患者」1 例に発現した肺出血 1 件であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、「IPAH 患者」の発疹 1 例、「PAH-CTD 患者」の右室不全 1 例であった。一方、「その他の疾患に伴う PAH 患者」では、死亡を含む SAE や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬の安全性は PAH の基礎疾患に影響されないと考える。なお、PAH は希少疾病であり、国内臨床試験では組み入れがなかった他の基礎疾患に対する本薬の治療効果は確認できていない。しかしながら、WHO の肺高血圧の臨床分類（ヴェニス分類）では、PAH は病理組織学的特徴及び病態生理学的特徴、PAH 治療薬に対する反応等の共通性により 1 つのグループとされていることを踏まえると、国内臨床試験に組み入れられた PAH（IPAH、PAH-CTD、先天性短絡性疾患又は門脈高血圧症に伴う PAH）で確認された本薬の有効性及び安全性は、他の基礎疾患に伴う PAH でも同様であると考えられる。したがって、本剤の適応を PAH の基礎疾患で制限する必要はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。国内 AMB107816 試験で得られた成績の範囲内では、PAH の基礎疾患別（特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH）の部分集団解析の結果、本薬の有効性及び安全性はこれらの PAH の基礎疾患によらず同様であることが示唆されているものの、ヴェニス分類をさらに改訂した 2008 年のダナ・ポイント分類（Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S43-54, 2009）に示されているように、PAH の病因は、国内 AMB107816 試験で選択基準とされた PAH（特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、先天性短絡性疾患又は門脈高血圧症に伴う PAH）の分類より多岐にわたっており、全ての病因による PAH に対する本薬の有効性及び安全性が検討されたとは言いがたい。しかしながら、PAH が希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外を原因とする PAH 患者の数はさらに少ないため、これらの患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解でき、2009 年版の最新の ACC ガイドライン（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-84, 2009）をはじめとする国内外のガイドラインにおいても、PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず同様の治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。以上より、臨床試験への組み入れが極めて困難な疾患による PAH も本薬の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能である。

ると判断する。

2) WHO 機能分類

機構は、本邦における本剤の適応を、申請効能・効果のように WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の PAH 患者において本薬の薬物動態に顕著な違いはみられず、国内外の臨床試験でみられた本薬の有効性は同程度であったと考えており、海外試験成績を利用することで、国内の AMB107816 試験で組み入れることのできなかつた WHO 機能分類クラス I 及び組入れが少なかつたクラス IV の日本人 PAH 患者における有効性及び安全性を説明することが可能と考える。

有効性について、海外 AMB-320/321-C 試験におけるプラセボ群及び本薬併合群の主な有効性の成績について、WHO 機能分類の各クラスで層別した結果を表 20 に示す。本薬併合群のクラス II 及び III では、プラセボ群に比べていずれの評価項目でも改善効果が認められた。一方、本薬併合群のクラス I ではプラセボ群に比べて 6MWD の大きな改善が認められたが、WHO 機能分類の変化ではプラセボ群に比べて改善が認められなかつた。また、クラス IV では本薬併合群、プラセボ群ともに 6MWD の改善が認められたが、プラセボ群の方が大きく改善していた。クラス IV の患者の WHO 機能分類の変化はプラセボ群に比べて本薬併合群で大きな改善が認められた。

表 20：主な有効性の結果 WHO 機能分類別 AMB-320/321-C (提出資料一部改変)

WHO 機能分類	クラス I		クラス II		クラス III		クラス IV		
	プラセボ (N=4)	本薬併合 (N=4)	プラセボ (N=47)	本薬併合 (N=104)	プラセボ (N=78)	本薬併合 (N=138)	プラセボ (N=3)	本薬併合 (N=15)	
6MWD (m)									
ベースライン 平均値 (標準偏差)	378.10 (69.616)	388.09 (34.561)	373.67 (60.277)	375.71 (65.612)	325.88 (82.771)	332.98 (80.757)	228.50 (64.954)	244.47 (70.431)	
投与 12 週時の 変化量	平均値 (標準偏差)	3.90 (19.530)	33.16 (18.480)	-3.86 (71.639)	42.92 (71.520)	-15.23 (95.992)	26.90 (75.388)	57.50 (66.551)	44.53 (130.592)
	95% 信頼区間	-27.18 ~34.98	3.76 ~62.57	-24.89 ~17.17	29.01 ~56.83	-36.87 ~6.41	14.21 ~39.59	-107.82 ~222.82	-27.79 ~116.85
WHO 機能分類の変化									
投与 12 週時の 変化 症例数 (%)	改善	0	0	4 (8.5)	11 (10.6)	22 (28.2)	37 (26.8)	1 (33.3)	10 (66.7)
	変化なし	3 (75.0)	2 (50.0)	38 (80.9)	91 (87.5)	39 (50.0)	96 (69.6)	2 (66.7)	5 (33.3)
	悪化	1 (25.0)	2 (50.0)	5 (10.6)	2 (1.9)	17 (21.8)	5 (3.6)	0	0

