

審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一般名] リオシグアト
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 17 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 29 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、本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
78	13	CR _{CR} が 15 以上 80 mL/min 未満の腎機能障害患者	CL _{CR} が 15 以上 80 mL/min 未満の腎機能障害患者

(下線部修正)

審査報告書

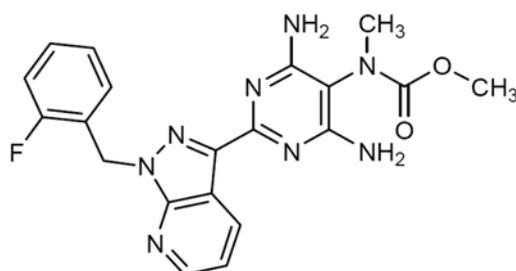
平成 25 年 11 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]	アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一般名]	リオシグアト
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中、リオシグアトを 0.5 mg、1.0 mg 又は 2.5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[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：C₂₀H₁₉FN₈O₂

分子量：422.42

化学名：(日本名) *N*-(4,6-ジアミノ-2-{1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル)-*N*-メチルカルバミン酸メチル

(英名) Methyl *N*-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 9 月 8 日付薬食審査発 0908 第 6 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 25 年 11 月 19 日

[販 売 名] アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一 般 名] リオシグアト
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する本剤の有効性は示され、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、収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

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] 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

[用法・用量] 用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回経口投与から開始する。2 週間継続して収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

[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 25 年 10 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アデムパス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一 般 名]	リオシグアト
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中、リオシグアトを 0.5 mg、1.0 mg 又は 2.5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
[申請時用法・用量]	用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回（約 6～8 時間間隔）経口投与から開始し、2 週間継続する。収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を伴う場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。 用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとし、低血圧症状の発現など、忍容性がない場合には、減量する。1 回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に 1 回用量を服用させる。 投与中断時 3 日間以上投与が中断した場合には、再開時に 1 回 1.0 mg 1 日 3 回を 2 週間経口投与し、その後は上記に従い用量調節を行う。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、「CTEPH」）は、器質化した血栓により肺動脈内腔が慢性的に狭窄・閉塞した結果、肺血管抵抗が増加し、労作時の息切れ等の臨床症状が現れる疾患であり、CTEPHでは、慢性的な肺血管障害により、一酸化窒素（以下、「NO」）-可溶性グアニル酸シクラーゼ（以下、「sGC」）-サイクリックグアノシンーリン酸（以下、「cGMP」）経路が障害され、cGMP濃度が低下していることが報告されている。

sGCは、NOにより活性化され、血管平滑筋細胞内及び血小板内のcGMP濃度を上昇させるが、リオシグアト（以下、「本薬」）は、sGCを直接刺激し活性化することでcGMP濃度を上昇させ、CTEPH

び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

なお、安定性試験で用いられた原薬の製造後、第 [] 工程の [] 添加前の [] での [] 重要工程パラメータ)が変更されたが、品質への影響はないことが確認されている。

表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	ポリプロピレン袋又は	24 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	ポリエチレン袋	[] ヶ月

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、ポリプロピレン袋又はポリエチレン袋に入れて室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は 1 錠中に原薬 0.5 mg、1.0 mg 又は 2.5 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（1.0 mg 錠及び 2.5 mg 錠）及び三二酸化鉄（2.5 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は造粒、混合、打錠、コーティング、包装からなる工程により製造される。なお、QbD の手法を利用し、以下の検討がなされている。

- CQA として、原薬の []、[]、[]、[]、[]、[]、[] を特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく、CQA に影響を及ぼす重要工程及び製造工程パラメータの特定

[] 工程及び [] 工程が重要工程とされ、[] 工程、[] 工程、[] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験 [近赤外吸収スペクトル測定法 (NIR)、HPLC]、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、製剤均一性 (含量均一性試験：HPLC)、微生物限度 (微生物限度試験法)、溶出性 (パドル法：HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定さ

れている。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット ^a	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	PTP 包装 ^b	36 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

a：類縁物質（類縁物質B*）の申請時規格を満たさない原薬を用いて製造された製剤

b：ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔からなる包装

製剤の有効期間は、PTP で包装し室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 製剤の安定性試験

製剤の安定性試験（長期保存試験及び加速試験）は、最終的な原薬と比較して総類縁物質の量が多く、類縁物質B*の量が申請時規格を満たさない原薬を製剤化したロットを用いて実施されていた。このため、機構は、原薬及び製剤の製造方法を踏まえて、市販予定製剤と安定性試験で使用された製剤の不純物プロファイルの差異を説明した上で、表 2 に示された安定性試験の成績に基づき、市販予定製剤の安定性を評価可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。安定性試験用製剤の製造に用いた原薬（ロット番号■■■■、■■■■及び■■■■）と最終的な原薬とでは、製造方法は異なるものの、不純物の量及び種類を比較した結果、原薬の製造工程における副生成物である類縁物質B*の量を除き不純物プロファイルには差はなく、新たな不純物は認められていない。原薬の長期保存試験及び加速試験、並びに開発段階の製剤を用いた■■週間長期保存試験において類縁物質B*の量は増加しなかったため、類縁物質B*は原薬及び製剤中の分解生成物ではないと考える。また、市販予定製剤と表 2 の安定性試験で使用した製剤の製造方法にも、実生産機の仕様に伴う差異はあるが、両製剤の錠剤物性値や品質試験結果は同等であり、製造方法の差異が製剤品質に影響を与えないと考える。なお、最終的な原薬を用いて実生産スケールで製造された市販予定製剤の安定性試験（保存条件：25℃/60%RH 及び 40℃/75%RH）を開始しており、現在までに得られている■■ヶ月間の結果においても、市販予定製剤と安定性試験用製剤の安定性に差異がないことを確認している。

以上より、表 2 に示された安定性試験の成績に基づき、市販予定製剤の安定性を評価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。市販予定製剤の製造に用いる最終的な原薬と安定性試験用製剤の製造に用いた原薬では 類縁物質B* の量を除き不純物プロフィールに差異はなく、製剤中で 類縁物質B* の量が増加する可能性は低いとの申請者の説明を踏まえると、原薬の類縁物質B* の量が申請時規格を満たさなかったことが、製剤の安定性評価に影響を及ぼす可能性は低いと言える。さらに、市販予定製剤と安定性試験用製剤の加速試験 6 ヶ月の結果から両製剤間の安定性に差異は認められていないことも考慮すると、表 2 に示された安定性試験の成績に基づき、製剤の安定性を評価することは可能であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

①可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激作用

i) 可溶性グアニル酸シクラーゼ (添付資料 4.2.1.1.1 (参考資料)、4.2.1.1.2)

ラット組換え体可溶性グアニル酸シクラーゼ (以下、「sGC」) 及び [³²P] 標識グアノシン三リン酸 (以下、「GTP」) に本薬 (0.01~100 μM) を添加し、一酸化窒素 (以下、「NO」) 供与体ジエチルアミン/NO 複合体 (以下、「DEA/NO」) (0.001~0.1 μM) の存在下又は非存在下でインキュベートした後、生成される [³²P] 標識サイクリックグアノシン一リン酸 (以下、「cGMP」) 濃度を測定した (n=4~8)。sGC の比活性を本薬添加後に対する添加前の [³²P] 標識 cGMP 濃度の割合で示し、sGC 刺激作用の指標とした。また、本薬と sGC 阻害薬である ODQ¹⁾ (100 μM) の両薬剤を sGC 及び [³²P] 標識 GTP に添加し、同様に sGC の比活性を算出した。

DEA/NO 非存在下において、本薬は 0.1~100 μM で濃度依存的な sGC 刺激作用を示し、本薬添加前に比し sGC 活性値は 2~73 倍となった。本薬と DEA/NO の併用により、検討した濃度範囲で sGC 活性は各薬剤単独添加時を上回る増加を示し、各薬剤の最高濃度併用時 (本薬: 100 μM 及び DEA/NO: 0.1 μM) において、sGC 活性値は薬剤添加前の sGC 活性値の 112 倍を示した。本薬による sGC 刺激作用は ODQ によりほぼ完全に阻害された。さらに、0.5% Tween-20 によりヘム基を除去した sGC に対して、本薬は刺激作用を示さなかった。なお、NO 存在下又は非存在下のいずれにおいても、本薬は sGC の紫外可視吸収スペクトルを変化させず、sGC のヘム基に影響を及ぼさないことが示された。

ii) 血管内皮細胞 (添付資料 4.2.1.1.5)

ブタの動脈血管より調製した血管内皮細胞に本薬 (0.001~1 μM) を添加し、DEA/NO (0.01~1 μM) の存在下又は非存在下でインキュベートした (n=5~8)。 [¹²⁵I] 標識抗 cGMP 抗体を用いた放射免疫測定により、産生された cGMP 濃度を測定した (mol/well)。sGC 刺激作用は、無処置群の cGMP 濃度に対する薬剤処置群の割合で示した。また、本薬 (0.001~1 μM) を ODQ (10 μM) とともに (n=5)、又は本薬 (0.03~3 μM) を NO を放

¹⁾ 1H- [1,2,4] オキサジアゾロ [4,3-a] キノキサリン-1-オン

出させるブラジキニン (30 nM) とともにインキュベートし (n=5~11)、同様に cGMP 濃度を測定した。

本薬は 0.01~1 μ M で濃度依存的に血管内皮細胞内の cGMP 濃度を増加させ、1 μ M での cGMP 濃度は無処置群の 6.7 倍であった。DEA/NO 0.1 μ M を添加したときの cGMP 濃度は無処置群の 3.2 倍であった。本薬と DEA/NO の最高濃度併用時 (本薬:1 μ M 及び DEA/NO: 0.1 μ M) の cGMP 濃度は無処置群の 37.7 倍であった。本薬による sGC の刺激作用は、ODQ の同時添加によって阻害された。ブラジキニン処置により血管内皮細胞の NO 放出を促進させたところ、細胞内の cGMP 濃度は 0.98 pmol/well から 1.65 pmol/well に増加し、さらに本薬とブラジキニンの併用により、cGMP 濃度は 11.96~49.60 pmol/well に増加した。

②摘出血管及び組織 (添付資料 4.2.1.1.7)

雌雄 NZW ウサギの大動脈及び伏在動脈、並びに雌雄 FBI イヌの大腿静脈からリング標本を作製した。また、雄性 NZW ウサギの陰茎海綿体切片標本を作製した。作製した各標本に対し、フェニレフリンの添加前又は添加後に本薬を添加した (最終濃度: 1 ng/mL~0.01 mg/mL, n=5~9)。同様に、ブタより作製した冠動脈リング標本に、トロンボキサン A₂ 類似体である U46619 を添加後、本薬を添加した (最終濃度: 0.1 ng/mL~0.01 mg/mL, n=8)。

本薬は、ウサギ大動脈及び伏在動脈リング標本、イヌ大腿静脈リング標本、並びにウサギ陰茎海綿体切片標本におけるフェニレフリン誘発収縮を濃度依存的に阻害し、その 50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) はそれぞれ 95、200、340、及び 110 nM であった。さらに、本薬はブタ冠動脈リング標本の U46619 誘発収縮も濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ は 380 nM であった。

2) *In vivo* 試験

①血行動態に対する作用

i) イヌ (添付資料 4.2.1.1.13)

雌雄イヌ (20~30 kg) に本薬 0.3、1、3、10、30 及び 100 μ g/kg を麻酔下で急速静脈内投与したとき、用量依存的な平均動脈圧の低下、並びに冠血流量及び心拍数の増加が認められ、冠静脈洞の酸素飽和度も増加した (n=2~6)。本薬 30 μ g/kg 群における各パラメータの投与前値に対する変化率 (平均値) は、平均動脈圧 24%低下、冠血流量 29%増加、心拍数 9%増加、冠静脈洞の酸素飽和度 35%増加であった。本薬による左室収縮力 (左室圧最大変化率) に対する影響は認められなかった。

②肺高血圧症モデル動物における作用

i) モノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデル (添付資料 4.2.1.1.1 (参考資料))

モノクロタリン (以下、「MCT」) (60 mg/kg) 皮下投与により重度の肺高血圧症を誘発させたラットに本薬 10 mg/kg 又は媒体を MCT 投与 21 日目から 35 日目まで 1 日 1 回 反復経口投与した (n=8)。なお、MCT 投与の対照群には生理食塩液を皮下投与した。右室収縮期圧は、対照群、媒体群 (MCT 投与 21 及び 35 日目) 及び本薬群 (MCT 投与 35 日目) (以下同順) において 25.8 \pm 1.9、51.7 \pm 5.4、84.1 \pm 0.6 及び 55.4 \pm 2.5 mmHg であり、35 日

目の媒体群と比較して本薬群で有意な低下が認められた。各群における全肺血管抵抗及び右室心筋重量比の位置関係は、右室収縮期圧と同様であった。なお、全身動脈圧はいずれの群においても変化は認められなかった。また、肺小動脈の筋性化度を定量した結果、対照群では多くの肺動脈が非筋性であったのに対して、媒体群では 21 及び 35 日目のいずれにおいても、非筋性化肺動脈の割合が減少し、同時に完全に筋性化した肺動脈の割合が増加した。本薬群の肺小動脈の筋性化度は、35 日目の媒体群と比較すると、完全に筋性化した肺動脈の割合は有意に減少し、一方、非筋性化肺動脈の割合は有意に増加した。

ii) SU5416 及び低酸素誘発肺高血圧症ラットモデル (添付資料 4.2.1.1.15 (参考資料))

血管内皮増殖因子受容体阻害薬である SU5416 (20 mg/kg) を雄性 SD ラット (200~250 g) に皮下投与後、21 又は 35 日間の低酸素曝露 (10%酸素) により肺高血圧症を誘発させ、本薬 10 mg/kg 又は媒体を 21 日目から 35 日目まで 1 日 1 回反復経口投与した (n=7~9)。本薬群では、媒体群と比較して、右室心筋重量比が有意に低く、心拍出量が有意に多く、全肺血管抵抗が有意に低かった。心エコーによる評価で本薬群では、媒体群と比較して、右室機能及び形態の改善が認められた。また、本薬群では媒体群と比較して右室コラーゲン量が有意に少なく、閉塞が認められた動脈の割合及び新生内膜/中膜比は有意に小さかった。本薬又は媒体投与後のラットから調製した肺ホモジネートにおいて、本薬群では媒体群に比し、ヘテロ二量体のたん白質 sGC の両サブユニット (sGC α 1 及び sGC β 1) の発現量が有意に多く、cGMP 濃度は有意に高かった。

3) 代謝物 M-1 の薬理作用

ヒトにおける本薬の主要な代謝物である M-1 は活性代謝物である。以下に、本薬と M-1 の薬理作用を直接比較した試験成績を示す。

① 摘出血管 (添付資料 4.2.1.1.22)

M-1 及び本薬の摘出血管に対する作用を上記 1) ②と同様の *in vitro* 試験系により評価した結果、雄性 NZW ウサギ大動脈及び伏在動脈リング標本におけるフェニレフリン誘発収縮に対する M-1 の IC₅₀ 値は 6862 及び 5470 nM、本薬の IC₅₀ 値は 640 及び 554 nM であった (n=7 又は 8)。また、ブタ冠動脈リング標本の U46619 誘発収縮に対する M-1 及び本薬の IC₅₀ 値は 5220 及び 601 nM であった (n=7)。

② イヌ (添付資料 4.2.1.1.28)

自律神経系遮断下の雌雄の麻酔イヌ (20~30 kg) に M-1 100 μ g/kg、本薬 30 μ g/kg 又は媒体を 60 分間静脈内持続投与したとき、投与 15、30、45 及び 60 分後の平均動脈圧は投与前値と比較して、M-1 で 7.6、13.4、18.3 及び 20.9%、本薬で 7.0、15.3、22.5 及び 28.0%低下した (n=3 又は 4)。M-1 及び本薬のいずれの投与においても、投与 60 分後の血圧が 3 時間の観察期間中維持された。

(2) 副次的薬理試験

1) *In vitro* 試験

①特異性 (添付資料 4.2.1.2.1~4.2.1.2.5)

約 70 種類の受容体及び酵素を用いて、放射性リガンド結合試験又は酵素分析試験を実施した結果、本薬は 10 μM まで、検討した受容体に対して 50%以上結合せず、また、検討した酵素に対する活性を 50%以上阻害しなかった (n=2)。

放射性リガンドを用いた酵素分析試験によりヒト組換え体ホスホジエステラーゼ (以下、「PDE」) -11A、9A、8A、7B、4B、3B 及び 2A、並びにヒト血小板の PDE-5、並びにウシ PDE-6 及び 1 に対する本薬の影響を検討した結果、PDE-7B に対する IC₅₀ 値は 2.9 μM であり、その他の PDE に対する IC₅₀ 値は 10 μM より高かった (n=3)。

膜結合型グアニル酸シクラーゼであるラットグアニル酸シクラーゼ A (GC-A、ANP/BNP 受容体) 及びラットグアニル酸シクラーゼ B (GC-B、CNP 受容体) を過剰発現した CHO レポーター細胞²⁾ 株を用いて、cGMP レポーターアッセイにより各グアニル酸シクラーゼに対する本薬の刺激作用を検討した結果、本薬は 30 μM まで、GC-A 及び GC-B に対する刺激作用を示さなかった (n=3)。

②血小板凝集 (添付資料 4.2.1.2.7、4.2.1.2.8)

健康成人から採取した多血小板血漿を用いて、薬物誘発血小板凝集に対する本薬 (2~237 μM) の作用を検討した結果、本薬はコラーゲン、アデノシン二リン酸 (ADP) 及びトロンビン受容体活性化ペプチド-6 (TRAP-6) 誘発血小板凝集を濃度依存的に阻害した (n=5 又は 6)。

cGMP 依存性プロテインキナーゼ (以下、「PKG」) や cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) の基質である血管拡張薬刺激性リンたん白質 (以下、「VASP」) は、これら酵素によってリン酸化され血小板凝集の阻害に関与する。ヒト及びラットより採取した洗浄血小板において、本薬 (0.03~10 μM) は VASP の Ser²³⁹ 及び Ser¹⁵⁷ におけるリン酸化を濃度依存的に増加させたことから (n=4~8)、cGMP-PKG-VASP シグナル経路を活性化する可能性が示唆された。

2) *In vivo* 試験

①勃起反応 (添付資料 4.2.1.2.13)

雄性チンチラウサギ (2.8~4.1 kg) に本薬 0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、本薬 3 mg/kg 群のみで軽微な勃起作用が認められた (n=6 又は 12)。また、本薬投与 90 分後に NO 供与体ニトロプルシドナトリウム (0.2 mg/kg) を静脈内投与したとき、用量依存的な陰茎長の増加と勃起持続時間の延長が認められた。

3) 代謝物 M-1 の副次的薬理試験 (添付資料 4.2.1.2.14~4.2.1.2.20)

代謝物 M-1 における副次的薬理作用について、特異性及び血小板凝集等に対する影響が検

²⁾ カルシウム感受性の発光たん白質イクオリン及び cGMP ゲート型陽イオンチャネル (CNG2) を共発現する CHO 細胞 (cGMP 生成をイクオリンの発光量として評価した)

討され、いずれも本薬と同様の作用が認められた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.7、4.2.1.3.8)

雄性 Wistar ラット (181~220 g) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg、又は媒体を単回経口投与後、一般症状、体温及びオープンフィールドでの自発運動 (n=6)、並びにペンチレンテトラゾールの痙攣誘発閾値、熱刺激に対する侵害受容反応及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間 (n=7~8) を評価した結果、本薬は一般症状、体温、自発運動、ペンチレンテトラゾールの痙攣誘発閾値及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間に影響を及ぼさなかった。熱刺激に対する侵害受容反応に対しては、用量依存的な反応時間の延長が認められ、本薬 3 mg/kg 群において媒体群との間に有意差が認められた。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (添付資料 4.2.1.3.1 (参考資料)、4.2.1.3.2 (参考資料))

Human ether-a-go-go-related gene (hERG) チャネルを発現させた CHO 細胞に、本薬 0.1、1 及び 10 μ M を添加したとき、いずれの濃度でも hERG 電流に影響は認められなかった。

雌性チンチラウサギ (2~5 kg) の摘出心臓プルキンエ線維に本薬 0.1、1 及び 10 μ M を灌流したとき、静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度、プラトー電位、並びに 20 及び 50% 再分極時における活動電位持続時間 (APD₂₀ 及び APD₅₀) に影響は認められなかった (n=4)。再分極時における 90% 活動電位持続時間 (以下、「APD₉₀」) に対し、本薬 0.1 及び 1 μ M は影響を及ぼさなかったが、10 μ M は APD₉₀ を有意に延長した (本薬の灌流前に比し 14% の延長)。

② *In vivo* 試験

i) テレメーターを装着した覚醒イヌ (添付資料 4.2.1.3.5)

雌雄ビーグルイヌ (13.1~19.0 kg) にテレメーターを装着し、本薬 0.05、0.1 及び 0.3 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、本薬 0.05 及び 0.1 mg/kg で動脈圧の軽微な低下が、0.3 mg/kg では動脈圧の顕著な低下が長時間持続した。また、心拍数の顕著な増加が認められた。これらの作用は 15 時間の観察期間終了時にはほぼ完全に回復した (n=5)。

心電図において、QRS 間隔に影響は認められなかった。本薬投与による心拍数の増加に伴い、PQ 間隔及び QT 間隔は短縮した。QT 間隔を Bazett 式及び Fridericia 式で心拍数補正した QTcB 間隔及び QTcF 間隔では延長が認められ、van de Water 式により心拍数補正した QTcV 間隔には本薬の影響は認められなかった。申請者は、ビーグルイヌにおいては、Bazett 式及び Fridericia 式を用いると、心拍数が高い場合には、QT 間隔が過剰に補正されるため、van de Water 式を用いた補正がより適切であることが報告されていること (Hanson LA et al. *J Pharmacol Toxicol Methods* 54:116-129, 2006、Hanton G et al. *Toxicology Methods* 11:21-40, 2001、Miyazaki H et al. *Exp Anim* 51:465-475, 2002、Tattersall ML et al. *J Pharmacol Toxicol Methods* 53:11-19, 2006)、本試験で心拍数が 10~64% 増加していたことから、Bazett 式及び Fridericia 式による補正で示された QT/QTc 間隔延長は、心拍数が高いことによる過補正であると考えることが妥当であるとし、本薬は QT/QTc 間隔延長作用を

示さないと判断された。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.4)

雌雄ビーグルイヌ (10.6~15.7 kg) に麻酔下で本薬 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 又は媒体を単回十二指腸内投与したとき、いずれの用量においても最大吸気圧及び呼気圧、呼吸量、コンプライアンス及び抵抗、呼気中及び吸気中の酸素及び二酸化炭素濃度、動脈血ガス (酸素及び二酸化炭素分圧)、酸-塩基平衡、並びに血漿カリウム及びナトリウム濃度に特に問題となる影響は認められなかった (n=3)。

4) その他の器官・機能に及ぼす影響

①出血時間 (添付資料 4.2.1.3.12 (参考資料))

雄性 Wistar ラット (198~240 g) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、約 45 分後にペントバルビタールナトリウム (60 mg/kg) の腹腔内投与により麻酔し、さらに 15 分後にラットの尾を先端から 2 mm の部位で切断した (n=11 又は 12)。止血するまでの時間を測定した結果、本薬 3 mg/kg で出血時間の延長傾向が認められたものの、媒体群と比較して有意差は認められなかった。

5) 代謝物 M-1 の安全性薬理試験

①中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.19、4.2.1.3.20)

雄性 Wistar ラット (166~233 g) において、M-1 1 及び 3 mg/kg 群で中枢神経系に対して特に問題となる影響は認められず、10 mg/kg 群で不規則な呼吸、活動低下、筋緊張の低下、眼瞼下垂、立毛及び体温の軽度低下が認められた (n=5~8)。

②心血管系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.13 (参考資料)、4.2.1.3.14 (参考資料)、4.2.1.3.17)

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞における M-1 の hERG カリウム電流に対する 20%阻害濃度は 11 μ M であった。

雌性 NZW ウサギの摘出心臓プルキンエ線維に M-1 10 μ M を灌流したとき、APD₉₀ の有意な延長が認められた (M-1 の灌流前に比し 6.4%の延長) (n=5)。

雌雄ビーグルイヌ (11.7~17.7 kg) にテレメーターを装着し、M-1 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、M-1 0.5 mg/kg 群で動脈圧低下が認められ、1.5 mg/kg 群では長時間にわたり動脈圧低下作用が持続したが、試験終了時点ではほぼ回復した。また、M-1 0.5 及び 1.5 mg/kg 群で心拍数の増加が認められた (n=5)。

③呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.16)

麻酔下の雌雄ビーグルイヌ (10.0~15.1 kg) に M-1 0.3~1.0 mg/kg 又は媒体を単回十二指腸内投与したとき、M-1 は呼吸、肺機能及び血液ガスに対し問題となる影響を及ぼさなかった (n=3)。

(4) 薬力学的相互作用試験

1) 血行動態に対する影響

①PDE-5 阻害薬との併用

i) ラットにおけるバルデナフィルとの併用 (添付資料 4.2.1.4.1)

雄性 Wistar ラット (270~320 g) に本薬 0.1、0.3、1 及び 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、バルデナフィル 1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、若しくは媒体をそれぞれ単独で静脈内持続投与、又は本薬 1 及び 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とバルデナフィル 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を併用で静脈内持続投与したとき、両薬剤併用投与により各薬剤単独投与に比して平均動脈圧の低下及び心拍数増加の増強が認められた (n=9~12)。

ii) イヌにおけるシルデナフィルとの併用 (添付資料 4.2.1.4.3)

雌雄イヌ (20~30 kg、自律神経系遮断下) に麻酔下でシルデナフィル 30、100 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、又は媒体を 0.25 mL/kg/時間で静脈内持続投与し、60 分後に本薬又は媒体を 30 分間隔で急速静脈内投与したとき (媒体、本薬 3、10、30、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の順序で投与)、本薬投与によりシルデナフィル投与下での平均動脈圧から更なる血圧の低下が用量依存的に認められた (n=3~5)。

②イヌにおける硝酸薬との併用 (添付資料 4.2.1.4.4)

雌雄イヌ (20~30 kg、自律神経系遮断下) に麻酔下でニトログリセリン (以下、「GTN」) 0.5、1 及び 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の各用量を 30~50 分間隔で急速静脈内投与 (全ての心血管系パラメータが投与前値付近まで回復した後に順次、同個体に投与) すると (サイクル 1)、用量依存的な短時間の平均動脈圧の低下が認められた (n=3)。さらに、媒体の静脈内持続投与開始 60~120 分後、再び GTN 同用量を同動物に急速静脈内投与したが (サイクル 2)、硝酸薬耐性は生じていなかった。また、GTN 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与時の血圧低下作用は、本薬 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の静脈内投与時と同程度であった。当該試験系において、サイクル 1 の終了後、本薬を 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の用量で静脈内持続投与中 (60~120 分) に、GTN 各用量を急速静脈内投与すると (サイクル 2)、本薬投与時よりさらに血圧が低下し、その作用は GTN の用量依存的であった (n=5)。また、サイクル 2 において、本薬の静脈内持続投与と同時に、ノルアドレナリンを短期静脈内持続投与して血管収縮を誘導させた条件下で GTN を急速静脈内投与した結果、血圧は用量依存的に低下し、GTN による血圧低下の程度は GTN 単独投与時と比較して大きかった。

2) ラットにおけるリバーロキサバン、iloprost、クロピドグレル及びアスピリンとの併用における止血に対する影響 (添付資料 4.2.1.4.5)

雄性 Wistar ラット (186~241 g) に、本薬 0.5 及び 3 mg/kg (出血時間測定 60 分前経口投与) とリバーロキサバン 3 mg/kg (出血時間測定 60 分前経口投与)、iloprost 2 mg/kg (出血時間測定 30 分前経口投与)、クロピドグレル 1 mg/kg (出血時間測定 120 分前経口投与) 又はアスピリン 45 mg/kg (出血時間測定 60 分前経口投与) を併用したときの止血に対する影響を検討した (n=10 又は 14)。本薬の単独投与群 (0.5 及び 3 mg/kg) では媒体投与群に比し出血時間の軽度の延長傾向が認められた。リバーロキサバン、クロピドグレル及び iloprost は、それぞれ

単独で媒体投与群に比し出血時間を延長したが、本薬との併用により、いずれも出血時間の更なる延長は認められなかった。アスピリンは単独で媒体投与群に比し出血時間を延長し、本薬 3 mg/kg と併用したとき、出血時間の更なる延長が認められた。

3) 代謝物 M-1 の薬力学的薬物相互作用 (添付資料 4.2.1.4.6~4.2.1.4.10)

M-1 を PDE-5 阻害薬及び硝酸薬と併用したときの血行動態に対する影響が検討され、いずれも本薬と同様の影響が認められた。

<審査の概略>

申請者は、本薬の肺高血圧症の改善効果について、以下のように説明した。本薬は *in vitro* において濃度依存的に sGC 刺激作用を示し、加えて、NO との併用により相乗的な sGC 刺激作用の増強が認められたことから、NO 非依存的に直接 sGC を刺激する作用と、NO と sGC の結合を安定化させ NO に対する sGC の感受性を高める作用の 2 つの作用機序により、NO-sGC-cGMP シグナル伝達経路を活性化させ、cGMP 生成を増強させると考える。また、種々の肺高血圧症モデル動物において、本薬は右室収縮期圧、右室肥大、全肺血管抵抗の低下等の抗肺高血圧症効果や肺血管リモデリング (線維化) の抑制作用を示した。以上より、本薬は、肺高血圧患者の障害された NO-sGC-cGMP 経路において、cGMP 産生を促進することにより血管拡張作用及び肺血管リモデリング抑制作用を発揮し、肺高血圧症の改善効果を示すものとする。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、本薬が cGMP 産生を増加させることが確認され、複数の肺高血圧症モデル動物において本薬の抗肺高血圧症効果が認められていることから、ヒトにおいて本薬が肺高血圧症の改善効果を示すことが期待できるものと判断した。ただし、本薬の薬理作用により肺動脈圧だけでなく全身血圧も低下し、低血圧を生じる可能性が懸念されることから、臨床試験の成績を踏まえて本剤の適正使用のための注意喚起を十分に検討する必要がある (「4. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。本薬及び本薬の N-脱メチル体 (以下、「M-1」) の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー (LC/MS/MS) 法により測定され、本薬及び M-1 の血漿中濃度の定量下限は、マウスで 1 µg/L、その他の動物種で 0.5 µg/L であった。試料中の放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルを検討する試験では、試料中放射能は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用した後、放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは幾何平均値を記す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2.1~4.2.2.2.3)

雄性ラット (n=3/群) に本薬 0.3、1 及び本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「t_{max}」) は 1.00、0.500 及び 1.50 時間、最高血漿中濃

度（以下、「 C_{max} 」）は 26.7、146 及び 420 $\mu\text{g/L}$ 、投与開始から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{∞} 」）は 79.6、363 及び 1524 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 1.42、1.17 及び 1.15 時間であった。また、雄性ラット（ $n=3$ /群）に本薬 0.3 及び本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の AUC_{∞} は 228 及び 820 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 0.748 及び 0.992 時間、全身クリアランス（以下、「 CL 」）は 1.32 及び 1.22 L/h/kg 、定常状態における分布容積（以下、「 V_{ss} 」）は 1.16 及び 1.23 L/kg であった。本薬 0.3 mg/kg 静脈内投与に対する 0.3 mg/kg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「 BA 」）は 34.9%、本薬 1 mg/kg 静脈内投与に対する 1 及び 3 mg/kg 単回経口投与時の絶対的 BA は 44.2 及び 62.0% であった。

雄性ラット（ $n=3$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の AUC_{∞} は 1291 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 8.63 時間、雄性ラット（ $n=3$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の t_{max} は 1.50 時間、 C_{max} は 736 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ 、 AUC_{∞} は 2572 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 17.1 時間であった。

雌性イヌ（ $n=3$ /群）に本薬 0.03 及び 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の t_{max} は 1 及び 1.44 時間、 C_{max} は 16.1 及び 211 $\mu\text{g/L}$ 、 AUC_{∞} は 55.9 及び 876 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 1.50 及び 1.88 時間であった。雌性イヌ（ $n=3$ ）に本薬 0.03 mg/kg を 1 時間静脈内投与したとき、本薬の AUC_{∞} は 95.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 1.66 時間、 CL は 0.316 L/h/kg 、 V_{ss} は 0.610 L/kg であった。

雌性イヌ（ $n=3$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 0.6 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の t_{max} は 2.88 時間、 C_{max} は 358 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ 、 AUC_{∞} は 5120 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 85.7 時間、本薬及び M-1 の t_{max} は 0.909 及び 3.30 時間、 C_{max} は 205 及び 151 $\mu\text{g/L}$ 、 AUC_{∞} は 1163 及び 1574 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 3.04 及び 4.82 時間であった。雌性イヌ（ $n=3$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を 1 時間静脈内投与したとき、放射能の AUC_{∞} は 3293 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 91.2 時間であり、本薬及び M-1 の AUC_{∞} は 1203 及び 926 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.42 及び 4.90 時間であった。

本薬 0.03 mg/kg 静脈内投与に対する 0.03 及び 0.3 mg/kg 経口投与時の絶対的 BA は 58.0 及び 79.1% であり、本薬 0.3 mg/kg 静脈内投与に対する 0.6 mg/kg 経口投与時の絶対的 BA は 48.3% であった。

2) 反復投与（添付資料 4.2.3.2.6、4.2.3.2.10）

雌雄ラット（各 $n=3$ /群）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、各投与群の 91 日目の本薬の C_{max} 及び投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{24} 」）は用量比例的に増加し、また明らかな性差はみられなかった。投与 91 日目の 3、10 及び 30 mg/kg 群の本薬の C_{max} は投与初日と比較してそれぞれ 1.44、3.17 及び 3.84 倍、 AUC_{24} は 0.946、1.82 及び 1.60 倍であり、10 及び 30 mg/kg 群では反復投与により 1 日あたりの曝露量が増加した。投与 91 日目の本薬に対する M-1 の AUC_{24} の比は 10 及び 30 mg/kg 群で 0.103 及び 0.112 であった。

雌雄イヌ（雌 $n=4$ /群、雄 $n=3$ /群）に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、12 週間投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{24} に明らかな性差はみられず、0.3 及び 1 mg/kg 群で用量比例的に増加したが、3 mg/kg 群では用量比例性を下回った。12 週間投与後の本薬に対する M-1 の AUC_{24} の比は 0.3、1 及び 3 mg/kg 群でそれぞれ 1.08、0.808 及び 0.708 倍であり、用量の増加に伴って低下した。12 週間投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{24} は、それぞれ

投与初日の 0.873～1.20 倍及び 0.761～1.05 倍であった。

(2) 分布

1) 組織分布 (添付資料 4.2.2.3.3、4.2.2.3.4、4.2.2.3.6)

雄性白色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与又は 1 mg/kg を単回静脈内投与、雌性白色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、組織への放射能分布を全身オートラジオグラフィにより定性的に評価した。放射能は、脳及び脊髄以外の臓器・組織に概ね均一に分布し、投与 7 日後にはほぼ完全に消失したが、大腸内容物、皮膚及び肝臓に残留放射能が検出された。なお、放射能の不可逆的な結合は認められなかった。また、定性的分布パターンに投与経路又は雌雄による差は認められなかった。雄性有色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、メラニン含有組織で特に高い放射能が検出された。

