

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg
[一 般 名] トレプロスチニル
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 25 日

[審議結果]

平成 26 年 2 月 24 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。

本品目の再審査期間は 8 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	訂正後	訂正前
6	5	検討した結果、原薬及び製剤の品質は	検討した結果、製剤の品質は

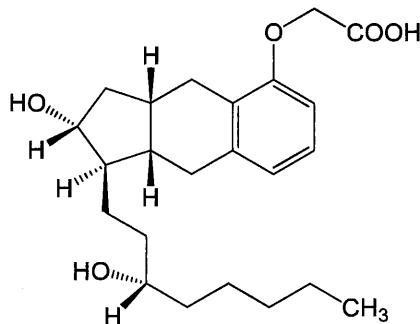
審査報告書

平成 26 年 2 月 5 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] トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg
(レモジュリン注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg
(申請時) から変更)
- [一 般 名] トレプロスチニル
- [申 請 者 名] 持田製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 25 年 4 月 25 日
- [剤 形・含 量] 1 バイアル (20 mL) 中、トレプロスチニルを 20 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg 含有する注射剤
- [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 : C₂₃H₃₄O₅

分子量 : 390.51

化学名 :

(日 本 名) [[(1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3*S*)-3-ヒドロキシオクチル]-1*H*-ベンゾ[*f*]インデン-5-イル]オキシ]酢酸

(英 名) [[(1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]acetic acid

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 2 月 5 日

[販 売 名]	トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg (レモジュリン注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg (申請時) から変更)
[一 般 名]	トレプロスチニル
[申 請 者 名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 25 日

[審査結果]

提出された資料から、肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）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、本剤投与時に想定される有害事象（中心静脈カテーテル感染、注入部位局所反応、血圧低下、血小板減少等）の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団（小児、肝機能障害患者、腎機能障害患者等）及び長期投与時（特に、持続皮下投与時）における安全性、並びに併用薬の影響等については、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]	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）
[用法・用量]	通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する。 患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25 ng/kg/分で增量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5 ng/kg/分で增量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5 ng/kg/分を超えて增量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。
[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 12 月 26 日

I. 申請品目

[販売名]	レモジュリン注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg (トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg に変更予定)
[一般名]	トレプロスチニル
[申請者名]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル (20 mL) 中、トレプロスチニルを 20 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	肺動脈性肺高血圧症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続皮下投与又は持続静脈内投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する。 患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25 ng/kg/分で增量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5 ng/kg/分で增量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5 ng/kg/分を超えて增量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

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

トレプロスチニル（以下、「本薬」）は、米国Upjohn社（現：Pfizer社）により創製されたプロスタグランジン I_2 （プロスタサイクリン、以下、「PGI $_2$ 」）誘導体である。本薬はPGI $_2$ と同様、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を示すことにより、肺動脈性肺高血圧（以下、「PAH」）の病態を改善することが期待される。本邦ではエポプロステノールナトリウム（PGI $_2$ の持続静注用注射剤）が承認されているが、PGI $_2$ の血中からの消失が非常に速いことから、中心静脈カテーテルを留置して持続的に静脈内投与する必要があり、患者のQOLが低下する等の問題がある。本薬の注射剤（以下、「本剤」）は、中心静脈カテーテル留置を必須とせず、皮下投与又は静脈内投与の選択が可能なPGI $_2$ 誘導体製剤として開発された。

本剤は、米国United Therapeutics社によりPAHの治療薬として開発が進められ、米国で2002年に肺動脈性肺高血圧症に対して持続皮下投与の用法が、2004年に持続静脈内投与（中心静脈カテーテル使用）の用法が承認され、さらに2006年にはエポプロステノールナトリウム製剤から本剤への切り替え療法

が承認された。欧州では、2005年に原発性肺高血圧症（その後、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症に変更）に対して持続皮下投与の用法が、2011年に持続静脈内投与の用法が承認された。2013年9月現在、本剤の持続皮下投与での用法は39カ国で、持続静脈内投与での用法は33カ国で承認されている。

本邦では、2007年から持田製薬株式会社により本剤の開発が行われ、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果として、製造販売承認申請がなされた。なお、特定非営利法人PAHの会より本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から開発要請がなされた（平成22年5月21日付 医政研発0521第1号、薬食審査発0521号第1号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色から淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数（pKa）、分配係数（オクタノール-水）、モル吸光係数、吸湿性の有無、及び融点が明らかにされている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、及び [REDACTED] のX線結晶構造解析により確認されている。また、原薬の立体異性体として [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質とした [REDACTED] 工程、又は [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] を出発物質とした [REDACTED] 工程で合成される。

工程 [REDACTED] 及び工程 [REDACTED] が重要工程とされ、工程 [REDACTED]、工程 [REDACTED]、工程 [REDACTED] 及び工程 [REDACTED] において、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質を恒常に確保するため、重要中間体として、[REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験〔IR、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）〕、旋光度（旋光度測定法）、融点（融点測定法）、純度試験〔重金属（重金属試験法）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、[REDACTED]（誘導結合プラズマ質量分析法）〕、水分（水分測定法）、強熱残分（強熱残分試験法）、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、微生物限度（微生物限度試験法）及び定量法（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、原薬は光に不安定であった。

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	実生産スケール 4 ロット	5°C	—	二重ポリエチレン袋及び HDPE 製ボトル ^a	36 カ月
加速試験		25°C	60%RH		6 カ月

a : 高密度ポリエチレン製ボトル、[] に適合

原薬のリテスト期間は、二重にしたポリエチレン袋に入れた原薬を HDPE 製ボトルに入れて 2 ~8°Cで保存するとき、36 カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は 1 バイアル (20 mL) 中に原薬 20 mg、50 mg、100 mg 又は 200 mg を含有する注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウム、m-クレゾール、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は溶解・調製工程、pH 調整・定容工程、[] 工程、[] 工程、[] 工程により製造される。なお、[] 工程及び [] 工程が重要工程とされ、[] 工程、[] 工程、[] 工程及び [] 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（IR、HPLC）、pH（pH 測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン（エンドトキシン試験法）、採取容量（採取容量試験法）、不溶性異物（不溶性異物検査法）、不溶性微粒子（不溶性微粒子試験法）、無菌（無菌試験法）、[] の定量法（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 のとおりであり、製剤の安定性は、[] により評価が行われた。また、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	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット ^a	25°C	60%RH	ホウケイ酸ガラス製透明バイアル + フッ素樹脂ラミネート処理ブチルゴム栓	24 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

a : []

製剤の有効期間は、「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、ホウケイ酸ガラス製透明バイアル及びフッ素樹脂ラミネート処

理ブチルゴム栓で室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は*適切に管理されているものと判断した。

新添加剤

本剤には、静脈内投与の使用前例を超える *m*-クレゾールが使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、欧州薬局方及び米国薬局方を参考に設定された上記の添加剤の規格及び試験方法、並びに安定性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、今回の使用量及び使用方法において添加剤に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低く、本剤における *m*-クレゾールの使用において、特段の問題はないとの判断した。