安全性について、海外 AMB-320/321-C 試験にて WHO 機能分類のいずれかのクラスの本薬併合群で 10%以上に発現した有害事象を表 21 に示す。当該試験に組み入れられたクラス I 及び IV の患者数が少ないため、発現頻度の差異についての解釈は困難であるが、クラス I 及び IV の本薬併合群で 10%以上に発現した有害事象の種類は、ERA で共通に発現すると考えられるもの、又は原疾患 (PAH、膠原病等) の悪化に伴うものがほとんどであり、WHO 機能分類のクラスの違いによる差異はないと考えられた。

表 21 : WHO 機能分類のいずれかのクラスの本薬併合群で 10%以上に発現した有害事象

AMB-320/321-C (提出資料一部改変)

WHO 機能分類	クラス I		クラス II		クラス III		クラス IV	
	プラセボ	本薬併合	プラセボ	本薬併合	プラセボ	本薬併合	プラセボ	本薬併合
症例数	4	4	47	104	78	138	3	15
頭痛	0	2 (50.0)	5 (10.6)	13 (12.5)	12 (15.4)	20 (14.5)	1 (33.3)	3 (20.0)
末梢性浮腫	0	2 (50.0)	3 (6.4)	11 (10.6)	10 (12.8)	30 (21.7)	1 (33.3)	2 (13.3)
便秘	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)	4 (2.9)	1 (33.3)	4 (26.7)
気道感染	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	1 (25.0)	2 (4.3)	2 (1.9)	3 (3.8)	1 (0.7)	0	0
喘鳴	0	1 (25.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0
鼻閉	0	1 (25.0)	0	5 (4.8)	2 (2.6)	8 (5.8)	0	1 (6.7)
発熱	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.3)	3 (2.2)	0	3 (20.0)
肺炎	0	0	0	0	2 (2.6)	4 (2.9)	0	2 (13.3)
咯血	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)

n (%)

以上より、海外 AMB-320/321-C 試験の成績から WHO 機能分類の各クラスの有効性及び安全性を検討した結果、本薬はクラス I 及び IV の PAH 患者に対しても有益であると考えられ、WHO 機能分類の各クラスで大きな差異はなく、リスク・ベネフィットのプロファイルは良好であると考えられた。クラス IV の患者ではメカニズムの異なる PAH 治療薬による併用療法が行われており、本薬も併用療法の治療薬の一つとして使用されることが想定される。臨床試験では少数例での検討に留まるが、本薬とエポプロステノールを含むプロスタノイド、シルデナフィル又はその両方を併用した被験者において、予測できない新たな有害事象の発現は認められていない。

これらのことから、本薬の効能・効果を WHO 機能分類によって制限する必要はなく、いずれの WHO 機能分類の PAH 患者においても PAH 治療の単独療法又は併用療法の重要な選択肢になり得ると考えられる。

機構は、クラス I の患者については、自覚症状がなく受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいこと、また、クラス IV の患者については既に治療が開始されており、他の PAH 治療薬の併用が制限される臨床試験の選択基準に適合する症例に限られること等を考慮すると、試験に組み入れられたクラス I 及び IV の PAH 患者が少数例であったことは理解できる。少数例からなる部分集団の結果ではあるが、海外 AMB-320/321-C 試験の成績においては、クラス I の本薬併合群ではプラセボ群に比べて 6MWD の改善が認められたことから、クラス I の患者に対する有効性が示唆されていると考える。一方、クラス IV では 6MWD の改善がプラセボ群に比べて本薬併合群で小さかったものの、第 4 回肺高血圧症国際シンポジウムでは、重症例に対しては、PGI₂ 製剤、ERA 及び PDE5 阻害薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されていることも踏まえると、重症であるクラス IV の患者に対する治療薬の一つとして、少なくともクラス I ~ III で有効性が示されている本薬が選択できる可能性を残す意義はあるものと考えられる。

以上より、本薬の適応を WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることは可能であると判断する。本薬の効能・効果、及びクラス IV の患者に対する有効性に関する添付文書上の