雄性白色ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1.5、4、8、24、72 及び 168 時間後の組織への放射能分布を全身オートラジオグラフィにより定量的に評価した。組織中放射能濃度は精囊及び精巣では投与 4 時間後、精囊及び精巣以外の組織では投与 0.5 及び 1.5 時間後に最高濃度に達し、組織中最高放射能濃度 ($\mu\text{g eq/L}$) は肝臓 (2849)、腎髄質外側部 (2688)、副腎皮質 (2429)、腎皮質 (1584)、腎髄質内側部 (1187) の順に高く、白色脂肪組織 (210)、精巣 (78.7)、眼 (41.6) 及び脳 (7.86) では低かった。大部分の臓器・組織において、放射能は投与 72 時間後に定量下限 (約 $5 \mu\text{g eq/L}$) 未満となり、放射能の終末相における $t_{1/2}$ は、大部分の臓器・組織で 30～50 時間であった。

雄性有色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 24、72、168 及び 336 時間後の組織への放射能分布を全身オートラジオグラフィにより定量的に評価した。放射能濃度は時間経過に伴って減少したが、眼球壁や有色皮膚での $t_{1/2}$ は 114 時間及び 120 時間であり、有色組織では消失の遅延が認められた。

雄性白色ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、反復投与終了後の組織への放射能分布を全身オートラジオグラフィにより定量的に評価した。組織への放射能分布パターンは単回投与時とほぼ同様であった。反復投与終了後の組織中最高放射能濃度は、単回投与時と比較していずれも 2 倍未満であった。

2) 血漿たん白結合 (添付資料 4.2.2.3.1)

マウス、ラット、イヌ及びウサギ血漿に本薬の ^{14}C -標識体 0.0476～2.36 mg/L (最終濃度) を添加し、本薬の血漿たん白結合を検討した。血漿たん白非結合率は、本薬添加濃度によらず 20.1、15.7、17.1 及び 4.17% (算術平均値) であった。

3) 血球移行性 (添付資料 4.2.2.3.1)

ラット及びイヌ血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.0489～2.39 mg/L (最終濃度) を添加したとき、本薬の ^{14}C -標識体の血液中濃度に対する血漿中濃度比は 1.10 及び 1.15 であった。

4) 胎盤通過性 (添付資料 4.2.2.3.5)

妊娠 19 日目のラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、母動物及

び胎児における放射能の組織分布を全身オートラジオグラフィにより定量的に評価した。放射能は胎児の組織に均一に分布し、胎児組織の平均放射能曝露量は、母動物の血液の放射能曝露量の約 56%であった。また、胎児の脳における放射能曝露量は、胎児血液の約 46%であり、母動物の脳の放射能曝露量よりも 4.6 倍高かった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4.1)

マウス、雌雄ラット、イヌ、ウサギ及びサル肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 1 μM (最終濃度、以下同様) を添加して 60 分間インキュベーションしたとき、マウス、雌雄ラット、イヌ、及びウサギの肝ミクロソームでは添加した放射エネルギーの 81.8~95.9%が未変化体として認められ、未変化体以外には主に M-1 が認められた。カニクイザル肝ミクロソームでは、添加した放射エネルギーの 53.6%が未変化体として、30.7%が M-1 として認められた。

ラット肝細胞 (n=2) に本薬の ^{14}C -標識体 1 μM を添加して 4 時間インキュベーションしたとき、添加した放射エネルギーの 13.8 及び 28.7%が未変化体として、13.8 及び 20.5%が M-1 として、20.6 及び 11.8%が本薬のグルタチオン抱合体である M-15 として、9.6 及び 8.8%が本薬の *N*-脱ベンジル体 (M-3) として認められた。イヌ肝細胞では、添加した放射エネルギーの 70.6%が未変化体として、24.6%が M-1 として認められた。

2) *In vivo* 代謝 (4.2.2.4.7~4.2.2.4.10)

雄性マウス (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における放射能の AUC_{24} に占める本薬及び M-1 の AUC_{24} の割合は、それぞれ 0.748 及び 0.166 であった。

雄性ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における放射能の AUC_{24} に占める本薬及び M-1 の AUC_{24} の割合は、0.750 及び 0.095 であった。雌雄ラット (雄 n=5、雌 n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 10.7 及び 15.2% (雄及び雌、以下同順) であり、糞中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 83.8 及び 79.1%であった。投与放射エネルギーに対する尿中に排泄された未変化体の放射能の割合は 4.39 及び 7.82%、M-1 の放射能の割合は 1.66 及び 2.09%であり、投与放射エネルギーに対する糞中に排泄された未変化体の放射能の割合は 36.6 及び 40.5%、M-1 の放射能の割合は 4.07 及び 3.93%、フルオロベンジル基の水酸化体 (M-9) の放射能の割合は 20.1 及び 19.1%であった。

雌性イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における放射能の AUC_{24} に占める本薬及び M-1 の AUC_{24} の割合は、それぞれ 0.383 及び 0.563 であった。投与 72 時間後までの尿中に排泄された未変化体及び M-1 の放射能は投与放射エネルギーの 1.37%及び 6.33%であり、糞中に排泄された未変化体及び M-1 の放射能は投与放射エネルギーの 7.50%及び 35.4%であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (添付資料 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)

雄性ラット (n=5) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 7 日後ま

で尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 17.0% (算術平均値、以下同様) 及び 81.9% であった。雄性ラット (n=5) に本薬の ^{14}C -標識体 0.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 14.5% 及び 82.2% であった。

雌性イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 15.6% 及び 76.3% であった。雌性イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 0.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 12.9% 及び 81.6% であった。

2) 胆汁中排泄 (添付資料 4.2.2.5.1)

胆管カニューレを施した雄性ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に排泄された放射能は、投与放射エネルギーの 19.3% (算術平均値、以下同様)、24.4% 及び 51.3% であった。

3) 乳汁中分泌 (添付資料 4.2.2.5.3)

分娩後 8~10 日目の授乳ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、2、4、8、24 及び 32 時間後の乳汁中放射能濃度は各時点の血漿中放射能濃度の 2.41~5.47 倍高かった。投与 32 時間後までに投与放射エネルギーの 2.2% が乳汁中に排泄された。

<審査の概略>

(1) 本薬の絶対的 BA について

機構は、ラット単回投与試験において、絶対的 BA が用量増加に伴って増加している原因を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。エタノール及び PEG400 を含まない溶媒を用いてラットに本薬を投与したトキシコキネティクス試験では、定常状態 (Day 91) の投与量で標準化した AUC (以下、「 AUC_{norm} 」) は、3~30 mg/kg の範囲で概ね一定の値を示した。一方で、エタノール及び PEG400 を含む溶媒を用いて本薬を経口投与したラット単回投与試験では、0.3~3 mg/kg の範囲で用量増加に伴って AUC_{norm} が増加した。これは、エタノール及び PEG400 の可溶化作用によって本薬の消化管からの吸収が大きくなり、その結果初回通過効果の飽和が起こったためと考える。したがって、ラットの絶対的 BA が用量増加に伴って増加したのは、試験で用いた溶媒に本薬の可溶化作用を有するエタノール及び PEG400 が添加されていたことが原因と考える。

機構は、ラットの単回経口投与試験では本薬が可溶化していない懸濁液として投与されており、本薬の可溶化作用を有する成分の溶媒中への添加により本薬の溶解速度が上昇し、本薬の吸収量に影響を及ぼした可能性があると考え、申請者の説明は了承可能と判断した。

(2) 本薬及び代謝物の有色組織への分布について

機構は、有色ラットにおける本薬の ^{14}C 標識体の組織分布を検討した試験において、眼球壁や有色皮膚等の有色組織では、放射能の顕著な蓄積と消失の遅延が認められていることから、本薬由来成分が虹彩等の有色組織に蓄積することによって、ヒトで毒性が生じる懸念はないか説明す

るよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有色ラットの眼球壁（強膜、ブドウ膜、網膜から成る）や有色皮膚等の有色組織で放射能の顕著な蓄積と消失の遅延が認められた原因は、本薬由来成分とメラニンとの結合によるものと考えられる。化学構造及び薬理作用に類似性のない多くの薬物についてメラニン結合性と眼毒性は関連しないことが報告されている（Leblanc B et al., *Regul Tox Pharmacol* 28: 124-132, 1998、Gokulgandhi MR et al., *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8: 1277-1291, 2012、Brock WJ et al., *Int J Toxicol* 32: 171-181, 2013）。本薬の眼毒性は、白色げっ歯類であるラットの反復投与毒性試験と有色非げっ歯類であるイヌの反復投与毒性試験によって評価されており、両動物種において眼球の形態学的変化は認められなかったことから、本薬由来成分が虹彩等の有色組織に蓄積することによって、毒性が生じる懸念はないと考える。

肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（試験 11348 及び試験 12934）における眼障害（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現割合は、試験 11348 では本剤群（7.5%）でプラセボ群（3.4%）より高かったものの、いずれの事象もその発現割合は低く（0.6～1.2%）、試験 12934 では本剤の用量調節群（6.3%）とプラセボ群（6.3%）での発現割合は同程度であった。また、両試験で認められた眼障害の重症度は大部分が軽度と判断されており、高度のものは認められなかった。なお、いずれの試験においても日本人集団では眼障害に分類される有害事象の発現は認められていない。以上より、臨床試験において、本薬による眼障害を明らかに示唆する所見は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（発現機序に関する試験、代謝物の毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、光毒性試験、不純物の毒性評価）が実施された。

（1）単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1、4.2.3.2.9）

げっ歯類の単回投与毒性試験として、NMRI マウス及び Wistar ラットにおける経口投与試験並びに、NMRI マウスにおける静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、マウス及びラットへの経口投与では 300 mg/kg 超 2000 mg/kg 未満、マウスへの静脈内投与では 30 mg/kg と判断された。投与後の所見としては、マウス及びラットへの経口投与において、自発運動の減少、努力性呼吸、下痢、不安定歩行等、マウスへの静脈内投与において、自発運動の減少、努力性呼吸、ふるえ、痙攣等が認められた。

非げっ歯類については、ビーグルイヌにおける 4 週間反復経口投与試験の初回投与後の一般症状から単回投与毒性が評価され、概略の致死量はイヌでは 6 mg/kg/日超と判断された。イヌへの経口投与において、痙攣、流涎、嘔吐、肛門しぶり、不安定歩行等が認められた。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス（13週間）、ラット（4、13及び26週間）及びイヌ（4、13、

26及び52週間)における経口投与試験が実施された。本薬投与により、心血管系(ラット、イヌ)、消化管(マウス、ラット)、副腎(ラット、イヌ)、肝臓(マウス、ラット)、腎臓(ラット)、骨(ラット)等への影響が認められた。なお、マウス及びラットで認められた骨髄や脾臓における造血亢進は、本薬投与による血管拡張作用に続発する血液希釈及び軽度な下痢、腸の炎症や浮腫による末梢血血球パラメータの減少に対応した代償性の造血亢進によるものであり、また、ラット及びイヌで認められた副腎重量増加及び球状帯肥大は、本薬の血行動態又は血管拡張作用による血圧低下に対応したレニン-アンジオテンシン系を介した代償性作用によるものであるとして、いずれも申請者は毒性所見としては判断していない。ラット(26週間)及びイヌ(52週間)での無毒性量(ラット:雄2.5 mg/kg、雌10 mg/kg、イヌ:雌雄ともに0.3 mg/kg)と最大臨床推奨用量(7.5 mg/日)の本薬の曝露量(AUC)の比は、ラットで1倍未満(雄0.4倍未満、雌0.8倍)、イヌで1倍未満(雌雄ともに0.2倍)であった。

1) マウス 13 週間反復混餌投与試験 (添付資料 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3)

雌雄CD-1マウス(雌雄各n=10/群)に、雄で本薬を0、2.6、15.8、42.0、85.8 mg/kg/日、雌で本薬を0、5.8、23.6、67.2、124.1 mg/kg/日の用量で13週間混餌投与したとき、85.8 mg/kg群の雄7例及び124.1 mg/kg群の雌6例で、蒼白、腹囲増加、腹部膨満等の全身状態の悪化を伴う死亡が認められた。死因は本薬の過剰な血行動態作用によるものと申請者は考察した。生存動物においては、23.6 mg/kg以上の群で肝臓相対重量の増加、肝細胞の肥大、小腸パネート細胞の明瞭化、42.0又は67.2 mg/kg以上の群で、網赤血球増加、脾臓の肥大及び相対重量の増加、85.8又は124.1 mg/kg群で、摂水量減少、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少、白血球数、好中球数、異型リンパ球数及び血小板数の増加、リンパ球数の減少、骨髄の造血亢進、脾臓及び肝臓の髓外造血、盲腸の炎症、腸の拡張、伸長及び内容物変化が認められた。なお、消化管への影響については、本薬の平滑筋弛緩作用による消化管の運動性低下に起因する腸内毒素症並びに粘膜の変性及び再生を伴う慢性炎症であると申請者は考察した。申請者は23.6 mg/kg群において認められた所見は薬理作用又は適応性の変化と捉え、無毒性量は、雄15.8mg/kg/日、雌23.6 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.5)

雌雄 Wistar ラット(雌雄各 n=10/群)に、本薬を 0、1.5、5、15 及び 30 mg/kg/日の用量で 4 週間経口投与したとき、1.5 mg/kg 以上の群でヘモグロビン、ヘマトリット値、網赤血球数の増加、5 mg/kg 以上の群で血中尿素の増加、小葉中心性の肝細胞の細胞質変化、肝臓相対重量の増加、15 mg/kg 以上の群で腸間膜リンパ節の組織球の増加、大腿骨成長板の肥厚、胸腺相対重量の低下、30 mg/kg 群で陰茎勃起、体重増加抑制、血中カリウムの減少、脾臓及び副腎相対重量の増加が認められた。5 mg/kg 以下の群で認められた所見はいずれも軽微であり良好な忍容性が示されていることから、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

3) ラット 13 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.6)

雌雄 Wistar ラット(雌雄各 n=10/群)に、本薬を 0、3、10 及び 30 mg/kg/日の用量で 13 週間経口投与したとき、3 mg/kg 以上の群で赤血球数、ヘマトリット値、ヘモグロビンの増加、血中総たん白質の低下、骨髄の造血亢進、副腎球状帯の肥大、10 mg/kg 以上の群で耳の発赤、摂水量

の増加、血中無機リンの増加、尿量増加、尿比重の低下、尿中尿素、尿中クレアチニン及び尿中たん白質の低下、第 I 相薬物代謝酵素 (7 - エトキシレゾルフィン - デエチラーゼ (EROD)、7 - エトキシクマリン - デエチラーゼ (ECOD)、アルドラーゼ (ALD)、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ (CA-T)、エポキシドヒドロラーゼ (EH)) 及び第 II 相薬物代謝酵素 (グルタチオン - S - トランスフェラーゼ (GS-T)、UDP グルクロン酸トランスフェラーゼ (GLU-T)) の増加、肝細胞の細胞質濃縮及び肝臓相対重量の増加、副腎重量の増加、腸間膜静脈の血管間隙の拡張、小腸パネート細胞の空胞化、30 mg/kg 群で陰茎勃起、体温低下、活動性の低下、体重増加抑制、削瘦、単球数及び異型白血球数の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加、血中トリグリセリドの低下、血中カルシウムの上昇、前立腺、精囊腺及び精巣上体重量の減少が認められた。申請者は、3 mg/kg 以下の群で認められた所見は本薬の薬理作用又は適応性の変化と捉え、体重増加抑制を指標として、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

4) ラット 13 週間反復混餌投与試験 (添付資料 4.2.3.2.7)

雌雄 Wistar ラット (雌雄各 n=10/群) に、本薬を 0、4、20 及び 100 mg/kg/日の用量で 13 週間混餌投与したとき、4 mg/kg 以上の群で網赤血球数の増加、腸の伸長、副腎球状帯の肥大、パネート細胞の肥大、20 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の増加、赤血球パラメータの増加、尿量増加、尿比重、尿中尿素及び尿中クレアチニン濃度低下、血中トリグリセリドの低下、心臓及び肝臓相対重量の増加、前立腺相対重量減少、第 I 相及び第 II 相薬物代謝酵素の増加、骨髄の造血亢進、肝細胞の細胞質濃縮、門脈周囲の蓄積脂肪の減少、腎尿細管の色素沈着、大腿骨及び胸骨のリモデリングの促進、100 mg/kg 群で腹部膨満、下痢、陰茎勃起、るいそう、立毛等の一般状態の変化、血中総たん白質及びカルシウムの低下、脳、副腎、精巣及び脾臓相対重量の増加、胸腺及び精囊腺相対重量の減少、盲腸の拡張、心臓の冠動脈中膜肥厚、腸間膜静脈の網状変化、慢性進行性腎症の発現頻度低下、脾臓の造血亢進、門脈周囲炎、副甲状腺の肥大、胆管の過形成が認められた。申請者は、4 mg/kg 以上の群で認められたパネート細胞の肥大については、パネート細胞の防御因子の分泌機構に cGMP が関与しており、本薬投与による cGMP 産生亢進による分泌亢進を示す機能像と考えられることから毒性所見とは判断せず、その他の所見はいずれも本薬の薬理作用による二次的变化と捉え、無毒性量は 4 mg/kg/日と判断された。

5) ラット 26 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.8)

雌雄 Wistar ラット (雌雄各 n=20/群) に、本薬を 0、2.5、10 及び 40 mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与した。その結果、40 mg/kg 群の雌 1 例に死亡が認められたが、採血時の過誤によるもので本薬投与との関連は認められなかった。生存動物においては、2.5 mg/kg 以上の群の雌雄で皮膚の発赤、雄で肝臓肥大、血中カリウムの減少、雌で腎尿細管の色素沈着、10 mg/kg 以上の群の雌雄で摂水量増加、血中尿素の増加、腸の伸長、副腎球状帯の肥大及び副腎重量の増加、雄で陰茎勃起、大腿骨のリモデリングの促進及び過骨症、雌で血中 T3 の減少、肝臓重量の増加、門脈周囲の蓄積脂肪減少、40 mg/kg 群で血中総たん白質及びトリグリセリド減少、尿量増加、尿比重低下、腸間膜静脈の網状変化、雄で前立腺、精囊腺及び精巣上体重量の減少、門脈周囲の蓄積脂肪減少、腎尿細管の色素沈着、雌で腹囲増加、白血球、リンパ球及び異型リンパ球数

の増加、盲腸の拡張、脾臓及び腎臓重量の増加、肝臓肥大、肝細胞の肥大及び細胞質変化、大腿骨のリモデリングの促進及び過骨症、パネート細胞の明瞭化が認められた。なお、尿細管の色素沈着については、本薬の薬理作用に起因した尿量増加等の負荷に起因することが考えられるが、加齢性の自然発生病変として知られている変化であり毒性学的意義は乏しいこと、血中T3の減少については、投与量との相関はなく、関連する組織変化を伴っていないことから申請者は毒性とは判断しなかった。以上より、骨の組織学的変化を指標に、無毒性量は雄で2.5 mg/kg/日、雌で10 mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 4 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.9)

雌雄ビーグルイヌ (雌雄各n=3/群) に、本薬を0、0.6、2及び6 mg/kg/日の用量で4週間経口投与した。なお、6 mg/kg群においては一般状態の悪化、摂餌量及び体重減少が認められたため、2週目までに投与を中断し、3週目に4 mg/kg/日、4週目に2 mg/kg/日を経口投与した。その結果、0.6 mg/kg以上の群で血圧低下、心拍数の増加、6 mg/kgの群で筋振戦、流涎、嘔吐、肛門しぶり等の一般状態の悪化、摂餌量及び体重減少、尿検査値異常 (たん白質、ビリルビン、ウロビリノーゲン、三リン酸塩及びpHの高値)、好塩基性尿細管の増加、肝細胞の明細胞化が認められた。申請者は、血圧低下については本薬の薬理作用に基づく変化と捉え、無毒性量は2 mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 13 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.10)

雌雄ビーグルイヌ (雌雄各n=4/群) に、本薬を0、0.3、1及び3 mg/kg/日の用量で13週間経口投与したとき、0.3 mg/kg以上の群で血圧低下、心内膜炎、心筋の動脈周囲の浮腫、1 mg/kg以上の群で嘔吐、流涎、心拍数増加、心筋動脈壁の肥厚、3 mg/kgで泥状便、液状便及び赤色便、副腎球状帯の肥大、副腎重量増加が認められた。なお、本試験では無毒性量は得られなかった。

8) イヌ 26 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.11)

雌雄ビーグルイヌ (雌雄各n=4/群) に、本薬を0、0.3、1及び3 mg/kg/日の用量で26週間経口投与した。その結果、3 mg/kg群の雌1例に一般状態の悪化を伴う死亡が認められたが、死因は特定できなかった。生存動物においては、0.3 mg/kg以上の群で副腎球状帯の肥大、1 mg/kg以上の群で泥状及び液状便、血圧低下、心拍数増加、QTc延長、副腎の重量増加、3 mg/kg群で嘔吐、流涎等が認められた。以上より、無毒性量は0.3 mg/kg/日と判断された。

9) イヌ 52 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.12)

雌雄ビーグルイヌ (雌雄各n=4/群) に、本薬を0、0.3、1及び3→2 mg/kg/日の用量で52週間経口投与した。なお、3→2 mg/kg群においては3 mg/kgでの投与開始後から摂餌量及び体重の減少並びに筋振戦が認められたため、31日目から2 mg/kg/日を経口投与した。その結果、3→2 mg/kg群の雄1例において下痢、体重減少等全身状態の悪化が認められ、本薬投与に起因すると考えられる死亡が認められた。生存動物においては、0.3 mg/kg以上の群において、血圧低下、心拍数増加、副腎の重量増加、心筋の動脈の中膜肥厚、1 mg/kg以上の群で流涎、嘔吐、下痢、るいそう、3→2 mg/kg/日の群で無関心、運動性低下、振戦等の一般状態の変化、脱水、摂餌量の減少、血中T3の減少が認められた。申請者は、0.3 mg/kg以上の群で認められた血圧低下、心拍数

増加、副腎の重量増加、心臓の動脈中膜肥厚については、本薬の血管拡張作用に基づく二次的な変化と捉え、毒性所見に明らかな雌雄差は認められず、無毒性量は0.3 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1～4.2.3.3.2.3)

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び骨髄細胞染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットにおける2年間経口投与試験が実施された。マウスにおいては、盲腸及び結腸の腫瘍が認められ、ラットにおいて発がん性は認められなかった。マウスでの非発がん量と最大臨床推奨用量との本薬の曝露量 (AUC) の比は、0.4倍 (本薬非結合画分の曝露量の比として1.5倍) であった。これらの腫瘍発生についてはマウスに特有の発現機序に基づく変化であり、ヒトへの外挿性は低いと申請者は判断した。

1) マウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.1)

雌雄CD-1マウスに、雄では本薬を0、6.2、12.4、24.9 mg/kg/日、雌では0、7.64、15.7、32.5 mg/kg/日の用量で2年間経口投与した。腫瘍性病変として、15.7 mg/kg群の雌で盲腸の腺がん (0/50例 (対照群)、0/50例 (7.6 mg/kg群)、2/50例 (15.7 mg/kg群) 及び0/50例 (32.5 mg/kg群))、24.9 mg/kg群の雄で結腸の腺がん (0/50 (対照群)、0/50 (6.4 mg/kg群)、0/50 (12.4 mg/kg群) 及び1/50例 (24.9 mg/kg群)、以下同順) 及び結腸の腺腫 (0/50、0/50、0/50及び1/50例)、増殖性病変として、盲腸、結腸及び直腸の粘膜過形成、盲腸のリンパ組織過形成、腸間膜リンパ節の細胞充実性及び過形成等が認められた。これらの盲腸及び結腸等における腫瘍発生及び増殖性変化について、申請者はマウスに特異的な慢性炎症発生に起因する変化であると考察した。

本薬投与に関連する非腫瘍性の変化として、盲腸の拡張、腸壁の肥厚、肝臓の結節の増加、胆嚢拡張及び体腔内液体貯留、盲腸の慢性炎症、びらん及び潰瘍並びに憩室形成、肝臓のクッパー細胞活性化、腸間膜リンパ節の充血及び赤血球貪食、脾臓の髄外造血等が認められた。

2) ラットがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄Wistarラットに、本薬を0、5、10及び20 mg/kg/日の用量で2年間経口投与したとき、10 mg/kg以上の群の雄で途中死亡例の増加 (19/50例 (対照群)、22/50例 (5mg/kg群)、31/50例 (10 mg/kg群)、31/50例 (20 mg/kg群)) が認められた。10 mg/kg以上の群の雄の死亡については、特異的な死因を示唆する所見及び性差を示す所見や用量依存性は認められておらず、また雌雄及びサテライト群を合算した死亡発現総数には投与との明らかな関連は認められていないと申請者は考察した。本薬の用量に依存した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。また、増殖性病変として雄で甲状腺のびまん性C細胞過形成及び副甲状腺のびまん性過形成が認められたが、変化の程度は軽度であり関連する腫瘍性病変は認められず、これらの変化は加齢ラットにおける自然発生所見として知られていることから毒性学的意義は低く、申請

者は本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断した。

本薬投与に関連する非腫瘍性の変化として、心臓、副腎、腎臓の肥大、腸管の硬度変化及び拡張、腸間膜静脈の網状変化、肺の鉍質沈着、肝臓の胆管嚢胞、腸間膜リンパ節の赤血球貪食等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された。本薬投与により、ラットにおいて全胚吸収、ウサギにおいては流産及び全胚吸収、胎児への影響として、ラットにおいて心室中隔欠損、骨化遅延が認められた。胚・胎児発生に関する無毒性量と最大臨床推奨用量との本薬の曝露量 (AUC) の比は、ラットで 0.5 倍、ウサギで 4.5 倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性が示されている。(「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 分布」及び(「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 排泄」の項参照)

1) ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1.1)

雌雄Wistarラット (雌雄各n=24/群) に本薬を0、3、10及び30 mg/kg/日の用量で、雄は交配前4週間から剖検時まで、雌は交配前2週間から妊娠7日まで経口投与した。その結果、30 mg/kg群の雄1例が死亡したが、投与過誤によるものであり、本薬の影響に関連する死亡は認められなかった。3 mg/kg以上の群の雌雄で耳介の発赤、10 mg/kg以上の群の雌雄で立毛、流涎、摂水量増加、尿量増加、雄で体重増加抑制、30 mg/kg群の雌雄で摂餌量及び体重減少、雄で授精までの期間延長、精巣重量の減少が認められた。30 mg/kg群で授精までの期間延長が認められたが、全身状態悪化に伴う二次的なもので、雄受胎能に対する直接的な影響ではないと申請者は考察した。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して雄で3 mg/kg/日、雌で10 mg/kg/日、雄受胎能に対して10 mg/kg/日、雌受胎能及び初期胚発生に対して30 mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.1)

妊娠Wistarラット (各n=22/群) に本薬を0、1、5及び25 mg/kg/日の用量で、妊娠6日から17日まで経口投与した。母動物では、5 mg/kg以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少、25 mg/kg群で体重減少、立毛、赤色の膺分泌物、摂水量及び尿量の増加、全胚吸収が認められた。胎児では、25 mg/kg群で体重減少、心室中隔欠損、骨化遅延が認められた。なお、1 mg/kg以上の群で骨化遅延 (第4仙椎椎弓の不完全骨化) の統計学的に有意な増加 (対照群2.5%、1 mg/kg群11.0%、5 mg/kg群12.8%、25 mg/kg群18.9%) が認められたが、本薬投与群の発現率はいずれも施設背景値 (4.9~29.9%) 以内の変動であり自然発生値におさまっていること、対照群の発生率が施設背景値より低値を示しておりこれにより統計学的有意差が生じたと考えられること等から、毒性学的意義が乏しいと申請者は考察した。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して1 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して5 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.2)

妊娠Himalayanウサギ (各n=20/群) に本薬を0、0.5、1.5及び5 mg/kg/日の用量で、妊娠6日か

ら20日まで経口投与した。母動物では、1.5 mg/kg以上の群で流産、赤色の膈分泌物、5 mg/kg群で尿の変色、摂水量の減少、尿量の減少、全胚吸収、胎盤の部分的壊死、胎盤重量の増加等が認められた。胎児では、5 mg/kg群で胸骨分節の骨化亢進が認められた。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して0.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して1.5 mg/kgと判断された。

4) ラット出生前・出生後の発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）

妊娠Wistarラット（各n=24/群）に本薬を0、1.5、5及び15 mg/kg/日の用量で、妊娠6日から分娩21日まで経口投与した。母動物では、15 mg/kg/群で摂餌量の減少、体重増加抑制、妊娠期間の延長が認められたが、出生児では本薬投与による影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能に対して5 mg/kg/日、出生前・出生後発生に対して15 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 幼若動物を用いた試験（添付資料 4.2.3.5.4.2）

6日齢の雌雄Wistarラットに本薬0、0.3、1及び3 mg/kg/日を、4、13及び14週間経口投与した。4週間投与後では0.3 mg/kg以上の群で脾臓重量の増加、3 mg/kg群で血中カルシウム濃度の増加、13週間投与後では0.3 mg/kg以上の群で血中カリウム及びカルシウム濃度の増加、1 mg/kg以上の群で血中マグネシウム濃度の低下、3 mg/kgの群で腸間膜静脈の網状変化の増加が認められた。なお、6日齢の雌雄Wistarラットを用いた予備試験においては、2週間反復経口投与時に、10 mg/kg以上の群で大腿骨及び脛骨の骨端及び骨髓腔の形態異常、骨髓細胞の減少、骨幹端及び骨幹の過骨症及びリモデリングの促進が認められた（添付資料4.2.3.5.4.1）。7週齢のラットを用いた反復投与毒性試験と比較して新たな毒性所見及び毒性標的臓器は認められなかった。

2) 骨変化の毒性発現機序に関する試験（添付資料 4.2.3.7.3.1）

本薬は、幼若及び若齢ラットにおいては反復経口投与時に骨の形態変化を引き起こすため、成長が完了した個体における骨変化の機序を検討することを目的に、成体ラットを用いた骨密度及び骨形態に関する試験が実施された。雄 Wistar ラットに本薬 0、10 及び 50→25（投与 8 日目まで 50mg/kg/日、投与 9 日目以降 25mg/kg/日）mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間経口投与した。骨形態、骨長及び骨密度、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、副甲状腺ホルモン、オステオカルシン及びカルシトニンの血中濃度について検討した結果、50→25 mg/kg/日群で大腿骨骨幹の骨密度のわずかな減少が認められたが、投与初期の全身状態悪化を反映するものと申請者は考察しており、本薬投与と明確に関連する骨変化は認められなかった。

3) 代謝物の毒性試験

ヒトにおける本薬の主代謝物である M-1 の毒性を検討する目的で、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験等が実施された。これらの試験において認められた所見は、腎臓に対する影響を除き本薬と同様であった。なお、無毒性量と最大臨床推奨用量との M-1 の曝露量 (AUC) の比は、反復投与毒性試験においては、ラットで約 4.5 倍、イヌで約 1 倍、胚・胎児発生に関しては、ラットで 1.0 倍、ウサギで 11.9 倍であった。以下に主な試験の概要を示

す。

①マウス 14 週間混餌投与試験（添付資料 4.2.3.7.5.3）

雌雄 CD-1 マウス（雌雄各 n=10/群）に、M-1 を雄で 0、16.7、50.1 及び 165.6 mg/kg/日、雌で 27.7、84.2 及び 225.6 mg/kg/日の用量で 14 週間混餌投与したとき、225.6 mg/kg 群で摂餌量の減少、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビンの低下等が認められた。

②ラット 4 週間反復経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.5.5）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=10/群）に、M-1 を 0、4、20 及び 100 mg/kg/日の用量で 4 週間経口投与した。20 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、副腎の相対重量増加、100 mg/kg 群で摂水量増加、血中グルコース及びトリグリセリドの減少、尿量増加、尿中たん白排泄の減少、腎臓相対重量の増加、胸腺、前立腺、精嚢腺及び子宮の相対重量の減少、消化管の硬度低下、副腎球状帯の明瞭化及び空胞化、大腿骨の成長板の肥厚、遠位尿細管上皮の肥厚、集合管上皮の過形成等が認められた。以上より、無毒性量は 4 mg/kg/日と判断された。

③ラット 13 週間反復経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.5.6）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=10/群）に、M-1 を雄で 0、5、15 及び 50 mg/kg/日、雌で 0、10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で 13 週間経口投与したとき、15 mg/kg 以上の群の雄で体重増加抑制、50 mg/kg 群で遠位尿細管上皮の肥厚及び過形成、集合管拡張、腎乳頭の集合管の上皮過形成、100 mg/kg 群で腎臓重量の増加、遠位尿細管上皮の肥厚及び過形成、集合管拡張、腎乳頭の集合管の上皮過形成及び変性、大腿骨及び脛骨における成長板の肥厚、骨梁の異常及び骨幹の過骨症等が認められた。以上より、無毒性量は雄で 5 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と判断された。

④ラット 28 週間反復経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.5.9）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=20/群）に、M-1 を 0、3、10 及び 30 mg/kg/日の用量で 28 週間経口投与したとき、10 mg/kg 以上の群で尿中 N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）排泄の増加、30 mg/kg/日の群で血小板数の減少、心臓及び脾臓の血管の中膜肥厚、腸間膜静脈の網状変化、腎乳頭における集合管の上皮過形成等が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

⑤イヌ 4 週間反復経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.5.11）

雌雄 ビーグルイヌ（雌雄各 n=3/群）に、M-1 を 0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg/日 を 4 週間経口投与したとき、5 mg/kg 群の雄 1 例が死亡し、乳頭筋における急性の心筋変性が認められた。生存動物においては、1.5 mg/kg 以上の群で血圧低下、心拍数増加、左心室乳頭筋の線維化、心筋炎、血管周囲及び血管の浮腫、心内膜炎、5 mg/kg 群で流涎、嘔吐、下痢、直腸の炎症及び筋層間神経叢の肥大、盲腸の筋層間神経節炎が認められた。以上より、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断された。

⑥イヌ13週間反復経口投与試験（添付資料4.2.3.7.5.12）

雌雄ビーグルイヌ（雌雄各n=4/群）に、M-1を0、0.3、1及び3 mg/kg/日を13週間経口投与したとき、1 mg/kg以上の群で血中クレアチニン濃度の増加、心臓の細動脈の中膜肥厚、3 mg/kgで下痢、血圧低下、心拍数増加が認められた。なお、心臓の細動脈の中膜肥厚については、M-1の血行動態作用に起因した代償性変化で本薬の直接的な毒性ではないと申請者は考察した。以上より、消化管症状を指標に無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

⑦イヌ39週間反復経口投与試験（添付資料4.2.3.7.5.13）

雌雄ビーグルイヌ（雌雄各n=4/群）に、M-1を0、0.3、1及び3 mg/kg/日を39週間経口投与したとき、0.3 mg/kg以上の群で血圧低下、1 mg/kg以上の群で心臓の細動脈の中膜肥厚、3 mg/kg群で心拍数増加、嘔吐、下痢が認められた。以上より、消化管症状を指標に無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

⑧遺伝毒性試験（添付資料4.2.3.7.5.15~17）

遺伝毒性試験として、細菌を用いた、M-1の復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いたM-1の小核試験が実施され、いずれの試験においてもM-1の遺伝毒性は示されなかった。

⑨ラット胚・胎児発生毒性試験（添付資料4.2.3.7.5.20）

妊娠Wistarラット（各n=22/群）にM-1を0、2、10及び50 mg/kg/日の用量で、妊娠6日から17日まで経口投与した。母動物では、10 mg/kg以上の群で摂餌量の減少、50 mg/kg群で1例死亡、体重増加抑制、立毛、異常便等の一般状態の悪化が認められた。胎児では、10 mg/kg以上の群で甲状腺の小型化、50 mg/kg群で胎児体重減少、骨化遅延、骨格変異（波状肋骨）、胸腺の頭側への伸長、甲状腺の欠損が認められた。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して2 mg/kg/日と判断された。