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) 肺高血圧症モデルにおける試験

①麻醉ネコにおける低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響 (添付資料

4.2.1.1-1 (参考資料))

麻酔下の雌雄ネコ (2~4 kg、n=5) に、5 分間の低酸素 (酸素濃度 10%) の負荷を 15~20 分の間隔で 2 回行った。その 15 分後、本薬、媒体 (グリシン緩衝液) 又は生理食塩液を投与し、肺動脈圧及び肺血管抵抗に及ぼす影響を検討した。

本薬群では、本薬 0.1 µg/kg/min を 20 分間持続静脈内投与し、投与開始 15 分後から 5 分間低酸素を負荷した。その後、15 分間隔で本薬 0.3、1.0 及び 3.0 µg/kg/min を 20 分間持続静脈内投与し、それぞれの用量の投与開始 15 分後から 5 分間低酸素を負荷した。媒体群では、本薬群と同様の投与スケジュールで、媒体を 2 回持続静脈内投与し、各回の投与開始 15 分後から 5 分間低酸素を負荷した。生理食塩液群では、本薬群と同様の投与開始時期に、生理食塩液を 4 回急速静脈内投与し、各回の投与 15 分後から 5 分間低酸素を負荷した。

媒体群及び生理食塩液群では、媒体及び生理食塩液投与後の低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に影響はみられなかった。本薬群では、0.1 µg/kg/min 投与後の低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に影響は認められなかつたが、0.3 µg/kg/min 以上の用量で用量依存的に肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：検討した結果、製剤の品質は）

②麻酔ブタ新生児における低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-2（参考資料））

麻酔下の Duroc-Hampshire 系ブタの新生児（平均 4.7 日齢、平均 2.2 kg）に、低酸素（酸素濃度 15%）を 6 分間負荷し、低酸素負荷開始後 1 分に本薬低用量（6 µg/kg）及び高用量（12 又は 36 µg/kg）¹⁾ 又は生理食塩液を急速静脈内投与して、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇に及ぼす影響を検討した（n=2~4）。また、無処置群には薬物を投与せず、低酸素負荷のみを行った（n=6）。本薬は、無処置群及び媒体群と比較して、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制し、低酸素負荷開始 3 分後の肺動脈圧及び肺血管抵抗の投与前値（低酸素負荷開始時）からの低下率はいずれの用量群も同程度であった。

2) 作用機序に関する試験

①血管拡張作用

i) *In vitro* 試験

ア) U-46619 により収縮させたウサギ摘出腸間膜動脈における血管平滑筋弛緩作用（添付資料 4.2.1.1-3（参考資料））

雄 NZW ウサギより摘出した腸間膜動脈血管平滑筋に、トロンボキサン A₂誘導体である U-46619 (10^{-6} mol/L) を添加して収縮させた後、本薬、PGI₂誘導体であるカルバサイクリン、プロスタグランジン E₂（以下、「PGE₂」）又は PGE₂誘導体である 16,16-ジメチル PGE₂ を添加して、血管平滑筋の収縮の程度を測定した（n=4~6）。

本薬、カルバサイクリン、PGE₂ 及び 16,16-ジメチル PGE₂ の添加により、U-46619 で収縮させた腸間膜動脈血管平滑筋が弛緩し、その 50%有効濃度 (EC₅₀) は 0.1 µmol/L (39 ng/mL)、0.8、4.5 及び 1.5 µmol/L であった。

ii) *In vivo* 試験

ア) イヌの肺動脈圧、肺血管抵抗、血圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-4、5（参考資料））

雌雄ビーグルイヌ（n=4）に、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 µg/kg/min、PGI₂ 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 µg/kg/min 又は媒体（クエン酸緩衝液及びグリシン緩衝液）を麻酔下で 240 分間持続静脈内投与したとき、本薬及び PGI₂ の用量に依存して平均動脈圧及び全末梢血管抵抗が低下した。明確な用量反応は認められなかつたが、本薬 0.1 µg/kg/min 以上の群で肺動脈圧及び肺血管抵抗の低下が認められ、PGI₂ 0.01 µg/kg/min 以上の群で肺血管抵抗の低下が、PGI₂ の 0.1 µg/kg/min 以上の群で肺動脈圧の低下が認められた。また、本薬 0.3 及び 3.0 µg/kg/min 群で心拍数の増加が認められたが、PGI₂ は心拍数に影響を及ぼさなかつた。

イ) ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-7（参考資料））

雄 Wistar ラット（230~330 g、n=5~6）に、本薬 1、10 及び 100 µg/kg 又は本薬ジエタノールアミン塩（以下、「DEA」）²⁾ 1、10 及び 100 µg/kg（本薬換算量）を急速静脈内投

¹⁾ 12 及び 36 µg/kg 群を纏めて高用量群とした。

²⁾ 海外にて開発中の本薬経口剤は有効成分として本薬 DEA を含有しており、その開発の際に実施された非臨床試験の成績が、本薬の非臨床試験成績の補完又は関連した試験成績の追加を目的として提出された。

与したとき、本薬及び本薬 DEA の用量に依存して平均動脈圧の低下及び心拍数の増加が認められ、変化の程度は両薬物でいずれも同程度であった。

ウ) ラットの血圧に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-8（参考資料））

雄ラット（n=4～5）に、本薬 25、50 及び 100 µg/kg を麻酔下で皮下投与したとき、用量依存的な平均動脈圧の低下が認められた。

②血小板凝集抑制作用

i) *In vitro* 試験

ア) ヒト及びラット血小板凝集に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-8（参考資料）、4.2.1.1-15（参考資料））

健康被験者の多血小板血漿（以下、「PRP」）に、本薬 1、3、10、30 又は 100 ng/mL を添加して、コラーゲン 1 µg/mL による血小板凝集に及ぼす影響を検討した（n=2～3）。本薬は濃度依存的にコラーゲンによるヒト血小板凝集を抑制し、その 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）は 20 ng/mL であった。

雄 Wistar ラット（250 g）の血液から調製した PRP に、本薬 2、4、10、20 又は 40 ng/mL を添加して、アデノシン二リン酸（以下、「ADP」）10 µmol/L による血小板凝集に及ぼす影響を検討した（n=3）。本薬は濃度依存的に ADP によるラット血小板凝集を抑制し、その IC₅₀ は 13.5 ng/mL であった。

ii) *Ex vivo* 試験

ア) ラット及びウサギ血小板凝集に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-8（参考資料））

雄 Wistar ラット（250 g、n=3～4）に、本薬 0.025 又は 0.1 mg/kg を皮下投与後、採取した血液から PRP を調製し、ADP 1～20 µmol/L による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。本薬 0.025 mg/kg では血小板凝集に影響を及ぼさなかつたが、0.1 mg/kg では血小板凝集が抑制された。