記載の要否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量

機構は、日本人 PAH 患者に対する本薬の用法・用量を外国人 PAH 患者と同様とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 AMB107816 試験では、主要評価期間（前半の 12 週間）に本薬 5mg を投与した後、用量調節期間（後半の 12 週間）に本薬 5 又は 10mg を 1 日 1 回投与するデザインとした。このため、国内 AMB107816 試験で認められた本薬の有効性が用量依存的であったかどうかを判断することは困難であるが、表 22 に示したとおり、投与 12 週時（全例が本薬 5mg を投与）で認められた 6MWD のベースラインからの改善は、投与 24 週時（大部分が本薬 10mg を投与）でさらに改善し、本薬の増量効果が認められている。また、海外 AMB-320/321-C 試験の投与 12 週時における 6MWD のベースラインからの変化量は、本薬の全ての投与群（2.5、5 及び 10mg 群）において、プラセボ群に比べ統計的に有意に大きかった。6MWD に対する本薬の増量効果を線形回帰分析により検討した結果、傾きは正（6.5m/mg、 $p<0.001$ ）であったことから、6MWD は本薬の投与量とともに増加することが示されている。

表 22：6MWD のベースラインからの変化量（LOCF）AMB107816 試験及び AMB-320/321-C（提出資料一部改変）

試験	国内 AMB-107816		海外 AMB-320-321-C 試験			
	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週			
投与量	5mg	主に 10mg	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg
症例数	N=25	N=25	N=132	N=64	N=130	N=67
6MWD の変化量 (m) 平均値±標準偏差	33.49±43.236	46.82±52.705	-9.0±86.22	22.2±82.67	35.7±80.18	43.6±65.91
p 値	-	-	-	0.022	<0.001	<0.001

さらに、国内 AMB107816 試験及び海外 AMB-220 試験で評価した心肺血行動態パラメータのベースラインからの変化を表 23 に示す。AMB107816 試験では投与 12 週時に認められた mPAP、PVR 及び PVRI の改善は投与 24 週時でさらに改善しており、本薬 10mg までの増量を可とした用量調節によって、増量効果が認められたと考える。また、一部の被験者で心肺血行動態の評価を行った海外 AMB-220 試験でも、mPAP、PVR 及び PVRI は本薬 5mg 群に比べ 10mg 群の方がより改善する傾向が認められている。心肺血行動態パラメータのうち、mPAP、PVR 及び PVRI は PAH の病態を反映した重要なパラメータであり、国内外の臨床試験成績において、これらのパラメータに対する本薬の改善効果が示されたことは、本薬の有効性を支持するものとする。

表 23：心肺血行動態のベースラインからの変化量 AMB107816 試験及び AMB-220（提出資料一部改変）

試験 時期	国内 AMB-107816		海外 AMB-220 試験			
	投与 12 週	投与 24 週	投与 12 週			
投与量	5mg	主に 10mg	1mg	2.5mg	5mg	10mg
症例数	n=21	n=16	n=9	n=8	n=9	n=3
心肺血行動態の変化量、平均値±標準偏差						
mPAP (mmHg)	-6.3±11.20	-8.7±13.90	-4.3±4.00	-4.3±8.36	-4.3±4.82	-13.3±5.13
mRAP (mmHg)	-1.1±3.76	-0.7±3.68	0.9±3.44	-1.1±6.08	-0.4±4.77	-2.7±5.51
心係数 ¹⁾ (L/min/m ²)	0.7±0.58	0.6±0.62	0.1±0.31	0.4±0.48	0.5±0.62	0.4±0.16
PVR ²⁾ (mmHg/L/min)	-7.3±7.43	-8.4±7.64	-2.2±1.22	-2.2±2.49	-3.5±3.27	-4.3±2.82
PVRI ²⁾ (mmHg/L/min/m ²)	-5.0±5.16	-5.7±5.43	-1.3±0.76	-1.2±1.31	-2.0±1.97	-2.5±1.68

1) 投与 12 週：n=20、投与 24 週：n=15

2) 本薬 1mg 群は n=8

安全性について、国内 AMB107816 試験では、本薬の忍容性に懸念が生じた場合に、本薬を減量できる試験デザインとしたが、主要評価期間に本薬 5mg から 2.5mg に減量した被験者はいなかった。また、試験を完了した 21 例のうち、用量調節期間に本薬 5mg のまま 10mg に増量しなかった被験者は 3 例（うち 2 例が有害事象のため増量せず）、本薬 10mg から 5mg に減量した被験者は 1 例のみ（血圧低下及び疲労発現のため減量）であったことから、本薬 10mg の忍容性は概ね良好であると考えられる。さらに、国内 AMB107816 試験の主要評価期間で高頻度（10%超）に発現した有害事象は、頭痛、鼻閉、末梢性浮腫等、多くは ERA で発現することが知られている有害事象であった。また、発現した有害事象の種類は、海外 AMB-320/321-C 試験（投与期間：12 週間）で高頻度（3%超）に発現した有害事象と類似していた。