⑩ウサギ胚・胎児発生毒性試験（添付資料4.2.3.7.5.21）

妊娠Himalayanウサギ（各n=20/群）に本薬を0、0.5、1.5及び5 mg/kg/日の用量で、妊娠6日から20日まで経口投与した。母動物では、5 mg/kg以上の群で摂餌量、摂水量及び体重減少、流産、うっ血性胎盤が認められた。胎児では毒性所見は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して1.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して5 mg/kg/日と判断された。

⑪腎毒性の発現機序に関する試験（添付資料4.2.3.7.5.23、4.2.3.7.5.24）

雌ラットにM-1を0及び100 mg/kg/日の用量で13週間投与し、腎臓病変の経時的推移の解析を行った。投与期間を通じ摂水量の増加、尿中クレアチニン、尿中NAG排泄量の増加、尿中γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）排泄の減少、尿中乳酸デヒドロゲナーゼ（以下、「LDH」）排泄の増加、尿中グルコース、尿中アミノ酸、尿中3-OH酪酸排泄の増加が認められ、病理組織学的には、投与後3日より尿細管上皮の変性及び尿細管の拡張、投与後15日より遠位尿細管の肥大及び過形成が認められ、尿細管変性に続発した尿

細管上皮の再生及び過形成の発現が認められた。

4) 不純物の毒性評価 (添付資料 4.2.3.7.6.1)

安全性の確認が必要となる閾値を超えて原薬中の規格値が設定されている³⁾ 不純物である類縁物質A* 及び 類縁物質B* について、臨床最大投与量中の不純物量を超えるこれら不純物を含有したバッチを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施され、これらの試験の結果から、安全性は確認されているものと判断された。

5) 光毒性試験

光毒性試験として、マウス由来 3T3 線維芽細胞及びマウスを用いた局所リンパ節試験及び皮膚反応の識別のための統合モデル (LLNA/IMDS) が実施され、本薬には臨床使用において懸念される光毒性はないものと判断された。

①3T3 NRU光毒性試験 (添付資料4.2.3.7.7.1)

マウス由来 3T3 線維芽細胞に、本薬 10~300 µg/mL を添加し、UVA (5 J/cm²) 照射したとき、UVA 非照射細胞の 50%細胞生存率を示す濃度 (以下、「EC₅₀」) は 300 µmol/mL 超を示したことに対し、UVA 照射細胞の EC₅₀ は 120 µmol/mL を示し、光照射時に細胞生存性への影響が認められた。

②局所リンパ節試験/皮膚反応の識別のための統合モデル (LLNA/IMDS) (添付資料 4.2.3.7.7.2)

雌NMRIマウスに、本薬を0、3、10、30 mg/kg/日の用量で3日間反復経口投与し、1日1回経口投与後30分間UVA (20 J/cm²) を照射し、光反応性の皮膚感作性及び刺激性の有無を検討した。耳の厚さ、重量、局所リンパ節重量、リンパ節の細胞数等いずれの検査項目にもUVA照射に関連した変化は認められず、光毒性は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬投与時の毒性について

1) 心臓及び血管、副腎への影響

機構は、本薬の反復投与毒性試験で主な所見として認められた心臓及び血管、並びに副腎への影響について、発現機序及び臨床におけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬による心臓及び血管への影響として、ラットの冠動脈中膜肥厚、イヌの心内膜炎、心筋線維化、心筋血管の血管浮腫、肥厚、肥大等が認められた。これら病変が認められた反復投与毒性試験では、いずれの場合も強い血圧低下及び (又は) 頻脈が認められており、病理所見が認められた部位は冠動脈、左心室乳頭筋、心筋動脈、心内膜下領域に限定され、出血や壊死を伴わなかった。これらと同様の心臓所見は、血管拡張薬であ

³⁾ 類縁物質A* の規格値は、申請時に安全性の確認が必要となる閾値を超えて設定されていたが、審査の過程において、安全性の確認が必要となる閾値以下の値に変更された

るアデノシン作動薬、ヒドラジン、ミノキシジル、テオブロミン、アドレナリン作動性強心剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE 阻害薬、カルシウムチャンネル拮抗薬等を用いたイヌの毒性試験 (Clemo FAS et al *Toxicol Pathol* 31, Suppl: 25-31, 2003、Greaves P et al *Exp Toxic Pathol* 50: 283-293, 1998) や PDE-5 阻害薬であるバルデナフィルの承認申請時に申請者が実施したラット及びイヌの毒性試験においても認められている。血管拡張薬による心臓病変発生の機序はいずれも同様であり、血圧低下及び頻脈が惹起される状況下では心筋における酸素の受容と供給の不均衡が生じ、特にイヌにおいては血液供給量が少ない心臓乳頭筋及び心内膜下領域に障害を受けやすいこと (Detweiler DK *Toxicol Pathol* 17: 94-108, 1989)、血管拡張薬によるイヌの心臓病変とヒトの心臓毒性の間には相関性がないこと (Dogterom P et al *Crit Rev Toxicol* 22: 203-241, 1992) が報告されており、血管拡張作用に対しイヌは特に感受性が高いと考える。

副腎への影響として、ラット及びイヌにおいて、副腎皮質球状帯の肥大又は過形成が認められた。血管拡張又は血圧低下作用を有する PDE 阻害薬、カルシウムチャンネル拮抗薬等の毒性試験において同様の変化が観察されており (伊藤ら、基礎と臨床 21: 477-518, 1987、飯島ら、応用薬理 42: 177-187, 1991)、これらの所見の発現機序は、本薬の血圧低下作用又は血管拡張作用による血圧低下を補うためのレニン-アンジオテンシン系を介した代償性作用であると考ええる。なお、ラットがん原性試験及びイヌの 52 週間反復投与毒性試験においては、副腎球状帯への影響は認められず、長期投与による所見の増悪は認められていない。また、副腎皮質球状帯ホルモン産生への影響についてはアルドステロン分泌の可能性が考えられたが、ラットの雄でのみ血中カリウムの軽度減少が認められたものの雌雄ともにナトリウム濃度に関連する影響は認められず、副腎皮質球状帯の肥大に関連して変動しないものと考ええる。

以上、本薬で認められた心臓及び血管、並びに副腎への影響は、種々の血管拡張薬で想定される病変発生机序と同様に血圧低下作用による血圧変動及び頻脈に関連した代償性変化によるものであると考える。臨床使用においては、本薬は低血圧症状に注意しながら慎重に投与されることから、本薬の毒性試験で認められたように慢性的又は過度の低血圧となることは考えられず、これらの心臓及び血管や副腎への影響はヒトにおいて問題となるものではないと考える。

機構は、本薬の反復投与毒性試験で認められた心臓及び血管、並びに副腎の所見の非発現量と臨床推奨用量における曝露量の比は 1 倍未満であり、当該毒性に対し十分な安全域が確保されているとは言えないと考える。しかしながら、これらの所見は種々の血管拡張薬の毒性試験において同様に認められる変化であり、その変化は本薬の血圧低下作用に起因すると考えられ、本薬に特有の変化の可能性は低いとの申請者の説明は妥当と考える。また、臨床使用にあたっては添付文書 (案) の規定に基づき過度な血圧低下に注意しながら慎重に投与されることから、本薬の毒性試験で認められた血圧低下作用に起因する心臓及び血管、並びに副腎への影響はヒトにおいて問題となる可能性は低いとの申請者の説明も妥当と考える。

2) 骨への影響

機構は、本薬の反復投与毒性試験で認められた骨への影響について、発現機序及び臨床におけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験開始時 7 週齢のラット及び幼若ラットを用いた反復

投与毒性試験において骨リモデリングの増進や過骨症が認められ、骨成長の完了した成体ラットやほぼ成長の完了していたイヌにおいては認められなかった。これらの所見の発現機序については、本薬は sGC に作用し細胞内 cGMP 産生を増加させる作用を持つことから、ナトリウム利尿ペプチド (NP) -微粒子 GC (pGC) -cGMP 経路又は NO-sGC-cGMP 経路を介し骨芽細胞を刺激し (Wimalawansa SJ *Ann N Y Acad Sc* 1192: 391-403, 2010)、破骨細胞の増殖、分化を阻害した結果、骨幹端の海綿骨肥厚及び皮質骨のリモデリングが生じたものとする。試験開始時 7 週齢のラットを用いた反復投与毒性試験において、ヒト最大推奨投与量の 1.7 倍の曝露量で本薬を反復投与することにより骨への影響が認められているが、試験開始時 17 週齢の成体ラットを用いた試験においては骨への明確な影響は認められず、当該試験の最高投与量 (50 → 25 mg/kg/日) とヒト最大推奨投与量との本薬非結合画分の曝露量比は 8 倍以上と高い。また、本薬の臨床試験において、投与中に骨代謝に影響を及ぼしうる臨床的に意味のある変化は認められていないことから、ヒト成人における骨への影響は低いものとする。

機構は、本薬を成人に使用する場合には、本薬の骨への影響が臨床上問題となることはないとの申請者の説明を了承した。

3) 腎への影響

機構は、ラットを用いた M-1 の反復投与毒性試験で認められた腎毒性について、発現機序及び臨床におけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。M-1 を用いた反復投与毒性試験及び腎毒性の発現に関する試験において、NAG 排泄量の増加、近位尿細管、遠位尿細管及び集合管上皮の変性、肥厚、並びに過形成が認められた。これらの所見は、腎尿細管上皮に M-1 が直接的な影響を及ぼすことによるものとするが、その発現機序は不明である。ラットを用いた腎毒性の発現機序に関する試験において、近位及び遠位尿細管並びに集合管における初期の変性が生じ、それらの変化に続発する変化として遠位尿細管又は集合管上皮過形成が生じている。この際の初期の変性である NAG 排泄量の増加及び尿細管の変性について、それぞれの毒性非発現量とヒト最大推奨投与量との M-1 の非結合画分の曝露量の比は、それぞれ 3.3 倍及び 13.0 倍であった。また、イヌでは M-1 単独投与による尿細管への影響は認められず、最高投与量である毒性非発現量とヒト最大推奨投与量との M-1 の非結合画分の曝露量比は 6.0 倍であった。安全域の観点から腎尿細管における変性がヒトで起こる可能性は低く、それに続発する過形成の発現も起こらないと考える。

機構は、臨床試験において腎尿細管の変性を示す臨床検査値の変動やそれを示唆する所見の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の第Ⅲ相比較試験 (試験 11348 及び試験 12934) において、腎機能関連の臨床検査項目であるクレアチニン・クリアランス値、推定糸球体濾過量、Cystatin C 等においてプラセボ群に比し本薬群で悪影響を示す変化は認められていない。また、M-1 を用いた臨床試験⁴⁾ が実施されており、尿細管障害の指標となる NAG、NAG/クレアチニン比、GGT、GGT/クレアチニン比、LDH、LDH/クレアチニン比等の指標を用い安全性を検討

⁴⁾ 健康成人又は両室性慢性心不全及び肺高血圧症を有する患者を対象として M-1 の臨床試験が実施されている。

した試験においても、臨床的に有意な変動は認められず、腎毒性が示唆されるような有害事象も認められていない。

機構は、ラットで認められた腎の変化について、本薬及び M-1 の臨床試験等における結果を踏まえ、ヒトにおける外挿性は低いとの申請者の回答を了承し、臨床使用上問題となる変化ではないものと判断した。

(2) がん原性について

機構は、がん原性試験で認められたマウスの大腸腺腫及び腺癌について、発生機序及びヒトへの外挿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。本薬は、細胞内 cGMP を増加させることにより、平滑筋弛緩作用を示すと考えられるため、消化管においても運動性低下を生じ、慢性の腸内毒素症を誘発すると考える。マウスのがん原性試験においては本薬投与群で雌雄ともに腹囲増加及び腸の拡張が用量依存的に発現し、消化管の忍容性の低下が観察され、大腸腺腫及び腺癌が認められた投与群においては結腸及び直腸粘膜における糜爛性及び潰瘍性の炎症及び変性、再生が示されている。マウスを用いた実験動物モデルではこれらの慢性的な変化により、再生性の粘膜過形成や少数の上皮性大腸腫瘍を誘発することが報告されており (Kanneganti M et al *J Biomed Biotechnol* 2011: 342637, 2011、Taketo MM et al *Gastroenterology* 136: 780-798, 2009)、本薬投与による腸の慢性炎症が腫瘍発生の重要な要因であると考ええる。

また、平滑筋弛緩作用を起因とした発生機序によりラットやイヌ等他の動物種でも腸管の慢性炎症が起きる可能性が考えられるが、マウスと同程度の曝露量が投与されているラットがん原性試験やイヌの長期反復投与毒性試験においては腸管の炎症性変化並びに腫瘍性病変は認められておらず、大腸における慢性炎症発生自体が本薬投与に対するマウスの腸内細菌叢に対する特異的な影響であると考ええる。以上より、大腸腺腫及び腺癌の発生については、マウスに特異的な慢性炎症発生を介した腫瘍発生機序と考えられることから、ヒトへの外挿性に乏しい所見と判断した。

機構は、本薬の臨床使用においては、マウスで認められた重症の腸管炎症とそれに起因する大腸腺癌のヒトへの外挿性は低いとの申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬及び本薬の N-脱メチル化代謝物である M-1 の血漿中及び尿中濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法で同時測定された。本薬及び M-1 の血漿中濃度の定量下限は試験により異なり、それぞれ 0.1~2.0 µg/L 及び 0.2~2.0 µg/L であった。また、本薬及び M-1 の尿中濃度の定量下限も試験により異なりいずれも 1.0~10 µg/L であった。

第Ⅲ相試験では本剤 0.5、1.0、1.5、2.0 及び 2.5 mg 錠が用いられ、また食事の影響試験では第Ⅲ相臨床試験製剤 2.5 mg 錠が用いられた。市販予定製剤 0.5、1.0 及び 2.5 mg 錠はそれぞれ第Ⅲ

相臨床試験製剤と内核の処方と同じであり、フィルム層の着色剤の比率が異なる。0.5 及び 1.0 mg 錠の第Ⅲ相臨床試験製剤と市販予定製剤の生物学的同等性（以下、「BE」）はヒト BE 試験（試験 14769 及び試験 14845）によって示され、また、2.5 mg 錠の第Ⅲ相臨床試験製剤と市販予定製剤の BE は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に従い、溶出試験によって示されている。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは幾何平均値（幾何変動係数%）を記す。

(1) 絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 11910、添付資料 5.3.1.1.1（参考資料））

外国人健康成人男性 22 例に本剤 1.0 mg 錠を空腹時単回経口投与及び本薬 1.0 mg を 1 時間かけて静脈内投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験によって、絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討した（休薬期間 7 日間）。本薬の絶対的 BA は 94.33% [83.11~107.07]（最小二乗平均 [95%信頼区間]）であった。本薬 1.0 mg を 1 時間かけて静脈内投与したとき、本薬及び M-1 の全身クリアランス（以下、「CL」）は 3.861 (78.3%) 及び 4.958 (34.1%) L/h、定常状態における分布容積 (V_{ss}) は 30.09 (14.7%) 及び 115.9 (62.5%) L、腎クリアランス (CL_R) は 0.3434 (26.6%) 及び 0.6131 (61.1%) L/h であった。

(2) 食事の影響試験（試験 13010、添付資料 5.3.1.1.4）

外国人健康成人男性 23 例に本剤 2.5 mg 錠を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験によって、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した（休薬期間約 1 週間）。空腹時及び食後投与時の本薬の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）の中央値 [最小値~最大値] は 1.000 [0.5000~4.000] 及び 4.000 [1.500~6.000] 時間、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は 84.19 (37.5%) 及び 54.79 (28.7%) $\mu\text{g/L}$ 、投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{∞} 」）は 572.2 (80.6%) 及び 505.6 (74.5%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 5.538 (72.1%) 及び 6.135 (66.1%) 時間であり、空腹時及び食後投与時の M-1 の t_{max} の中央値 [最小値~最大値] は 8.000 [3.000~24.00] 及び 12.00 [4.000~24.00] 時間、 C_{max} は 19.35 (55.2%) 及び 15.50 (53.7%) $\mu\text{g/L}$ 、 AUC_{∞} は 526.8 (28.2%) 及び 498.6 (27.4%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 24.25 (27.6%) 及び 28.70 (33.1%) 時間であった。空腹時に対する食後投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.6471 [0.5779~0.7245] 及び 0.8832 [0.8215~0.9496]、空腹時に対する食後投与時の M-1 の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 0.7950 [0.7172~0.8812] 及び 0.9447 [0.8943~0.9979] であった。

(3) 製剤間の BE

1) 臨床試験用製剤と市販予定製剤のヒト BE 試験

① 0.5 mg 錠のヒト BE 試験（試験 14769、添付資料 5.3.1.2.2）

日本人健康成人男性 22 例に、0.5 mg 錠の臨床試験製剤及び市販予定製剤を 2 群 2 期のクロスオーバー法により、空腹時単回経口投与し（休薬期間 7 日間以上）、投与 72 時間後までの血漿中本薬濃度を測定したところ、臨床試験製剤に対する市販予定製剤の C_{max} 及び最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_t 」）の幾何平均比 [90%信頼区間] は、0.982 [0.909~1.061] 及び 1.002 [0.963~1.042] であった。

②1.0 mg 錠のヒト BE 試験（試験 14845、添付資料 5.3.1.2.3）

日本人健康成人男性 24 例に、1.0 mg 錠の臨床試験製剤及び市販予定製剤を 2 群 2 期のクロスオーバー法により、空腹時単回経口投与し（休薬期間 7 日間以上）、投与 72 時間後までの血漿中本薬濃度を測定したところ、臨床試験製剤に対する市販予定製剤の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.063 [0.993~1.137] 及び 0.959 [0.876~1.049] であった。

2) 含量が異なる市販予定製剤の溶出試験

市販予定製剤 0.5 mg 錠と 1.0 mg 錠は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、「含量違いガイドライン」）（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に記載された試験条件で実施された溶出試験において、いずれの試験条件でも含量違い BE ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。

市販予定製剤 1.0 mg 錠と 2.5 mg 錠の溶出試験については、含量違いガイドラインに記載された試験条件で実施されたが、pH ■■■ の溶出試験では試験液量、製剤の錠数を 1 mg 錠では ■■■ mL、■■■ 錠の条件で、2.5mg では ■■■ mL、■■■ 錠の条件で実施された。その結果、いずれの試験条件でも溶出挙動は含量違いガイドラインにおける溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。

<審査の概略>

(1) 含量が異なる市販予定製剤間の BE について

申請者は、市販予定製剤 0.5、1.0 及び 2.5 mg 錠の BE について、以下のように説明した。

含量違いガイドラインに則り実施した溶出試験によって、市販予定製剤 0.5 mg 錠と 1.0 mg 錠の BE が示された。市販予定製剤 1.0 mg 錠と 2.5 mg 錠では、pH ■■■ 以外の試験条件では溶出挙動の同等性の判定基準を満たしたが、pH ■■■ においては溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。本薬は塩基性薬物であり、本薬の溶解度は高い pH 条件下で低下し、pH ■■■ の試験条件では本薬の溶解性が製剤の溶出挙動に影響すると考えたため、pH ■■■ の条件において、ベッセル中の錠剤数及び試験液量が溶出プロファイルに影響しないことを確認したのちに、1.0 mg 錠試験時の 1 ベッセル中の本薬濃度を 2.5 mg 錠試験時と合わせた条件（1.0 mg 錠を ■■■ 錠で試験液量 ■■■ mL、2.5 mg 錠を ■■■ 錠で試験液量 ■■■ mL）で溶出試験を再度実施した。本薬濃度を合わせた条件での溶出試験の結果、pH ■■■ の試験条件でも溶出挙動の同等性の判定基準を満たしたため、市販予定製剤 1.0 mg 錠と 2.5 mg 錠の溶出挙動の同等性が示されたと判断した。したがって、市販予定製剤 0.5、1.0 及び 2.5 mg 錠の BE は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。市販予定製剤 1.0 mg 錠と 2.5 mg 錠の BE を示すために、含量違いガイドラインに記載された試験条件（試験液量 900 mL、製剤の錠数 1 錠）で実施された溶出試験で、pH ■■■ の条件下では溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。しかしながら、ベッセル中の錠剤数及び試験液量が溶出挙動に影響を及ぼさないことを確認した上で実施された本薬濃度を合わせた溶出試験においては、市販予定製剤 1.0 mg 錠と 2.5 mg 錠の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。この結果は、本薬は塩基性薬物であり、高い pH 条件下で溶解度が

低下するため、pH ■■■ の条件下では試験液中の本薬濃度の違いが本薬の溶解性に影響を及ぼしたとの申請者の説明と齟齬のない結果であった。以上より、市販予定製剤 1.0 mg 錠及び 2.5 mg 錠の BE は示されているとの申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<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

1) 血漿たん白結合 (添付資料 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体 0.0492~2.37 mg/L (最終濃度、以下同様) を添加し、本薬の血漿たん白結合を検討した。本薬 ^{14}C -標識体の血漿たん白非結合率 (以下、「 f_u 」) は、本薬添加濃度によらず 4.97% であった。

ヒト血清アルブミン (40 g/L) に本薬の ^{14}C -標識体 0.0922 及び 0.504 mg/L を添加したとき、本薬 ^{14}C -標識体の f_u は 19.8 及び 21.4% であり、 α_1 -酸性糖たん白 (0.7 g/L) に本薬の ^{14}C -標識体 0.0965 及び 0.511 mg/L を添加したとき、本薬 ^{14}C -標識体の f_u はそれぞれ 22.6 及び 25.4% であった。

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体約 0.1 mg/L (0.0945~0.105 mg/L) を添加し、非エステル化脂肪酸であるオレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸 (2 mM) 存在下における本薬の血漿たん白結合を検討した。非エステル化脂肪酸非存在下の本薬 ^{14}C -標識体の f_u は 3.86% であり、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸存在下の本薬 ^{14}C -標識体の f_u は、それぞれ 1.63、1.98 及び 1.88% であった。

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体約 0.1 mg/L (0.0964~0.108 mg/L) を添加したとき、pH7.13、7.42、7.59 及び 7.79 における本薬 ^{14}C -標識体の f_u はそれぞれ 4.20、3.94、3.56 及び 3.35% であった。

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体約 0.1 mg/L (0.0961~0.105 mg/L) を添加し、イブプロフェン、ワルファリン、ニフェジピン、ジギトキシン、サリチル酸、アトルバスタチン、フロセミド、シルデナフィル及びボセンタンの臨床濃度及びその 5 倍の濃度存在下における、本薬の血漿たん白結合を検討した。サリチル酸低濃度及び高濃度存在下の本薬 ^{14}C -標識体の f_u は、非存在下と比較してそれぞれ 1.5 倍及び 2.7 倍に増加したが、サリチル酸以外の薬物存在下での f_u は非存在下と同程度であった。

2) 血球移行性 (添付資料 4.2.2.3.1)

ヒト血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.0462~2.34 mg/L (最終濃度) を添加したとき、本薬 ^{14}C -標識体の血液中濃度に対する血漿中濃度比は濃度によらず同様の値であり、各濃度の値の算術平均値は 1.51 であった。

3) *In vitro* 代謝

① 本薬の代謝 (添付資料 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 1 μM (最終濃度、以下同様) を添加して 60 分間インキュベーションしたとき、添加した放射エネルギーの 90.6% が未変化体として、8.3% が M-1 として認められた。

ヒト肝細胞 (n=2) に本薬の ^{14}C -標識体 $1\ \mu\text{M}$ を添加して 4 時間インキュベーションしたとき、添加した放射エネルギーの 95.6 及び 81.1%が未変化体として、4.2 及び 16.0%が M-1 として認められた。

ヒト肝ミクロソームに本薬 $1\ \mu\text{M}$ を添加して、各チトクローム P450 (以下、「CYP」) 分子種の阻害薬存在下及び非存在下での M-1 の生成量を測定した。CYP1A1 及び 1A2 の阻害薬である α -ナフトフラボン存在下での M-1 の生成量は、阻害薬非存在下に対して 60.6%であったが、CYP1A2 阻害薬のフルボキサミン存在下の M-1 の生成量は阻害薬非存在下とほとんど変わらなかった。CYP3A4/5 阻害薬アザムリン、CYP2C8 阻害薬モンテルカスト及び CYP2J2 阻害薬 HET0016 存在下の M-1 の生成量は、阻害薬非存在下に対してそれぞれ 82.0、77.9 及び 83.1%であった。喫煙者のヒト肺ミクロソームに本薬 $1\ \mu\text{M}$ を添加したときの M-1 の生成量は、 α -ナフトフラボン存在下で阻害薬非存在下に対して 10.8%であった。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、1B1、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12) 発現ミクロソームに本薬 $1\ \mu\text{M}$ を添加し 45 分間インキュベーションしたとき、CYP1A1 発現ミクロソームでの M-1 の生成量は添加した本薬量の 52.8%、CYP2C8、2J2 及び 3A4 及び 3A5 発現ミクロソームでの M-1 の生成量はそれぞれ添加した本薬量の 2.03、18.8、0.66 及び 3.64%であり、その他の CYP 発現ミクロソームでは M-1 はほとんど生成しなかった。

②CYP、グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素に対する本薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.4.3 ~4.2.2.4.5)

ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2 及び 3A4) の各基質を添加し、本薬非存在下又は本薬 $1.0\sim 50\ \mu\text{M}$ 存在下で 10~60 分間インキュベーションしたとき、CYP2C19 の基質であるメフェニトインの 4'-水酸化反応に対する本薬の 50%阻害濃度 (以下、「 IC_{50} 」) は $44.4\ \mu\text{M}$ であり、その他の CYP 基質の代謝反応は本薬 $50\ \mu\text{M}$ 存在下でほとんど阻害されなかった。CYP1A1 発現ミクロソームにエトキシレゾルフィン $4.0\ \mu\text{M}$ 又はフェナセチン $30\ \mu\text{M}$ を添加し、本薬 $0.25\sim 20\ \mu\text{M}$ 又は $0.1\sim 2.5\ \mu\text{M}$ 存在下で 10 又は 15 分間インキュベーションしたとき、エトキシレゾルフィン O-脱エチル化又はフェナセチン O-脱エチル化反応に対する本薬の IC_{50} は 14.7 又は $0.84\ \mu\text{M}$ であった。CYP2E1 発現ミクロソームにクロルゾキサゾン $52.8\ \mu\text{M}$ を添加し、本薬非存在下又は本薬 $50\ \mu\text{M}$ 存在下で 30 分間インキュベーションしたとき、クロルゾキサゾン 6'-水酸化反応は本薬 $50\ \mu\text{M}$ 存在下でほとんど阻害されなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 ($1.6\sim 50\ \mu\text{M}$) を添加し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型 (以下、「NADPH」) 生成系存在下で 30 分間インキュベーションしたのち、ミダゾラム $10\ \mu\text{M}$ 又はテストステロン $50\ \mu\text{M}$ を添加して 15 又は 20 分間インキュベーションしたとき、ミダゾラム 1'-水酸化反応及びテストステロン 6 β -水酸化反応は本薬存在下で阻害されなかった。

ヒト肝ミクロソームにグルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 1A1、1A6、1A9 又は 2B7 の基質であるエストラジオール $20\ \mu\text{M}$ 、 α -ナフトール $50\ \mu\text{M}$ 、プロポフォール $100\ \mu\text{M}$ 又はジドブジン $200\ \mu\text{M}$ を添加し、本薬 $50\ \mu\text{M}$ 存在下で 30、5、15 又は 60 分間インキュベーションしたとき、各 UGT 基質のグルクロン酸抱合反応は本薬存在下で阻害されなかった。ま

た、UGT1A4 発現マイクロソームにトリフロペラジン 60 μM を添加し、本薬 50 μM 存在下で 40 分間インキュベーションしたとき、トリフロペラジンのグルクロン酸抱合反応は本薬存在下で阻害されなかった。

ヒト肝サイトゾルに硫酸転移酵素（以下、「SULT」）の基質である 17 β -エストラジオール 100 nM 又は 17 α -エチニルエストラジオール 100 nM を添加し、本薬 50 μM 存在下でそれぞれ 20 分間インキュベーションしたとき、17 β -エストラジオール又は 17 α -エチニルエストラジオールの硫酸抱合反応は本薬存在下で阻害されなかった。

なお、上記の CYP、UGT、SULT に対する本薬の阻害作用を検討する各試験において、既知の各酵素の阻害薬存在下で、各酵素の活性が低下することは確認されている。

③CYP に対する本薬の誘導作用（添付資料 4.2.2.4.6）

ヒト肝細胞（n=3）に本薬を 5 日間曝露したあとの各 CYP 分子種の基質（CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6 及び CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP3A4：テストステロン、）の代謝活性を測定して、CYP に対する本薬の誘導作用を検討した。本薬 5～1111 ng/mL（最終濃度、以下同様）を曝露したときのニルバノールの生成量（CYP2B6 活性）は曝露前とほとんど変わらなかったが、10000 ng/mL を曝露したときのニルバノールの生成量は曝露前と比較して 2.7～3.5 倍に上昇した。既知の CYP2B6 誘導剤であるリファンピシンを曝露したときのニルバノールの生成量は曝露前と比較して 2.7～7.0 倍であった。本薬 3333 ng/mL を曝露したとき、3 ロット中 1 つのロットの肝細胞で 6 β -水酸化テストステロン生成量（CYP3A4 活性）が曝露前と比較して約 1.5 倍に上昇したが、残りの 2 ロットでは本薬 5～10000 ng/mL を曝露したときの 6 β -水酸化テストステロン生成量は曝露前と変わらなかった。CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン曝露によって 6 β -水酸化テストステロン生成量（CYP3A4 活性）は曝露前と比較して 2.2～3.9 倍に上昇した。既知の CYP1A2 誘導剤であるオメプラゾール及び CYP2C19 誘導剤であるリファンピシン曝露によって、アセトアミノフェン生成量（CYP1A2 活性）及び 4'-水酸化 S-メフェニトイン生成量（CYP2C19 活性）は曝露前と比較してそれぞれ 10.6～23.6 倍及び 5.3～12.8 倍に上昇したが、本薬 5～10000 ng/mL を曝露してもアセトアミノフェン生成量及び 4'-水酸化 S-メフェニトイン生成量は曝露前とほとんど変わらなかった。

④本薬の代謝に対する各種薬剤の阻害作用（添付資料 4.2.2.6.1）

CYP1A1 発現マイクロソームに本薬 1.0 μM を添加し、抗癌剤、鎮痛薬、抗ウイルス薬、抗生物質、アゾール系抗真菌剤等の薬剤存在下で 15 分間インキュベーションして M-1 生成量を測定し、本薬から M-1 への代謝反応に対する各種薬剤（計 87 薬剤、それぞれ 6 濃度）の阻害作用を検討した。アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール）、チロキシキナーゼ阻害薬（エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ）、並びにカルベジロール、エバスチン及びケルセチンは M-1 生成を顕著に阻害し、その IC₅₀ は 0.3～0.6 μM 、0.2～4.2 μM 並びに 0.6～2.5 μM であった。アミオダロン、エチニルエストラジオール、フェノフィブラート、ナリンゲニン、ロシグリタゾン、シンバスタチン及びテルフェナジンも M-1 生成を阻害し、IC₅₀ は 4.9～15.7 μM であった。

CYP1A1 発現マイクロソームに各種薬剤（6 濃度）を添加して 30 分間のプレインキュベ

ションした後、本薬 1.0 μM を添加して 15 分間インキュベーションしたときの M-1 生成量を測定し、本薬から M-1 への代謝反応に対する各種薬剤の時間依存的な阻害作用を検討した。チロキシキナーゼ阻害薬（エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ）の IC_{50} は 0.05~0.7 μM とプレインキュベーションすることによって低下し、これらの薬剤による時間依存的な阻害作用が示された。

ヒト肝ミクロソームに本薬 1.0 μM を添加し、各種薬剤存在下で 45 分間インキュベーションして M-1 生成量を測定し、本薬から M-1 への代謝反応に対する各種薬剤の阻害作用を検討した。HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル、アタザナビル、インジナビル）及びアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール）はヒト肝ミクロソームによる M-1 生成を顕著に阻害し、その IC_{50} は 5.3~11.7 μM 及び 0.6~5.7 μM であった。カルベジロール、エチニルエストラジオール、ケルセチン、テルフェナジン、並びにチロキシキナーゼ阻害薬（エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ）も M-1 生成を阻害し、 IC_{50} は 6.9~20.1 μM であった。

ヒト肝ミクロソームに各種薬剤（6 濃度）を添加して 30 分のプレインキュベーションし、本薬 1.0 μM を添加して 45 分間インキュベーションしたときの M-1 生成量を測定し、本薬から M-1 への代謝反応に対する各種薬剤の時間依存的な阻害作用を検討した。 IC_{50} はいずれの薬剤でもプレインキュベーションしなかったときと同様の値であった。

4) トランスポーターに関する検討

①Caco-2 細胞透過性（添付資料 4.2.2.7.1）

Caco-2 細胞の頂端膜（以下、「AP」）側又は基底膜（以下、「BL」）側に、本薬 2.4 及び 24 μM （最終濃度、以下同様）を添加し、120 分間の BL 側又は AP 側への輸送を検討したとき、本薬の AP 側から BL 側への見かけの膜透過係数（以下、「 P_{app} 」）に対する BL 側から AP 側への P_{app} の比（以下、「排出比」）はいずれの濃度においても 11（算術平均値、以下同様）であった。また、P 糖たん白（以下、「P-gp」）の阻害薬であるイベルメクチン 1.0 μM 存在下で排出比は約 0.43 倍に低下したことから、本薬は P-gp の基質であると考えられた。なお、ジゴキシシン 2 μM 添加時の排出比は 14.4 であった。

②P-gp 及び Breast cancer resistance protein による本薬の輸送（添付資料 4.2.2.7.2、4.2.2.7.3）

P-gp 発現 LLC-PK1 細胞に本薬 1 μM を添加したときの排出比は、P-gp 非発現の LLC-PK1 細胞の排出比の 4.3 倍であり、また、P-gp 阻害薬のイベルメクチン 5 μM 存在下で P-gp 非発現の LLC-PK1 細胞の排出比と同程度まで低下した。なお、P-gp の基質であるジピリダモール 1 μM を添加したときの P-gp 発現 LLC-PK1 細胞の排出比は、P-gp 非発現の LLC-PK1 細胞の 9.5 倍であった。

Breast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）発現 MDCK II 細胞に BCRP 基質であるトポテカン 2 μM を添加したときの排出比は、BCRP 非発現の MDCK II 細胞の排出比の 10 倍であり、本薬 0.20~10 μM を添加したときの排出比は、BCRP 非発現細胞の 3.7~6.7 倍であった。BCRP 発現 MDCK II 細胞に本薬 1 μM を添加したときの排出比は、BCRP 阻害薬の Ko143 1 μM 存在下で、BCRP 非発現の MDCK II 細胞の排出比と同程度まで低下した。

③取り込みトランスポーターによる本薬の輸送 (添付資料 4.2.2.7.5、4.2.2.7.6)

Organic anion transporting polypeptide 1B1 (以下、「OATP1B1」) 発現 HEK 細胞及び OATP1B1 非発現の HEK 細胞に本薬 0.2~10 μM を添加して 1.5 分間インキュベーションしたとき、OATP1B1 非発現の HEK 細胞に対する OATP1B1 発現 HEK 細胞による本薬の細胞内への取り込み比は 1.0~1.2 であり、OATP1B1 の既知の基質であるプラバスタチン (10 μM) を添加したときの取り込み比は 8.9 であった。