ウサギ（n=3～5）に、本薬 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.5 µg/kg/min 又は PGI₂ 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.5 µg/kg/min を麻酔下で 10～15 分間持続静脈内投与後、採取した血液から PRP を調製し、ADP 15 µmol/L による血小板凝集に及ぼす影響を検討した。本薬及び PGI₂ の用量依存的に血小板凝集が抑制され、その 50%有効用量（以下、「ED₅₀」）は、それぞれ 0.14 及び 0.2 µg/kg/min であった。

iii) *In vivo* 試験

ア) イヌ冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-17（参考資料））

麻酔下で冠動脈回旋枝の周囲にシリンドラーを装着し、血管内腔を部分狭窄することにより血小板血栓を形成させた雄雑種イヌ（19～20 kg、n=3）に、本薬又は PGI₂ を漸増しながら

ら持続静脈内投与し、冠動脈血流量に及ぼす影響を評価した³⁾。3例中2例では、本薬0.3 µg/kg/min又はPGI₂0.06 µg/kg/minの持続静脈内投与により部分狭窄後に形成された血流量の周期的変動は完全に消失した。また、残りの1例では、血流量の周期的変動の消失は認められなかつたが、本薬1.125 µg/kg/min又はPGI₂0.39 µg/kg/minの持続静脈内投与により物理的振動を加えずに血栓の自然剥離により血流量が回復するといった周期的変動が認められるようになった。

(2) 副次的薬理試験

1) 自律神経系、子宮運動、消化器系に及ぼす影響

①自律神経系に及ぼす影響（添付資料4.2.1.1-10（参考資料））

雄ネコ（3.8～4.4 kg、n=4）に、麻酔下で本薬1、3、10及び30 µg/kg/min又は媒体（クエン酸緩衝液）を20分間持続静脈内投与したとき、本薬は瞬膜収縮及び迷走神経刺激による徐脈に対して影響を及ぼさなかつた。

②子宮運動に及ぼす影響（添付資料4.2.1.2-1（参考資料））

妊娠サル（5～6 kg、n=1）に、本薬0.5、1、2若しくは10 mgを急速静脈内投与、又は本薬20 mgを経口投与したとき、子宮運動に対して影響を及ぼさなかつた。

③消化管平滑筋に及ぼす影響（添付資料4.2.1.1-3（参考資料））

本薬及びPGE₂は用量依存的にモルモットの摘出回腸を収縮させ、本薬のED₅₀はPGE₂の450倍であった（n=4）。

④胃腸管運動に及ぼす影響（添付資料4.2.1.2-2（参考資料））

雄Wistarラット（130～190 g、n=6～10）に、本薬0.03、0.1、0.3、1、3及び10 mg/kg又は媒体（クエン酸緩衝液）を経口投与したとき、0.3 mg/kg以上の用量投与時に胃腸管運動抑制作用を示し、そのED₅₀は1.4 mg/kgであった。

⑤胃液分泌に及ぼす影響（添付資料4.2.1.2-4（参考資料））

雄雑種イヌ（n=3～4）に、本薬0.3及び1 µg/kg/min又は媒体（1.25%炭酸水素ナトリウム溶液）を持続静脈内投与したとき、本薬の投与により胃液量、胃酸度及びペプシン活性の低下が認められた。

⑥出血に及ぼす影響（添付資料4.2.1.1-8（参考資料）、4.2.1.2-1（参考資料））

雄Wistarラット（180～200 g、n=3～13）に、本薬0.01、0.05及び0.1 mg/kgを皮下投与、又は本薬0.01、0.05、0.1及び0.4 mg/kg若しくは媒体（生理食塩液）を胃粘膜局所投与したとき、

³⁾ 同一個体に各被験薬を投与し、評価した。部分狭窄による血小板血栓により冠動脈血流量が低下するが、血栓が自然に剥離すると血流量が回復し、再び血栓が形成されることで血流量が減少するという血流量の周期的な変動が観察される。なお、血栓が自然に剥離しなかつた場合、血流量がゼロとなった時点で冠動脈に物理的振動を加えることで血栓を剥離し血流量を回復させた。

胃粘膜切開による出血時間に対して影響を及ぼさなかった。また、雌ラット（195～205 g）に、本薬 5 mg/kg を経口投与したとき、尾切断による出血量に対して影響を及ぼさなかった。

2) 代謝物の薬理作用

①ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2-9）

雄 Wistar ラット（245 g, n=5）に、麻酔下で本薬 DEA 0.1、1、10 及び 100 µg/kg（本薬換算量）、本薬の代謝物である M392、M334、M566 及び M388 それぞれ 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg 又は媒体（1.25%炭酸水素ナトリウム溶液）を、60 分間隔で急速静脈内投与し、平均動脈圧及び心拍数に及ぼす影響を検討した。

本薬 DEA、M392、M566 及び M388 は、それぞれ 1 µg/kg、1 mg/kg、1 mg/kg、0.1 mg/kg 以上の用量群で用量依存的な平均動脈圧の低下及び心拍数の増加が認められた。M334 群では、10 mg/kg まで平均動脈圧及び心拍数に影響は認められなかった。

各代謝物の最小作用用量における平均動脈圧の低下及び心拍数の増加の程度は、本薬 DEA の 1 µg/kg 投与時とほぼ同程度であった。

（3）安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-1）

雄 SD 系ラット（6 週齢、208.9～262.3 g, n=6）に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 又は媒体（クエン酸緩衝液）を単回皮下投与し、一般症状及び行動に及ぼす影響を検討した。0.03 mg/kg 群では 1 例に一過性の潮紅が観察された他は、一般症状及び行動に及ぼす影響は認められなかつた。0.1 mg/kg 以上の群で、自発運動量の減少、接触に対する反応性の低下、腹臥位、腹筋緊張度の低下及び潮紅、0.3 mg/kg 以上の群で、はいざり歩行及び正向反射の消失、1 mg/kg 群では、横臥位、警戒性の低下、もがき行動、腰高歩行、握力の低下、体緊張度の低下、体温低下、呼吸深大及び軟便が認められた。本薬投与後に観察された症状変化は、いずれも投与後 4 時間までに消失した。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験（添付資料 4.2.1.3-3、4）

Human ether-a-go-go-related gene（以下、「hERG」）遺伝子導入 HEK293 細胞（n=2～3）に、本薬 5、10、50 及び 100 µmol/L 又は媒体（0.3%ジメチルスルホキシド/HEPES 緩衝生理食塩液）を添加したとき、本薬 5、10 及び 100 µmol/L では hERG 電流に影響は認められなかつたが、50 µmol/L では hERG 電流が有意に抑制された（抑制率 1.9%）。

雌 NZW ウサギ（17～18 週齢、3.0～3.5 kg, n=4）の摘出したプルキンエ線維に本薬 3、30 及び 300 µmol/L 又は媒体（0.3%ジメチルスルホキシド/Tyrode 溶液）を灌流し、電気刺激による活動電位に及ぼす影響を検討した。電気刺激の基本周期を 1 秒としたとき、本薬 30 及び 300 µmol/L では、活動電位持続時間の短縮が認められた。また、電気刺激の基本周期を 0.5 秒としたとき、本薬 300 µmol/L では、活動電位持続時間の短縮が認められた。