有害事象の発現頻度は国内 AMB107816 試験で高いものの、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、未治療又は対症療法で回復し、管理可能な事象であると考えられる。これらのことから、有害事象の発現頻度の違いは試験デザインの違いによるものであり、日本人 PAH 患者で有害事象の発現リスク（発現頻度及び重症度）が増大するとは考え難く、日本人と外国人の PAH 患者で安全性プロファイルは大きく異なるものではないと考える。なお、日本人及び外国人の PAH 患者における薬物動態（C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）の類似性を検討した結果、日本人及び外国人の PAH 患者における薬物動態に顕著な差は認められなかった。

PAH は患者の忍容性、安全性及び臨床症状等を考慮し、最大効果の得られる投与量で治療が行われることが一般的であることから、日本人 PAH 患者においても、外国人 PAH 患者に対する本薬の用法・用量と同様とし、「通常、成人にはアンブリセンタンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。」とすることは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。日本人 PAH 患者の中には血中濃度の顕著な増加が認められる場合がある点に留意する必要があるものの（「4. (ii) <審査の概要>」参照）、これまで実施した国内外の臨床試験で、日本人及び外国人の PAH 患者において、臨床的に許容されると考えられる類似した安全性プロファイルが示されていること、国内 AMB107816 試験では、本薬 5mg 投与において日本人 PAH 患者に対する有効性が認められていること、及び試験を完了した 21 例のうち、用量調節期間に本薬 5mg から 2.5mg に減量した被験者はいなかったことに加えて、本薬 5mg のまま 10mg に増量しなかった被験者、及び本薬 10mg から 5mg に減量した被験者が

存在したことも踏まえ、日本人 PAH 患者に対しても、投与開始時には本薬 5mg を 1 日 1 回投与することとし、忍容性に問題がない場合に、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量することは妥当と判断する。なお、本薬の申請製剤が 2.5mg 錠であることを考慮すると、臨床現場においては、増量過程において 7.5mg を投与される患者が想定されることも踏まえ、製造販売後の使用実態下での用量における有効性及び安全性についても、本薬が投与される全例を対象とした調査（全例調査）を実施することにより積極的に情報収集することが必要と考える。

(7) 小児への投与

機構は、小児 PAH 患者に対する本薬の開発予定について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。欧州規制当局から、本薬の小児 PAH に対する開発が義務付けられており、英国 GlaxoSmithKline 社は Paediatric Investigation Plan を欧州規制当局に提出し、現在小児 PAH に対する開発計画について議論されているところである。この開発計画では、幼若動物に対して忍容性及び毒性を検討する非臨床試験（2 試験）、新たに開発予定である ■■■■■ 製剤の BE 試験、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象とした臨床試験、1 歳から 8 歳までの PAH 患者を対象とした臨床試験を実施する予定である。いずれの試験も計画中であるが、8 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象とした臨床試験は 20■■■ 年に開始する予定である。また、本薬の非臨床試験で既に精巣及び鼻腔に対する影響が認められていることから、幼若動物に対してこれらの影響を確認し、得られた所見が許容範囲であり、適切な製剤が開発された後に、1 歳から 8 歳までの PAH 患者を対象とした臨床試験を開始する予定である。

機構は、以下のように考える。特発性 PAH や先天性心疾患に伴う PAH、Fontan 手術を含めた開心術後の PAH 等、小児 PAH 患者は存在し、本薬の医療上の必要性は高い。また、治療を行わない場合の小児特発性 PAH の予後は成人よりも悪いものの、治療を行った場合には成人よりも治療効果が高いとされている（McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009、McLaughlin VV et al. *Circulation* 119: 2250-2294, 2009）。さらに、新生児、及び乳幼児の患者も存在し、PAH 治療はほぼ永続的であることから、成人に比してさらに長期間の投与が必要となることも踏まえ、小児を対象とした臨床試験成績を速やかに立案・実施し、小児の用法・用量について検討することが適当であると考ええる。