Organic anion transporting polypeptide 1B3 (以下、「OATP1B3」) 発現 HEK 細胞及び OATP1B3 非発現の HEK 細胞に本薬 0.2~10 μM を添加して 2.5 分間インキュベーションしたとき、OATP1B3 非発現の HEK 細胞に対する OATP1B3 発現 HEK 細胞による本薬の細胞内への取り込み比は 1.4~1.7 であり、また、OATP1B3 発現 HEK 細胞による本薬の取り込みは OATP1B3 の阻害薬であるリファマイシン 10 μM 存在下で阻害されなかった。OATP1B3 の既知の基質であるプラバスタチン (10 μM) を添加して 1.5 分間インキュベーションしたとき、OATP1B3 非発現の HEK 細胞に対する OATP1B3 発現 HEK 細胞の取り込み比は 3.8 であり、OATP1B3 発現 HEK 細胞によるプラバスタチンの輸送は、リファマイシン 10 μM 存在下で約 0.18 倍に低下した。

Organic anion transporter 1 (以下、「OAT1」) 発現 HEK 細胞及び OAT1 非発現の HEK 細胞に本薬 0.3 又 3 μM を添加して 5 分間インキュベーションしたとき、本薬の細胞内への取り込みは OAT1 発現細胞と OAT1 非発現の HEK 細胞で差はなかった。

Organic anion transporter 3 (以下、「OAT3」) 発現 HEK 細胞及び OAT3 非発現の HEK 細胞に本薬 0.3 又 3 μM を添加して 5 分間インキュベーションしたとき、本薬の細胞内への取り込みは OAT3 発現細胞と OAT3 非発現の HEK 細胞で差はなかった。

④P-gp 及び BCRP に対する本薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.7.2、4.2.2.7.4)

P-gp 発現 LLC-PK1 細胞にジゴキシン 25 μM を添加したときの排出比は、イベルメクチン 5 μM 存在下で約 0.2 倍まで低下したが、本薬 0.1~100 μM 存在下では、本薬非存在下と比較して約 0.660~1.14 倍であった。また、P-gp 発現 LLC-PK1 細胞にジピリダモール 1 μM を添加したときの、本薬 0.07~20 μM 存在下での排出比は本薬非存在下と比較して約 0.862~1.30 倍であった。

BCRP 発現 MDCK II 細胞に BCRP の基質であるトポテカン 2 μM 又は PhiP 2 μM を添加したとき、BCRP 阻害薬の Ko143 1 μM 存在下での排出比は、Ko143 非存在下と比較して 0.12 倍又は 0.03 倍まで低下したが、本薬 0.10~24 μM 存在下の排出比は、本薬非存在下と同程度であった。

⑤取り込みトランスポーターに対する本薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.7.5、4.2.2.7.6)

OATP1B1 発現 HEK 細胞に本薬 1 又は 10 μM 存在下でプラバスタチン 10 μM を添加したときのプラバスタチンの細胞内への取り込みは、本薬非存在下でのプラバスタチンの取り込みと同程度であった。

OATP1B3 発現 HEK 細胞にプラバスタチン 10 μM を添加したときのプラバスタチンの細胞内への輸送量は、リファマイシン 10 μM 存在下で約 15%まで低下したが、本薬 0.3~10

μM 存在下ではほとんど変化しなかった。

OAT1 発現 HEK 細胞及び OAT1 非発現の HEK 細胞にパラアミノ馬尿酸 1 又は 10 μM 添加して 5 分間インキュベーションし、OAT1 発現 HEK 細胞のパラアミノ馬尿酸輸送量と OAT1 非発現の HEK 細胞の輸送量の差から算出した OAT1 によるパラアミノ馬尿酸の取り込みは、OAT1 阻害薬であるプロベネシド 100 μM 存在下で 19%又は 10%まで低下したが、本薬 0.3~3μM 存在下では、非存在下と比較して差はなかった。

OAT3 発現 HEK 細胞及び OAT3 非発現の HEK 細胞にエストロン 3 硫酸 1 又は 10 μM 添加して 5 分間インキュベーションしたとき、OAT3 によるエストロン 3 硫酸の取り込みは、OAT3 阻害薬であるプロベネシド 100 μM 存在下で 5%又は 7%まで低下したが、本薬 0.3~3μM 存在下では、非存在下と比較して差はなかった。

(2) 健康成人を対象とした試験

1) 国内単回投与試験 (試験 12639、添付資料 5.3.3.1.1)

日本人健康成人男性 27 例 (各群 9 例) に本剤 0.5、1.0 及び 2.5 mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の t_{max} の中央値 [最小値~最大値] は 1.000 [0.500~1.500]、1.000 [0.500~1.500] 及び 1.500 [0.750~4.000] 時間、 C_{max} は 22.89 (31.5%)、49.73 (23.6%) 及び 126.4 (17.1%) μg/L、 AUC_{∞} は 106.2 (56.4%)、271.9 (101%) 及び 823.5 (70.9%) μg·h/L、 $t_{1/2}$ は 4.15 (46.1%)、6.33 (86.4%) 及び 7.59 (47.2%) 時間、M-1 の t_{max} の中央値 [最小値~最大値] は 4.000 [4.000~12.000]、4.000 [4.000~12.000] 及び 4.000 [4.000~12.000] 時間、 C_{max} は 10.11 (26.2%)、14.41 (58.5%) 及び 25.91 (66.2%) μg/L、 AUC_{∞} は 217.7 (11.2%)、341.9 (18.1%) 及び 690.2 (41.5%) μg·h/L、 $t_{1/2}$ は 12.96 (19.0%)、17.56 (22.6%) 及び 16.26 (21.1%) 時間であった。また、本薬 0.5、1.0 及び 2.5 mg 投与群の各投与量に対する本薬及び M-1 尿中排泄率は、 6.38 ± 3.00 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び $28.85 \pm 4.04\%$ 、 11.02 ± 6.86 及び $27.79 \pm 4.79\%$ 並びに 15.66 ± 7.61 及び $25.17 \pm 7.30\%$ であった。

2) 国内反復投与試験 (試験 12640、添付資料 5.3.3.1.2)

日本人健康成人男性 18 例 (各群 9 例) に本剤 1.0 及び 1.5 mg を空腹時単回経口投与し、48 時間休薬後、本剤 1.0 及び 1.5 mg を 1 日 3 回 7 日間空腹時反復経口投与したときの本薬及び M-1 の薬物動態パラメータを表 3 及び表 4 に示す。

表 3：本剤反復投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与量	Day	t_{max} (時間)	C_{max} (μg/L)	AUC^* (μg·h/L)	$t_{1/2}$ (時間)
1.0 mg	1 (n=9)	0.750 [0.500~2.000]	45.52 (27.3%)	251.40 (66.5%)	6.55 (72.4%)
	9 (n=8)	1.500 [0.500~4.000]	59.85 (35.8%)	325.32 (40.3%)	9.69 (28.7%)
1.5 mg	1 (n=9)	1.500 [0.750~3.000]	88.90 (25.7%)	639.19 (69.8%)	8.47 (54.0%)
	9 (n=7)	1.500 [0.500~4.000]	100.91 (27.6%)	515.85 (29.3%)	9.17 (25.7%)

幾何平均値 (CV 値)、 t_{max} ：中央値 [最小値~最大値]

*Day 1 の AUC は単回投与後の AUC_{∞} 、Day 9 の AUC は 9 日目の 1 回目投与時から投与 7 時間後までの AUC

表 4：本剤反復投与時の M-1 の薬物動態パラメータ

投与量	Day	t _{max} (時間)	C _{max} (μg/L)	AUC* (μg·h/L)	t _{1/2} (時間)
1.0 mg	1 (n=9)	6.000 [4.000~12.000]	14.16 (42.2%)	352.67 (17.9%)	13.50 (23.4%)
	9 (n=8)	4.000 [0.500~4.000]	36.81 (25.1%)	223.85 (23.4%)	16.56 (24.6%)
1.5 mg	1 (n=9)	4.000 [3.000~24.000]	15.82 (58.7%)	474.08 (37.5%)	14.03 (13.9%)
	9 (n=7)	4.000 [1.500~6.967]	59.53 (31.6%)	368.39 (31.5%)	17.72 (20.0%)

幾何平均値 (CV 値)、t_{max}：中央値 [最小値~最大値]

*Day 1 の AUC は単回投与後の AUC_∞、Day 9 の AUC は 9 日目の 1 回目投与時から投与 7 時間後までの AUC

3) マスバランス試験 (試験 11911、添付資料 5.3.3.1.6 (参考資料))

外国人健康成人男性 4 例に本薬の ¹⁴C-標識体 1.0 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中及び排泄物中に未変化体、M-1 及び M-1 の N-グルクロン酸抱合体である M-4 が主に検出された。被験者 4 例中 3 例では、投与 15 分後及び 24 時間後の血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合は 95~99%及び 10~18%、投与 15 分後及び投与 48 時間後の血漿中放射能濃度に占める M-1 の割合は 1~5%及び 47~90%であり、投与 216 時間後までの尿中に投与放射能量の 4.49~7.58%が未変化体、18.9~23.1%が M-1、7.52~18.9%が M-4 として排泄され、糞中に投与放射能量の 9.03~17.5%が未変化体、31.2~42.7%が M-1 として排泄された。残り 1 例では投与 48 時間後の血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合は 67%であり、投与 216 時間後までの尿中に投与放射能量の 19.1%が未変化体、7.36%が M-1、4.42%が M-4 として排泄され、糞中に投与放射能量の 43.8%が未変化体、14.8%が M-1 として排泄された。

(3) 内因性要因を検討した薬物動態試験

1) 年齢及び性別の影響試験 (試験 11914、添付資料 5.3.3.3.1 (参考資料))

外国人健康非高齢 (18~45 歳)、高齢 (64.5~80 歳) 男性及び女性 36 例 (各群 9 例) に本剤 2.5 mg を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者の本薬の C_{max}、AUC_∞及び t_{1/2} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.16 [0.98~1.36]、1.40 [1.06~1.86] 及び 1.41 [1.08~1.84] であり、また、男性に対する女性の C_{max}、AUC_∞及び t_{1/2} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.35 [1.14~1.59]、1.09 [0.82~1.44] 及び 1.04 [0.79~1.35] であった。

2) 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (試験 15000、添付資料 5.3.3.3.3 (参考資料))

外国人軽度腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス (以下、「CL_{CR}」) 50 以上 80 mL/min 以下) 8 例、中等度腎機能障害患者 (CL_{CR} 30 超 50 mL/min 未満) 8 例及び腎機能障害群と性別、年齢を±10 歳、体重を±10 kg の範囲で一致させた外国人健康成人 (CL_{CR} 80 mL/min 超) 8 例に本剤 1 mg、並びに重度腎機能障害患者 (CL_{CR} 30 mL/min 以下) 8 例に本剤 0.5 mg を空腹時単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者の投与量で補正した本薬の C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.3357 [1.0387~1.7177]、1.0435 [0.8184~1.3305] 及び 1.1093 [0.8700~1.4144]、投与量で補正し

た本薬の AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 2.0891 [1.2327~3.5407]、2.2383 [1.3445~3.7263] 及び 1.9327 [1.1609~3.2175] であった。健康成人に対する軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者の投与量で補正した M-1 の C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、0.6451 [0.4011~1.0376]、0.6457 [0.4080~1.0220] 及び 0.9328 [0.5894~1.4765]、投与量で補正した M-1 の AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.0463 [0.6970~1.5707]、1.4468 [0.9771~2.1421] 及び 2.1144 [1.4280~3.1306] であった。

3) 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (試験 15001、添付資料 5.3.3.3.5 (参考資料))

外国人軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) 8 例及び軽度肝機能障害患者と性別、年齢を ± 10 歳、体重を ± 10 kg の範囲で一致させた外国人健康成人 8 例、並びに外国人中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例及び中等度肝機能障害患者と性別、年齢を ± 10 歳、体重を ± 10 kg の範囲で一致させた外国人健康成人 8 例に本剤 1.0 mg を空腹時単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者の本薬の C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.2381 [0.9818~1.5613] 及び 1.0928 [0.8665~1.3780]、 AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.7245 [1.1464~2.5942] 及び 1.6486 [1.0960~2.4800] であった。また、健康成人に対する軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者の M-1 の C_{max} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.2381 [0.9818~1.5613] 及び 0.6638 [0.4531~0.9723]、 AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.2640 [0.8929~1.7893] 及び 0.9739 [0.6880~1.3786] であった。

(4) 外因性要因を検討した薬物動態及び薬力学試験

1) オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (試験 11262、添付資料 5.3.3.4.1 (参考資料))

外国人健康成人男性 12 例を対象として、本薬の薬物動態に及ぼすオメプラゾール併用投与の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 72 時間以上)。本薬単独投与期には本剤 2.5 mg を単回経口投与し、オメプラゾール併用投与期にはオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、5 日目のオメプラゾール投与 2 時間後に本剤 2.5 mg を経口投与した。本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、本薬では 0.6517 [0.5426~0.7827] 及び 0.7361 [0.6478~0.8365]、M-1 では 1.074 [0.9118~1.2655] 及び 0.9725 [0.8945~1.0573] であった。

2) 水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤との薬物相互作用試験 (試験 11890、添付資料 5.3.3.4.2 (参考資料))

外国人健康成人男性 12 例を対象として、本薬の薬物動態に及ぼす水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤併用投与の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 5 日間以上)。本薬単独投与期には本剤 2.5 mg を単回経口投与し、水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤併用投与期には、水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤の懸濁液 10 mL を単回経口投与直後に、本剤 2.5 mg を単回経口投与した。本薬単独投与時に対する水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤併用投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、本薬では 0.4391 [0.3396~0.5677] 及び 0.6645 [0.5621~0.7855]、M-1 では 0.5665 [0.4435~0.7236] 及び 0.6740 [0.5663~0.8022] であった。

3) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (試験 11261、添付資料 5.3.3.4.3 (参考資料))

外国人健康成人男性 16 例に、本剤 0.5 mg を単回経口投与及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、5 日目のケトコナゾール経口投与直後に本剤 0.5 mg を経口投与したとき、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、本薬では 1.4603 [1.3529~1.5763] 及び 2.5014 [2.1406~2.9229]、M-1 では 0.5115 [0.4389~0.5961] 及び 0.7634 [0.6737~0.8650] であった。

4) クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験 (試験 13284、添付資料 5.3.3.4.4 (参考資料))

外国人健康成人男性 14 例を対象として、本薬の薬物動態に及ぼすクラリスロマイシンの影響を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 14 日間以上)。本薬単独投与期には本剤 1.0 mg を単回経口投与し、クラリスロマイシン併用投与期には、クラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、5 日目に本剤 1.0 mg とクラリスロマイシン 500 mg を併用経口投与した。本薬単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、本薬で 1.0404 [0.8923~1.2131] 及び 1.4148 [1.2286~1.6292]、M-1 で 1.0576 [0.9544~1.1720] 及び 1.1897 [1.0974~1.2898] であった。

5) ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (試験 14982、添付資料 5.3.3.4.5 (参考資料))

外国人健康成人男性 22 例を対象として、ミダゾラムの薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 10 日間以上)。ミダゾラム単独投与期にはミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与し、本薬併用投与期には、本剤 2.5 mg を 1 日 3 回 3 日間反復経口投与し、4 日目の本剤 2.5 mg の 1 回目投与時にミダゾラム 7.5 mg を併用経口投与した。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.0176 [0.8890~1.1648] 及び 1.0837 [0.9695~1.2113] であった。

6) ワルファリンとの薬物相互作用試験 (試験 11918、添付資料 5.3.3.4.6 (参考資料))

外国人健康成人男性 22 例を対象として、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 17 日間)。ワルファリン単独投与期には、プラセボ錠を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与し、7 日目のプラセボ錠を 1 回目投与時にワルファリン 25 mg を併用経口投与し、本薬併用投与期には、本剤 2.5 mg を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与し、7 日目の本剤 2.5 mg の 1 回目投与時にワルファリン 25 mg を併用経口投与した。ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、R-ワルファリンで 1.0190 [0.9616~1.0798] 及び 1.0067 [0.9617~1.0538]、S-ワルファリンで 1.0144 [0.9458~1.0880] 及び 1.0075 [0.9748~1.0414] であった。また、ワルファリン単独投与時と本薬併用投与時でワルファリン投与時のプロトロンビン時間は同様であった。

7) アスピリンとの薬物相互作用試験 (試験 14204、添付資料 5.3.3.4.7 (参考資料))

外国人健康成人男性 15 例を対象として、本薬の薬物動態に及ぼすアスピリンの影響、及びアスピリンの薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する 3 群 3 期のクロスオーバー試験が

実施された（休薬期間 14 日以上）。本薬単独投与期には本剤 2.5 mg を単回経口投与、アスピリン単独投与期にはアスピリン 500 mg を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与、本薬及びアスピリン併用投与期には、アスピリン 500 mg を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与し、2 日目に本剤 2.5 mg を併用経口投与した。本薬単独投与時に対するアスピリン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、本薬で 0.8532 [0.7803~0.9329] 及び 0.9637 [0.8679~1.0701]、M-1 で 1.0354 [0.9280~1.1552] 及び 1.0443 [0.9599~1.1360] であった。また、アスピリン単独投与時の出血時間と比較して、本薬とアスピリン併用投与時の出血時間に有意な延長は認められなかった。

8) ニトログリセリンとの薬物相互作用試験（試験 14360、添付資料 5.3.3.4.8（参考資料））

外国人健康成人男性 5 例を対象として、ニトログリセリンの薬力学的作用に及ぼす本薬の影響を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間 6 日間以上）。本薬併用投与群では 1 日目に本剤 2.5 mg 単回経口投与 24 時間後にニトログリセリン 0.4 mg を単回舌下投与、3 日目には本剤 2.5 mg 単回経口投与 8 時間後にニトログリセリン 0.4 mg を単回舌下投与した。プラセボ投与群では、本薬の代わりにプラセボを経口投与した。本剤 2.5 mg 単回経口投与 8 時間後にニトログリセリン 0.4 mg を単回舌下投与したときの投与前からの坐位収縮期血圧低下の最大値は 16.90 mmHg であり、プラセボ群の 5.72 mmHg と比較して有意に大きくなった。

9) シルデナフィルとの薬物相互作用試験（試験 11917、添付資料 5.3.3.4.9（参考資料））

シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回投与している肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者 7 例に、シルデナフィルを 1 日 3 回投与する際の 1 回目の投与 3 時間後及び投与 5 時間後に本剤 0.5 mg 及び本剤 1.0 mg を単回経口投与したとき、平均動脈圧及び肺血管抵抗に有意な変動は認められなかった。

(5) 母集団薬物動態解析（試験 13817、添付資料 5.3.3.5.8）

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、「CTEPH」）患者を対象に本剤 0.5~2.5 mg を 1 日 3 回 16 週間投与した試験（試験 11348）及びその長期継続試験（試験 11349）、並びに PAH 患者を対象に本剤 0.5~2.5 mg を 1 日 3 回 12 週間投与した試験（試験 12934）及びその長期継続試験（試験 12935）で得られた血漿中本薬濃度を用いて、NONMEM (ver6) を用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。試験 11348 では投与開始日、投与 2、4、6、8、12 及び 16 週間後（又は中止時）、試験 12934 では投与開始日、投与 2、4、6、8、及び 12 週間後（又は中止時）、試験 11349 と試験 12935 では投与開始日、投与 8 週間後及び投与 8 週間後以降 3 ヶ月毎に、各試験の各採血日において本薬投与 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 及び 7.5 時間後のいずれかの時点で採血された。PPK 解析対象は 642 例、採血時点数は本薬 5245 時点であった。PPK 解析に用いる薬物動態モデルとして、1 次吸収を伴う経口 1-コンパートメントモデルが選択された。吸収相での血漿中濃度が少なかったことにより、1 次吸収速度定数 (k_a) は第 II 相試験のデータから推定した値 ($2.17 h^{-1}$) に固定された。PPK 解析対象患者の主な背景因子の分布は、性別は男性 180 例、女性 518 例、人種は白人 453 例、アジア人 196 例、ヒスパニック 32 例、黒人 14 例、その他 3 例、診断名は PAH 438 例、CTEPH 260 例、喫煙の有無は非喫煙者 669 例、喫煙者 29 例であり、

各背景因子の中央値[最小値-最大値]は、年齢 56[18-80]歳、体重 68 [36-158.3]kg、CL_{CR} 81.2[15.4-233] mL/min、総ビリルビン 0.58[0.12-3.68] mg/dL であった。みかけの全身クリアランス（以下、「CL/F」）に対する共変量の候補として、投与量、ベースライン時の年齢、体重、人種、診断、喫煙の有無、併用薬、CL_{CR}、総ビリルビンが検討され、最終モデルでは、喫煙、ボセンタンの併用、ビリルビン、CL_{CR} が共変量として選択された。みかけの分布容積（以下、「V/F」）に対する共変量候補として、投与量、ベースライン時の年齢、体重、人種、診断、総ビリルビンが検討され、最終モデルでは、体重が共変量として選択された。

最終モデルの母集団平均パラメータは、CL/F が 1.81 L/h、V/F が 32.3 L であり、CL/F の個体間変動（変動係数%）は 41.2%、V/F の個体間変動は 25.0%、残差誤差は 34.2%であった。

(6) QT 延長作用を検討した試験

1) 心電図評価バリデーション試験（試験 13796、添付資料 5.3.4.1.2）

PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 12934）で実施した QTc 間隔延長に関する評価のバリデーションを目的として、健康成人男女 51 例に、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボを単回経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を検討するクロスオーバー試験が実施された（休薬期間 7 日間以上）。QTcF 及び QTcB のベースラインから治験薬投与 3 時間後の変動について、モキシフロキサシンとプラセボの差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は QTcF で 15.4 [11.9~18.8] ms、QTcB で 15.6 [10.1~21.0] ms であり、申請者は、試験 12934 で用いた心電図評価条件は、本薬の QT 延長誘発作用の有無を検出できる感度を有していることが示されたと考察した。

2) PAH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 12934、添付資料 5.3.5.4.1）

本剤用量調節（1 回 0.5~2.5 mg 1 日 3 回投与）群 254 例、本剤 1.5 mg 群（1 回 1.5 mg 1 日 3 回投与）63 例及びプラセボ投与群 126 例を対象に、第 0 週の初回投与 2~3 時間後、2 回目投与 1 時間前、2 回目投与 2~3 時間後、第 2 週及び第 12 週の初回投与 1 時間前並びに初回投与 2~3 時間後、最終来院時における QT 間隔のベースラインからの変化量を評価したとき、本剤投与群（本剤用量調節群及び本剤 1.5 mg 群の併合）の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量はそれぞれ 11 msec 以下、7 msec 以下及び 7 msec 以下であった。また本剤用量調節群及び本剤 1.5 mg 群とプラセボ群の間に差はみられなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の民族差について

機構は、本薬の薬物動態の民族差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。全ての第 I 相試験の併合解析の結果（白人 339 例、アフリカ系アメリカ人 7 例、中国人 12 例、日本人 112 例、いずれも非喫煙者）、投与量で補正した AUC に大きな民族間差は認められなかった。第Ⅲ相試験のデータを用いて構築した PPK モデルを用いて、第Ⅲ相試験の PPK 解析対象集団の CTEPH 患者について、AUC の個別推定値を算出し、民族毎に集計して定常状態での AUC の幾何平均値を比較した結果、白人では 18%、アフリカ系アメリカ人では 23%、中国人では 19%、その他の人種では 15%、日本人よりも高く、それぞれの人種の AUC 値のばらつきの範囲は同様であった。同様に、第Ⅲ相試験の PPK 解析対象集団の

PAH 患者について、日本人と白人、アフリカ系アメリカ人、中国人及びその他の集団で、定常状態での AUC の幾何平均値を比較したところ、白人では 25%、アフリカ系アメリカ人では 62%、中国人では 49%及びその他の人種では 29%、日本人よりも高く、それぞれの人種の AUC 値のばらつきの範囲は同様であった。

本薬は 2.5 mg までの用量範囲で投与量に対し線形の薬物動態が認められている。また、本薬の代謝には複数の CYP 酵素 (CYP1A1、2C8、2J2 及び 3A4) が関与し、これらの CYP 酵素には薬物動態を明らかに変動させるような遺伝多型は認められていない。未変化体の胆汁排泄に関与するトランスポーター (P-gp と BCRP) についても、同様に薬物動態に明らかな変動及ぼす遺伝多型は知られていない。さらに本薬は BA が約 94%であり、食事の影響が小さい等、民族的要因の影響を受けにくい薬物動態特性を持っている。

したがって、本薬の薬物動態に民族差に基づく違いがある可能性は極めて少ないと考える。

機構は、以下のように考える。複数の第 I 相試験の検討結果から、健康成人では薬物動態パラメータに大きな民族差は認められず、また、日本人症例数が少なかったため評価に限界はあるものの、第 III 相試験の血中濃度データから構築した PPK モデルを用いた解析の結果、AUC の個別推定値は日本人患者と他の人種の患者で同様の範囲に分布していたことから、本薬の第 III 相試験を国際共同試験として実施した点について、薬物動態の観点から特段の問題はないと判断した。

(2) 本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因について

申請者は、本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因について、以下のように説明した。健康成人及び肺高血圧症患者ともに 2.5 mg 1 日 3 回までの本薬の薬物動態は、投与後 0.25~1.5 時間で最高濃度に達したが、 $t_{1/2}$ は健康成人 (5~9 時間) より肺高血圧症患者 (10~12 時間) のほうが長く、結果として患者の定常状態での AUC は健康成人の約 3 倍になった。基礎疾患である肺高血圧症が、心拍出量の減少、肝体循環シャント、腎機能の悪化等により、本薬の腎排泄や肝胆系からの消失を変化させることが考えられ、PPK 解析の結果、肺高血圧症によって変動する腎機能やビリルビン等が、本薬の全身クリアランスの個体間変動の要因であることが示されたため、本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因として基礎疾患が挙げられる。

また、代謝物 M-1 を生じる本薬の N-脱メチル化はヒトにおける主要な酸化経路であり、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から本薬の代謝には CYP1A1 の寄与が大きいことが示されている。CYP1A1 は、肝臓及び小腸に加え、肺にも発現しており、タバコ煙、炭火焼肉、あるいはアブラナ科の野菜によって強く誘導される酵素である。喫煙者の肺ミクロソームにおける M-1 生成の触媒活性が非喫煙者と比べて 2~3 倍高いという *in vitro* の所見及び喫煙者における本薬の総クリアランスが、非喫煙者と比べて高いという臨床試験成績があり、喫煙習慣も薬物動態に影響を及ぼす要因として挙げられる。しかしながら、非喫煙者集団及び喫煙者集団のいずれの集団においても本薬の薬物動態の個体間変動は大きいことから、CYP1A1 酵素活性を誘導するとされる喫煙以外の環境/食事因子も本薬の薬物動態に影響を及ぼしている可能性がある。

なお、健康成人男性 (欧米人 147 例、日本人 12 例) の検討では、本薬の薬物動態の変動に関与する薬物代謝酵素及びトランスポーターにおける遺伝子因子は示されなかった。

機構は、肺高血圧症の重症度や肺高血圧症の原疾患 (CTEPH 又は PAH) が、本薬の薬物動態に影響を及ぼしている可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肺高血圧症の原疾患である PAH と CTEPH について PPK モデルを用い薬物動態パラメータの個別推定値を比較したところ、AUC、 C_{max} 、 C_{trough} のいずれも CTEPH 患者で高い結果が得られたが、PAH 患者集団の平均年齢 51.1 歳よりも CTEPH 患者集団の平均年齢 59.3 歳の方が高いことを考慮すると、本薬の薬物動態には原疾患の違いに基づく差は認められないと考える。また、同様に PPK モデルを用い算出した CTEPH 患者の AUC の個別推定値を WHO 機能分類に基づいた重症度別に検討したところ、病態の重症度は AUC に大きな影響を及ぼしていなかった。したがって、肺高血圧症の重症度及び原疾患が直接的に本薬の薬物動態に影響を及ぼしていることはないと考ええる。

機構は、以下のように考える。基礎疾患、喫煙、その他環境/食事因子等、複数の要因が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、被験者背景によって本薬の薬物動態は様々に異なると考えられる。本薬の薬物動態の個体差が大きいことに加え、本薬の血漿中濃度と血圧低下作用に関連が示唆されていることを踏まえて、申請者が収縮期血圧に基づき患者毎に維持用量を設定する用法・用量を規定したことは理解できる。申請用法・用量の妥当性については「4. (iii) < 審査の概略 > (7) 用法・用量について」の項で議論する。

(3) 腎機能障害患者での薬物動態について

本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討する臨床薬理試験として、喫煙者及び非喫煙者を対象とした試験 11915 と非喫煙者を対象とした試験 15000 が実施されたが、機構は、本薬の主な投与対象は非喫煙者であること、喫煙は本薬の薬物動態に影響を及ぼすことから、試験 15000 の成績を主に評価した。

機構は、以下のように考える。健康成人に本薬 1.0 mg を静脈内投与した試験 11910 において、本薬の全身クリアランスは 3.861 L/h、腎クリアランスは 0.3434 L/h であり、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さい結果が得られている。しかしながら、健康成人と腎機能障害患者に本薬を単回経口投与した試験 15000 では、腎機能障害の程度と本薬の AUC 上昇の程度に関連はみられなかったものの、いずれの重症度の腎機能障害患者でも AUC は約 2 倍となる結果が得られており、腎機能障害患者では本薬の消失における腎排泄の寄与から想定されるよりも大きい影響が本薬の AUC に対して認められている。したがって、腎機能障害患者に投与する際には低用量である 0.5 mg 1 日 3 回投与から開始することも考慮する必要があると判断するが、腎機能障害患者での注意喚起や開始用量調節の可否については、「4. (iii) < 審査の概略 > (4) 4) 腎機能障害患者への投与」の項で引き続き議論する。

(4) 肝機能障害患者での薬物動態について

本薬の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する臨床薬理試験として、喫煙者及び非喫煙者を対象とした試験 11916 と非喫煙者を対象とした試験 15001 が実施されたが、機構は、本薬の主な投与対象は非喫煙者であること、喫煙は本薬の薬物動態に影響を及ぼすことから、試験 15001 の成績を主に評価した。

機構は、以下のように考える。添付文書（案）において、中等度及び重度の肝機能障害患者が「慎重投与」とされている一方、軽度肝機能障害患者に対しては注意喚起されていなかったが、健康成人、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者に本剤 1.0 mg を単回経口投与した試験

15001 において、軽度肝機能障害でも健康成人に対して約 1.7 倍の AUC の増加が認められたことから、同程度の AUC の増加（約 1.6 倍）が認められた中等度肝機能障害患者と同様、軽度肝機能障害患者についても慎重に投与する必要がある。一方、軽度及び中等度肝機能障害患者における AUC の増加の程度を踏まえると、一律に低用量である 0.5 mg 1 日 3 回投与から開始することが必要とまでは考えないが、肝機能障害患者での注意喚起や開始用量調節の要否については、「4. (iii) <審査の概略> (4) 5) 肝機能障害患者への投与」の項で引き続き議論する。

(5) 薬物相互作用について

1) オメプラゾールとの相互作用について

機構は、オメプラゾールとの併用時に本薬の曝露量が低下した原因を説明し、同様の機序によって本薬の曝露量を低下させる薬剤はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬とオメプラゾールの併用投与時には、単独投与時と比較して本薬の C_{max} が 35%低下し、AUC が 26%減少しているが、 $t_{1/2}$ は併用時 9.0 時間、単独投与時 7.9 時間とほとんど変動しておらず、オメプラゾールは本薬の代謝及び排泄に關与する CYP 及びトランスポーターに対して影響を及ぼさないと考える。本薬は塩基性薬物であるため、酸性溶液中 (pH2) での溶解度は 980 mg/L と比較的高いが、pH 5 及び 7 での溶解度は 5 及び 3 mg/L と低く、pH が上昇するにつれて溶解度は低下する。したがって、オメプラゾールとの併用時に本薬の曝露量が低下した原因としては、本薬単独投与時と比較してオメプラゾール併用投与時には胃内 pH が上昇して本薬の溶解度が低下し、本薬の吸収が低下したためと考えられる。プロトンポンプ阻害薬、 H_2 受容体拮抗薬等の胃内 pH を上昇させる薬剤は、同様の機序によって本薬の曝露量を低下させる可能性があると考ええる。また、本薬と水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウムの合剤との併用投与時には、単独投与時と比較して本薬の C_{max} が 56%低下し、AUC が 34%減少したことから、制酸剤も、オメプラゾールと同様の機序により本薬の曝露量を低下させる可能性があると考ええる。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に参加した患者の約 54%が胃酸抑制薬（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬、 H_2 受容体拮抗薬）を併用しており、胃酸抑制薬との併用時に本薬の血漿中濃度は減少していたが、減少の程度は 15%以下であり、安全性のデータに違いは検出されなかった。*In vitro* の溶解性データから予測したように、本薬の吸収は胃及び腸管上部の pH を上昇させる薬物の併用で減少するが、胃酸抑制薬を併用している患者に対して、被験者毎の用量調節法以外の一般的な用量調整の必要はないと考える。ただし、水酸化アルミニウム/マグネシウムのような制酸剤は本薬の AUC を低下させるので、制酸剤は本薬投与後 1 時間以上経過してから服用させるよう注意喚起している。

機構は、申請者は添付文書（案）においてオメプラゾールとの相互作用試験の結果を情報提供しており、また本薬の AUC を低下させる作用が強い制酸剤については同時併用を避けるように注意喚起していることから、申請者の対応は受入れ可能であると判断した。

2) CYP3A 阻害薬との相互作用について

機構は、ケトコナゾールとクラリスロマイシンの相互作用試験の結果を踏まえて、CYP3A 阻害薬との相互作用の注意喚起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。ケトコナゾールとの併用で、非喫煙者の AUC は約 2.5 倍、喫煙者では約 4 倍に増加し、喫煙者における AUC の増加は非喫煙者における増加よりも大きかったが、クラリスロマイシン併用時では、本薬の AUC は非喫煙者で約 1.3 倍、喫煙者で約 1.6 倍であった。喫煙者にみられたケトコナゾールの著しい影響は、複数の CYP 分子種の阻害による可能性があり、特に喫煙者における本薬の主代謝経路である CYP1A1 による代謝を阻害したことによると考える。また、ケトコナゾールは CYP3A 及び P-gp に対する強力な阻害薬であり、クラリスロマイシンは強力且つ選択的な CYP3A 阻害薬であり、P-gp を軽度～中程度阻害することから、ケトコナゾールとクラリスロマイシン併用時の AUC の増加の程度の違いは、P-gp/BCRP が媒介する排泄経路の阻害活性の違いも関与していると考えられる。

ケトコナゾールが複数の CYP 分子種と P-gp/BCRP 等のトランスポーターを阻害するため、ケトコナゾールとの併用でみられた本薬の薬物動態相互作用は、CYP 分子種と P-gp/BCRP 等のトランスポーターの阻害を介して起こり得る相互作用の程度の上限であると考えられる。同様な血漿中濃度の増加が、CYP 及び P-gp/BCRP を阻害するアゾール系抗真菌薬（例：イトラコナゾール）や HIV プロテアーゼ阻害薬（例：リトナビル）等でも起こる可能性がある。また、強力な CYP3A 阻害薬であるクラリスロマイシンによる本薬の血漿中濃度の増加の程度は約 1.4 倍であったため、CYP3A に対する強力又は中程度の阻害薬であるエリスロマイシン及びテリスロマイシンとの併用時にも、本薬の血漿中濃度は同程度増加することが予想される。