②*In vivo* 試験（添付資料 4.2.1.3-5）

雄ビーグルイス（11～12 カ月齢、8.0～9.7 kg、n=4）に本薬又は媒体（クエン酸緩衝液）を覚醒下で単回皮下投与した。同一個体に、媒体、本薬 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg の順に 6～18 日間のウォッシュアウト期間後に投与した。各薬剤の投与前 0.5 時間から投与後 8 時間まで、平均血圧、心拍数及び心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc）を測定した。本薬 0.03 mg/kg では、投与後 0.5～1 時間に心拍数が軽度に増加し（13～18 拍/分）、投与後 1 時間ににおいて QTc が媒体群に比較して高値を示した。本薬 0.1 mg/kg では、媒体群に比較して、投与後 0.5 時間に平均血圧が低値を示し、投与後 1 及び 2 時間に心拍数、投与後 2 時間まで QTc が高値を示した。本薬 0.3 mg/kg では、媒体群に比較して、投与後 0.5 及び 1 時間に平均血圧が低値を示し、投与 2 時間後に心拍数、投与 1 時間後に QT 間隔、投与 1 及び 2 時間に QTc が高値を示した。

3) 呼吸系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-6）

雄 SD 系ラット（6 週齢、214.4～263.7 g、n=8）に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 又は媒体（クエン酸緩衝液）を覚醒下で単回皮下投与したとき、本薬 0.1～1 mg/kg の投与により呼吸数及び 1 分間あたりの換気量の増加、1 mg/kg の投与により 1 回換気量の増加が認められた。

（4）薬力学的薬物相互作用試験（添付資料 4.2.1.4-1（参考資料））

雌雄ビーグルイス（n=4）に、エナラプリル 0.3 mg/kg、フロセミド 1.0 mg/kg 若しくは生理食塩液を 2 分以上かけて静脈内投与、又はジゴキシン 100 µg/kg 若しくは生理食塩液を 15 分間隔で 2 回急速静脈内投与した。投与 30～40 分間の静置後、本薬 0.1、0.3、1.0 及び 3.0 µg/kg/min を 15 分間隔で各 15 分間持続静脈内投与し、肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧及び全末梢血管抵抗に及ぼす影響を検討した。

生理食塩液+本薬群、エナラプリル+本薬併用群、フロセミド+本薬併用群、ジゴキシン+本薬併用群いずれも、本薬の用量依存的に、肺動脈圧、肺血管抵抗、平均動脈圧及び全末梢血管抵抗が低下した。エナラプリル+本薬併用群では、生理食塩液+本薬群と比較し、肺動脈圧の低下作用が有意に大きく、肺血管抵抗、平均動脈圧及び全末梢血管抵抗の低下作用も大きい傾向が示された。フロセミド+本薬併用群では、生理食塩液+本薬群と比較して、肺血管抵抗及び全末梢血管抵抗の低下作用が有意に大きかったが、肺動脈圧及び平均動脈圧の低下の程度に差はなかった。ジゴキシン+本薬併用群では、生理食塩液+本薬群と比較して、平均動脈圧及び全末梢血管抵抗の低下作用が有意に大きかったが、肺動脈圧及び肺血管抵抗の低下の程度に差はなかった。

＜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。公表文献（Clapp LH et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 26: 194-201, 2002）において、HEK293細胞又はヒトIP受容体（PGI₂受容体）遺伝子を一過性に導入したHEK293細胞に、本薬30 nmol/Lを添加したとき、本薬はヒトIP受容体遺伝子導入細胞においてのみ細胞内環状アデノシン一リン酸（cAMP）濃度を増加させ、細胞増殖を抑制したことが報告されている。したがって本薬は、他のPGI₂誘導体と同様に（Narumiya S et al. *Physiol Rev* 79: 1193-1226, 1999、Yamaki F et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 364: 538-550,

2001)、IP受容体を介して血管を拡張させるとともに、肺動脈血管平滑筋細胞の増殖を抑制することにより、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることが期待される。

*In vitro*又は*in vivo*試験において、本薬は、血管平滑筋弛緩作用を示し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させた。さらに、本薬は、*in vitro*試験及び*ex vivo*試験において血小板凝集抑制作用を示し、イヌへの持続静脈内投与においては冠動脈狭窄による冠血流量減少の抑制作用を示した。

以上より、本薬は、IP受容体活性化を介して血管拡張作用及び肺動脈血管平滑筋細胞増殖抑制作用により肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させ、また、血小板凝集抑制作用により肺動脈における微小血栓の形成を抑制することで、肺高血圧症の病態を改善すると考える。

機構は、以下のように考える。提出された資料より、PGI₂誘導体である本薬は、PGI₂と同様に肺動脈圧及び肺血管抵抗の低下作用並びに血小板凝集抑制作用を有することが示され、ヒトにおいて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、PGI₂と同様、本薬の薬理作用により血圧低下や平滑筋弛緩に伴う有害事象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十分な注意喚起を行う必要がある（「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>

本薬の血漿中濃度は、高速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) 法により測定されたが、イヌ血漿試料の一部についてはラジオイムノアッセイ (RIA) 法により測定された。ラット、イヌ及びウサギの血漿中濃度の定量下限は 0.3～1 ng/mL、0.25～0.5 ng/mL 及び 0.5～1 ng/mL であった⁴⁾。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を用いて測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-4～6、4.2.2.2-7 (参考資料)、4.2.2.2-8)

雄ラット (n=3) に、本薬 DEA 1 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき、血漿中濃度は二相性の消失過程を示し、α 相 (初期相) 及び β 相 (終末相) の平均消失半減期 ($t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$) は 10.3 及び 94 分であった。また、投与 480 分後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-480min})、全身クリアランス (CL) 及び分布容積 (Vd) は、11253 ng·min/mL、88.54 mL/min/kg 及び 1.98 L/kg であった。

雄ラット (n=4) に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg を単回皮下急速投与したとき、血漿中本薬濃度の最高濃度 (以下、「C_{max}」) は 10.8、51.0、193 及び 467 ng/mL、投与 120 分後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-120min}」) は 439、1793、5994 及び 19396 ng·min/mL と、投与量にほぼ比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間 (以下、「T_{max}」) は 5～7.5 分であった。一方、本薬の消失半減期 (以下、「t_{1/2}」) は 20～32 分であり、投与量により顕著な差は認められなかった。

⁴⁾ 試験実施施設によって異なっていた。

雄ビーグルイヌ (n=3) に、本薬 20 µg/kg を単回静脈内急速投与したとき、血漿中本薬濃度は、投与直後に 85.7 ng/mL を示した後、投与後 15 分まで一相性で速やかに低下し、投与後 30 分には全個体で定量下限未満となった。投与後 0 分から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-t} 」）は 491 ng·min/mL であった。

雄ビーグルイヌ (n=4) に、本薬 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を単回皮下急速投与したとき、投与後 15~53 分に C_{max} に到達し、 C_{max} は 2.76、8.86、30.9 及び 116 ng/mL、 $AUC_{0-120min}$ は 225、672、2647 及び 10167 ng·min/mL と、投与量にほぼ比例して増加した。一方、 $t_{1/2}$ は 54~109 分であり、投与量により顕著な差は認められなかった。