(8) 製造販売後調査等

申請者は、製造販売後調査として、症例登録期間中に PAH に対して初めて本剤が投与された患者のうち、調査協力の得られた全症例を対象に、本薬の長期（投与開始から 1 年間、最長 5 年間）使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施することを計画している。当該調査では、本薬の長期投与時における有害事象並びに貧血、体液貯留、心不全及び肝機能障害の発現状況が重点調査項目とされており、6 分間歩行試験、心エコーもしくは心臓カテーテル検査、心電図及び血圧等の検査結果をもれなく収集できるよう調査票を工夫する。

機構は、申請者が提示した調査項目は概ね妥当であると考えるが、使用実態下での本薬の用量毎の安全性及び有効性、他の PAH 治療薬併用時の安全性及び有効性、肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性も検討できるような情報を収集できる計画とする必要があり、本薬が投与された PAH 患者全症例を対象とした調査（全例調査）を実施することが必要と考える。全例調査の実施及びその計画の妥当性については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.3.2.1 及び 5.3.5.2.5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された治験薬概要書の改訂に係る治験継続の可否を治験審査委員会に聴いていない事例、治験施設支援機関（SMO）との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の不備等が認められた。治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等についての情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長へと直ちに通知されていない事例、上記の治験薬概要書の改訂に係る治験継続の可否について治験審査委員会の意見を聞いていなかったことに関し、適切なモニタリングが実施されていたとは言い難いことが認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は ET_A 受容体を選択的に阻害する ERA であり、肺動脈性肺高血圧症の治療の選択肢を増やす臨床的意義があると考え。本剤の対象患者、本剤を臨床現場に提供するにあつての必要な注意喚起については、さらに検討が必要である。また、製造販売後調査は全例を対象に実施することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名] ヴォリブリス錠 2.5mg
[一 般 名] アンブリセントアン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 本薬の臨床的位置付けについて

本邦での PAH 治療における本薬の臨床的位置付けは、類薬のボセンタンと同様、PAH 治療の第一選択薬又は併用療法で用いる治療薬とすることが可能な薬剤であり、新たな PAH 治療の選択肢となるという機構の判断、並びに本薬とボセンタンの有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は存在しないものの、提出された本薬の臨床試験成績よりボセンタンで大きな問題となっている肝臓に対する悪影響が本薬では少ない可能性が示唆されたこと及び投与回数が 1 日 1 回とボセンタンより少ないことは、ボセンタンと比較した本薬のメリットとなり得るとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、他剤との併用において相互作用が少ないこともボセンタンに比べ有用であるとの意見が出された。

2. 有効性について

国内 AMB107816 試験において、投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目としたことを妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

国内 AMB107816 試験は非盲検非対照試験であったものの、当該試験において、本薬投与 12 及び 24 週時における 6MWD はベースラインより増加していたこと、国内 AMB107818 試験に移行した後も長期にわたって本薬による 6MWD の改善が維持されていたこと、副次評価項目のうち、重要な評価項目と位置付けられる右心カテーテル検査による血行動態パラメータも、本薬投与 12 及び 24 週時にベースラインと比較して改善していたことから、本薬の有効性は示されているとした機構の判断は、専門委員に支持された。

3. 安全性について

(1) 肝機能障害患者に対する本薬投与の可否及び肝機能障害の発現に対する注意喚起について

国内外の臨床試験において、軽度の肝機能障害患者で本薬の血漿中濃度に特段の上昇は認められていないことから、軽度の肝機能障害患者に対しては、特別な用量調節を行わず本薬を投与するこ

とは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、中等度の肝機能障害患者に対する本薬投与の可否について、以下のように説明した。米国では、類薬のボセンタンの規定を基に「中等度～重度の肝機能障害を有する患者への投与は望ましくない」とされている。一方、欧州では、重度の肝機能障害患者及び AST、ALT の投与前値が ULN の 3 倍を超える患者への投与は禁忌であり、本薬の長期継続投与試験での肝機能検査値異常の発現頻度を踏まえ、中等度の肝機能障害患者では投与可能である。以上の海外の状況及び PAH が重篤な疾患であり、患者背景として中等度の肝機能障害を有する患者も少なからず存在することを考慮すると、適切な注意喚起を規定すれば、本薬を中等度の肝機能障害患者における選択肢として残すことは可能と考える。これに対し、専門委員より、中等度から重度の肝機能障害患者に対する投与の可否について判断できるだけの臨床試験成績は存在しないが、必ずしも米国のようにボセンタンの規定に合わせる必要はなく、中等度の肝機能障害患者は「慎重投与」とした方がよいとの意見、本薬の薬物動態学的特徴から判断して、肝機能障害患者に対する投与は慎重に行う必要があるが、中等度の肝機能障害患者に対しては「禁忌」にするのではなく、肝機能を注意深くモニターしながら投与できる手段を残すべきとの意見等が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、重度の肝機能障害患者については、本薬の投与経験がないこと、米国で「重度の肝機能障害を有する患者への投与は望ましくない」とされていること、欧州で「禁忌」とされていること等を踏まえると、申請者が提示している「慎重投与」ではなく「禁忌」にすることが適当であると考えると説明した。専門委員より、重度の肝機能障害患者を「禁忌」とした場合、当該患者での治療薬の選択肢が狭められてしまうとの意見、重度の肝機能障害患者を「禁忌」とする方針でよいが、肝機能障害の重症度の評価方法を規定する必要があるとの意見等が出された。