以上より、アゾール系抗真菌薬（例：ケトコナゾール、イトラコナゾール）及び HIV プロテアーゼ阻害薬（例：リトナビル）等の強力な CYP と P-gp/BCRP の複数経路阻害薬と本剤の併用は禁忌とすべきと考えられるが、その他の CYP 阻害薬については、併用は可能であると考えられる。

機構は、ケトコナゾールとの相互作用試験の成績に基づき、本薬の薬物動態に関わる複数の代謝酵素及びトランスポーターを同時に阻害するアゾール系抗真菌薬と HIV プロテアーゼ阻害薬を併用禁忌とするとの申請者の対応を了承した。一方、申請者は、強力且つ選択的な CYP3A 阻害薬であり、P-gp を軽度～中程度阻害するクラリスロマイシンとの併用については注意喚起を行っていないが、併用薬による本薬の血漿中濃度の増加は、本薬の血漿中濃度と関連する血圧低下作用を増強させる可能性があり、結果的に収縮期血圧に基づき調節される本剤の用量にも影響すると想定されることから、強力な CYP3A 阻害薬を添付文書にて併用注意とし、慎重に投与するよう注意喚起する必要がある。また、強力な CYP3A 阻害薬を継続的に使用した被験者は、第Ⅲ相比較試験にはいなかったことから、併用時の安全性等については製造販売後に情報収集する必要があると考えられる。

3) チロシンキナーゼ阻害薬との相互作用について

機構は、チロシンキナーゼ阻害薬による本薬代謝の阻害が時間依存的阻害であることを踏まえて、本薬とチロシンキナーゼ阻害薬との併用時の注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種選択的阻害薬を用いて M-1 を生成する脱メチル化反応における各 CYP 分子種の寄与について検討した結果、CYP3A4/5、CYP2C8、CYP2J2 及び CYP1A1 等、複数の CYP 分子種が関与することが示された。In vitro 脱メチル化反応の阻害について、CYP1A1 組換え体及びヒト肝ミクロソームを用いた検討より、チロシンキナーゼ阻害薬（エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ソラフ

ェニブ) は CYP1A1 組換え体に対し強い阻害活性を示したが、ヒト肝ミクロソームでの阻害活性は CYP1A1 組換え体を用いた場合より弱くなった。これらの結果から、チロシンキナーゼ阻害薬により CYP1A1 が阻害されても、他の CYP 分子種が脱メチル化反応を補完することが示唆されていると考える。一方、ケトコナゾールは、リコンビナント CYP1A1 及びヒト肝ミクロソームの両条件下で同程度の阻害活性を示したが、この結果はケトコナゾールが肝ミクロソーム中に存在する CYP1A1 以外の分子種も強く阻害するためと考える。

チロシンキナーゼ阻害薬による時間依存的阻害が起きても、その阻害は CYP1A1 に限定されるため、脱メチル化に関わる他の CYP 分子種 (CYP2C8、2J2、3A4/5) は、本薬の代謝能を維持していると考えられる。また、チロシンキナーゼ阻害薬併用時の CYP1A1 阻害による血漿中濃度上昇の程度は、CYP1A1 以外にも本薬の代謝に関わる CYP 分子種を阻害するケトコナゾール併用時より小さいと考える。したがって、本薬の血漿中濃度がチロシンキナーゼ阻害薬により上昇するおそれがあることを注意喚起する必要はあると考えるが、患者個別に用量を調節する用量調節法に基づいて本剤が投与されている限り、本剤の投与量を減量する等の規定は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験の検討結果とケトコナゾール併用時の血漿中濃度の上昇の程度から、チロシンキナーゼ阻害薬による CYP1A1 代謝の時間的阻害による本薬の血漿中濃度の上昇の程度を説明することはできない。チロシンキナーゼ阻害薬併用時の本薬の血漿中濃度の上昇の程度が不明であり本剤の開始用量や最大用量を具体的に規定することができないことから、現時点では申請者の案のように、チロシンキナーゼ阻害薬併用時には本薬の血漿中濃度上昇のおそれがある旨情報提供した上で慎重に投与するとの注意喚起の設定にてやむを得ないが、併用時の安全性等については製造販売後に情報収集する必要がある。

(6) 本薬の QT/QTc 評価について

申請者は、本薬の QT/QTc 評価試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。健康成人を対象とした第 I 相試験において、本薬 5.0 mg の単回投与後には本薬の薬理学的作用に関連した有害事象が多く認められ、2.5 mg を超える用量の忍容性は良好でなかったことから、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」(平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発 1023 第 1 号)に基づき、安全上の理由により、健康成人に対して本薬による QT/QTc 評価試験を行うことは適切ではないと判断した。したがって、QT/QTc 評価試験の代わりとして、PAH 患者を対象とした試験 12934 における心電図モニタリングを拡大し、独立した中央測定による QT 評価を行った。その結果、試験 12934 において、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量について本剤用量調節群及び本剤 1.5 mg 群とプラセボ群の間に差はみられなかった。また、試験 12934 で行う心電図評価の感度分析のため、試験 12934 に参加した施設で試験 13796 を実施し、試験 12934 と同じ方法で心電図の測定及び評価を行った結果、試験 12934 で用いた評価方法により、本薬投与後の臨床的に意味のある QT 間隔の変化を検出可能であることを確認した。以上より、本薬による臨床的に意義のある QT 間隔の延長は示唆されないと考える。

機構は、以下のように考える。安全性上の問題から健康成人に 2.5 mg を超える用量を投与す

ることは適切でないとの申請者の説明に加え、肺高血圧症患者においても低血圧の懸念から 5 mg 以上の用量を投与することは適切でない（「4. (iii) <審査の概略> (7) 用法・用量について」の項参照）ことから、本薬を用いて QT/QTc 評価試験を実施しなかったことは了承できる。また、申請者は、試験 12934 における心電図評価の感度分析を行うための試験を実施しており、試験 12934 における心電図評価と同一の方法でモキシフロキサシン単回投与が QT/QTc に及ぼす影響が評価可能であったことから、試験 12934 において本薬の QT 延長作用を評価することは可能と考える。以上より、本薬の QT 延長作用は示唆されていないとの申請者の説明は妥当と判断した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 4 試験、国際共同試験として実施された第Ⅲ相試験 2 試験、長期継続投与試験 2 試験、海外で実施された臨床薬理試験 2 試験、第 I/II 相試験 1 試験の計 11 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態の成績については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。本申請の根拠となる主な臨床試験成績を以下に示す。

(1) 国内臨床薬理試験

1) 単回投与試験（試験 12639、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 年 月～ 月）

本剤単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、健康成人男性 36 例（各ステップ 12 例（本剤 9 例、プラセボ 3 例））を対象に本剤 0.5、1.0 及び 2.5 mg 若しくはプラセボを空腹時単回経口投与する単盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬を投与された 36 例全例が治験を完了した。

治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event、以下、「TEAE」）の発現割合は、プラセボ群 0%（0/9 例）、0.5 mg 群 0%（0/9 例）、1.0 mg 群 44.4%（4/9 例）、2.5 mg 群 100%（9/9 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は、潮紅（プラセボ群 0 例、0.5 mg 群 0 例、1.0 mg 群 0 例、2.5 mg 群 6 例、以下同順）、結膜充血（0 例、0 例、0 例、5 例）、起立性低血圧（0 例、0 例、1 例、3 例）、頭痛（0 例、0 例、0 例、3 例）、異常感（0 例、0 例、2 例、0 例）であった。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。

臨床検査値に、臨床的に意義のある変動は認められなかった。バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は、全ての本薬群でプラセボ群より投与後 12 時間まで大きかった。

2) 反復投与試験（試験 12640、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 年 月～ 年 月）

本剤反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、健康成人男性（目標症例数：各ステップ 12 例（本剤 9 例、プラセボ 3 例））を対象に本剤 1.0、1.5 及び 2.5 mg 若しくはプラセボを 1 日 3 回 7 日間（治験 3～9 日目）空腹時経口投与する単盲検試験が国内 1 施設で実施された。なお、いずれのステップにおいても治験 1 日目に治験薬を 1 日 1 回経口投与することとされた。本試験において、ステップ 1（1.0 mg 1 日 3 回）及びステップ 2（1.5 mg 1 日 3 回）で得られた試験成績を検討した結果、1.5 mg 群において、被験者の約

半数で治験薬と関連ありと判定された TEAE が認められたこと、明らかな心拍数増加及び血圧低下が確認されたこと、海外臨床試験成績と比較して十分な曝露量に達していることが確認されたことから、申請者はステップ 3 を実施しなかった。ステップ 2 までに 24 例に治験薬が投与され、1.0 mg 群の 1 例（同意撤回）、1.5 mg 群の 2 例（いずれも TEAE による中止）が治験を中止した。

TEAE の発現割合は、プラセボ群 0% (0/6 例)、1.0 mg 群 22.2% (2/9 例)、1.5 mg 群 44.4% (4/9 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は頭痛（プラセボ群 0 例、1.0 mg 群 2 例、1.5 mg 群 2 例、以下同順）、悪心（0 例、0 例、2 例）であった。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。中止に至った TEAE は 1.5 mg 群に 2 例（AST 増加・ALT 増加、悪心）認められた。

ベースラインからの収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は、プラセボ群より本薬群で大きく、投与 9 日目の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量(平均値、以下同様)は、プラセボ群-0.50 及び 0.00 mmHg、1.0 mg 群-3.13 及び-2.38 mmHg、1.5 mg 群-9.14 及び-7.57 mmHg であった。ベースラインからの心拍数の増加は、プラセボ群及び 1.0 mg 群より 1.5 mg 群で大きく、投与 9 日目の心拍数のベースラインからの変化量は、プラセボ群-5.17 /min、1.0 mg 群-2.63 /min、1.5 mg 群 3.14 /min であった。

3) 臨床試験用製剤と市販予定製剤の BE 試験 (0.5 mg 錠) (試験 14769、添付資料 5.3.1.2.2、実施期間 年 月～ 月)

本剤 0.5 mg の臨床試験用製剤と市販予定製剤の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象に、本薬 0.5 mg 錠の臨床試験用製剤及び市販予定製剤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が国内 1 施設で実施された(休薬期間:7 日間以上)。1 例が、第 2 期の治験薬（臨床試験用製剤）投与前に同意を撤回したため治験を中止した。

TEAE は、臨床試験用製剤投与時に 2 例（下痢・嘔吐・異常感・熱感・発熱・ロタウイルス胃腸炎・C-反応性蛋白増加・好中球百分率増加・白血球数増加・高血糖・失神、血中ビリルビン増加）、市販予定製剤投与時に 3 例（第一度房室ブロック、腹痛、熱感・好中球百分率増加・白血球数増加）認められた。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

4) 臨床試験用製剤と市販予定製剤の BE 試験 (1.0 mg 錠) (試験 14845、添付資料 5.3.1.2.3、実施期間 年 月～ 月)

本剤 1.0 mg の臨床試験用製剤と市販予定製剤の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象に、本薬 1.0 mg 錠の臨床試験用製剤及び市販予定製剤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が国内 1 施設で実施された(休薬期間:7 日間以上)。治験薬を投与された 24 例全例が治験を完了した。

TEAE は、臨床試験用製剤投与時に 2 例（第一度房室ブロック、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加）、市販予定製剤投与時に 2 例（エプスタイン・バーウイルス感染・アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加・血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）認められた。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

(2) 海外臨床薬理試験 (試験 13010、添付資料 5.3.1.1.4、実施期間 年 月～ 月)

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、外国人健康成人男性 24 例を対象に本剤 2.5 mg (臨床試験製剤) を空腹時及び高脂肪食摂取後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が海外 1 施設で実施された (休薬期間約 1 週間)。1 例が、最初の治験薬投与前に有害事象のため治験を中止した。

TEAE の発現割合は、空腹時投与 43% (10/23 例)、食後投与 35% (8/23 例) であり、いずれかの投与時期で 2 例以上に認められた TEAE は、頭痛 (空腹時投与 6 例、食後投与 2 例、以下同順)、鼻閉 (4 例、3 例)、潮紅 (3 例、0 例)、カテーテル留置部位疼痛 (0 例、2 例) であった。死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。

臨床検査値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

(3) 海外第 I/II 相試験 (試験 12166、主要評価期：添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 年 月～ 年 月、長期継続期：添付資料 5.3.5.2.2、実施中、データカットオフ： 年 月)

収縮期血圧に基づく、本剤の用量調節法の安全性、忍容性を検討する目的で、外国人肺高血圧症患者を対象とした非盲検非対照試験が海外 16 施設で実施された (目標症例数：60 例)。

投与開始後 12 週間までが主要治療期とされ、1 回 1.0 mg 1 日 3 回 (約 8 時間間隔) 投与 (以下、「TID」) から開始し、その後は以下の基準に従って、2 週間毎に 1 回 1.0～2.5 mg TID の範囲で用量を決定することとされた。また、1 回 1.0 mg TID が忍容でなかった場合は、1 回 0.5 mg TID への減量が可能とされた。

- ・ トラフ収縮期血圧が 100 mmHg 超の場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 増量
- ・ トラフ収縮期血圧が 90～100 mmHg の場合、現行用量の維持
- ・ トラフ収縮期血圧が 90 mmHg 未満で低血圧症状がない場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 減量
- ・ 測定時点を問わず、収縮期血圧が 90 mmHg 未満で、めまいや失神寸前等の低血圧症状がみられる場合、本剤投与を中止し、24 時間後に 1 回投与量を減量 (現行用量-0.5 mg) して再開する

主要治療期終了後は、長期継続治療期 (本剤の承認又は開発中止まで任意で参加可能) とされ、主要治療期と同様の用量調節法に基づき投与が継続された。

主な組入れ基準は、肺血管抵抗 (以下、「PVR」) 及び平均肺動脈圧 (以下、「PAPmean」) がそれぞれ 300 dyn·sec·cm⁻⁵ 及び 25 mmHg を超え、WHO 機能分類のクラス II 又は III に分類される 18～75 歳の PAH 患者又は CTEPH 患者 (CTEPH 患者の場合、肺動脈血栓内膜摘除術 (以下、「PEA」) 不能又は PEA を受けることを拒否したか、早急な PEA の絶対適応とはならないもの) とされた。なお、肺高血圧症治療薬 (カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬 (以下、「ERA」)、プロスタサイクリン、ホスホジエステラーゼ-5 (以下、「PDE-5」) 阻害薬等) は当初併用禁止とされたが、治験実施計画書の改訂により、カルシウムチャネル拮抗薬は併用可能とされ (年 月 日)、ボセンタンは治験開始前から使用していた場合は継続可能とされた (年 月 日)。

1) 主要治療期

主要治療期に治験薬が投与された 75 例（PAH 33 例、CTEPH 42 例、以下同順）が安全性評価対象集団とされ、このうち治験を中止した 3 例を除く 72 例（31 例、41 例）が薬力学的効果解析対象集団とされた。中止例 3 例（2 例、1 例）の中止理由は、いずれも有害事象であった。薬力学的効果解析対象集団における WHO 機能分類の内訳はクラス II が 15 例（5 例、10 例）、III が 56 例（25 例、31 例）、IV が 1 例（1 例、0 例）であった。また、ボセンタン併用例は 6 例であった。

主要治療期終了時の 1 日投与量別の被験者の割合は、1.5 mg/日 1%（1/75 例）、3.0 mg/日 8%（6/75 例）、4.5 mg/11%（8/75 例）、6.0 mg/日 11%（8/75 例）、7.5 mg/日 68%（51/75 例）、9.0 mg/日⁵⁾ 1%（1/75 例）であった。

薬力学的効果について、12 週時の PVR のベースライン（治験開始前 4 週間以内又はベースライン時に測定されたデータ）からの変化量は表 5 のとおりであった。また、12 週時の 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）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 5：12 週時の PVR（dyn·sec·cm⁻⁵）のベースラインからの変化量

	PAH 患者	CTEPH 患者
ベースライン	847±428 (N=20)	732±287 (N=30)
12 週時	521±243 (N=19)	531±239 (N=29)
変化量	-323±285 (N=19)	-207±124 (N=29)

数値：平均値±標準偏差

表 6：12 週時の 6MWD（m）のベースラインからの変化量

	PAH 患者	CTEPH 患者
ベースライン	316.7±127.4 (N=31)	382.9±88.1 (N=41)
12 週時	390.2±129.5 (N=31)	447.6±95.8 (N=39)
変化量	73.5±84.0 (N=31)	64.3±62.0 (N=39)

数値：平均値±標準偏差

安全性について、TEAE の発現割合は PAH 患者 88%（29/33 例）、CTEPH 患者 86%（36/42 例）であり、いずれかの患者集団で発現割合が 10%以上であった TEAE を表 7 に示す。

⁵⁾ 誤って計画された用量以上の投与を受けた症例

表 7：いずれかの患者集団で発現割合が 10%以上であった TEAE

	PAH 患者 (N=33)	CTEPH 患者 (N=42)
消化不良	15 (5)	31 (13)
低血圧	3 (1)	24 (10)
頻脈	0 (0)	21 (9)
末梢性浮腫	9 (3)	14 (6)
上腹部痛	6 (2)	12 (5)
回転性めまい	3 (1)	12 (5)
頭痛	24 (8)	10 (4)
胃腸感染	0 (0)	10 (4)
気道感染	0 (0)	10 (4)
疲労	12 (4)	7 (3)
鼻咽頭炎	12 (4)	0 (0)

% (例数)

死亡は CTEPH 患者で 1 例（右室不全）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は 14.7%（11/75 例）であり、2 例以上に認められた重篤な TEAE は心不全 3%（2 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った TEAE は、3 例（肺水腫、発疹、右室不全、各 1 例）認められた。

2) 長期継続治療期

主要治療期を完了した 72 例（PAH 31 例、CTEPH 41 例、以下同順）のうち、68 例（27 例、41 例）が長期継続治療期に移行し、移行した全例が安全性解析対象とされた。データカットオフ時点で、中止例は 21 例であり、主な中止理由は、有害事象 7 例、死亡 5 例、医師の判断 3 例、同意撤回 3 例であった。

長期継続治療期の投与期間の平均値は 36.5 ヶ月であり、データカットオフ時又は中止時の 1 日投与量別の被験者の割合は、0 mg/日 1.5%（1/68 例）、1.5 mg/日 1.5%（1/68 例）、3.0 mg/日 7.4%（5/68 例）、4.5 mg/日 11.8%（8/68 例）、5.0 mg/日 1.5%（1/68 例）、6.0 mg/日 5.9%（4/68 例）、7.5 mg/日 70.6%（48/68 例）であった。

安全性について、安全性解析対象 68 例における TEAE の発現割合は 91.2%（62 例）であり、発現割合が 10%以上であった TEAE は、鼻咽頭炎 45.6%（31 例）、末梢性浮腫 30.9%（21 例）、肺高血圧症 23.5%（16 例）、気道感染、咳嗽、各 20.6%（14 例）、浮腫、浮動性めまい、各 19.1%（13 例）、失神、低血圧、各 17.6%（12 例）、肺動脈性肺高血圧症 13.2%（9 例）、貧血、右室不全、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、各 11.8%（8 例）、気管支炎、肺炎、低カリウム血症、頭痛、各 10.3%（7 例）であった。

死亡は 7 例（右室不全、肺性心、各 2 例、心不全、肝の悪性新生物、突然死、各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は 69.1%（47 例）であり、5%以上に認められた重篤な TEAE は、失神 17.6%（12 例）、右室不全 11.8%（8 例）、肺動脈高血圧症 10.3%（7 例）、心不全 8.8%（6 例）、肺高血圧症 7.4%（5 例）、心房粗動、肺炎、各 5.9%（4 例）であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、11.8%（8 例）であり、2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は肺高血圧症 2.9%（2 例）であった。

(4) CTEPH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 11348、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間
■■■年■■月～■■■年■■月）

CTEPH 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 26 カ国の 89 施設で実施された（目標症例数：本剤群 180 例、プラセボ群 90 例、計 270 例）。

16 週間の治験薬投与期のうち、投与開始後 8 週間までが用量調節期とされ、本剤群は本剤 1 回 1.0 mg TID（約 6～8 時間間隔）から開始し、その後は以下の基準に従って、2 週間毎に用量を調節し、1 回 0.5～2.5 mg TID の範囲で維持用量を決定することとされた。プラセボ群では本剤のプラセボが同様に用量調節され、維持用量を決定することとされた。

- ・ トラフ収縮期血圧が 95 mmHg 以上の場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 増量
- ・ トラフ収縮期血圧が 90～94 mmHg の場合、現行用量の維持
- ・ トラフ収縮期血圧が 90 mmHg 未満で低血圧症状がない場合、1 回投与量を現行用量から 0.5 mg 減量
- ・ 測定時点を問わず、収縮期血圧が 90 mmHg 未満で、浮動性めまいや失神寸前の状態等の低血圧症状がみられる場合、本剤投与を中止し、24 時間後に 1 回投与量を減量（現行用量－0.5 mg）して再開する

用量調節期終了後の 8 週間が主治療期とされ、用量調節期終了時における用量が投与された。なお、安全性上の理由による減量は可能とされた。

主な選択基準は、適格性判定時及びベースライン（治験薬投与期開始時、以下同様）の 6MWD が 150～450 m⁶ であり、以下のいずれかに該当する 18～80 歳の CTEPH 患者とされた。

- ・ 手術不能⁷⁾ であり、抗凝固療法開始後 90 日以上経過して測定した PVR⁸⁾ 及び PAPmean がそれぞれ 300 dyn·sec·cm⁻⁵ 及び 25 mmHg を超える
- ・ PEA 後に肺高血圧症の持続又は再発（術後 180 日以上経過して測定した PVR⁶⁾ が 300 dyn·sec·cm⁻⁵ を超える）が認められる⁹⁾

また、本試験では国/地域毎に本剤群とプラセボ群の割付比率を 2:1 とした無作為化が実施された。

経口抗凝固薬、利尿薬、ジギタリス、カルシウムチャネル拮抗薬、酸素療法等の併用は可能とされたが、抗凝固薬は治験薬投与期開始時の少なくとも 90 日前から開始され、利尿薬は治験薬投与期開始時の少なくとも 30 日前から用量が安定していることとされた。また、一酸化窒素（以下、「NO」）供与体（硝酸化合物等）の投与や PAH 治療薬（ERA、プロスタサイクリン誘導体、PDE-5 阻害薬等）の前治療（NO 供与体の場合は治験薬投与期開始前 90 日以内）を受けている患者は除外することとされた。ただし、PAH 治療薬により許容できない副作用が発現した場合又は有効性が得られなかった場合は、ベースラインの右心カテーテル検査実施日より 30 日以上前に PAH 治療薬を中止することとした上で、組入れを可能とした。

⁶⁾ 選択・除外基準を明確化するため、450 m の上限が設定された（■■■年■■月■■日）

⁷⁾ 割付け前までに熟練した外科医によって手術の可否判定が行われた。

⁸⁾ 実施可能性を考慮し、480 dyn·sec·cm⁻⁵ 超から 300 dyn·sec·cm⁻⁵ 超へ変更された（■■■年■■月■■日）

⁹⁾ PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発している場合、本試験のための手術可否判定は行われない。

1) 試験全体の成績

無作為化された 262 例（本剤群 174 例、プラセボ群 88 例、以下同順）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 261 例（173 例、88 例）が安全性解析対象集団及び Intent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。無作為化された症例のうち中止例は、19 例（14 例、5 例）であり、主な中止理由は、有害事象 6 例（4 例、2 例）、死亡 4 例（2 例、2 例）であった。なお、ITT 集団の WHO 機能分類、CTEPH の臨床分類、及び国/地域の内訳は、表 8 のとおりであった。

表 8：ベースライン時の被験者背景及び疾患特性（全集団、ITT）

		本剤群 (N=173)	プラセボ群 (N=88)
WHO 機能分類	I	1.7 (3)	0 (0)
	II	31.8 (55)	28.4 (25)
	III	61.8 (107)	68.2 (60)
	IV	4.6 (8)	2.3 (2)
	不明	0 (0)	1.1 (1)
CTEPH の臨床分類	手術不能な CTEPH	69.9 (121)	77.3 (68)
	手術後の CTEPH	30.1 (52)	22.7 (20)
国/地域	北米	8.7 (15)	10.2 (9)
	南米	8.7 (15)	6.8 (6)
	ヨーロッパ	60.1 (104)	60.2 (53)
	中国	12.1 (21)	12.5 (11)
	アジア/太平洋	10.4 (18)	10.2 (9)

% (例数)

16 週時（最終来院時）における本剤の 1 日投与量別の被験者の割合は、1.5 mg/日 0.6% (1/160 例)、3.0 mg/日 3.8% (6/160 例)、4.5 mg/日 6.3% (10/160 例)、6.0 mg/日 12.5% (20/160 例)、7.5 mg/日 76.9% (123/160 例) であった。

有効性について、主要評価項目である 6MWD のベースラインから 16 週時までの変化量は表 9 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の比較では有意差が認められた ($p < 0.0001$; 国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定)。

表 9：6MWD (m) のベースラインから 16 週時までの変化量（全集団、ITT）

		本剤群 (N=173)	プラセボ群 (N=88)
ベースライン			
	平均値 (標準偏差)	342.3 (81.9)	356.0 (74.7)
	中央値 (最小値～最大値)	360.0 (150～557)	372.0 (152～474)
16 週時 ^a までの変化量			
	平均値 (標準偏差)	38.9 (79.3)	-5.5 (84.3)
	中央値 (最小値～最大値)	42.0 (-376～335)	5.0 (-389～226)
変化量の群間比較		本剤群-プラセボ群	
	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^b	45.69 [24.74～66.63]	
	p 値 (共分散分析 ^b)	< 0.0001	
	p 値 (層別 Wilcoxon 検定 ^c)	< 0.0001	

a：治験を完了あるいは中止した被験者では、第 16 週までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

b：ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析

c：国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定。なお、共分散分析による残差の正規性を Shapiro-Wilk 検定により検討した結果が有意 ($p = 0.0001$) であったことから、事前の規定に基づき層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱った。

また、副次評価項目である PVR のベースラインから 16 週時までの変化量は表 10 のとおりであった。

表 10 : PVR (dyn·sec·cm⁻⁵) のベースラインから 16 週時までの変化量 (全集団、ITT)

	本剤群 (N=151)	プラセボ群 (N=82)
ベースライン		
平均値 (標準偏差)	790.68 (431.57)	779.32 (400.94)
中央値 (最小値～最大値)	711.11 (195.2～3942.0)	691.39 (258.1～2046.8)
16 週時 ^a までの変化量		
平均値 (標準偏差)	-225.68 (247.52)	23.07 (273.53)
中央値 (最小値～最大値)	-175.94 (-1753.2～511.0)	14.89 (-679.6～969.2)
変化量の群間比較 ^b		
最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^c	本剤群-プラセボ群 -246.43 [-303.33～-189.53]	
p 値 (共分散分析 ^c)	< 0.0001	
p 値 (層別 Wilcoxon 検定 ^d)	< 0.0001	

a : ベースライン後の最終測定値

b : 主要評価項目である 6MWD で有意な群間差が認められた場合に限り、副次評価項目に関して有意差検定を実施することとされた

c : ベースライン値を共変量、投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析

d : 国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定。なお、共分散分析による残差の正規性を Shapiro-Wilk 検定により検討した結果が有意 (p=0.0001) であったことから、事前の規定に基づき層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱った。

安全性について、TEAE の発現割合は、本剤群 91.9% (159/173 例)、プラセボ群 86.4% (76/88 例) であり、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE は表 11 のとおりであった。

表 11 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE

	本剤群 (N=173)	プラセボ群 (N=88)
頭痛	24.9 (43)	13.6 (12)
浮動性めまい	22.5 (39)	12.5 (11)
消化不良	17.9 (31)	8.0 (7)
末梢性浮腫	15.6 (27)	20.5 (18)
鼻咽頭炎	15.0 (26)	9.1 (8)
悪心	11.0 (19)	8.0 (7)
下痢	9.8 (17)	4.5 (4)
嘔吐	9.8 (17)	3.4 (3)
低血圧	9.2 (16)	3.4 (3)
上気道感染	5.8 (10)	4.5 (4)
INR 増加	5.8 (10)	4.5 (4)
便秘	5.8 (10)	1.1 (1)
咳漱	5.2 (9)	18.2 (16)
呼吸困難	4.6 (8)	13.6 (12)
背部痛	4.0 (7)	5.7 (5)
不眠症	2.3 (4)	6.8 (6)
四肢痛	1.7 (3)	5.7 (5)
血中クレアチニン増加	1.7 (3)	5.7 (5)

% (例数)、INR : 国際標準比

死亡は、本剤群 173 例で 1.2% (2 例：心不全 1 例、貧血・カテーテル留置部位出血・急性腎不全 1 例)、プラセボ群 88 例で 3.4% (3 例：心停止 2 例、心肺不全 1 例) 認められ、急性腎不全を除き、治験薬との因果関係は否定された。急性腎不全は、投与開始 54 日目に認められ、当該事象により投与 64 日目に被験者は死亡した。重篤な TEAE の発現割合は、本剤群 19.7% (34/173 例)、プラセボ群 15.9% (14/88 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は、右室不全 [本剤群 3.5% (6 例)、プラセボ群 3.4% (3 例)、以下同順]、失神 [2.3% (4 例)、3.4% (3 例)]、喀血 [1.7% (3 例)、0% (0 例)]、心停止 [0% (0 例)、2.3% (2 例)]、胃炎、カテーテル留置部位出血、慢性腎不全、肺高血圧症、呼吸不全 [いずれも 1.2% (2 例)、0% (0 例)] であった。このうち失神 (3 例、1 例)、胃炎 (1 例、0 例) は治験薬との因果関係は否定されなかったが、失神の転帰は回復/消失であり、胃炎の転帰は軽快であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤群 2.9% (5 例)、プラセボ群 2.3% (2 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った TEAE は、右室不全 [0.6% (1 例)、2.3% (2 例)] であった。

2) 日本人集団の成績

本試験が実施された国内 15 施設において、日本人症例 16 例 (本剤群 11 例、プラセボ群 5 例、以下同順) が無作為化され、全例に治験薬が 1 回以上投与されたため、全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。中止例は 2 例 (2 例、0 例) であり、中止理由は、有効性欠如 1 例、同意撤回 1 例であった。WHO 機能分類の内訳は、クラス II が 6 例 (5 例、1 例)、クラス III が 10 例 (6 例、4 例) であり、CTEPH の臨床分類は、手術不能な CTEPH が 14 例 (9 例、5 例)、手術後の CTEPH が 2 例 (2 例、0 例) であった。

16 週時 (最終来院時) における本剤の 1 日投与量別の被験者の割合は、3.0 mg/日 22.2% (2/9 例)、6.0 mg/日 33.3% (3/9 例)、7.5 mg/日 44.4% (4/9 例) であった。

有効性について、日本人集団における 6MWD 及び PVR のベースラインから 16 週時までの変化量は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 : 6MWD (m) のベースラインから 16 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	本剤群 (N=11)	プラセボ群 (N=5)
ベースライン		
平均値 (標準偏差)	375.5 (52.5)	368.4 (40.0)
中央値 (最小値～最大値)	378.0 (276～489)	362.0 (310～415)
16 週時 ^a までの変化量		
平均値 (標準偏差)	31.9 (148.6)	36.0 (36.4)
中央値 (最小値～最大値)	64.0 (-376～217)	14.0 (6～85)

a : 治験を完了あるいは中止した被験者では、16 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0 m) で欠測値を補完した。

表 13 : PVR (dyn·sec·cm⁻⁵) のベースラインから 16 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	本剤群 (N=9)	プラセボ群 (N=5)
ベースライン		
平均値 (標準偏差)	598.18 (302.52)	596.66 (280.05)
中央値 (最小値～最大値)	503.77 (388.8～1379.7)	532.25 (301.9～1018.9)
16 週時 ^a までの変化量		
平均値 (標準偏差)	-129.61 (122.49)	15.72 (120.81)
中央値 (最小値～最大値)	-159.16 (-291.5～146.8)	-14.18 (-125.6～205.1)

a : ベースライン後の最終測定値

安全性について、TEAE の発現割合は、本剤群 100% (11/11 例)、プラセボ群 100% (5/5 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は表 14 のとおりであった。

表 14 : いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE (日本人集団)

	本剤群 (N=11)	プラセボ群 (N=5)
鼻咽頭炎	36.4 (4)	40.0 (2)
背部痛	27.3 (3)	0 (0)
消化不良	18.2 (2)	0 (0)
浮動性めまい	18.2 (2)	0 (0)
頭痛	18.2 (2)	0 (0)
低血圧	18.2 (2)	20.0 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は、本剤群で 2 例 (心房粗動、肺高血圧症)、プラセボ群で 1 例 (右室不全) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った TEAE は認められなかった。

(5) CTEPH 患者を対象とした国際共同長期継続試験 (試験 11349、添付資料 5.3.5.1.2、5.3.5.1.5、実施期間 年 月～継続中、データカットオフ：年 月)

CTEPH 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、試験 11348 の 16 週間投与を完了した患者を対象とした非盲検非対照試験が日本を含む 25 カ国の 71 施設で実施された。

試験 11348 の終了時から 8 週間の用量調節期において、試験 11348 の本剤群であった症例は試験 11348 で投与されていた用量と同用量が継続して投与され、プラセボ群であった症例は試験 11348 の用量調節期と同様の方法で維持用量が決定された¹⁰⁾。用量調節期終了後は、実施国において本剤が製造販売承認を受け、販売が開始されるまでが主治療期とされた。主治療期において、試験 11348 の投与群によらず、被験者の血圧、予想される副作用及び CTEPH の進行等を考慮して、治験責任 (分担) 医師の判断で、1 回 0.5～2.5 mg TID の範囲で用量の調節が可能とされた。

主な選択基準は、試験 11348 試験において 16 週間の投与を完了した患者とされた。NO 供与体及び PDE-5 阻害薬は試験期間を通じて併用禁止とされたが、ERA 及びプロスタサイクリン誘

¹⁰⁾ 試験 11348 の割り付け情報の盲検性を維持するため、用量調節期では、本剤の用量に関する情報は医師及び患者に開示されず、用量調節期終了後に盲検解除された。

導体は主治療期では併用可能とされた。

1) 試験全体の成績

試験 11348 を完了した 243 例（本剤群 160 例、プラセボ群 83 例、以下同順）のうち、237 例（155 例、82 例）が本試験へ移行し、移行した全例が中間評価の対象とされた。中止例は 26 例（16 例、10 例）であり、主な中止理由は死亡 12 例（9 例、3 例）、有害事象 7 例（3 例、4 例）であった。

本試験における本剤の投与期間（試験 11348 の試験期間を除く）の平均値は、582.2 日であった。

有効性について、6MWD のベースライン（試験 11348 の治験薬投与期開始時）から本試験の 12 週時までの変化量は、本剤-本剤群 (N=145) 61.1 ± 58.9 m（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、プラセボ-本剤群 (N=75) 50.5 ± 64.2 m であり、12 ヶ月までの変化量は、本剤-本剤群 (N=114) 58.6 ± 57.6 m、プラセボ-本剤群 (N=58) 36.8 ± 68.9 m であった。

安全性について、TEAE の発現割合は、本剤-本剤群 96.8%（150/155 例）、プラセボ-本剤群 95.1%（78/82 例）であり、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE は表 15 のとおりであった。