2) 持続投与（添付資料 4.2.3.2-5、7、10、11、14）

雌雄ラット（各 n=5）に、本薬 50、300 及び 900 ng/kg/min を 13 週間持続静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度はいずれの群でも投与開始初日には投与初日～91 日目の平均濃度付近にまで上昇した。平均血漿中本薬濃度（平均値±標準偏差、以下同様）は、50 ng/kg/min 群で雄 2.48±0.66 ng/mL 及び雌 2.68±1.40 ng/mL（以下同順）、300 ng/kg/min 群で 13.89±1.27 ng/mL 及び 13.97±3.71 ng/mL、900 ng/kg/min 群で 37.35±7.45 ng/mL 及び 29.71±6.40 ng/mL であった。

雌雄ラット（雄 n=3、雌 n=2~4）に、本薬 50、150 及び 450 ng/kg/min を 26 週間持続皮下投与したとき、血漿中本薬濃度は投与開始初日には投与 7~182 日目の平均濃度付近にまで上昇した。一部極端に低値を示した測定時点があったことを除き、投与 7~182 日目の平均血漿中本薬濃度は、50 ng/kg/min 群で雄 3.4±0.50 ng/mL 及び雌 2.6±0.69 ng/mL（以下同順）、150 ng/kg/min 群で 10.1±0.59 ng/mL 及び 6.5±0.74 ng/mL、450 ng/kg/min 群で 24.7±5.81 ng/mL 及び 14.7 ng/mL⁵⁾ であり、投与速度とほぼ比例した。50、150 及び 450 ng/kg/min いずれの投与速度においても血漿中本薬濃度は雄より雌で低値を示したが（それぞれ 24%、36% 及び 40% の低下）投与速度による違いは顕著ではなかった。

雌雄ビーグルイヌ（雄 n=4~5、雌 n=4~6）に、本薬 50、100 及び 200 ng/kg/min を 13 週間持続静脈内投与したとき、いずれの群でも投与開始 3 時間後には投与初日～91 日目の平均血漿中本薬濃度に達し、雄では、50 ng/kg/min 群で 1.50 ng/mL、100 ng/kg/min 群で 3.01 ng/mL、200 ng/kg/min 群で 4.83 ng/mL であり、雌では 50 及び 100 ng/kg/min 群の血漿中本薬濃度は雄とほぼ同様だったが、200 ng/kg/min 群では雄より 41% 高値を示した。

雌雄ビーグルイヌ（各 n=3）に、本薬 50、150 及び 300 ng/kg/min⁶⁾ を 13 週間持続皮下投与した。投与 4 日目の C_{max} 及び最低血漿中本薬濃度（以下、「 C_{min} 」）は、50 ng/kg/min 群の雄で 1.26 ng/mL 及び 0.81 ng/mL、並びに雌で 0.89 ng/mL 及び 0.57 ng/mL、150 ng/kg/min 群の雄で 4.61 ng/mL 及び 3.06 ng/mL、並びに雌で 7.08 ng/mL 及び 4.53 ng/mL、300 ng/kg/min 群の雄で 10.61 ng/mL 及び 8.03 ng/mL、並びに雌で 8.66 ng/mL 及び 6.75 ng/mL であり、いずれも投与速度とほぼ比例した。投与 4 並びに 90 日目の雌雄平均の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC 」）は、50 ng/kg/min 群、150 ng/kg/min 群及び 300 ng/kg/min 群で、それぞれ 18.3 ng·h/mL、103.7 ng·h/mL 及び 203.5 ng·h/mL、並びに 26.0 ng·h/mL、67.4 ng·h/mL 及び 133.0 ng·h/mL であった。

⁵⁾ n=2

⁶⁾ 150 及び 300 ng/kg/min 群では、投与部位の腫脹、創傷、直腸脱、体重減少等が認められ、300 ng/kg/min 群において投与 13 日に瀕死期屠殺動物（雌 1 例）がみられたことを踏まえ、150 及び 300 ng/kg/min 群の投与 15 日目以降の投与速度をそれぞれ 100 及び 200 ng/kg/min に変更した。

雌雄ビーグルイヌ（各 n=3）に、本薬 50、100 及び 200 ng/kg/min を 26 週間持続皮下投与したとき、血漿中本薬濃度は投与開始 3 時間後には投与 7～182 日目の平均濃度付近にまで上昇した。本薬 50、100 及び 200 ng/kg/min の投与 7～182 日目の平均血漿中本薬濃度は、雄では 1.0 ng/mL、2.4 ng/mL 及び 3.3 ng/mL⁷⁾ であり、雌では 50 及び 100 ng/kg/min 投与時の平均血漿中本薬濃度は雄とほぼ同様だったが、200 ng/kg/min 投与時には雄より 23% 高値を示した。

(2) 分布（添付資料 4.2.2.3-1、2（参考資料））

雌雄白色ラット（各 n=2/時点）及び雄有色ラット（n=2/時点）に、本薬の ³H-標識体 200 µg/kg を単回経口投与したときの放射能の臓器・組織分布を全身オートラジオグラフィー法により検討した。投与 1 及び 4 時間後には放射能のほとんどが胃又は小腸内腔内に存在し、肝臓、腎臓を除くそれ以外の組織では放射能の分布は認められなかった。投与 24 時間後には、放射能が大腸内にわずかに残存したが、その他の組織には認められなかった。放射能の分布に、雌雄間及び白色・有色系統間の違いは認められなかった。

雄白色ラット（n=1/時点）及び雄有色ラット（n=1/時点）に、本薬の ¹⁴C-標識体 162 µg/kg を 6 時間かけて単回持続皮下投与したとき、組織中放射能濃度は大腸以外の全ての組織において投与終了後 2 時間以内に最高濃度に到達した（大腸は投与終了後 8 時間に最高濃度に到達）。白色ラットでは、肝臓（624 ng eq/g、投与終了後 1 時間）、小腸（409 ng eq/g、投与終了後 2 時間）、白色皮膚（71.1 ng eq/g、投与終了直後）、腎臓（111 ng eq/g、投与終了直後）及び大腸（92.3 ng eq/g、投与終了後 8 時間）では放射能濃度が高く、血漿中放射能濃度（23.6 ng eq/g、投与終了後 1 時間）の 2 倍を超える放射能が認められたが、これらの組織の消失相の半減期は 8.15 時間（大腸）～43.8 時間（白色皮膚）であり、いずれも血漿及び血液（消失相の半減期：53.7 及び 90.2 時間）より速やかな消失を示した。一方、肺及び精巣の消失相の半減期は 162 及び 250 時間と血漿及び血液よりも長く、また、投与終了後 24 時間から 72 時間における放射能の減少率はわずか（肺：19%、精巣：12%）であったことから、反復投与時にはこれらの組織において血中濃度における蓄積率より大きな蓄積率を示す可能性が示唆された。