機構は、重度の肝機能障害患者については、米国、欧州ともに投与しないことと規定されており、本邦でも「慎重投与」ではなく、「禁忌」とすることが適切であり、また、肝機能障害の重症度評価方法については、臨床検査値等の数値で規定することは困難であり、臨床検査値と症状を合わせて医師が判断することが適切と考えると説明し、専門委員に支持された。さらに、AST、ALT の投与前値が ULN の 3 倍を超える患者については、米国及び欧州では本薬の投与を開始しない旨、それぞれ「警告」及び「禁忌」の項に記載されているが、本邦では、本薬より肝障害に関するリスクが高いと想定されるボセンタンでは「慎重投与」とされていること、本薬の臨床試験に AST、ALT の投与前値が ULN の 3 倍を超える患者は組み入れられておらず、当該患者に対するリスク・ベネフィットは明らかになっていないこと、本薬の薬物動態学的特徴を考慮すると肝機能障害患者では本薬の血中濃度の上昇が考えられること、当該患者では肝障害の評価が困難となる場合があること、ボセンタンでは肝機能障害発現のリスクがあり、本薬でも当該リスクが否定できないこと等を踏まえると、当該患者は「慎重投与」にすべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、本薬の投与開始後は、肝機能検査を月 1 回以上実施し、臨床的に顕著な AST 及び ALT の上昇、肝障害の徴候を伴う AST 及び ALT の上昇、又は黄疸が発現した場合には本薬を中止する旨注意喚起する必要があるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、重度の肝機能障害患者を「禁忌」とし、中等度の肝機能障害患者及び AST、ALT の投与前値が ULN の 3 倍を超える患者は「慎重投与」とするよう申請者に求めたところ、適切な回答が得られ、機構は申請者の回答を了承した。

(2) 出血リスクについて

ERA の作用機序（血管収縮及び細胞増殖作用の抑制）からは、本薬が出血リスクを増大させる可能性は低いと考えられるものの、PAH 患者の患者背景や併用薬を考慮すると、本薬投与の際には出血に関する注意が必要であるとした機構の判断について、専門委員より、一般的に PAH 患者では抗凝固薬が投与されているが、出血傾向に対する本薬との相互作用等は不明であり、かつ、臨床試験時の副作用としての出血例において明らかな本薬との関連性が証明されている症例がないことから、出血傾向を助長するとの注意喚起は不要であるとの意見が出された。一方、PAH 患者では、血栓予防の目的で抗凝固薬や抗血小板薬を併用することは考えられるため、出血リスクに対する注意喚起は必要であるとの意見、本薬自体の作用として出血を取り上げる根拠は乏しいが、本薬の投与を受ける患者背景として、出血リスクの注意喚起を行うことは望ましいとの意見も出され、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、出血の危険因子を有する患者に本薬を投与する際の出血リスクについて検討するよう求めたところ、申請者は、本薬の投与により抗凝固薬の血中濃度が変動して出血リスクが高まる危険性は少ないと考えられ、また、本薬と出血のイベントに関連性もないと考えられたものの、本薬の投与を受ける患者背景として出血リスクが考えられること、及び国内臨床試験において鼻出血等出血の副作用が認められたことから、添付文書（案）において出血の危険因子を有する患者に対する注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において出血の発現状況を重点調査項目に設定し、情報収集する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