表 15：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE

	本剤-本剤群 (N=155)	プラセボ-本剤群 (N=82)
鼻咽頭炎	23.9 (37)	22.0 (18)
浮動性めまい	18.7 (29)	19.5 (16)
末梢性浮腫	15.5 (24)	23.2 (19)
下痢	13.5 (21)	14.6 (12)
咳嗽	12.9 (20)	14.6 (12)
気管支炎	12.3 (19)	6.1 (5)
関節痛	12.3 (19)	6.1 (5)
呼吸困難	11.6 (18)	11.0 (9)
上気道感染	11.6 (18)	9.8 (8)
背部痛	9.7 (15)	11.0 (9)
消化不良	9.7 (15)	9.8 (8)
胸痛	9.0 (14)	4.9 (4)
悪心	7.1 (11)	13.4 (11)
便秘	7.1 (11)	7.3 (6)
INR 増加	7.1 (11)	6.1 (5)
嘔吐	7.1 (11)	4.9 (4)
四肢痛	7.1 (11)	3.7 (3)
鼻出血	6.5 (10)	9.8 (8)
失神	6.5 (10)	8.5 (7)
気道感染	6.5 (10)	7.3 (6)
貧血	6.5 (10)	6.1 (5)
尿路感染	6.5 (10)	4.9 (4)
低血圧	5.8 (9)	7.3 (6)
右室不全	5.8 (9)	4.9 (4)
APTT 延長	5.8 (9)	1.2 (1)
肺高血圧症	5.2 (8)	8.5 (7)
上腹部痛	5.2 (8)	6.1 (5)
挫傷	5.2 (8)	3.7 (3)
頭痛	4.5 (7)	12.2 (10)
動悸	4.5 (7)	7.3 (6)
筋骨格痛	3.9 (6)	7.3 (6)
浮腫	3.2 (5)	8.5 (7)
低カリウム血症	3.2 (5)	7.3 (6)
インフルエンザ	3.2 (5)	6.1 (5)
疲労	2.6 (4)	9.8 (8)
不眠症	1.3 (2)	9.8 (8)
低酸素症	1.3 (2)	7.3 (6)

% (例数)、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、INR：国際標準比

死亡は、本剤-本剤群 155 例で 5.8% (9 例)、プラセボ-本剤群 82 例で 4.9% (4 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は、本剤-本剤群 40.6% (63 例)、プラセボ-本剤群 45.1% (37 例) であり、全体で 2%以上に認められた重篤な TEAE は、失神 [本剤-本剤群 6.5% (10 例)、プラセボ-本剤群 8.5% (7 例)、以下同順]、右室不全 [5.2% (8 例)、4.9% (4 例)]、肺高血圧症 [3.9% (6 例)、6.1% (5 例)]、肺炎 [3.2% (5 例)、3.7% (3 例)]、心停止、胃腸出血、心カテーテル [いずれも 2.6% (4 例)、1.2% (1 例)]、心房細動 [1.3% (2 例)、3.7% (3 例)] であった。このうち失神 (2 例、2 例)、肺高血圧症 (1 例、0 例) は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復

消失であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、本剤-本剤群 1.9% (3 例)、プラセボ-本剤群 6.1% (5 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った TEAE は、肺高血圧症 [1.3% (2 例)、1.2% (1 例)] であった。

2) 日本人集団の成績

試験 11348 を完了した日本人患者 14 例 (本剤群 9 例、プラセボ群 5 例、以下同順) 全例が本試験にへ移行し、中間評価の対象とされた。中止例は 2 例 (0 例、2 例) であり、中止理由は有害事象 1 例、同意撤回 1 例であった。

本試験の日本人集団における本剤の投与期間 (試験 11348 の試験期間を除く) の平均値は、655.4 日であった。

有効性について、6MWD のベースライン (試験 11348 の治験薬投与期開始時) から本試験の 12 週時までの変化量は、本剤-本剤群 (N=7) 72.0±58.3 m (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ-本剤群 (N=4) 80.8±26.0 m であり、12 ヶ月までの変化量は、本剤-本剤群 (N=9) 60.6±51.2 m、プラセボ-本剤群 (N=3) 70.0±47.4 m であった。

安全性について、TEAE の発現割合は、本剤-本剤群 100% (9/9 例)、プラセボ-本剤群 100% (5/5 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は表 16 のとおりであった。

表 16 : いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE (日本人集団)

	本剤-本剤群 (N=9)	プラセボ-本剤群 (N=5)
鼻咽頭炎	66.7 (6)	80.0 (4)
浮動性めまい	33.3 (3)	40.0 (2)
便秘	33.3 (3)	20.0 (1)
齲歯	33.3 (3)	0 (0)
気管支炎	22.2 (2)	20.0 (1)
背部痛	22.2 (2)	20.0 (1)
低血圧	22.2 (2)	20.0 (1)
下痢	22.2 (2)	20.0 (1)
消化不良	22.2 (2)	0 (0)
顔面浮腫	22.2 (2)	0 (0)
挫傷	22.2 (2)	0 (0)
食欲減退	22.2 (2)	0 (0)
筋骨格痛	22.2 (2)	0 (0)
筋骨格硬直	22.2 (2)	0 (0)
鼻出血	22.2 (2)	0 (0)
低酸素症	0 (0)	40.0 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は、本剤-本剤群で 2 例 (胆管結石、浮動性めまい)、プラセボ-本剤群で 2 例 (プリンツメタル狭心症、右室不全・肺血管造影・失神・血管形成) 認められた。このうち、浮動性めまいとプリンツメタル狭心症は治験薬との因果関係は否定されず、それぞれの転帰は回復/消失及び軽快であった。

投与中止に至った TEAE はプラセボ-本剤群に 1 例 (プリンツメタル狭心症) 認められた。

(6) PAH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 12934、添付資料 5.3.5.4.1、実施期間 年 月～年 月）

PAH患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む30カ国の124施設で実施された（目標症例数：用量調節群250例、プラセボ群125例、1.5 mg TID群63例、計438例）。

12週間の治験薬投与期のうち、投与開始後8週間までが用量調節期とされ、1回1.0 mg TID（約6～8時間間隔）から開始し、その後は試験11348と同様の基準に従って、2週間毎に用量を調節し、用量調節群では1回0.5～2.5 mg TIDの範囲で、1.5 mg TID群では1回0.5～1.5 mg TIDの範囲で維持用量を決定することとされた。プラセボ群では本剤のプラセボが同様に用量調節され、維持用量を決定することとされた。

用量調節期終了後の4週間が主治療期とされ、用量調節期終了時における用量が投与された。なお、安全性上の理由による減量は可能とされた。

主な選択基準は、適格性判定時及びベースライン（治験薬投与期開始時、以下同様）の6MWDが150～450 mで、PVR及びPAPmeanがそれぞれ300 dyn·sec·cm⁻⁵及び25 mmHgを超える18～80歳のPAH患者とされた。また、本試験ではPAH治療薬（ERA及びプロスタサイクリン誘導体）の併用の有無を層別因子とした上で、用量調節群とプラセボ群と1.5 mg TID群の割付比率を4:2:1とした無作為化が国/地域毎に実施された。

経口抗凝固薬、利尿薬、ジギタリス、カルシウムチャネル拮抗薬、酸素療法等の併用は可能とされたが、抗凝固薬は治験薬投与期開始時の少なくとも30日前から開始され、利尿薬は治験薬投与期開始時の少なくとも30日前から用量が安定していることとされた。また、PAH治療薬（ERA、プロスタサイクリン誘導体、PDE-5阻害薬等）のうち、ERA及びプロスタサイクリン誘導体（静脈内投与製剤を除く）は、治験薬投与期開始時前の少なくとも90日間*種類及び1日量に変更がない場合は、併用可能とされた。

1) 試験全体の成績

無作為化された445例（用量調節群254例、プラセボ群127例、1.5 mg TID群64例、以下同順）のうち、治験薬が1回以上投与された443例（254例、126例、63例）が安全性解析対象集団及びITT集団とされ、ITT集団が主要な有効性解析対象集団とされた。無作為化された症例のうち中止例は、40例（17例、16例、7例）であり、主な中止理由は、有害事象16例（8例、7例、1例）、同意撤回11例（6例、3例、2例）であった。ITT集団のベースライン時のPAH治療薬による治療状況は未治療221例（123例、66例、32例）、既治療222例（131例、60例、31例）であり、ERAを併用していた患者は194例（113例、54例、27例）、プロスタサイクリン誘導体を併用していた患者は31例（20例、7例、4例）であった。また、国/地域の内訳は、北米40例（24例、11例、5例）、南米44例（23例、14例、7例）、ヨーロッパ207例（118例、59例、30例）、中国77例（43例、24例、10例）、アジア/太平洋75例（46例、18例、11例）であった。

* 本邦で承認されている経口ベラプロストナトリウム製剤は、治験薬投与期開始時の270日以上前から180 µgまでの1日量で継続されている場合、併用可能とされた。

12 週時（最終来院時）における本剤の 1 日投与量別の被験者の割合は、用量調節群で 1.5 mg/日 1.7%（4/236 例）、3.0 mg/日 2.5%（6/236 例）、4.5 mg/日 5.9%（14/236 例）、6.0 mg/日 15.3%（36/236 例）、7.5 mg/日 74.6%（176/236 例）であり、1.5 mg TID 群で 3.0 mg/日 5.3%（3/57 例）、4.5 mg/日 94.7%（54/57 例）であった。

有効性について、主要評価項目である 6MWD のベースラインから 12 週時までの変化量は表 17 のとおりであり、用量調節群とプラセボ群の比較では有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ；PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定）。

表 17：6MWD（m）のベースラインから 12 週時までの変化量（全集団、ITT）

	用量調節群 (N=254)	プラセボ群 (N=126)	1.5 mg TID 群 (N=63)
ベースライン			
平均値（標準偏差）	361.4 (67.7)	367.8 (74.6)	363.2 (66.6)
中央値（最小値～最大値）	374.5 (160～468)	391.0 (150～450)	385.0 (158～448)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値（標準偏差）	29.6 (65.8)	-5.6 (85.5)	31.1 (79.3)
中央値（最小値～最大値）	30.0 (-430～279)	8.5 (-400～204)	32.0 (-415～190)
変化量の群間比較			
	用量調節群-プラセボ群		
最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^b	35.78 [20.06～51.51]		
p 値（共分散分析 ^b ）	< 0.0001		
p 値（層別 Wilcoxon 検定 ^c ）	< 0.0001		

a：治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値（0 m）で欠測値を補完した。

b：ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び PAH 治療薬の併用の有無を主効果とした共分散分析

c：PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定。なお、共分散分析による残差の正規性を Shapiro-Wilk 検定により検討した結果が有意（ $p = 0.0001$ ）であったことから、事前の規定に基づき層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱った。

また、副次評価項目である PVR のベースラインから 12 週時までの変化量は表 18 のとおりであった。

表 18：PVR（ $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ）のベースラインから 12 週時までの変化量（全集団、ITT）

	用量調節群 (N=232)	プラセボ群 (N=107)	1.5 mg TID 群 (N=58)
ベースライン			
平均値（標準偏差）	790.96 (452.60)	834.06 (476.71)	847.81 (548.17)
中央値（最小値～最大値）	685.24 (241.5～2613.3)	740.00 (286.1～2545.5)	729.72 (258.1～3617.4)
12 週時 ^a までの変化量			
平均値（標準偏差）	-223.29 (260.09)	-8.89 (316.57)	-167.79 (320.22)
中央値（最小値～最大値）	-182.95 (-1297.8～ 712.0)	-28.56 (-885.7～ 1434.0)	-147.12 (-1092.4～ 975.5)
変化量の群間比較 ^b			
	用量調節群-プラセボ群		
最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^c	-225.72 [-281.37～-170.08]		
p 値（共分散分析 ^c ）	< 0.0001		
p 値（層別 Wilcoxon 検定 ^d ）	< 0.0001		

a：ベースライン後の最終測定値

b：主要評価項目である 6MWD で有意な群間差が認められた場合に限り、副次評価項目に関して有意差検定を実施することとされた

c：ベースライン値を共変量、投与群、国/地域及び PAH 治療薬の併用の有無を主効果とした共分散分析

d：PAH 治療薬の併用の有無及び国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定。なお、共分散分析による残差の正規性を Shapiro-Wilk 検定により検討した結果が有意（ $p = 0.0001$ ）であったことから、事前の規定に基づき層別 Wilcoxon 検定による p

値を正式な有意差検定の結果として扱った。

安全性について、TEAE の発現割合は、用量調節群 89.4% (227/254 例)、プラセボ群 85.7% (108/126 例)、1.5 mg TID 群 92.1% (58/63 例) であり、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE は表 19 のとおりであった。

表 19：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった TEAE

	用量調節群 (N=254)	プラセボ群 (N=126)	1.5 mg TID 群 (N=63)
頭痛	27.2 (69)	19.8 (25)	31.7 (20)
消化不良	18.9 (48)	7.9 (10)	12.7 (8)
末梢性浮腫	17.3 (44)	11.1 (14)	22.2 (14)
悪心	15.7 (40)	12.7 (16)	15.9 (10)
浮動性めまい	15.7 (40)	11.9 (15)	23.8 (15)
下痢	13.8 (35)	10.3 (13)	9.5 (6)
鼻咽頭炎	10.2 (26)	11.1 (14)	9.5 (6)
嘔吐	10.2 (26)	8.7 (11)	11.1 (7)
低血圧	9.8 (25)	2.4 (3)	3.2 (2)
貧血	8.3 (21)	2.4 (3)	1.6 (1)
動悸	7.9 (20)	4.8 (6)	7.9 (5)
胸痛	7.1 (18)	8.7 (11)	6.3 (4)
呼吸困難	6.3 (16)	11.1 (14)	6.3 (4)
胃食道逆流性疾患	5.5 (14)	3.2 (4)	6.3 (4)
咳漱	4.7 (12)	10.3 (13)	4.8 (3)
鼻閉	4.3 (11)	2.4 (3)	6.3 (4)
頻脈	3.5 (9)	5.6 (7)	0 (0)
発熱	3.1 (8)	3.2 (4)	9.5 (6)
疲労	2.8 (7)	6.3 (8)	0 (0)
胸部不快感	2.4 (6)	8.7 (11)	6.3 (4)
潮紅	2.0 (5)	5.6 (7)	3.2 (2)
胃炎	1.6 (4)	0 (0)	6.3 (4)

% (例数)

死亡は、用量調節群 254 例で 0.8% (2 例：敗血症 1 例、喀血 1 例)、プラセボ群 126 例で 2.4% (3 例：肺動脈性肺高血圧症 1 例、不安 1 例、呼吸不全・循環虚脱 1 例)、1.5 mg TID 群 63 例で 1.6% (1 例：右室不全・肺動脈性肺高血圧症 1 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は、用量調節群 11.4% (29 例)、プラセボ群 18.3% (23 例)、1.5 mg TID 群 17.5% (11 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は、失神 [用量調節群 1.2% (3 例)、プラセボ群 4.0% (5 例)、1.5 mg TID 群 0% (0 例)、以下同順]、右室不全 [0.8% (2 例)、0.8% (1 例)、4.8% (3 例)]、胸痛 [0.8% (2 例)、0.8% (1 例)、0% (0 例)]、肺炎 [0.8% (2 例)、0% (0 例)、1.6% (1 例)]、PAH [0.4% (1 例)、1.6% (2 例)、1.6% (1 例)]、急性腎不全、喀血 [いずれも 0.8% (2 例)、0% (0 例)、0% (0 例)]。このうち失神 (3 例、1 例、0 例)、PAH (0 例、1 例、0 例)、急性腎不全 (1 例、0 例、0 例) は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復/消失であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、用量調節群 3.1% (8 例)、プラセボ群 7.1% (9 例)、

1.5 mg TID 群 1.6% (1 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った TEAE はなかった。

2) 日本人集団の成績

本試験が実施された国内 15 施設において、日本人症例 27 例（用量調節群 16 例、プラセボ群 8 例、1.5 mg TID 群 3 例、以下同順）が無作為化され、26 例（16 例、7 例、3 例）に治験薬が 1 回以上投与されたため、26 例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。無作為化された症例のうち中止例は 4 例（1 例、2 例、1 例）であり、中止理由は、有効性欠如 1 例（0 例、1 例、0 例）、服薬不遵守 1 例（1 例、0 例、0 例）、治験実施計画書逸脱 1 例（0 例、1 例、0 例）、同意撤回 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。ベースライン時の PAH 治療薬による治療状況は未治療 8 例（5 例、3 例、0 例）、既治療 18 例（11 例、4 例、3 例）であり、ERA を併用していた患者は 13 例（7 例、3 例、3 例）、プロスタサイクリン誘導体を併用していた患者は 7 例（5 例、2 例、0 例）であった。

12 週時（最終来院時）における本剤の 1 日投与量別の被験者の割合は、用量調節群で 1.5 mg/日 13.3% (2/16 例)、4.5 mg/日 13.3% (2/16 例)、6.0 mg/日 13.3% (2/16 例)、7.5 mg/日 60% (9/16 例) であり、1.5 mg TID 群 4.5 mg/日 100% (2/2 例) であった。

有効性について、日本人集団における 6MWD 及び PVR のベースラインから 12 週時（最終来院時）までの変化量は表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 : 6MWD (m) のベースラインから 12 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
ベースライン			
平均值 (標準偏差)	345.8 (64.2)	346.0 (69.1)	390.7 (85.6)
中央値 (最小値～最大値)	346.5 (217～446)	370.0 (214～402)	435.0 (292～445)
12 週時 ^a までの変化量			
平均值 (標準偏差)	21.4 (35.7)	40.1 (49.4)	0.3 (4.6)
中央値 (最小値～最大値)	23.0 (-71～78)	32.0 (-30～106)	3.0 (-5～3)

a : 治験を完了あるいは中止した被験者では、12 週時までの最終測定値。死亡・臨床的悪化で中止来院がなかった、あるいは中止来院時の測定値がなかった場合は、最悪値 (0m) で欠測値を補完した。

表 21 : PVR (dyn·sec·cm⁻⁵) のベースラインから 12 週時までの変化量 (日本人集団、ITT)

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
ベースライン			
平均值 (標準偏差)	618.93 (177.69)	874.34 (437.58)	692.34 (248.67)
中央値 (最小値～最大値)	588.81 (401.5～975.6)	936.76 (337.3～1589.2)	666.67 (457.5～952.9)
12 週時 ^a までの変化量			
平均值 (標準偏差)	-160.55 (161.74)	-73.94 (163.13)	-134.13 (119.42)
中央値 (最小値～最大値)	-163.26 (-451.5～ 101.4)	-125.35 (-315.3～ 166.7)	-82.49 (-270.7～-49.2)

a : ベースライン後の最終測定値。

安全性について、TEAE の発現割合は、用量調節群 87.5% (14/16 例)、プラセボ群 71.4% (5/7 例)、1.5 mg TID 群 100% (3/3 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は表 22 のとおりであった。

表 22：いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE（日本人集団）

	用量調節群 (N=16)	プラセボ群 (N=7)	1.5 mg TID 群 (N=3)
鼻咽頭炎	25.0 (4)	14.3 (1)	0 (0)
悪心	18.8 (3)	0 (0)	0 (0)
頭痛	12.5 (2)	14.3 (1)	66.7 (2)
動悸	12.5 (2)	14.3 (1)	0 (0)
貧血	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)
低血圧	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)
胸部不快感	0 (0)	14.3 (1)	66.7 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は、用量調節群で 2 例（心拡大、浮動性めまい）、プラセボ群で 1 例（失神）、1.5 mg TID 群で 1 例（胃炎）認められた。このうち用量調節群の浮動性めまいと 1.5 mg TID 群の胃炎は治験薬との因果関係はありと判断されたが、転帰はいずれも回復/消失であった。

投与中止に至った TEAE は認められなかった。

(7) PAH 患者を対象とした国際共同長期継続試験（試験 12935、添付資料 5.3.5.4.2、5.3.5.4.12、実施期間 年 月～継続中、データカットオフ：年 月）

PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、試験 12934 の 12 週間投与を完了した患者を対象とした非盲検非対照試験が日本を含む 27 カ国の 97 施設で実施された。

試験 12934 の終了時から 8 週間の用量調節期において、試験 12934 で割り付けられた投与群によって以下のように本剤の用量が決定された。なお、主治療期において、試験 12934 の投与群によらず、被験者の血圧、予想される副作用及び PAH の進行等を考慮して、治験責任（分担）医師の判断で、1 回 0.5～2.5 mg TID の範囲で用量の調節が可能とされた。

- ・ 用量調節群：試験 12934 で投与されていた用量と同用量を継続して投与
- ・ プラセボ群：試験 12934 の用量調節期と同様の方法で用量を決定
- ・ 1.5 mg TID 群：試験 12934 終了時の用量が 1 回 1.5 mg TID であった場合、1 回 1.5 mg TID を開始用量として、試験 12934 の用量調節期と同様の方法で用量を決定。試験 12934 終了時の用量が 1 回 1.0 mg 又は 0.5 mg TID であった場合、増量はせず、減量のみ可能

主な選択基準は、試験 12934 において 12 週間の投与を完了した患者とされた。NO 供与体及び PDE-5 阻害薬は試験期間を通じて併用禁止とされた。ERA 及びプロスタサイクリン誘導体は、主治療期において、試験 12934 でこれらの薬剤を併用していなかった症例では併用可能とされ、試験 12934 の組入れ時から併用していた症例では、用量及び種類の変更等が可能とされた。

1) 試験全体の成績

試験 12934 を完了した 405 例（用量調節群 237 例、プラセボ群 111 例、1.5 mg 群 57 例、以下同順）のうち、396 例（231 例、109 例、56 例）が本試験へ移行し、移行した全例が中間評価の対象とされた。中止例は 72 例（43 例、21 例、8 例）であり、主な中止理由は有害事象 33

例（21例、8例、4例）、死亡19例（10例、6例、3例）であった。

本試験における本剤の投与期間（試験12934の試験期間を除く）の平均値は、662.7日であった。

有効性について、6MWDのベースライン（試験12934の治験薬投与期開始時）から本試験の12週時までの変化量は、用量調節群（N=218） 52.3 ± 60.7 m（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、プラセボ-本剤群（N=103） 51.9 ± 66.7 m、1.5 mg TID-用量調節群（N=54） 55.4 ± 67.1 mであり、12ヵ月までの変化量は、用量調節群（N=192） 52.7 ± 70.1 m、プラセボ-本剤群（N=85） 45.7 ± 75.9 m、1.5 mg TID-用量調節群（N=50） 55.9 ± 87.5 mであった。

安全性について、TEAEの発現割合は、用量調節群96.1%（222/231例）、プラセボ-本剤群98.2%（107/109例）、1.5 mg TID-用量調節群98.2%（55/56例）であり、いずれかの群で発現割合が10%以上であったTEAEは表23のとおりであった。

表23：いずれかの群で発現割合が10%以上であったTEAE

	用量調節群 (N=231)	プラセボ-本剤群 (N=109)	1.5 mg-用量調節群 (n=56)
鼻咽頭炎	23.8 (55)	24.8 (27)	23.2 (13)
浮動性めまい	22.9 (53)	25.7 (28)	21.4 (12)
咳嗽	22.5 (52)	18.3 (20)	10.7 (6)
末梢性浮腫	21.6 (50)	22.9 (25)	25.0 (14)
悪心	17.7 (41)	17.4 (19)	10.7 (6)
頭痛	14.3 (33)	24.8 (27)	14.3 (8)
下痢	13.9 (32)	24.8 (27)	19.6 (11)
嘔吐	13.0 (30)	17.4 (19)	14.3 (8)
上気道感染	12.6 (29)	15.6 (17)	14.3 (8)
消化不良	12.6 (29)	9.2 (10)	14.3 (8)
呼吸困難	12.1 (28)	11.0 (12)	19.6 (11)
背部痛	12.1 (28)	7.3 (8)	3.6 (2)
胸痛	11.3 (26)	12.8 (14)	10.7 (6)
肺動脈性肺高血圧症	10.4 (24)	9.2 (10)	12.5 (7)
低血圧	10.4 (24)	6.4 (7)	10.7 (6)
貧血	10.0 (23)	11.9 (13)	8.9 (5)
鼻出血	9.5 (22)	11.0 (12)	17.9 (10)
気管支炎	8.7 (20)	11.9 (13)	12.5 (7)
気道感染	8.7 (20)	9.2 (10)	7.1 (4)
疲労	7.4 (17)	11.0 (12)	7.1 (4)
低カリウム血症	7.4 (17)	9.2 (10)	14.3 (8)
胃腸炎	6.1 (14)	4.6 (5)	10.7 (6)
咯血	5.6 (13)	6.4 (7)	3.6 (2)
胃食道逆流性疾患	4.8 (11)	10.1 (11)	5.4 (3)
腹部不快感	4.3 (10)	5.5 (6)	10.7 (6)
尿路感染	3.9 (9)	9.2 (10)	10.7 (6)
インフルエンザ	3.9 (9)	3.7 (4)	10.7 (6)
肺炎	2.6 (6)	3.7 (4)	10.7 (6)

%（例数）

死亡は、用量調節群231例で6.1%（14例）、プラセボ-本剤群109例で6.4%（7例）、1.5 mg TID-用量調節群56例で5.4%（3例）認められ、用量調節群の2例（肺出血・肺炎、PAH）は治験薬との因果関係は否定されなかった。肺出血・肺炎の症例は、投与開始715日目に急性

肺出血が認められ入院した。入院後、酸素供給や Cyclocapron の吸入等が行われたが、717 日目に肺炎が認められ、718 日目に死亡した。PAH の症例は、投与開始 407 日目に PAH 悪化が認められ、他の PAH 治療薬による治療が行われたが、418 日目に死亡した。重篤な TEAE の発現割合は、用量調節群 49.4% (114 例)、プラセボ-本剤群 55.0% (60 例)、1.5 mg TID-用量調節群 53.6% (30 例) であり、全体で 2%以上に認められた TEAE は、PAH [用量調節群 8.2% (19 例)、プラセボ-本剤群 5.5% (6 例)、1.5 mg TID-用量調節群 12.5% (7 例)、以下同順]、失神 [6.5% (15 例)、9.2% (10 例)、5.4% (3 例)]、右室不全 [6.9% (16 例)、4.6% (5 例)、7.1% (4 例)]、心カテーテル [5.2% (12 例)、2.8% (3 例)、5.4% (3 例)]、肺高血圧症 [3.5% (8 例)、1.8% (2 例)、3.6% (2 例)]、貧血 [1.7% (4 例)、4.6% (5 例)、0% (0 例)] であった。このうち失神 (6 例、3 例、0 例)、PAH (1 例、0 例、1 例) は治験薬との因果関係は否定されず、失神の転帰はいずれも回復/消失であったが、PAH の転帰は用量調節群で死亡、1.5 mg TID-用量調節群で未回復/未消失であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、用量調節群 10.8% (25 例)、プラセボ-本剤群 6.4% (7 例)、1.5 mg TID-用量調節群 7.1% (4 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた TEAE は、PAH [1.7% (4 例)、0% (0 例)、3.6% (2 例)]、肺高血圧症 [1.3% (3 例)、0.9% (1 例)、0% (0 例)] 死亡、低酸素症 [いずれも 0.9% (2 例)、0% (0 例)、0% (0 例)] であった。

2) 日本人集団の成績

試験 12934 を完了した日本人患者 23 例 (用量調節群 15 例、プラセボ群 6 例、1.5 mg TID 群 2 例、以下同順) のうち、21 例 (14 例、5 例、2 例) が本試験へ移行し、移行した全例が中間評価の対象とされた。中止例は 7 例 (4 例、2 例、1 例) であり、中止理由は有害事象 3 例 (1 例、1 例、1 例)、死亡 1 例 (0 例、1 例、0 例)、有効性欠如、治験実施計画書逸脱、同意撤回各 1 例 (いずれも 1 例、0 例、0 例) であった。

本試験の日本人集団における本剤の投与期間 (試験 12934 の試験期間を除く) の平均値は、629.8 日であった。

有効性について、6MWD のベースライン (試験 12934 の治験薬投与期開始時) から本試験の 12 週時までの変化量は、用量調節群 (N=12) 44.3 ± 27.5 m (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、プラセボ-本剤群 (N=4) 120.5 ± 122.9 m、1.5 mg TID-用量調節群 (N=2) 32.5 ± 31.8 m であり、12 ヶ月までの変化量は、用量調節群 (N=13) 45.2 ± 39.0 m、プラセボ-本剤群 (N=3) 71.7 ± 60.9 m、1.5 mg TID-用量調節群 (N=2) 50.0 ± 49.5 m であった。

安全性について、TEAE 発現割合は、用量調節群 100% (14/14 例)、プラセボ-本剤群 100% (5/5 例)、1.5 mg TID-用量調節群 100% (2/2 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は表 24 のとおりであった。

表 24：いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE（日本人集団）

	用量調節群 (N=14)	プラセボ-本剤群 (N=5)	1.5 mg TID-用量調節群 (N=2)
鼻咽頭炎	64.3 (9)	60.0 (3)	50.0 (1)
浮動性めまい	28.6 (4)	0 (0)	0 (0)
下痢	21.4 (3)	40.0 (2)	50.0 (1)
不眠症	21.4 (3)	20.0 (1)	0 (0)
低酸素症	21.4 (3)	20.0 (1)	0 (0)
貧血	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)
鉄欠乏性貧血	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)
皮膚潰瘍	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)
右室不全	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
悪心	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
発熱	14.3 (2)	20.0 (1)	0 (0)
肺動脈性肺高血圧症	14.3 (2)	0 (0)	50.0 (1)
動悸	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
便秘	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
浮腫	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
心カテーテル	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
発疹	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	7.1 (1)	0 (0)	100 (2)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)
体重増加	0 (0)	0 (0)	100 (2)
全身性エリテマトーデス	0 (0)	0 (0)	100 (2)

% (例数)

死亡はプラセボ群で 1 例（心突然死）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE の発現割合は、用量調節群 78.6%（11/14 例）、プラセボ-本剤群 60.0（3/5 例）、1.5 mg TID-用量調節群 50.0%（1/2 例）であった。いずれかの群で 2 例以上認められた重篤な TEAE は心カテーテル [用量調節群 14.3%（2/14 例）、プラセボ-本剤群 0%（0/5 例）、1.5 mg TID 群-用量調節群 0%（0/2 例）] であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った TEAE は用量調節群に 1 例（低酸素症）、プラセボ-本剤群に 1 例（心嚢液貯留）、1.5 mg TID-用量調節群に 1 例（PAH）認められた。

<審査の概略>

本申請の評価資料として、申請効能・効果である CTEPH 患者を対象とした試験に加え、PAH 患者を対象とした試験が提出されたが、本審査では、本剤の有効性については、主に CTEPH 患者を対象とした試験の成績に基づき評価し、安全性については、CTEPH 患者を対象とした試験の成績に加え、PAH 患者を対象とした試験の成績から評価した。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤と、PEA 又はカテーテルによる経皮経管的肺動脈拡張術（以下、「BPA」）との使い分け及び内科的治療（抗凝固療法、酸素吸入、強心薬、利尿薬及び肺血管拡張薬等）との使い分け等を、国内外のガイドラインや治療アルゴリズム等を踏まえて説明し、CTEPH 治療にお

ける本剤の臨床的位置付けを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内のガイドラインである肺高血圧症治療ガイドライン（2012年改訂版、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告））において示された CTEPH の治療アルゴリズムでは、まず正確な確定診断と重症度評価を行い、次いで病状の進展防止を期待して抗凝固療法を開始し、必要に応じて、下大静脈フィルターの留置、また、低酸素血症対策、右心不全対策を実施した後、PEA の適応を検討することが推奨されている。PEA は、器質化血栓の近位端が主肺動脈から区域動脈近位部にある中枢型 CTEPH により適応であるとされている。しかしながら、PEA の適応は手術実施施設の経験によって左右され、中枢側の血栓量に相応しない著明な PVR 高値を示す例や、区域動脈や亜区域動脈に限局する末梢型 CTEPH は PEA の施術が困難であり、また高齢者や他臓器に障害を有する例は適応となりにくい等の問題点がある。PEA の施術が適切でないと判断された場合には、肺動脈の物理的狭窄や閉塞を解除する代替手段として、BPA が肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年度改訂版で推奨されており、BPA は薬物治療と比較して治療効果が高いことも示唆されていることから、国内では BPA 施行例が増加している。しかしながら、BPA 治療後に肺水腫が高頻度にみられ、死亡例も報告されていることから、BPA の治療手技の標準化に関して今後の検討が必要であるとされている。PEA 又は BPA の対象とならない例、及び術後肺高血圧残存例に対しては、内科的治療に加え PAH 治療薬による血管拡張療法が考慮されるが、現時点では CTEPH に対し承認された肺血管拡張薬は国内*において存在せず、これまでの血管拡張薬はその有効性が確認されないまま使用されていることが現状である。なお、CTEPH の治療に関して、欧州及び米国で参考にされている、ESC/ERS ガイドライン（2009 年）（Galie N et al. *Eur Heart J* 30(20): 2493-2537, 2009）、ACCF/AHA 2009 expert consensus（McLaughlin VV et al *Circulation* 119: 2250-2294, 2009）については、BPA による治療が言及されていない点以外は、国内ガイドラインと同様である。

本剤は PEA の不適応又は術後に残存・再発した CTEPH 患者に対し、運動耐容能及び血行動態等の有効性評価項目について改善を示し、安全性プロファイルは許容可能なものであった。以上より、本剤は PEA の不適応又は術後に残存・再発した CTEPH 患者に対し、国内外で内科的治療法として第一選択薬となり得る薬剤と考える。

機構は、以下のように考える。CTEPH に対しては、従来 PEA が行われており、国内の肺血栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年度改訂版、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告））では、病変が主肺動脈から葉間動脈、区域動脈の中枢にある中枢型 CTEPH に対する PEA は有効であり、手術後の 6 年生存率は 75%、5 年生存率は 86%と報告されている。ただし、術後に肺高血圧が残存する症例の予後は不良であり、また閉塞病変が区域動脈末梢から亜区域動脈中心の末梢型に対しては有効に手術が行えない等の問題がある。近年、末梢の血栓に対する BPA の有効性が報告されているが（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版）、この結果は限られた少数の専門施設での経験であること、BPA の適応の判断及び手技の困難さ等を踏まえると、現時点では有効性が確立して広く普及した治療法とは言い難い。

現在、国内*において、CTEPH の適応を有する薬剤はなく、臨床現場においては PAH 治療薬が適応外使用されている実態があることを考慮すると、PEA 不適応又は術後に残存・再発した CTEPH 患者において、運動耐容能及び血行動態の改善を含めた有効性が示され（「(3) 有効性

*情報公開時に訂正（訂正前：国内外）

について」の項参照)、許容可能な安全性が示された(「(4)安全性について」の項参照)本剤を臨床現場に提供することには意義がある。また、末梢型 CTEPH や種々の合併症を有する症例を含めた手術不適応な CTEPH 患者、又は術後に肺高血圧が残存・再発した CTEPH 患者において、本剤が第一選択薬になり得るとの申請者の主張は妥当であると判断する。

(2) 国際共同治験の評価

1) 各地域間の内因性・外因性民族的要因の異同について

機構は、試験 11348 に参加した各地域間の内因性・外因性民族的要因の異同について、CTEPH の外科的治療及び内科的治療に関する医療環境の異同を含めて説明し、試験 11348 を国際共同治験として実施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。