有色ラットの有色皮膚と白色皮膚における放射能濃度はほぼ同様に推移し、また、眼球中の放射能濃度は有色ラットではいずれの測定時点においても定量下限未満であり、メラニン含有組織への放射能の選択的な分布は認められなかった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝（添付資料 4.2.2.4-2）

ラット及びイヌの肝ミクロソーム及び肝細胞に本薬の ¹⁴C-標識体（最終濃度：10 µmol/L）を添加し、37°Cでインキュベートし、本薬の代謝を検討した。

ラット及びイヌ肝ミクロソームとインキュベート（2、4 時間）後の未変化体の残存率は、63.2～86.4% 及び 68.0～77.3% であった。

ラット及びイヌ肝細胞とインキュベート（2、6 時間）後の未変化体の残存率は、3.4～24.8% 及び 24.5～59.0% であった。ヒト肝細胞において最も高い比率で生成した水酸基のカルボニル基へ

⁷⁾ 200 ng/kg/min 群の雄のうち、多くの時点で定量下限未満となっており、投与不良と考えられた 1 例を除いた 2 例の平均値は 4.3 ng/mL であった。

の酸化体 (M388) は、ラットにおいて最も高い比率で生成した (反応時間 2 時間: ヒト 18.5%、雄ラット 24.2%、雌ラット 70.9%) (ヒトの代謝物については「4. (ii) <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」の項参照)。ラットではヒトと同様に、炭素鎖の酸化体 (M374)、水酸化体 (UM14 及び UM16)、水酸化と水酸基のカルボニル基への酸化を受けた代謝物 (UM15)、水酸基のカルボニル基への酸化体 (M388)、グルクロロン酸抱合体 (UM18、UM19 及び UM20) 等が認められたが、イヌでは未変化体のグルクロロン酸抱合体 (UM18) が大部分を占めた。

2) *In vivo* 代謝

①胆汁中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-1 (参考資料))

雌雄ラット (各 n=2) に、本薬の ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内急速投与したときの胆汁を薄層クロマトグラフィーにより分析したところ、放射能の多くは原点部分に極性の高い代謝物として存在し、未変化体より低極性の代謝物も少量認められた。未変化体は一部の個体でごくわずかに検出されるのみであった。

②キラル変換 (添付資料 4.2.2.4-3 (参考資料)、4.2.2.4-4、5、5.3.3.1-6 (参考資料))

ラット及びイヌに本薬 DEA15 mg/kg/日及び 120 mg/日を反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度はラット (雄 n=4、雌 n=2) で 63.6~89.6 ng/mL、イヌ (雄 n=4、雌 n=2) で 19.0~26.9 ng/mL であったが、血漿中に定量下限濃度 (1 ng/mL) 以上の本薬エナンチオマーは検出されなかった。

3) 薬物代謝酵素への影響 (添付資料 4.2.2.4-7 (参考資料)、4.2.2.4-8)

雄ラット (n=5) に、本薬 200 ng/kg/min を 7 日間持続皮下投与したとき、肝ミクロソームのタンパク量、チトクローム P450 (以下、「CYP」) 含量及び各種 CYP 活性 (CYP1A、2B 及び 3A) に影響は認められなかった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (添付資料 4.2.2.2-2、3 (参考資料))

雄ラット (n=3) に、本薬の ^{14}C -標識体 162 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は ^3H -標識体 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回持続皮下投与又は単回静脈内急速投与したとき、投与 120 時間後までに、投与放射能の 82.2%が糞中に、14.1%が尿中に排泄された。

雌雄ビーグルイヌ (各 n=2) に、本薬の ^3H -標識体 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内急速投与したとき、投与 72 時間後までに、投与放射能の 62.9~77.9%が糞中に、23.6~27.8%が尿中に排泄された。

2) 胆汁中排泄 (添付資料 4.2.2.2-2 (参考資料)、4.2.2.4-1 (参考資料))

胆管カニューレを施した雌雄ラット (n=2~3) に、本薬の ^{14}C 又は ^3H -標識体 162 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回持続皮下投与又は単回静脈内急速投与したとき、投与終了後 24 時間までに、投与放射能の 83.6~98.7%は胆汁中、3.1~10.0%は尿中、0.61~1.8%は糞中に排泄された。

<審査の概略>

申請者は、投与経路間での薬物動態の比較について、以下のように説明した。ラットとイヌに本薬を 13 週間持続静脈内投与及び 26 週間持続皮下投与したとき、投与期間中の平均血漿中本薬濃度を投与速度で除して算出した本薬の投与量当たりの平均血漿中濃度は、投与経路間で顕著に異なることはなかった。また、イヌに本薬 0.01 mg/kg を単回皮下急速投与したとき、本薬の AUC_{0-120min} は 20 µg/kg (0.02 mg/kg) 静脈内投与時の AUC_{0-t} の 46% と、ほぼ投与量に比例した差が認められた。以上の結果から、静脈内投与と比較した本薬皮下投与時のバイオアベイラビリティは良好であると推察された。

機構は、申請者の説明を了解し、提出された非臨床薬物動態試験成績から本剤を臨床現場に提供する際に必要となる、薬物動態に関する基礎的な情報は得られていると判断した。

(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、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、ラット及びイヌにおける持続皮下投与試験、マウス及びラットにおける急速静脈内投与試験、並びにマウス及びラットにおける強制経口投与試験が実施された。

1) 持続皮下投与急性毒性試験（添付資料 4.2.3.1-3、6、4.2.3.3.2-1）

ラット及びイヌに本薬を 3 時間投与した持続皮下投与毒性試験、並びにラットに本薬を 48 又は 72 時間投与した小核試験において、運動失調、活動性低下、嗜眠、下痢等が認められたが死亡は認められず、概略の致死量は、ラットでは、雌雄ともに 1500 ng/kg/min 超、イヌ（雄）では、600 ng/kg/min 超と判断された。

2) 急速静脈内投与急性毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1、4、4.2.3.2-6、13）

マウス及びラットにおける急性静脈内投与毒性試験において、活動性低下、不整呼吸等がみられ、いずれの試験においても死亡が認められた。概略の致死量は、マウスでは、雌雄ともに 100 mg/kg 以下、ラットでは、雄で 50 mg/kg、雌で 50 mg/kg 超 100 mg/kg 未満と判断された。

ラット及びイヌにおける持続静脈内投与による急性毒性を、14 日間持続静脈内投与予備試験の成績に基づき評価した。死亡は認められず、概略の致死量は、ラットでは雌雄ともに 1500 ng/kg/min 超、イヌでは雌雄ともに 400 ng/kg/min 超と判断された。

3) 経口投与急性毒性試験（添付資料 4.2.3.1-2、5）

マウス及びラットにおける経口投与毒性試験において、活動性低下、不整呼吸等がみられ、いずれの試験においても死亡が認められた。概略の致死量は、マウスでは雌雄ともに 150 mg/kg 以下、ラットでは雄で 75 mg/kg、雌で 75 mg/kg 以下と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（4週間、13週間、26週間）及びイヌ（13週間、26週間）における持続皮下投与毒性試験、ラット及びイヌにおける13週間持続静脈内投与毒性試験が実施された。なお、これらの試験において認められた皮膚の発赤は、本薬の血管拡張作用に基づく変化と考えられ、また、回復性の変化であったことから、各試験の無毒性量の設定根拠から除外された。