4. 効能・効果について

(1) 基礎疾患について

ダナ・ポイント分類（Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S43-54, 2009）では、国内臨床試験で組み入れられた PAH（特発性 PAH、家族性 PAH、膠原病に伴う PAH、先天性短絡性疾患又は門脈高血圧症に伴う PAH）の分類より多岐にわたる病因による PAH の分類がなされており、全ての病因による PAH に対する本薬の有効性及び安全性が検討されたとは言い難いが、PAH は希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外を原因とする PAH 患者の数はさらに少ないため、これらの患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解でき、原疾患によらず本薬が有効であると考えられる PAH の病態は共通していると考えられることから、臨床試験への組入れが極めて困難な疾患に伴う PAH も本薬の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることで差し支えないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) WHO 機能分類について

専門委員より、WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢについては、国内外の臨床試験で本薬の有効性が示されたと判断でき、クラスⅠについては、海外 AMB-320/321-C 試験における少数例での検討結果ではあるが、プラセボ群に比し本薬群で 6MWD の改善が認められていること、PAH は予後不良であり、早期に治療を開始することが望ましいとされていることから、クラスⅠ～Ⅲの患者を本薬の適応とすることは適当であるとの意見、クラスⅣについては、海外 AMB-320/321 試験でのプラセボ群の症例数が少なく、効果の判定が難しいが、本薬投与群でベースラインからの機能分類の改善がみられているので、少なくとも、クラスⅣについてはクラスⅠ～Ⅲで本薬が有効であった症例に引き続き使用できる可能性を残しても良いとの意見も出され、本薬の適応を WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすることは可能であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、

専門委員より、クラスⅣの患者に対する本薬の有効性については明らかでない旨、添付文書（案）に記載すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書（案）に「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を新たに設け、WHO 機能分類クラスⅣの患者における有効性及び安全性は確立していない旨注意喚起するよう求めたところ、申請者は同意する旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

5. 用法・用量について

国内外の臨床試験で、日本人及び外国人の PAH 患者において同様の安全性プロファイルが示されていること、国内 AMB107816 試験では、本薬 5mg 群において日本人 PAH 患者に対する有効性が認められていること、国内 AMB107816 試験を完了した 21 例のうち、用量調節期間に本薬 5mg から 2.5mg に減量した被験者はいなかったことに加えて、本薬 5mg のまま 10mg に増量しなかった被験者は 3 例（うち 2 例が有害事象のため増量せず）、本薬 10mg から 5mg に減量した被験者は 1 例のみ（血圧低下及び疲労発現のため減量）であり、10mg の忍容性は概ね良好であると考えられたことから、日本人 PAH 患者に対しても、海外と同様に投与開始時には本薬 5mg を 1 日 1 回投与することとし、忍容性に問題がない場合に、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量することは妥当とした機構の判断について議論された。

専門委員より、本来であれば臨床試験を重ね推奨用量を設定すべきであり、海外での承認用量を日本にそのまま適用することに危惧はあるものの、現時点では特に問題となる事象は観測されていないことから、申請用法・用量を妥当と判断することで差し支えないとの意見、日本人と外国人における薬物動態が異なるとの知見は示されておらず、機構の判断を支持するとの意見、国内外の臨床試験成績から、5mg から投与を開始し、10mg まで症状に応じて増量可とすることで差し支えないが、海外 AMB-321 試験では 2.5mg の有効性も示唆されていることを踏まえ、本邦では用量調節時に 2.5mg の選択肢を含めることを可能とするような用法・用量にできないかとの意見、肝機能障害のある患者では 2.5mg 1 日 1 回から開始する必要性も考慮すべきではないかとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を最終的に判断するにあたり、投与開始後の用量調節に 2.5mg の選択肢を含めた場合の有効性を担保できる成績の有無について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 AMB-321 試験において、投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量については、プラセボ群に比べ 2.5mg 群で有意な改善が認められたものの、海外 AMB-320/321-C 試験において、WHO 機能分類クラスⅢの被験者では 2.5mg 群における 6MWD の改善効果は弱く、non-IPAH 患者（特に PAH-CTD 患者）では 6MWD の改善が認められていない。また、他の有効性の評価項目においても、2.5mg 群では、5 及び 10mg 群に比べて必ずしも十分な改善効果が認められていない。本薬は 2.5mg 錠を市販することから、医師の判断で 2.5mg が投与されることも想定されるが、PAH は進行性の重篤な疾患であり、十分な効果を有する用量で治療することが重要であることから、臨床試験の結果を踏まえると、2.5mg を投与開始後の用量調節の選択肢として含めることは合理的ではないと考える。