①内因性民族的要因

国内外の CTEPH の疫学データは非常に限られており、海外での年間発症例数は 1.75~3.7 人/100 万人と報告されている (Kiely D et al *BMJ* 346: f2028, 2013) 一方、国内では臨床個人調査票による登録に基づいた調査研究から CTEPH の年間発症例数は 0.5~0.8 人/100 万人の頻度と算出されている (肺高血圧症診療マニュアル—根治を目指す最新の治療指針 2012 年改訂版)。また、海外では男女比に差はないと報告されているのに対し、国内では女性が多いことが報告されている (肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版)。試験 11348 に参加した各地域間のベースライン特性 (性別、年齢、CTEPH の臨床分類、WHO 機能分類等)を確認したところ、中国、南米等一部の地域では、他の地域と比べて年齢、CTEPH の臨床分類 (手術既往の有無) 又は PVR 値に違いが認められたが、各地域の例数が限られている (表 8) ことから、ベースライン特性の違いは、偶発的に生じたものと考えられ、日本人集団を含め、各地域間で全体的に内因性民族的要因は類似していたと考える。

②外因性民族的要因

CTEPH の治療に関しては、国内では肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版) が、欧州では ESC/ERS ガイドライン (2009 年) が、米国では ACCF/AHA 2009 expert consensus が主に参考にされている。上記 (1) で説明したとおり、基本的には国内外のガイドラインの内容は同じである。なお、試験 11348 が実施された時点での肺高血圧症治療ガイドライン (2006 年版) では、BPA による治療は推奨されていなかったため、試験 11348 では BPA は許容されず、試験 11348 実施中に、BPA が実施された日本人被験者はいなかった。また、中国等、欧米以外の地域においても、欧米のガイドラインを基準としており、CTEPH の治療手順は日本と欧米、及びその他の地域においても基本的に同様と考える。なお、PEA の適応可否の判定は、PEA に熟練した外科医によって構成される手術可否判定委員会にて一定の基準に基づき中央判定を行い、中央判定にて PEA が適応できないと判定された症例のみ、手術不能な CTEPH として試験 11348 に組み入れることとした。

日本及び欧米を含めたいずれの参加地域においても、CTEPH に対して承認を得ている薬剤がなく、また、試験 11348 の期間中、PAH 治療薬 (ERA、PDE-5 阻害薬、プロスタサイクリン誘導体) は併用を禁止していた。実際、試験 11348 で PAH 治療薬が使用された被験者は、ERA が併用された本剤群の 2 例 (1.2%) のみであり、そのうち 1 例は試験中に臨床的

悪化が認められボセンタンが開始された症例であった。

試験 11348 の試験薬投与開始時点での内科的治療（抗凝固薬、強心薬、利尿薬、酸素吸入療法、カルシウムチャンネル拮抗薬）を受けていた被験者の割合は、抗凝固薬では、各地域とも 80～100%程度の症例で併用され、ほぼ同等であったが、酸素吸入療法では北米でやや使用頻度が高かった（本剤群 33.3%、プラセボ群 44.4%）ことに対し、中国で使用例がなかった。また、強心薬（ジギタリス）は、北米では使用例がなかったが、南米（本剤群 26.7%、プラセボ群 16.7%）、中国（本剤群 33.3%、プラセボ群 27.3%）での使用頻度はやや高い傾向にあり、利尿薬については、アジア/太平洋地域でやや使用頻度が低い傾向にあった。カルシウムチャンネル拮抗薬については地域間で明らかな使用頻度の違いは認めなかった。なお、酸素吸入療法については、試験 11348 実施中に酸素吸入療法が新たに実施された場合又は内容が変更された場合でも、主要評価項目である 6MWD はベースラインと同じ条件（酸素吸入療法の実施の有無、酸素の投与条件等）で測定することと規定した。なお、これらの内科的治療法は、CTEPH 特異的な治療法ではなく、抗凝固療法のみがクラス I の推奨を受けていることを考慮に入れる必要がある。

以上より、内因性・外因性民族的要因に関して、各参加地域間で本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる明らかな差異はなく、試験 11348 を国際共同試験として実施し評価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。CTEPH の各地域における内因性民族的要因に関し、試験 11348 の被験者では年齢、手術既往の有無及び PVR 値に地域間差が認められたが、CTEPH の病態自体に民族差はないと考えられ、試験 11348 で認められた地域間の年齢、手術既往及び PVR 値の差異が試験全体の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断する。外因性民族的要因に関しては、肺血管拡張薬以外の併用治療（酸素吸入療法、強心薬、利尿薬）について一部の地域間で差があり、手術の適応可否の判定についても施設間差のあることが推察されるものの、長期的酸素吸入療法や利尿薬は試験薬投与前から安定している場合に限り組み入れ可能とされていたこと、試験 11348 では手術の適応可否は一定の基準に基づく中央判定で決定されていたこと、国内外においてほぼ同様のガイドラインに基づいた治療が行われていることから、CTEPH の治療において本剤の有効性及び安全性評価に影響を与えるような国内外差はないと判断する。さらに、薬物動態の観点からも日本人集団と日本人以外の集団を一纏めにして評価することに、明確な問題点はないと考えること（「4. (ii) <審査の概略> (1) 本薬の薬物動態の民族差について」の項参照）から、国際共同試験の結果に基づいて本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断する。

(3) 有効性について

機構は、試験 11348 の主要評価項目を 6MWD のベースラインからの変化量とすることの妥当性を、CTEPH 患者で 6MWD が改善することの臨床的意義を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。84 例の手術不能な CTEPH 患者を観察した研究によると（Saouti N et al. *Respir Med* 103(7): 1013-1019, 2009）、6MWD は多変量解析の結果、唯一生存に相関する因子であり、また、6MWD の 50 m の差により、全死亡のハザード比が 0.779 [95%信頼

区間:0.640~0.947] となることが、単変量解析結果から報告されている。この解析結果より、6MWD で示される運動耐容能の改善が、生存率の向上に寄与する可能性が推察される。

また、CTEPH と同様に肺高血圧症を示し、病態も近似する PAH 患者においても、6MWD は WHO 機能分類や生存に非常に良好に相関することが示されており (Benza RL et al. *Circulation* 122(2): 164-172, 2010)、非侵襲的な運動耐容能検査である 6MWD の改善は、血行動態、特に肺血管抵抗係数 (以下、「PVRI」) に相関する因子であり、PVRI と 6MWD の関係性は、PVRI の改善が運動時心拍出量を増加させ、運動能も改善することから説明可能である。したがって、短期の治療期間における運動耐容能の改善は、肺血行動態の改善を示唆するものである。

機構は、以下のように考える。国内外で承認されている PAH 治療薬の多くの臨床試験で 6MWD が主要評価項目として用いられてきたが、PAH の 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いる (Macchina A et al. *Am Heart J* 153: 1037-1047, 2007)。一方で、6MWD は PAH の重症度や生命予後と相関があるとの報告があること (Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 161 (2 Pt 1): 487-92, 2000)、米国心臓病学会 (ACC : American College of Cardiology) では PAH 治療薬の主要評価項目として 6MWD を推奨していること (*J Am Coll Cardiol* 43: 48S-55S, 2004)、及び、特発性肺動脈性肺高血圧症 (以下、「IPAH」) と CTEPH には共通した特徴があり、疾患の末期においては、IPAH、CTEPH いずれにおいても肺血管のリモデリングが肺高血圧の重大な要因になることが示唆されていること (Moser KM et al. *Chest* 103(3): 685-692, 1993) 等を踏まえると、現時点では、CTEPH の治療効果を検討する臨床試験で PAH 同様、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可能と判断する。

試験 11348 では、主要評価項目である 6MWD の変化量及び副次的評価項目である PVR の変化量に関して、共分散分析による残差の分布の正規性に関する帰無仮説が棄却された ($p = 0.0001$; Shapiro-Wilk 検定) ため、事前の規定に基づきノンパラメトリック解析である層別 Wilcoxon 検定による p 値を正式な有意差検定の結果として扱うこととされた。そのため、試験 11348 の 6MWD、PVR 及び PVRI に関する評価においては主に中央値に基づく評価を行うこととする。試験 11348 で認められた、投与 16 週時における 6MWD のベースラインからの変化量の中央値 (範囲) は、本剤群 42.0 (-376~335) m、プラセボ群 5.0 (-389~226) m であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され ($p < 0.0001$; 国/地域を層とした層別 Wilcoxon 検定)、このときの本剤群とプラセボ群の群間差は、試験計画時に想定された 6MWD の変化量の群間差である 30 m を上回っていたことから、本剤投与により臨床的に意義のある 6MWD の改善が認められているものと判断する。また、別途実施された主要評価項目に関する複数の欠測値補完方法に基づく感度分析結果からも本剤の有効性が支持されている。さらに、長期継続試験 (試験 11349) では試験 11348 の治験薬投与期開始時から試験 11349 の 12 週時及び 12 ヶ月までの 6MWD の変化量は、本剤-本剤群で 61.1 ± 58.9 m (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 58.6 ± 57.6 m、プラセボ-本剤群で 50.5 ± 64.2 m 及び 36.8 ± 68.9 m であり、運動耐容能の改善は長期投与時にもある程度継続して認められる。加えて、試験 11348 における追加の評価項目ではあるものの、重要な評価項目である PVRI についても検討した結果、投与 16 週時のベースラインからの変化量の中央値 (範囲) は、本剤群 -306.48 ($-2714.3 \sim 961.3$) $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ 、プラセボ群 32.00 ($-1289.8 \sim 1903.1$) $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ であった。PVRI がプラセボ群と比較して本剤群で改善を示していることは、本剤

の有効性を支持するものである。

以上より、試験 11348 及び試験 11349 において CTEPH に対する本剤の意義のある有効性は示されたものと判断する。

(4) 安全性について

1) 失神

申請者は、失神について以下のように説明した。失神は、肺高血圧症患者によくみられる症状であり、最近の研究によると (Le RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 58(8): 863-867, 2011)、新たに PAH と診断された患者のうち 12%には失神の既往があり、失神が予後不良の独立した強力な予測因子であることが示されている。本剤は、血管拡張作用により失神に影響を及ぼす可能性があるため、試験 11348 及び試験 12934 では、失神を「特に注目する有害事象」として定義した。

試験 11348 及び試験 12934 の併合解析では、失神を疑う TEAE¹¹⁾ の発現割合は、本剤群で 3.3% (16/490 例)、プラセボ群で 4.7% (10/214 例) であり、失神が理由で治験薬の投与を中止した被験者は、各群 1 例であった。また、本剤群の半数、及びプラセボ群で認められた全ての失神が重篤な TEAE と判断されたが、いずれの事象も転帰は「回復/消失」であった。失神と本薬の曝露量や、用量調節期における本剤の用量の増減との間には関連性が認められず、また、被験者背景因子別の部分集団解析の結果、本剤の投与により失神の危険性が増加する部分集団は特定されなかった。

以上より、第Ⅲ相比較試験の成績から、本剤を投与された被験者において、プラセボを投与された被験者と比較して失神に関連する事象の増加は認められないため、本剤投与と直接的な関係はなく、失神に関連する事象は基礎疾患の症状であると考えられる。

機構は、以下のように考える。失神は肺高血圧症患者においては比較的発現頻度の高い症状である。試験 11348 及び試験 12934 の併合解析において、失神を疑う TEAE の発現割合は、本剤群でプラセボ群を上回るものではなかったこと、部分集団解析の結果、本剤の投与により失神の危険性が増加する部分集団は特定されなかったこと等から、本剤投与による明確な失神発現のリスクは示唆されていない。しかしながら、本薬は作用機序 (血管拡張作用) 及び日常生活中に失神が起きたときの重大性を考慮すると、失神に関する注意喚起は必要である。添付文書 (案) の「その他の副作用」の項に「失神」を記載し、失神が認められた場合には、必要に応じ投与を中止する等適切な処置を行うよう注意喚起する申請者の対応は妥当と考えるが、本剤の失神に関する注意喚起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) 低血圧

申請者は、低血圧について以下のように説明した。試験 11348 及び試験 12934 の併合解析において、低血圧を疑う TEAE¹²⁾ の発現割合は、本剤群で 10.0% (49/490 例)、プラセボ群で

¹¹⁾ 失神を疑う TEAE: 意識喪失、失神寸前の状態及び失神

¹²⁾ 低血圧を疑う TEAE: 外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、起立血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、低血圧、起立性低血圧、及び拡張期低血圧

3.7% (8/214 例) であり、両投与群における被験者の大半で、転帰は「回復/消失」であった。また、重篤な TEAE と判断された低血圧を疑う TEAE は本剤群で 2 例認められ、低血圧が理由で治験薬の投与を中止した被験者は本剤群 1 例であった。さらに、低血圧を疑う TEAE の平均持続時間は本剤群でプラセボ群に比べて長かった（本剤群で 50.971 時間、プラセボ群で 1.057 時間）。低血圧を疑う TEAE は本剤の投与後 1 時間以内に発現する傾向があり、本剤の用量増加に伴い低血圧を疑う TEAE が増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において、他の肺血管拡張薬と同様、低血圧を疑う TEAE が認められることから、低血圧に関するリスクに注意する必要がある。低血圧に関するリスクについては、添付文書において、収縮期血圧及び低血圧の症状に基づき本剤の用量を調節するよう規定した上で、試験 11348 及び試験 12934 では除外された投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満であるような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、一定の管理が可能であると考えられる。なお、血圧に基づく用量調節の妥当性、収縮期血圧 95 mmHg 未満の患者に本剤を投与することの可否については、「(7) 用法・用量について」の項で検討する。

3) その他の懸念される有害事象

申請者は、臨床的試験において比較的良好にみられた有害事象について、以下のように説明した。

試験 11348 において、本剤群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、頭痛（本薬群 24.9%、プラセボ群 13.6%、以下同順）、浮動性めまい（22.5%、12.5%）、消化不良（17.9%、8.0%）、鼻咽頭炎（15.0%、9.1%）下痢（9.8%、4.5%）、嘔吐（9.8%、3.4%）及び低血圧（9.2%、3.4%）であった。また、試験 12934 において、本剤用量調節群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった TEAE は、頭痛（27.2%、19.8%）、消化不良（18.9%、7.9%）、末梢性浮腫（17.3%、11.1%）、貧血（8.3%、2.4%）及び低血圧（9.8%、2.4%）であり、両試験における安全性プロファイルは概ね一貫していた。

なお、試験 11348 と試験 12934 の試験間で比較した場合、末梢性浮腫の発現割合は、試験 11348（CTEPH 被験者）では本剤群よりプラセボ群で高かったが（本剤群：15.6%、プラセボ群：20.5%）、試験 12934（PAH 被験者）では本剤群でプラセボ群より高かった（本剤用量調節群：17.3%、プラセボ群：11.1%）。また、試験 11348 の本剤群における貧血の発現割合（3.5%）は、試験 12934 の用量調節群における貧血の発現割合（8.3%）より低かった。

以上より、臨床試験で高頻度に認められた有害事象の多くは本薬の作用機序（平滑筋細胞における sGC の直接刺激）から予測し得るものであり、血管拡張作用を有する他の PAH 治療薬にも認められるものであった。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に比較的高頻度で認められた頭痛、消化不良、末梢性浮腫、浮動性めまい、下痢、嘔吐、鼻咽頭炎等は他の肺血管拡張薬でも発現することが報告されている既知の事象であり、本薬の血管拡張作用を含む平滑筋弛緩作用に起因すると考える。これらの本薬の作用機序に関連する有害事象の多くは非重篤であったことも踏まえる

と、本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断した。また、血管拡張作用に起因するリスクについては、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た。

以上の機構の判断の妥当性及びこれらに事象に関連する注意喚起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。

4) 腎機能障害患者への投与

軽度～重度の腎機能障害患者で腎機能正常被験者と比べて本薬の AUC が約 2 倍程度増加することが認められていること、本薬の血中濃度と血行動態への影響に相関が認められることから、機構は、腎機能障害患者に対しては、より低用量からの開始を考慮する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 11348 及び試験 12934 では CL_{CR} 30 mL/min 以上の患者を組み入れ可能な規定とし、腎機能によらず、開始用量は 1 回 1.0 mg TID とした。各試験で本剤が投与された被験者におけるベースラインの CL_{CR} 別の内訳は表 25 のとおりであった。

表 25：各試験で本剤が投与された被験者におけるベースラインの CL_{CR} 別の内訳

試験	投与群	例数	CL _{CR} (mL/min)			
			30 未満	30 以上 50 未満	50 以上 80 以下	80 超
試験 11348	本剤群	173	1.7 (3)	13.9 (24)	47.4 (82)	32.4 (56)
試験 11349	プラセボ-本剤群	82	0 (0)	14.6 (12)	39.0 (32)	39.0 (32)
試験 12934	用量調節群 及び 1.5 mg TID 群	317	0.3 (1)	9.1 (29)	32.5 (103)	53.0 (168)
試験 12935	プラセボ-本剤群	109	0 (0)	5.5 (6)	26.6 (29)	63.3 (69)

% (例数)

これらの被験者において、第 1 回来院での本剤投与開始以降、第 2 回来院（投与開始 2 週後、以下同様）までに 0.5 mg までの減量を要した被験者は、試験 11348 で 3 例（ベースライン CL_{CR} : 44 mL/min、64 mL/min、124 mL/min）、試験 11349 で 2 例（試験 11348 のベースライン CL_{CR} : 41 mL/min、90 mL/min）、試験 12934 で 10 例（ベースライン CL_{CR} : 30 mL/min 未満 なし、30 以上 50 mL/min 未満 2 例、50 以上 80 mL/min 以下 5 例、80 mL/min 超 3 例）、試験 12935 で 6 例（ベースライン CL_{CR} : 50 以上 80 mL/min 以下 3 例、80 mL/min 超 3 例）であった。また、第 1 回来院から第 2 回来院までの期間に治験薬投与の中止に至った TEAE は、試験 11348 で 1 例（ベースライン CL_{CR} : 53 mL/min）、試験 12934 で 3 例（ベースライン CL_{CR} : 51 mL/min、179 mL/min、107 mL/min）、試験 12935 で 1 例（ベースライン CL_{CR} : 83 mL/min）に認められ、試験 11349 では認められなかった。

試験 11348 及び試験 12934 において、投与開始後に本薬の作用により投与中止、減量に至った被験者は全体的に少なく、腎機能障害患者に対して開始用量 1 回 1.0 mg TID を用いた場合でも、リスクの増大は示唆されなかった。腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（試験 15000）において軽度～重度の腎機能障害患者で腎機能正常被験者と比べて本薬の AUC が約

2 倍程度増加することが認められているものの、 CL_{CR} の低下の程度と本薬の曝露量の増加の程度は必ずしも一致しておらず、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者における曝露量は、それ以外の腎機能障害の区分の被験者の曝露量と大きく異ならなかった。したがって、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者についても、 CL_{CR} が 30 以上 80 mL/min 未満の患者と同様、1 回 1.0 mg TID で開始することは可能と判断した。

一方で、試験期間を通じてみると、低血圧の TEAE の発現割合は、試験 11348 と試験 12934 の併合解析においてプラセボ群に比べて本剤群で腎機能の低下とともに発現割合が増加する傾向が認められたことから [CL_{CR} 30 mL/min 未満：本剤群 25% (1/4 例)、プラセボ群 0% (0/1 例)、 CL_{CR} 30 以上 50 mL/min 未満：本剤群 15.8% (9/57 例)、プラセボ群 0% (0/24 例)、 CL_{CR} 50 以上 80 mL/min 以下：本剤群 9.9% (17/172 例)、プラセボ群 5.9% (4/68 例)、 CL_{CR} 80 mL/min 超：本剤群 5.6% (13/233 例)、プラセボ群 0.9% (1/109 例)]、腎機能障害患者に対しては、用量調節期、維持期を通じて、リスク・ベネフィットバランスについて、特に慎重に評価する必要があると考える。したがって、 CL_{CR} *が 15 以上 80 mL/min 未満の腎機能障害患者を「慎重投与」とし、注意喚起を行う。また、全例を対象として実施する使用成績調査において腎機能障害患者に関する安全性情報を収集、解析し、開始用量の妥当性も合わせて検討する。なお、重度の腎機能障害 (CL_{CR} 15 mL/min 未満) のある又は透析中の患者については、本薬の血中濃度が上昇するおそれがあり、かつ使用経験もないことから、添付文書 (案) の「禁忌」の項に「重度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 15 mL/min 未満) のある又は透析中の患者 [使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。] との記載を追記する。

機構は、以下のように考える。 CL_{CR} の低下の程度と本薬の曝露量の増加の程度の関連は明確でないものの、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (試験 15000) において、腎機能障害患者で腎機能の程度によらず本薬の AUC が腎機能正常被験者と比べて約 2 倍程度増加することが認められていること、プラセボ群に比べて本剤群で腎機能の低下とともに低血圧の発現割合が増加していること、さらに、臨床試験に組み入れられた CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者数は少なく、1 回 1.0 mg TID で開始することの安全性が十分に検討されていないこと等を踏まえると、 CL_{CR} 15 以上 80 mL/min 未満の腎機能障害患者については慎重投与とした上で、低用量である 0.5 mg TID から開始することも考慮して、低血圧症状に注意しながら増量することが望ましいと考える。一方で、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者や透析中の患者については、本薬の血中濃度が上昇する懸念があること、本剤の投与経験がないこと、及び本薬の曝露量の増加に伴い低血圧に関連するリスクが増強する可能性があることを踏まえると、これらの患者を本剤の禁忌とする申請者の対応は妥当である。腎機能障害患者に対する注意喚起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。

5) 肝機能障害患者への投与

軽度及び中等度の肝機能障害患者で肝機能正常被験者と比べて本薬の AUC が約 1.6~1.7 倍に増加することが認められていること、本薬の血中濃度と血行動態への影響に相関が認められていることから、機構は、肝機能障害患者に対しては、より低用量からの開始を考慮する必要はないか説明するよう求めた。

*薬事分科会上程時に訂正 (訂正前： CR_{CR})

申請者は、以下のように回答した。軽度及び中等度の肝機能障害を有する場合、本薬の AUC が増加することが示されているが、個々の被験者のデータにはばらつきが認められる。

試験 11348 及び試験 12934 では、ベースライン時の測定値が正常値上限の 3 倍を超える ALT、正常値上限の 2 倍を超えるビリルビン及び/又は高度の肝機能障害の徴候がベースライン時に認められた患者については除外基準に設定した。試験 11348 及び試験 12934 において、AST、ALT、又は総ビリルビンがベースライン時に正常上限を超える値を示した被験者の割合は 5.9～18.3%と限られているが、第 1 回来院から第 2 回来院（投与開始 2 週間後、以下同様）の間に本剤の減量を要した被験者及び、第 1 回来院から第 2 回来院の間に本剤の中止に至った被験者で、ベースライン時に AST、ALT 又は総ビリルビン値の異常高値（正常上限を超える値）を示した被験者は、試験 11348 の本剤群ではみられず、試験 11349 のプラセボ-本剤群で 1 例、試験 12934 の本剤群（用量調節群及び 1.5 mg TID 群）で 2 例、試験 12935 のプラセボ-本剤群で 1 例であった。試験 11348 及び試験 12934 全体としても、開始直後に治験薬の減量や中止に至った症例は少なく、1 回 1.0 mg TID は、軽度から中等度の肝機能障害患者においても安全な開始用量と考える。

しかしながら、本薬の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した試験 15001 において、肝機能正常被験者に比べ軽度及び中等度の肝機能障害患者で同程度曝露量が上昇していることから、添付文書（案）の「慎重投与」の項に「軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）のある患者〔血中濃度の上昇が認められている。用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照〕」と記載する。さらに重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）については、肺高血圧症患者に対する臨床試験においてこれまで投与経験がなく、また、臨床薬理試験において本薬の曝露量が肝機能障害により上昇することが示されていることから、添付文書で「禁忌」とし、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。肝機能障害を有する肺高血圧症患者に本剤を投与した際の有効性及び安全性情報は限られており、試験 15001 では肝機能正常被験者に比べ軽度及び中等度の肝機能障害患者で曝露量が上昇しているものの、増加の程度は 1.6～1.7 倍であったこと、及び第Ⅲ相比較試験において開始直後に治験薬の減量や中止に至った症例は少なかったことから、軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）については慎重投与とした上で、1 回 1.0 mg TID から投与を開始することは可能とする申請者の説明は妥当と判断する。また、重度の肝機能障害患者でも本薬の曝露量は上昇すると考えられるが、その上昇の程度を予測することは困難であること、重度の肝機能障害患者において薬物動態、有効性及び安全性を検討した情報がないこと、及び本薬の曝露量の増加に伴い低血圧に関連するリスクが増強する可能性があることを踏まえると、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を本剤の禁忌とする申請者の対応も妥当である。肝機能障害患者に対する注意喚起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。

6) 併用薬の影響

機構は、CTEPH 患者において本剤との併用が想定される PAH 治療薬との併用時の安全性について、併用薬毎に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既存の PAH 治療薬で CTEPH に対して承認された薬剤

はなく、CTEPH 患者を対象とした試験 11348 では、治験薬投与期間中の PAH 治療薬の併用は禁止と規定していた。試験 11349 では、用量調節期を完了した被験者のみ、以降の ERA 及びプロスタサイクリン誘導体の併用を可能としていたが、■■■ 年 ■ 月のカットオフ時点において、約 90%の被験者は本剤単独による治療を継続している。したがって、CTEPH 患者において、本剤と PAH 治療薬を併用したデータは限られており、試験 11349 で PAH 治療薬を併用した被験者の割合は、ERA は 17 例 (7.2%)、プロスタサイクリン誘導体は 11 例 (4.6%)、PDE-5 阻害薬 (試験では併用禁止薬に設定) は 3 例 (1.3%) であった。

これらの被験者において、それぞれの併用薬の投与開始後に発現した TEAE について、ERA の併用開始後、16 例に 157 件の TEAE が発現し、治験薬と関連ありとされた事象は 2 例 2 件であった。重篤な TEAE が 12 例に 30 件発現したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、2 例 2 件で、いずれも原疾患の悪化に関連した事象であった。また、プロスタサイクリン誘導体の併用開始後、10 例に 75 件の TEAE が発現したが、治験薬と関連ありとされた事象はなかった。重篤な TEAE が 8 例に 18 件発現し、多くは原疾患によくみられる事象であったが、2 例 4 件に出血関連事象が発現しており、1 例は致死的事象であった。当該被験者は、試験 11348 ではプラセボ群に割り付けられ、試験 11349 の第 15 日に喘息 (重篤) を発現し、その後急性腎不全、肺炎、肺高血圧症の悪化を認め、第 24 日に iloprost¹³⁾ 及びシルデナフィルが開始された。第 25 日に胃腸出血及び肺出血を発現し、第 31 日に死亡した。いずれの事象も治験薬との関連は否定されている。その他、治験薬の中止に至った TEAE が 1 例みられたが、原疾患の悪化であった。さらに、PDE-5 阻害薬の併用開始後、3 例に 14 件の TEAE が発現した。治験薬と関連ありとされた事象はなく、重篤な TEAE は 1 例でみられ、上述のイロプロスト併用例と同一被験者であった。その他、治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

以上より、本剤と PAH 治療薬併用時に発現した有害事象は、各 PAH 併用薬を併用していない被験者にみられる有害事象と異ならなかった。市販されている PAH 治療薬はいずれも CTEPH に対する適応を有しておらず、CTEPH 患者に対してそれらの薬剤を本剤と併用することを推奨するものではないが、CTEPH 患者においても、PAH 患者でみられたような本剤と ERA 又はプロスタサイクリン誘導体との併用による一定の相加的な有効性が期待でき、安全性の点からも許容されると考える。

機構は、申請者が本薬とシルデナフィルの併用により肺及び全身循環に及ぼす相加的作用が予測されると説明していることに対し、本剤とシルデナフィルの併用を「併用注意」とすることで十分であるのか、併用時の具体的なリスクを示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。シルデナフィル等の PDE-5 阻害薬は、血管平滑筋細胞内の cGMP の分解を抑制することに対し、本薬は sGC を介する cGMP の産生を増加させるという作用機序の差があるものの、本薬及び PDE-5 阻害薬はいずれも細胞内 cGMP の増加により血管拡張を惹起するため、本薬とシルデナフィルとの併用による肺及び全身循環に対する相加的作用が予測される。一定用量のシルデナフィルによる治療を受けている症候性 PAH 患者を対象とした本剤のプラセボ対照薬物相互作用試験 (試験 15096) において、12 週間の主要

¹³⁾ 国内においては承認されていない。

治療期では本剤の安全性は良好であったものの、その後の非対照の長期継続治療期（平均投与期間約 10 ヶ月）では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度が主要治療期よりも高くなり、その原因の多くは低血圧であった。評価被験者数が少なく、有効性について結論はできないが、試験 15096 の結果からは、本剤とシルデナフィルの併用療法による、リスクを上回るベネフィットは示されていない。したがって、現時点で得られている成績からは、PAH 患者において本剤とシルデナフィルの併用は推奨されない。一方、CTEPH の適応を有する PDE-5 阻害薬はなく、試験 11348 及び試験 11349 では PDE-5 阻害薬を併用禁止としていたことから、CTEPH 患者における本剤と PDE-5 阻害薬を併用した成績はほとんどないが、PAH 患者同様、併用は推奨されないと考える。

したがって、現時点で PDE-5 阻害薬を積極的に併用禁忌とするべきデータは示されていないものの、同様に cGMP を増加させる NO 供与体は、血圧低下に対する相加的作用に基づき併用禁忌と設定しており、PDE-5 阻害薬についても併用禁忌とすることが妥当と結論付け、添付文書（案）の「併用禁忌」の項に PDE-5 阻害薬を記載する。

機構は、以下のように考える。現時点で CTEPH に対して承認された薬剤はなく、国内外のガイドラインにおいても CTEPH に対する併用療法に関する情報やエビデンスはない。しかしながら、同様に肺高血圧症の病態を呈する PAH 治療に関しては、重症例に対してプロスタサイクリン誘導体、ERA、PDE-5 阻害薬等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、症例数は限られるものの本剤と PAH 治療薬（ERA 及びプロスタサイクリン誘導体）併用時に安全性上問題となるほどの懸念は示唆されていないことを踏まえると、今後 CTEPH に対しても本剤と既存の PAH 治療薬を併用する可能性は想定され、併用時の有効性及び安全性は、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ることから、製造販売後に関連情報の積極的な収集と提供に努めるべきである。ただし、シルデナフィルとの薬物相互作用試験において長期併用投与時に低血圧による中止例が多くみられ、本剤とシルデナフィルの併用療法によるリスクを上回るベネフィットは示されなかったことから、PDE-5 阻害薬については「併用禁忌」とするという申請者の対応は妥当であると判断する。

(5) 全体集団と日本人集団の成績の一貫性について

申請者は、試験 11348 における全体集団と日本人集団の有効性及び安全性の成績の一貫性について、以下のように説明した。

1) 有効性

試験 11348 における全体集団と日本人集団の有効性成績の一貫性について、有効性評価項目のうち、特に重要と考えられる 6MWD 及び PVRI 等を検討した。主要評価項目である第 16 週時の 6MWD におけるベースラインからの変化量について、全体集団の中央値（範囲）は、本剤群 42.0 (-376~335) m、プラセボ群 5.0 (-389~226) m、全体集団の平均値は、本剤群 38.9 m、プラセボ群 -5.5 m であり、日本人集団の中央値（範囲）は、本剤群 64.0 (-376~217) m、プラセボ群 14.0 (6~85) m、日本人集団の平均値は、本剤群 31.9 m、プラセボ群 36.0 m であった。また、追加の評価項目である第 16 週時の PVRI におけるベースラインからの変化量について、全体集団の中央値（範囲）は、本剤群 -306.48 (-2714.3~961.3) dyn·sec·cm⁻⁵·m²、プラセボ群 32.00 (-1289.8~1903.1) dyn·sec·cm⁻⁵·m²、全体集団の平均値は、-396.64 dyn·sec·cm⁻⁵·m²、

48.26 dyn·sec·cm⁻⁵·m²であり、日本人集団の中央値（範囲）は、本剤群-251.40（-450.1～225.8）dyn·sec·cm⁻⁵·m²、プラセボ群-20.51（-245.0～294.7）dyn·sec·cm⁻⁵·m²、日本人集団の平均値は、本剤群-209.23 dyn·sec·cm⁻⁵·m²、プラセボ群 9.73 dyn·sec·cm⁻⁵·m²であった。

群間比較にあたりバイアスを最小限にするために、無作為割り付け後に治験薬の投与を受けた全ての被験者を有効性及び安全性の主要な解析対象集団に含めた。また、第 16 週時の測定が実施できなかった被験者については、事前に定めた方法に従い第 16 週の値を補完した。日本人被験者において、臨床的悪化により脱落し中止来院が実施されなかった被験者が本剤群に 1 例含まれており、事前に定めたとおり最も悪い値（0 m）を第 16 週時の 6MWD としたことから、少数例である日本人集団の成績には大きな影響があった可能性がある。なお、日本人被験者において第 16 週時に 6MWD の値が得られた被験者のみにおけるベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、本剤群（9 例）で 80.8 及び 70.0 m、プラセボ群（5 例）で 36.0 及び 14.0 m であった。

日本人集団は少数例であったためばらつきが大きく、主要評価項目である 6MWD の変化量は、平均値では両群間に大きな差は認められなかったものの、中央値では本剤群でより大きな改善傾向が示された。また、PVRI を含む血行動態指標において全体集団と日本人集団で一貫した本剤の血行動態改善効果が示されている。以上より、全体集団で示された有効性は日本人集団においても期待できると考える。

2) 安全性

試験 11348 における全体集団と日本人集団の安全性成績の一貫性について、TEAE の発現状況を検討した。

TEAE の発現割合は全体集団の本剤群で 91.9%（159/173 例）、プラセボ群で 86.4%（76/88 例）であり、日本人集団の本剤群で 100.0%（11/11 例）、プラセボ群で 100.0%（5/5 例）であった。日本人集団の本剤群で 2 例以上に発現した TEAE のうち、全体集団より発現割合が 3% 以上高かったものは、鼻咽頭炎 [全体集団で 15.0%（26 例）、日本人集団で 36.4%（4 例）、以下同順]、背部痛 [4.0%（7 例）、27.3%（3 例）]、低血圧 [9.2%（16 例）、18.2%（2 例）] であり、程度はいずれも軽度又は中等度であった。日本人集団では、低血圧の発現割合は高かったが、いずれも軽度で、かつ少人数であったことから、全体集団と日本人集団の TEAE 発現割合は大きく異ならないと考える。また、各投与群における死亡、重篤な TEAE の発現状況についても全体集団と日本人集団で同程度であった。低血圧以外に特に注目する有害事象として設定した事象（失神を疑う TEAE 及び出血性 TEAE）のうち、出血性の TEAE は、全体集団では本剤群の 13.3%（23 例）、プラセボ群の 11.4%（10 例）に認められ、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、発現割合が高かった出血性の TEAE は、喀血（本剤群 2.3%（4 例）、プラセボ群 0%（0 例））であった。日本人集団では、プラセボ群の 2 例（歯肉出血及び穿刺部位出血が各 1 例、いずれも非重篤）のみに認められた。失神を疑う TEAE は、全体集団では本剤群の 3.5%（6 例）、プラセボ群の 3.4%（3 例）に認められ、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、日本人集団では認められなかった。

臨床検査値の評価では、全体集団においてヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値がプラセボ群と比べて本剤群で低下する傾向が認められたものの、日本人集団においてヘモグロビン及びヘマトクリットの平均変化量について、本剤群とプラセボ群で大きな差はみられなかった。

また、第 16 週における収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、全体集団で本剤群-10.49 mmHg、プラセボ群-5.28 mmHg、日本人集団で本剤群-16.45 mmHg、プラセボ群-3.20 mmHg であり、やや日本人集団で収縮期血圧のベースラインからの変化量が大きかった。心電図又は血液ガス分析のパラメータに本剤投与による影響は、全体集団及び日本人集団ともに認められなかった。