1) ラットにおける28日間持続皮下投与毒性試験（添付資料4.2.3.2-3）

雌雄SDラット（各n=10～15）に、本薬0〔媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム・メタクレゾール溶液）〕、50、150、450ng/kg/min（0、72、216、648μg/kg/日）及び不純物含量の異なる別ロットの本薬450ng/kg/min（648μg/kg/日）を投与したとき、本薬0、50及び150ng/kg/min群並びに別ロットの450ng/kg/min群の雄各1例に、下部尿路の閉塞によると考えられる死亡又は瀕死期屠殺例が認められたが、本薬群と媒体群の剖検所見に明らかな差異が認められなかつたことから、本薬投与とは関連のないものと判断された。

投与部位への影響として、50ng/kg/min以上の群の雌雄で、腫脹、浮腫、線維化の発現頻度増加又は程度増強等本薬の刺激に基づいた変化が認められた。

全身に及ぼす影響として、150ng/kg/min以上の群の雄で皮膚の発赤、450ng/kg/min群の雌雄で血小板数の減少、白血球数及び心臓比重量の増加が認められた。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに、投与部位又は投与部位周辺に及ぼす影響に関して50ng/kg/min未満、全身に及ぼす影響に関して150ng/kg/minと判断された。

なお、本試験においては、上記の評価に用いた本薬とは不純物含量の異なる別ロットを投与し、ロット間の毒性を比較したが、明らかな差異は認められなかつた。

2) ラットにおける90日間持続皮下投与毒性試験（添付資料4.2.3.2-4）

雌雄SDラット（各n=10～15）に、本薬0（生理食塩液）、0〔媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム溶液）〕、50、150及び450ng/kg/min（0、0、72、216及び648μg/kg/日）を投与したとき、生理食塩液群の雌5例、媒体群の雌雄各1例、50ng/kg/min群の雌2例、150ng/kg/min群の雌3例、450ng/kg/min群の雄3例、雌23例が死亡又は瀕死期屠殺された（トキシコキネティクス群を含む）。死因は、試験操作（ポンプ埋植・交換及び採血）の侵襲、並びに高用量群では本薬による血圧低下及び体温低下の影響が加わったことによると考察された。

投与部位への影響として、50ng/kg/min以上の群の雌雄で、腫脹、浮腫、線維化、皮膚の壊死、炎症性滲出液及び表皮の消失の発現頻度増加又は程度増強等本薬の刺激に基づいた変化が認められた。

全身に及ぼす影響として、50ng/kg/min以上の群の雌雄で、リンパ球比率の減少、好中球比率の増加及び血清中グロブリン濃度の増加、雌で血清中アルブミン/グロブリン比（以下、「A/G比」）の減少並びに脾臓の実及び比重量の増加が認められた。150ng/kg/min以上の群の雄で脾臓比重量の増加、雌で血清中アルブミン濃度の減少が認められた。450ng/kg/min群の雄で血清中A/G比の減少、心臓・副腎の実及び比重量の増加並びに脾臓実重量の増加が、雌で心臓実重量の増加並びに肝臓の実及び比重量の増加が認められた。

投与期間中に認められた変化は、14日間の休薬によりいずれも回復又は回復傾向を示した。

以上より、無毒性量は、投与部位、全身に及ぼす影響に関して雌雄ともに 50 ng/kg/min 未満と判断された。

3) ラットにおける 26 週間持続皮下投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-5）

雌雄 SD ラット（各 n=15～20）に、本薬 0（生理食塩液）、0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム・メタクレゾール溶液）]、50、150 及び 450 ng/kg/min（0、0、72、216、648 μg/kg/日）を投与したとき、生理食塩液群の雄 6 例、媒体群の雄 5 例、50 ng/kg/min 群の雄 5 例、雌 2 例、150 ng/kg/min 群の雄 3 例、雌 2 例、450 ng/kg/min 群の雄 9 例、雌 4 例が死亡又は瀕死期屠殺された（トキシコキネティクス群を含む）。死因は、下部尿路の閉塞、試験操作によるもの等で本薬投与とは関連がないと判断された。

投与部位への影響として、全群の雌雄で腫脹、肥厚、硬結、浮腫、出血、線維化、蜂巣炎等が認められ、50 ng/kg/min 以上の群の雌雄で腫脹及び硬結、浮腫、出血、変色等の発現頻度増加及び程度増強等が認められた。450 ng/kg/min 群の雌で結節又は腫瘍の発現頻度増加が認められた。

全身に及ぼす影響として、50 ng/kg/min 以上の群の雌雄で皮膚の発赤（耳介、四肢）、150 ng/kg/min 以上の群の雌雄で皮膚の発赤（鼻部）、雄で軟便が認められた。450 ng/kg/min 群の雌雄で皮膚の発赤（尾）、白血球数の増加及び血清中総ビリルビン濃度の増加、雄で皮膚の発赤（前足、後足）、血小板数の減少、心臓並びに脾臓の実重量及び比重量の増加、雌で心臓、脾臓及び肝臓の比重量の増加が認められた。

投与期間中に認められた変化は 4 週間の休薬によりいずれも回復又は回復傾向を示した。

以上より、無毒性量は、投与部位又は投与部位周辺に及ぼす影響に関して雌雄ともに 50 ng/kg/min 未満、全身に及ぼす影響に関して雌雄ともに 50 ng/kg/min と判断された。

4) ラットにおける 13 週間持続静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-7）

雌雄 SD ラット（各 n=15～20）に、本薬 0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム・メタクレゾール溶液）]、50、300 及び 900 ng/kg/min（0、72、432 及び 1296 μg/kg/日）を投与したとき、50 ng/kg/min 群の雄 1 例、300 ng/kg/min 群の雄 1 例が死亡又は瀕死期屠殺された（トキシコキネティクス群を含む）。死因は、下部尿路の閉塞、試験操作によるもの等で本薬投与とは関連がないと判断された。50 及び 900 ng/kg/min 群の雌各 1 例が、カテーテルの詰まりにより投与継続が不可能となつたため、屠殺された。

投与部位（血管）への影響として、全群の雌雄で硬結、腫瘍（雄の 300 ng/kg/min 群を除く）、肥厚（雌の 300 ng/kg/min 群を除く）、血栓、血管又は血管周囲の炎症、雌で膿瘍が認められた。300 ng/kg/min 以上の群の雌及び 900 ng/kg/min 群の雄で腫脹が認められた。

全身に及ぼす影響として、300 ng/kg/min 以上の群の雌雄で血小板数の減少及び平均血小板容積（以下、「MPV」）の増加、雄で皮膚の発赤（耳介）及び心臓比重量の増加が認められた。900 ng/kg/min 群の雌雄で皮膚の発赤（前足、後足）、体重増加量の減少、尿量の増加、副腎の実及び比重量の増加並びに心臓実重量の増加、雄で摂餌量の減少及び脾臓比重量の増加、雌で皮膚の発赤（耳介）及び心臓比重量の増加が認められた。