機構は、以下のように考える。海外 AMB-321 試験では 6MWD の変化量において 2.5mg の有効性が示唆されたものの、申請者も説明する通り、他の臨床試験成績からは 6MWD 及び他の有効性評価項目においても 2.5mg の有効性は示されているとは言い難いこと、PAH という重篤な疾患に対しては十分な効果の得られる用量を投与すべきと考えられることから、通常、成人には 5mg から投与を開始し、10mg を超えない範囲で増量可とすることが適切であるとした当初の方針を変更するほどの

根拠はないと判断した。

本剤は 2.5mg 錠であることから、臨床試験では検討されていない 7.5mg 1 日 1 回投与が使用可能であるが、このときの有効性及び安全性は製造販売後に積極的に情報収集すべきとした機構の判断について議論された。専門委員より、増量過程で 7.5mg を使用するか否かは医師の裁量にまかせ、製造販売後に情報収集することが適当であるとの意見、効果をみながら用量調整を行う過程において 7.5mg が使用されることは予想されるが、7.5mg に落ち着いた場合でも、有効性は担保できると推測でき、安全性についても 7.5mg より高用量の 10mg 投与での情報があるため、必ずしも積極的な情報収集は必要ないとの意見が出され、最終的に、本薬の製造販売後調査で投与量についても情報収集し、投与量と有効性及び安全性の関係を検討する過程において、7.5mg の有効性及び安全性を考察することで特段問題ないとのことで専門委員の意見は一致した。

6. 製造販売後調査等について

本薬の長期使用実態下（投与開始から 1 年間、最長 5 年間）での安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施し、本薬の長期投与時における有害事象、並びに重点調査項目として貧血、体液貯留、心不全及び肝機能障害の発現状況の情報収集を行い、6 分間歩行試験、心エコーもしくは心臓カテーテル検査、心電図及び血圧等の検査が実施された場合は、その結果をもれなく収集するとして申請者の計画は概ね妥当であるが、使用実態下での本薬の用量毎の安全性及び有効性、他の PAH 治療薬併用時の安全性及び有効性、肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性も検討できるような情報を収集できる計画とし、本薬が投与された PAH 患者全症例を対象とした調査（全例調査）を実施することが必要であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門協議での議論を踏まえ、出血の発現状況についても情報収集すべきとされた。

以上を踏まえ、機構は上記の内容が適切に情報収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 AMB107816 及び AMB107818 試験において鼻出血等が認められていることから、出血の危険因子を有する患者について情報収集するため、出血の発現状況も重点調査項目とする。また、肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇する可能性があるため、当該患者における有効性及び安全性を重点調査項目とする。さらに、使用成績調査は、本剤が投与された全症例を対象とする予定である。

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

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
5	22	■■■■社	■■■■社（以下、 「■■■■」社
5	27	■■■■社（以下、 「■■■■」社	■■■■社

12	27	いずれの群でも、6例中1～2例に探索行動、自発運動、警戒性及び攻撃性の軽度亢進並びに痛み反応の軽度抑制が認められた。	いずれかの群で、6例中1～2例に探索行動、自発運動、警戒性又は攻撃性の軽度亢進あるいは痛み反応の軽度抑制が認められた。
21	13	(n=18)	(n=24)
21	15	切迫屠殺された。	切迫屠殺された(母数は回復用動物を含めた匹数)。
24	27、31	乳腺線維腫	乳腺線維腫種
27	6	可能性は否定できないものの、イヌで十分な安全域がえられていること、臨床試験で	可能性は否定できないものの、臨床試験で
31	37	さらに一部の患者で、投与12週時の検査終了後、本薬10mg1日1回12週間の投与が追加された。投与前の血漿中濃度の検討が	また、投与前の血漿中濃度の検討が、
32	15	AMB-321試験を終了した外国人PAH患者	AMB-321試験を終了又は中止した外国人PAH患者
42	16	計19試験	計21試験
56	44	総ビリルビン、ALT、 γ -GTP	総ビリルビン、ALP、 γ -GTP
63	3	(プラセボ群各4例)	(プラセボ群各1例)
69	7	33.49±43.24	33.5±43.24
69	10	6MWD、BDI、WHO機能分類はLOCFの成績	6MWDはLOCFの成績
75	46	PVRI (mmHg/L/min ²)	PVRI (mmHg/L/min ²)
76	31	国内AMB107816試験で選択基準とされたPAH(特発性PAH、膠原病に伴うPAH、	国内AMB107816試験で組入れられたPAH(特発性PAH、家族性PAH、膠原病に伴うPAH、
81	37	当該調査では、本薬の長期投与時における有害事象並びに貧血	当該調査では、貧血

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、下記の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年とすることが妥当であり、原体及び製剤はいずれも毒・劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量] 通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

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