したがって、全体集団及び日本人集団において比較的高頻度にみられた TEAE は、本薬の血管拡張作用に基づく有害事象や平滑筋弛緩による消化器症状であり、重篤な TEAE の発現割合も、全体集団と日本人集団で大きな差はなかった。収縮期血圧のベースラインからの平均変化量が全体集団と比較し、日本人集団でやや大きかったものの、日本人での本剤群での低血圧を疑う TEAE（低血圧、血圧低下）はいずれも軽度であった。その他の安全性評価項目についても、日本人集団と全体集団で同様の結果が得られている。

以上 1) 及び 2) より、日本人集団においても本剤は全体集団と同様に有効で、かつ安全性及び忍容性は良好であり、全体集団と日本人集団で一貫した成績が得られたと考える。

機構は、以下のように考える。CTEPH が希少疾病であるためやむを得ないとはいえ、国際共同治験として実施された試験 11348 に組み入れられた日本人 CTEPH 患者は少数であったことから、全体集団の結果と日本人集団の結果の比較、並びに日本人集団の結果における詳細な検討を実施するには限界がある。そのような状況の中で、副次評価項目も含めた有効性及び安全性の可能な限りの比較において、全集団の成績と日本人集団の成績との間に大きな齟齬は認められないこと、また、日本人集団における個別の成績も確認したところ、全集団の成績と日本人集団の成績に一貫性があることに矛盾しないものであったことから、本剤の有効性及び安全性について全体集団と日本人集団で一貫した成績が示されているものと判断した。したがって、日本人 CTEPH 患者において、本剤は臨床的意義のある有効性を発揮し、また安全性は許容可能であると考ええる。

(6) 効能・効果について

申請者は、本剤の申請効能・効果の設定根拠について、以下のように説明した。CTEPH に対する本剤の有効性及び安全性を検討した試験 11348 において、手術不能な CTEPH 患者又は術後に肺高血圧症が残存・再発した CTEPH 患者を対象とし、有効性の主要評価項目である 6MWD の第 16 週におけるベースラインからの変化量について本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、PVR 等の副次的評価項目においても、プラセボと比較して本剤群で改善が認められ、本剤の有効性を支持する成績が示された。安全性については、上記「(4) 安全性について」の項で説明したとおり、試験 11348 において良好な安全性プロファイルが確認され、また、PAH 患者を対象とした試験 12934 でも同様の傾向が示された。

CTEPH の臨床分類別に、6MWD における治療効果に対する部分集団解析を行った結果、手術不能例 (189 例) における治療効果 (16 週時におけるベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差、以下同様) が 53.92 m [95%信頼区間: 28.53~79.31 m]、手術後の残存・再発例 (72 例) が 26.72 m [95%信頼区間: -9.68~63.13 m] であった¹⁴⁾。手術後の残存・再発例では治

¹⁴⁾ ベースライン値を共変量、投与群を主効果とした共分散分析モデルに基づいて算出

療効果が低かったものの、副次的評価項目として特に重要と考えられる 16 週時の PVR におけるベースラインからの変化量についても CTEPH の臨床分類別に部分集団解析を行った結果、CTEPH の臨床分類にかかわらず、本剤群（手術不能例-257.12±279.42 dyn·sec·cm⁻⁵（平均値±標準偏差、以下同様）、手術後の残存・再発例-153.90±127.32 dyn·sec·cm⁻⁵、以下同順）ではプラセボ群（33.36±291.78 dyn·sec·cm⁻⁵、-11.03±204.58 dyn·sec·cm⁻⁵）に比べて高い改善効果が示された。

以上より、本剤の申請効能・効果を「手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」とすることは妥当と判断した。

機構は、本剤の投与対象を WHO 機能分類クラスによらず、手術不適応又は術後に残存・再発した CTEPH 患者とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 11348 における、ベースライン WHO 機能分類クラス別の 6MWD 及び PVRI の 16 週時のベースラインからの変化量を表 26 に示す。

表 26：ベースライン WHO 機能分類クラス別の 6MWD 及び PVRI の変化量

WHO 機能分類		6MWD (m)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
クラス I	N	3	—	3	—
	ベースライン	394.0 (76.3)	—	1877.89 (1000.24)	—
	16 週時までの変化量	48.7 (10.0)	—	-623.92 (608.17)	—
クラス II	N	55	25	45	24
	ベースライン	386.6 (59.2)	386.3 (63.9)	1367.42 (562.22)	1307.56 (759.50)
	16 週時までの変化量	45.3 (82.3)	19.9 (50.5)	-387.16 (385.95)	33.01 (466.63)
クラス III	N	107	60	98	55
	ベースライン	325.9 (81.4)	345.3 (73.1)	1402.97 (774.02)	1483.10 (632.54)
	16 週時までの変化量	37.8 (75.4)	-16.9 (95.0)	-339.54 (441.45)	63.89 (552.27)
クラス IV	N	8	2	5	2
	ベースライン	238.6 (53.3)	237.5 (6.4)	1631.05 (511.35)	729.34 (67.51)
	16 週時までの変化量	5.4 (119.6)	20.0 (12.7)	-288.81 (402.14)	113.33 (21.10)

平均値（標準偏差）

クラス II 及び III の被験者では、プラセボ群と比較して、本剤群で 6MWD に改善の傾向がみられた。ただし、クラス I 及び IV であった被験者は少人数であり、プラセボ群のクラス I の被験者が存在せず、また、クラス IV の本剤群の被験者では、1 例が臨床的悪化による脱落のため最悪値（0 m）で 6MWD の欠測値が補完されており、クラス I 及び IV の結果の解釈には注意が必要である。

また、PVRI は、プラセボ群のクラス I の被験者が存在しなかったため比較は難しいものの、クラス II 以上の各群ではプラセボ群と比較して、本剤群で PVRI の改善が認められ、いずれのクラスでも有効性を示唆する結果であった。

次に、試験 11348 における WHO 機能分類クラス別の TEAE について、クラス I の被験者は少数で、プラセボ群は被験者がおらず、比較困難であるが、クラス I の被験者で重篤な TEAE は認められなかった。クラス II の被験者では、TEAE の発現割合（本剤群 96.4%、プラセボ群 76.0%）及び重篤な TEAE の発現割合（本剤群 12.7%、プラセボ群 4.0%）において、本剤群でプラセボ

群より高い傾向にあった。死亡に至った TEAE は、クラスⅡにおいて、本剤群の心不全の 1 例 (1.8%) のみであった。クラスⅢ及びⅣでは、本剤群及びプラセボ群において、TEAE の発現割合、重症度、及び重篤度に不均衡は認められなかった。また、死亡に至った TEAE は、クラスⅢにおいて、本剤群で 1 例 (0.9%)、プラセボ群で 3 例 (5.0%) と本剤群で少なく、クラスⅣでは、両群ともに認められなかった。

試験 11348 における WHO 機能分類クラス別の TEAE のうち本剤群でプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった TEAE は、クラスⅡでは動悸 (本剤群 5.5%、プラセボ群 0%、以下同順)、便秘 (5.5%、0%)、下痢 (7.3%、0%)、消化不良 (12.7%、4.0%)、嚥下障害 (5.5%、0%)、胃炎 (5.5%、0%)、悪心 (12.7%、4.0%)、嘔吐 (12.7%、0%)、胸部不快感 (5.5%、0%)、気道感染 (5.5%、0%)、上気道感染 (9.1%、4.0%)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 (10.9%、4.0%)、INR 増加 (10.9%、4.0%)、背部痛 (5.5%、0%)、浮動性めまい (21.8%、8.0%)、頭痛 (32.7%、4.0%)、潮紅 (7.3%、0%)、低血圧 (7.3%、0%) であり、クラスⅢでは消化不良 (21.5%、8.3%)、鼻咽頭炎 (16.8%、8.3%)、浮動性めまい (24.3%、15.0%) であった。

以上より、クラスⅠ及びⅣの被験者数は限られていたものの、特に重要な有効性の指標である 6MWD 及び PVRI において、WHO 機能分類クラスによらず一貫して有効性が示唆された。また安全性に関しては、クラスⅠで重篤な TEAE は認められず、クラスⅡではプラセボ群より本剤群での TEAE の発現割合が高かったものの、プラセボ群より多くみられた TEAE は血管拡張作用、胃腸障害といった主に本薬の薬理作用によるものであった。さらに、クラスⅡにおいて死亡に至った TEAE は本剤群で 1 例 (1.8%) のみと、群間の明らかな不均衡を認めるものではなかった。クラスⅢ、Ⅳでは安全性のプロファイルは本剤群とプラセボ群とほぼ同様であった。したがって、本剤の投与対象を WHO 機能分類クラスによらず、手術不適応又は術後に残存・再発した全ての CTEPH 患者とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。試験 11348 において、有効性の主要評価項目である 6MWD の変化量については、全体集団においてプラセボに対する本剤の有効性が示されたものの、治療効果が手術不能例と比較して手術後の残存・再発例で低かった。また、重要と考える副次的評価項目である PVR の変化量についても、手術後の残存・再発例での治療効果が低かった。しかしながら、臨床的には手術後の残存・再発する肺高血圧症はより重症であり効果が得られにくい可能性が考えられ、これらの症例に対してはさらなる治療の選択肢がないと考えられること、手術後の残存・再発例においてもプラセボと比較して本剤の有効性が期待できる成績は示されていること等を踏まえると、手術不適応又は術後に残存・再発した CTEPH 患者のいずれにも本剤を適用することは妥当と判断する。

本剤が適用可能な WHO 機能分類クラスについては、試験 11348 に組み入れられた患者の大部分を占めたクラスⅡ及びⅢにおいては、いずれのクラスにおいても本剤の有効性及び安全性が示唆されたと判断できる。クラスⅠの患者については、自覚症状がなく発見が遅れること、及び専門医でなければクラスⅠの状態で CTEPH と診断を確定することは困難であること、また、クラスⅣの患者については適応外治療も含め既に治療が開始されていると想定され、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 CTEPH 患者が少数例であったことは理解できる。クラスⅠの患者では、プラセボ群への組み入れがなかったため群間比較ができないものの、本剤群の投与

前後の比較では、6MWD 及び PVRI において改善傾向が認められた。クラスIVの患者では、本剤群の 6MWD のベースラインからの平均変化量は 5.4 m と小さく、プラセボ群の成績を下回ったものの、本剤群の PVRI のベースラインの平均変化量については改善が示されており、プラセボ群の成績を上回っていた。さらに、CTEPH が進行性の重篤な疾患であることも考慮すると、クラス I 及びIVの患者に本剤による治療の選択肢を提供することには意義がある。

以上より、本剤の効能・効果を病型や WHO 機能分類クラスによらず「手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓性肺高血圧症」とすることは可能であると判断する。

(7) 用法・用量について

1) 1回 0.5～2.5 mg 1日 3回投与とすることの妥当性について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

白人健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験（試験 11258）において、本薬 0.25 mg ～5.0 mg を単回投与した結果、5.0 mg 投与時に本薬の薬理学的作用に関連した有害事象の発現割合が増加し、5.0 mg は健康成人における忍容性が良好であると結論付けることはできなかったことから、以降は健康成人で 2.5 mg を超える用量の検討は行わなかった。白人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験（試験 11260）において検討した 1回 1.0～2.5 mg TID の安全性及び忍容性は良好であったが、健康成人に 1回 2.5 mg TID を投与した場合には、低用量と比べ有害事象の発現割合が高かった。なお、海外第 I 相試験の成績から、本薬の $t_{1/2}$ が平均 8 時間（5～10 時間）であったことから、血漿中濃度のピーク値とトラフ値の変動幅を小さくし、薬力学的効果を一定にすることため、1日 3回投与を選択した。また、肺高血圧症患者を対象とした Proof-of-concept 試験（試験 11874）では、1回 1.0 mg TID において血行動態に対する影響が確認され、1回 5.0 mg TID では肺高血圧症患者においても健康成人と同様に無症候性の低血圧が認められた。さらに、本薬の血中濃度と血行動態との間に明らかな相関が認められ、本薬は、PVR だけでなく、全身血管抵抗（SVR）も減少させることが示されており、薬物動態に関しては個体差が大きいことが示されたため、漸増法による用量調節を選択した。

以上の点から、海外第 I /II 相試験（試験 12166）を、1回 1.0 mg TID を開始用量として、2 週間間隔で被験者の収縮期血圧及び忍容性にに基づき 1回 2.5 mg TID まで、1回投与量を 0.5 mg ずつ漸増する用法・用量にて実施したところ、安全性及び忍容性は良好であり、探索的に検討した有効性評価項目についてもベースラインからの改善がみられたことから、2 週毎に 1回用量を 0.5 mg ずつ増減する用法・用量は適当であると考えた。

CTEPH 患者を対象とした試験 11348 を、1回 1.0 mg TID から開始し、被験者の収縮期血圧及び忍容性にに基づき用量を最大 1回 2.5 mg TID で調節する用法・用量にて実施した結果（「4. (iii) <提出された資料の概略> (4) CTEPH 患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項参照）、上記 (3) で述べたとおり本剤の有効性が認められた。試験 11348 において、用量調節が終了する第 8 週時点における 1回用量別の被験者の割合は、2.5 mg が 78.8% (130/165 例)、2.0 mg が 10.9% (18/165 例)、1.5 mg が 6.1% (10/165 例)、1.0 mg が 3.6% (6/165 例) 及び 0.5 mg が 0.6% (1/165 例) であった。さらに 8 週間投与を継続した第 16 週時点においても用量別の被験者の割合に大きな変動はなく、6MWD における改善効果が認められた。

また、安全性について、上記 (4) で述べたとおり試験 11348 でプラセボ群と比較し本剤群で多く認められた有害事象のほとんどは本薬の薬理作用である血管拡張作用、平滑筋弛緩作用

に起因する事象であり、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現状況も含め、本剤は良好な安全性プロファイルを示した。

以上より、開始用量を1回1.0 mgとして2週毎に収縮期血圧を指標にして1回0.5 mgずつ増量あるいは減量し、1回0.5~2.5 mgの用量範囲で患者毎に用量を調節し、本剤を1日3回投与する用量調節法により、各々の患者に最大の有効性が期待でき、かつ安全性と忍容性を担保可能と考える。

機構は、申請用法・用量を日本人患者にも海外と同様に適用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。試験11348の用量調節終了時（8週時）における全体集団及び日本人集団の維持用量の分布を表27に示す。

表27：試験11348の8週時における全体集団及び日本人集団の維持用量の分布（本剤群）

1回投与量 (mg)	全体集団	日本人集団
	N=165	N=10
0	0 (0)	0 (0)
0.5	0.6 (1)	0 (0)
1.0	3.6 (6)	20.0 (2)
1.5	6.1 (10)	0 (0)
2.0	10.9 (18)	20.0 (2)
2.5	78.8 (130)	60.0 (6)

% (例数)

全体集団においては、78.8%の被験者が最高用量である1回2.5 mg TIDに達していた。一方、日本人集団ではやや少ない割合であるものの、60%の被験者が2.5 mg TIDに達していた。全体集団及び日本人集団の有効性成績のうち、6MWD及びPVRIの変化量の維持用量別の結果を表28に示す。

表28：全体集団及び日本人集団における、6MWD及びPVRIの変化量の維持用量別の結果

1回投与量 (mg)	全体集団				日本人集団			
	6MWD (m)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)		6MWD (m)		PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	
	N	中央値 平均値	N	中央値 平均値	N	中央値 平均値	N	中央値 平均値
プラセボ	87	5.0 -1.1	82	32.00 48.26	5	14.0 36.0	5	-20.51 9.73
0.5	1	32.0 32.0	1	-373.10 -373.10	0	—	0	—
1.0	6	93.5 106.3	6	-170.47 -234.41	2	104.5 104.5	2	-305.80 -305.80
1.5	10	31.5 36.2	9	-226.50 -305.52	0	—	0	—
2.0	18	53.5 15.1	14	-439.04 -643.26	2	67.0 67.0	2	-320.02 -320.02
2.5	130	42.0 45.3	121	-301.52 -383.12	6	48.0 1.3	5	-208.21 -126.28

試験 11348 において、大部分の被験者は 1 回 2.5 mg TID まで漸増が可能であったため、1 回 2.0 mg TID 以下の維持用量となった各集団の被験者数はいずれも少ないものの、6MWD 及び PVRI のいずれにも明らかな用量相関性は認められず、いずれの維持用量においても一貫して本剤の治療効果を示唆する結果であった。日本人集団は例数が少なかったため、ばらつきが大きく、6MWD の変化量は、平均値ではプラセボ群と比較して本剤群で改善効果は認められなかったものの、中央値ではいずれの維持用量の本剤群においてもプラセボ群より大きな改善傾向が示された。なお、本剤群の 1 回 2.5 mg TID 集団には、臨床的悪化により脱落し中止来院が実施されなかったため最も悪い値 (0 m) で補完された日本人 1 例が含まれており、被験者数の少ない日本人集団においては平均値に大きな影響を及ぼした可能性がある。また PVRI のベースラインからの変化量についても、いずれの維持用量においても、全体集団同様に日本人集団において有効性を示唆する結果が得られた。

次に、維持用量別の TEAE について、1 回 2.5 mg TID で、他の本剤の用量群と比べ発現割合が 5%以上高く、かつプラセボ群より本剤群で発現割合が高かった TEAE は、胃食道逆流疾患 (0.5~2.0 mg TID 0%、2.5 mg TID 5.4%、プラセボ群 0%、以下同順)、尿路感染 (0%、6.2%、2.3%)、活性化トロンボプラスチン時間延長 (0%、5.4%、1.1%) であった。また、特に注目する有害事象である失神を疑う TEAE、低血圧を疑う TEAE 及び出血性の TEAE について、失神を疑う TEAE の発現割合は 1.5 mg TID で 10%、2.0 mg TID で 11.1%、2.5 mg TID で 2.3%、プラセボ群で 3.4%、低血圧を疑う TEAE は、0.5 mg TID で 100%、1.0mg TID で 16.7%、1.5 mg TID で 30.0%、2.0 mg TID で 27.8%、2.5 mg TID で 6.2%、プラセボ群で 4.6%、出血性の TEAE の発現割合は、1.5 mg TID で 10%、2.0 mg TID 群で 22.2%、2.5 mg TID 群で 13.1%、プラセボ群 11.5%であった。これらの特に注目する有害事象においても、維持用量別にみて明らかな傾向は認められなかった。日本人集団においても、全体集団と同様に維持用量別で明らかな傾向は認められなかった。

以上より、試験 11348 で用いた維持用量範囲 (1 回 0.5~2.5 mg TID) は、用量調節法により、個別の被験者において、安全に最大限の血行動態の改善が期待される維持用量を設定できるという想定に合致する結果であった。また、この結果から、日本人患者でも海外と同様の用法・用量を用いることは妥当であると考えた。

2) 収縮期血圧 95 mmHg 未満の患者に投与することの妥当性について

機構は、申請用法・用量は本剤投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 以上であることが前提となっていることから、本剤投与前から収縮期血圧が 95 mmHg 未満の CTEPH 患者は本剤の投与対象となり得るのか、投与対象となり得る場合は、用法・用量をどのように調節すべきかもあわせて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 11348 において、本剤投与開始前に収縮期血圧が 95 mmHg 未満であった場合は、除外基準に基づき割り付けを行わない規定となっていたため、投与開始前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満であった被験者への本剤の投与経験はない。また、薬理作用から本剤の投与により低血圧を来す可能性があることから、収縮期血圧が 95 mmHg 未

満の患者に本剤を投与することは推奨できない。しかしながら、手術不能又は術後に残存・再発した CTEPH の予後は不良であり、またこのような CTEPH 患者への治療法は極めて限られているため、収縮期血圧が 95 mmHg 未満であったとしても、本剤の投与により想定される低血圧等を含めたリスクと、本剤投与によるベネフィットを十分考慮した上で、本剤の投与を許容されるべき被験者が存在することが想定される。

収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者については、臨床試験での投与経験が得られておらず、特別な用法・用量を設定するためのデータはないことから、他の患者と同様 1 回 1.0 mg TID で開始することとした。しかしながら、投与開始時においては、収縮期血圧が 95 mmHg 以上である対象患者に比べて、低血圧とそれに伴う症状が起りやすいと想定されることから、投与開始後により一層の注意を払って当該患者を観察することが必要と考える。なお、収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者については、全例を対象として実施する使用成績調査において安全性情報を収集、解析し、開始用量の妥当性も合わせて検討することとする。

機構は、上記 1) 及び 2) を踏まえ、以下のように考える。最高用量である 1 回 2.5 mg TID が維持用量とされた被験者割合は全体集団 (78.8%) と比べ日本人集団 (60%) でやや低かったものの、日本人集団でも半数以上の被験者は 1 回 2.5 mg TID に到達しており、申請用法・用量と同様の用法・用量が設定された試験 11348 において、日本人集団も含めて各維持用量での有効性が示されており、安全性上特段の問題はみられていない。したがって、本剤の用法・用量を、試験 11348 で設定された用法・用量とすることは妥当であると判断する。

試験 11348 では除外されていた収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者については、収縮期血圧を基準とした用量調節方法を適用することの妥当性を示すデータはないものの、現時点で他に CTEPH に適応を有する薬剤はなく、収縮期血圧 95 mmHg を閾値として CTEPH の病態が大きく変わるとは考えにくいことから、当該患者を本剤の投与対象から外すことが適切とは考えられず、患者毎に本剤投与におけるリスクとベネフィットを十分に検討した上で、慎重に投与されることで差し支えないと判断する。

なお、申請用法・用量には、本剤の投与間隔 (6~8 時間)、服用し忘れた場合の対応、及び投与が中断した場合の対応も記載されているが、これらの情報は、本剤を適正使用する上では補足的情報であり、「用法・用量」に規定する事項としてはすぐわないものとする。

以上を踏まえ、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のとおりとすることが妥当であると判断するが、機構の判断の妥当性及び添付文書における記載の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

用量調節期

通常、成人にはリオングアトとして 1 回 1.0 mg 1 日 3 回 (約 6~8 時間間隔) 経口投与から開始し、2 週間継続する。収縮期血圧が 95 mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2 週間間隔で 1 回用量を 0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は 1 回 2.5 mg 1 日 3 回までとする。収縮期血圧が 95 mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を伴う場合には、1 回用量を 0.5 mg ずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回 2.5 mg 1日 3回までとし、低血圧症状の発現など、忍容性がない場合には、減量する。1回の服用を忘れた場合には、~~次回の服用時刻に1回用量を服用させる。~~

投与中断時

~~3日間以上投与が中断した場合には、再開時に1回 1.0 mg 1日 3回を2週間経口投与し、その後は上記に従い用量調節を行う。~~

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 投与間隔は約 6～8 時間間隔とすることが望ましい。ただし、1 回の服用を忘れた場合には、次回の服用時刻に 1 回用量を服用させる。
2. 3 日間以上投与が中断した場合には、再開時に 1 回 1.0 mg 1 日 3 回を 2 週間経口投与し、その後は上記に従い用量調節を行う。

(申請時からの変更：下線部（追加）、取り消し線部（削除）)

(8) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤は CTEPH 患者に対して長期に亘って使用されることが想定され、臨床試験における日本人の例数が限られることから、使用実態下において長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査（標準観察期間 1 年。本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 7 年間追跡調査）を全例調査方式（目標症例数：安全性解析対象集団として 400 例）で実施する。

当該調査では、低血圧、上部消化管運動障害の発現状況、ベースラインの収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等、患者背景別の安全性情報、併用薬に関する情報を収集するとともに、6MWD、血行動態パラメータ、臨床的悪化までの期間等の有効性に関する評価も実施する。また、臨床試験における発現頻度は低かったものの、重篤な TEAE として喀血が認められたこと、及び肺高血圧症と診断された患者のうち、肺静脈閉塞症を有する患者では本薬の血管拡張作用によって重篤な肺うっ血や肺水腫が生じるリスクがあることから、喀血・肺出血、及び肺うっ血・肺水腫の発現状況も情報収集する。

CTEPH は希少疾病であり、日本での患者数が限られることから、実施可能性を考慮して目標症例数を設定した。2009 年度から 2011 年度の特定疾患医療受給者証交付件数に基づく、日本における CTEPH 患者数は 2011 年時点では 1590 人であり、年間 150 人程度の割合で増加し 2018 年には 2600 人程度となることを見込まれる。このうち本剤による治療の対象となる手術不適応又は術後に残存・再発した患者の割合等を考慮し、本剤の販売開始から 5 年間において全例調査方式により 400 例を収集することとした。なお、安全性解析対象症例数を 400 例とした場合、発現率が 0.75%の有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1 例検出でき、本剤の重要なリスクと考える低血圧 (9.2% (治験時の発現割合、以下同様))、上部消化管運動障害 (32.4%)、喀血 (2.3%) についても検出が可能である。

機構は、以下のように考える。臨床試験における日本人の例数は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とした調査を実施し、長期投与時の安全性及び有効性、低血圧、上部消化管運動障害、喀血・肺出血等の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団(肝

機能障害患者、腎機能障害患者、低血圧患者)での安全性、並びに併用薬(特に、併用が想定される他の PAH 治療薬)の影響等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号)に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1.1、5.3.5.1.2)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、被験者の意思に影響を与える情報について、適切な時期に被験者に提供し治験継続の再同意を取得していなかった事例が認められた。また、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する本剤の有効性は示され、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。現時点で慢性血栓塞栓性肺高血圧症を効能・効果として承認された薬剤は国内*に存在せず、本剤は手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、用法・用量、添付文書における各注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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。

*情報公開時に訂正(訂正前:国内外)

審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] アデムバス錠 0.5 mg、同錠 1.0 mg、同錠 2.5 mg
[一 般 名] リオシグアト
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 17 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) 本剤の臨床的位置付けについて

現在、国内*において、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（以下、「CTEPH」）の適応を有する薬剤はないこと、実施された臨床試験のデザイン及びその結果を考慮すると、本剤は肺動脈血栓内膜摘除術（以下、「PEA」）不適応又は術後に残存・再発したCTEPH患者に対して第一選択薬になり得るとの機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 有効性について

日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（試験 11348）において、主要評価項目とされた 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）のベースラインからの変化量、及び追加の評価項目である肺血管抵抗係数（以下、「PVRI」）のベースラインからの変化量から、本剤の CTEPH に対する有効性が示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、真のエンドポイントは予後の改善であり、6MWD はサロゲートエンドポイントと考えられることから、製造販売後調査において、予後に対する影響も含め、本剤の有効性を評価することが重要であるとの意見が出された。

(3) 安全性について

1) 失神について

臨床試験成績からは本剤投与により失神発現が増加するリスクは示唆されていないが、本薬の作用機序（血管拡張作用）及び日常生活中に失神が起きたときの重大性を考慮し、失神に関する注意喚起は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、専門委員より、本剤投与中に血圧低下や失神が発現するおそれがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械操作に際しては注意が必要であることも注意喚起すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には注意する旨「重要な基本的注意」に記載するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

*情報公開時に訂正（訂正前：国内外）

2) その他の懸念される有害事象について

本剤投与時に比較的高頻度で認められた頭痛、消化不良、末梢性浮腫、浮動性めまい、下痢、嘔吐、鼻咽頭炎等、本薬の血管拡張作用を含む平滑筋弛緩作用に起因する有害事象については、臨床的に許容可能なリスクであり、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基礎疾患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した機構の判断は、専門委員に支持された。

3) 腎機能障害患者への投与について

クレアチニン・クリアランス（以下、「CL_{CR}」）15以上80 mL/min未滿の腎機能障害患者については慎重投与とした上で、低用量から開始することも考慮して、低血圧症状に注意しながら増量することが望ましいとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、CL_{CR} 15 mL/min未滿の重度の腎機能障害患者や透析中の患者については、本薬の血中濃度が上昇する懸念があること、本剤の投与経験がないこと、及び本薬の曝露量の増加に伴い低血圧等に関連するリスクが増大する可能性があることから、これらの患者を禁忌とする対応が妥当で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、腎機能障害患者では、1回1.0 mg 1日3回よりも低用量からの開始も考慮する旨「慎重投与」の項で注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

4) 肝機能障害患者への投与について

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）については、本薬の血中濃度が上昇する懸念があり、本剤の投与経験が限られていることから、慎重投与とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）については、本薬の血中濃度上昇の程度を予測することは困難であること、薬物動態、有効性及び安全性を検討した情報がないこと、及び本薬の曝露量の増加に伴い低血圧に関連するリスクが増強する可能性があることを踏まえ、禁忌とする対応が妥当であるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

5) 薬物相互作用について

クラリスロマイシンとの併用により、本薬のAUCが1.3~1.5倍に増加しており、併用薬による血漿中濃度の増加は、本薬の血圧低下作用等を増強させる可能性があることから、強いCYP3A阻害薬を添付文書にて併用注意とし、慎重に投与するよう注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、強いCYP3A阻害薬を添付文書にて併用注意とするよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(4) 全体集団と日本人集団の成績の一貫性について

試験11348における全体集団と日本人集団の成績の一貫性について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、日本人集団の症例数は有効性を評価するために十分な規模ではなかったが、個別症例の成績をみると、本剤群では6MWD及びPVRIのいずれの評価項目でも改善が認められる症例が11例中7例認められたのに対し、プラセボ群では6MWD及びPVRIの評価項目がいずれも改善し

た症例は認められなかった等、日本人集団においてもある程度本剤の有効性が示されていると考えられるとの意見が出された。一方、日本人集団の 6MWD のベースラインからの変化量は、平均値と中央値の成績に乖離がみられ、平均値に関しては全体集団の成績と異なる傾向も示唆されていることを踏まえ、全体集団と日本人集団の成績の間に一貫性がみられていると結論付けてよいものか疑問であるとの意見が出された。これに対し、機構は、以下のように説明した。日本人集団における 6MWD の平均値と中央値の乖離は、少数例の日本人集団のなかに、臨床的悪化により中止来院が実施されなかったため最悪値 (0m) が補完された症例が存在したことの影響による可能性がある。以上のような背景を踏まえ、6MWD の変化量の中央値の成績に着目した場合には全体集団と日本人集団の成績に齟齬はなかったこと、客観的評価項目である PVRI 等において日本人集団でもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められること、及び日本人の個別症例毎の有効性の成績も含め、総合的に評価した結果、日本人においても本剤の有効性が期待できる結果が得られていると判断した。

以上の議論より、全体集団で示された有効性は日本人集団においても期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 効能・効果について

本剤の効能・効果を「手術不適応又は術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」とすることは可能であるとした機構の判断について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、本剤の臨床試験の対象となった集団をより明確にするために、効能・効果の「手術不適応又は術後に残存・再発した」との記載は「肺動脈血栓内膜摘除術不適応例又は本手術後に残存・再発した」とすべきとの意見が出された。さらに、現時点では肺動脈血栓内膜摘除術（以下、「PEA」）と明記することで問題ないとするが、本邦で施行数が増加しているカテーテルによる経皮経管的肺動脈拡張術（BPA）等、PEA 以外の外科的療法が今後広く普及する可能性もあることから、「外科的治療不適応例又は外科的治療後に残存・再発した」と記載する方が望ましいとの意見が出された。また、その上で、「外科的治療」が CTEPH に関する治療ガイドラインで推奨されている治療方法を指すことが明確となるよう注意喚起することも必要との意見も出された。

本剤を WHO 機能分類によらず適用可能であるとした機構の判断についても、議論がなされた。専門委員より、WHO 機能分類クラス I については、試験 11348 の本剤群にしか組み入れられておらず、プラセボとの比較に基づき本剤の有効性が判断できないことから、クラス I の患者についても適応に含めることは慎重に判断する必要があるとの意見が出された。一方で、本剤の適応である外科的治療不適応例又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH は、実際にはある程度状態の悪化した患者であることが明らかであり、外科的治療の可否を検討されることのないクラス I の患者に本剤が投与されることは想定し難いため、あえて本剤が適応可能な WHO 機能分類クラスを明記する必要はないとするとの意見も出された。議論の結果、最終的に、本剤の効能・効果において WHO 機能分類クラスによる制限を設ける必要はないとのことで専門委員の意見が一致した。

以上の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を、以下のようにすることが妥当と判断した。

[効能・効果]

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

(6) 用法・用量について

審査報告(1)の「4.(iii)(7)用法・用量について」の項で機構が示した「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は、専門委員に支持された。また、専門委員より、収縮期血圧95 mmHg未満の患者に1回1.0 mg 1日3回投与で開始した安全性は検討されていないことから、慎重により低用量からの投与を考慮するよう注意喚起することが望ましいとの意見が出された。

機構は、腎機能障害以外に、肝機能障害及び併用薬の影響によっても、本薬の曝露量の上昇が想定されること、また収縮期血圧95 mmHg未満の患者での安全性は検討されていないことから、各患者の状態に応じて投与開始時には低用量からの投与を考慮する旨注意喚起する必要があると判断した。以上を踏まえ、機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のようにすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95 mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5 mgずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5 mgずつ減量する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 患者の状態に応じて1回1.0 mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること（「慎重投与」、「相互作用」の項参照）。
2. 投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次の服用時刻に1回用量を服用させる。
3. 3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「用法・用量」に従い用量調節を行う。

(7) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「4.(iii)(8)製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 投与前の収縮期血圧が95 mmHg未満の患者、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全

性

- ・ CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P 糖たん白（以下、「P-gp」）/乳癌耐性蛋白（以下、「BCRP」）を阻害する薬剤を併用投与したときの安全性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 31）が提出された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 29 のとおり、安全性及び有効性検討事項を設定すること、及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 29 及び表 30 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 29：医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血圧 ・ 上部消化管運動障害 ・ 肺静脈閉塞症（PVOD）を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の喀血・肺出血 ・ 薬物相互作用（CYP1A1 阻害薬） ・ 喫煙 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 長期投与 ・ 投与前の収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者 ・ 腎機能障害患者 ・ 肝機能障害患者 ・ 併用（CYP3A 阻害薬、CYP1A1 阻害薬、P-gp/BCRP 阻害薬）
有効性に関する検討事項		
使用実態下における長期投与時の有効性		

表 30：医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査） ・ 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 適正使用のための患者向け資材（患者用指導箋）の作成及び配付

a) 本剤の承認取得後に試験 11349（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 31：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	外科的治療又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者
観察期間	標準観察期間 1 年、本剤を継続投与する場合は可能な限り最長 7 年間追跡
予定症例数	420 例（安全性解析対象症例数 400 例）
重点調査項目	低血圧、上部消化管運動障害、喀血・肺出血、肺うっ血・肺水腫

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	訂正前	訂正後
17	32	本薬の ¹⁴ C-標識体 3 mg/kg を	本薬の ¹⁴ C-標識体 0.6 mg/kg を
18	33-34	ラットの単回経口投与試験では本薬が可	ラットの単回経口投与試験では本薬の可溶

		溶化していない懸濁液として投与されており、本薬の可溶化作用を有する成分の溶媒中への添加により本薬の溶解速度が上昇し、	化作用を有する成分の溶媒中への添加により本薬の溶解速度が上昇し、（下線部削除）
23	18	雌では0、7.64、15.7	雌では0、 <u>7.6</u> 、15.7
74	13	487-92, 2000	487- <u>492</u> , 2000
74	15	<i>J Am Coll Cardiol</i> 43:	<u>Hoeper M et al.</u> <i>J Am Coll Cardiol</i> 43:

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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] 外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- [用法・用量] 用量調節期
通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0 mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95 mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5 mg ずつ増量するが、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95 mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5 mg ずつ減量する。
- 用量維持期
用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5 mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5 mg ずつ減量する。
- [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。