投与期間中に認められた変化は 4 週間の休薬によりいずれも回復又は回復傾向を示した。

以上より、無毒性量は、投与部位、投与部位周辺及び全身に及ぼす影響に関して雌雄ともに 50 ng/kg/min と判断された。

5) イヌにおける 13 週間持続皮下投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-10）

雌雄ビーグルイヌ（各 n=3～5）に、本薬 0（生理食塩液）、0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム・メタクレゾール溶液）]、50、150 及び 300 ng/kg/min⁸⁾（0、0、72、216 及び 432 μg/kg/日）を投与したとき、300 ng/kg/min 群の雌 1 例に直腸脱及び粘液様/出血様下痢が認められ、全身状態が悪化したため瀕死期屠殺された。剖検により腸重積、胸腺の萎縮性変化及び副腎肥大が認められた。

投与部位への影響として、全群の雌雄で腫脹、硬結、発赤、物質の付着（液状、乾燥、粘液状又はペースト状）、出血及び蜂巣炎が、媒体及び本薬投与全群の雌雄で血液付着、出血の発現頻度増加及び程度増強、蜂巣炎の程度増強、雄で発赤の発現頻度増加、腫瘍等が認められた。また、50 ng/kg/min 以上の群の雌で発赤の発現頻度増加及び腫瘍が、雄で腫瘍の発現頻度増加、150 ng/kg/min 以上の群の雌雄で接触過敏が、300 ng/kg/min 群の雌雄で創傷、雄で痂皮が認められた。

投与部位周辺への影響として、全群の雌雄で腫脹（雄の生理食塩液群を除く）が認められ、50 ng/kg/min 以上の投与により、雌雄で腫脹の発現頻度増加が認められた。

全身に及ぼす影響として、50 ng/kg/min 以上の群の雌雄で軟便、雌で白血球数及び好中球数の増加が認められた。また、150 ng/kg/min 以上の群の雌雄で体重減少、雄で摂餌量の減少及び液状便が認められた。300 ng/kg/min 群の雄で胸腺の実重量及び比重量の減少並びに小型及び萎縮、雌で摂餌量減少及び液状便が認められた。

投与期間中に認められた変化は 2 週間の休薬によりいずれも回復又は回復傾向を示した。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに、投与部位、投与部位周辺及び全身に及ぼす影響に関して 50 ng/kg/min 未満と判断された。

6) イヌにおける 26 週間持続皮下投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-11）

雌雄ビーグルイヌ（各 n=4～7）に、本薬 0（生理食塩液）、0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム・メタクレゾール溶液）]、50、100 及び 200 ng/kg/min（0、0、72、144 及び 288 μg/kg/日）を投与した。

投与部位への影響として、全群の雌雄で腫脹、硬結、硬結周囲の腫脹、発赤、浮腫、出血、線維化及び蜂巣炎等がみられ、生理食塩液群を除く全群の雌雄で硬結周囲の腫脹の発現頻度増加、痂皮、血液付着、物質の付着（液状、乾燥、粘液状又はペースト状）、出血の発現頻度増加及び程度増強、雄で創傷、線維化の発現頻度増加及び程度増強が認められた。50 ng/kg/min 以上の群の雌雄で腫瘍の発現頻度増加、浮腫の程度増強、雌で線維化の発現頻度増加及び程度増強がみられた。50 及び 200 ng/kg/min 群の雄、100 ng/kg/min 以上の群の雌で接触過敏が認められた。

投与部位周辺への影響として、全群の雌雄で腫脹が、生理食塩液群を除く全群の雌雄で腫脹の発現頻度増加が認められた。50 ng/kg/min 以上の群の雄で接触過敏が認められた。

⁸⁾ 150 又は 300 ng/kg/min 群では、投与部位の腫脹、創傷、直腸脱、体重減少等が認められ、300 ng/kg/min 群において投与 13 日に瀕死期屠殺動物（雌 1 例）がみられたことを踏まえ、150 及び 300 ng/kg/min 群の投与 15 日目以降の投与速度をそれぞれ 100 及び 200 ng/kg/min（144 及び 288 μg/kg/日）に変更した。

全身に及ぼす影響として、100 ng/kg/min 以上の群の雌雄で体重及び摂餌量の減少、白血球数及び好中球数の増加、雄で脾臓の実重量及び比重量の増加が認められた。200 ng/kg/min 群の雌雄で軟便及び液状便が認められ、雌で脾臓の実重量及び比重量の増加が認められた。

投与期間中に認められた変化は4週間の休薬によりいずれも回復又は回復傾向を示した。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに、投与部位又は投与部位周辺に及ぼす影響に関して 50 ng/kg/min 未満、全身に及ぼす影響に関して 50 ng/kg/min と判断された。

7) イヌにおける 13 週間持続静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-14）

雌雄ビーグルイヌ（各 n=4～6）に、本薬 0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム・メタクレゾール溶液）]、50、100 及び 200 ng/kg/min (0、72、144 及び 288 µg/kg/日) を投与した。50 及び 200 ng/kg/min 群の雄各 1 例が、カテーテルの詰まりにより投与継続が不可能となったため、屠殺された。

投与部位への影響として、全群の雌雄で血栓が認められた。

投与部位周辺への影響として、50 ng/kg/min 以上の群の雄で皮膚病変が認められた。

全身に及ぼす影響として、全群の雌雄で軟便及び液状便が認められた。100 ng/kg/min 以上の群の雄で液状便の発現頻度増加、雌で MPV の増加が認められた。200 ng/kg/min 群の雌雄で粘液状物質を含む糞便、皮膚の発赤、摂餌量の減少及び血小板数の減少、雄で MPV の増加、雌で液状便の発現頻度の増加が認められた。

投与期間中に認められた変化は4週間の休薬によりいずれも回復した。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに、投与部位又は投与部位周辺に及ぼす影響に関して 50 ng/kg/min 未満、全身に及ぼす影響に関して 50 ng/kg/min と判断された。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1-2、3、5、4.2.3.3.2-1）

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットの骨髄細胞を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

(4) がん原性試験

肺動脈性肺高血圧症患者の平均余命は未治療の場合 3 年未満であり対象の患者集団で長期の延命が望めないこと、遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であるとともに既存の毒性試験において本薬の催腫瘍性を疑う所見が認められなかつたこと、実験動物においてはがん原性を評価するのに足りる長期投与（持続皮下及び持続静脈内投与）が技術的に困難であることから、実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1-1）

SD ラット (n=25) に、本薬 0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム溶液）]、50、150 及び 450 ng/kg/min (0、72、216 及び 648 µg/kg/日) を、雄には交配前 70 日から交配期間終了日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 6 日まで、持続皮下投与した。

投与部位への影響として、全群の雌雄で腫脹、雄で投与部位の液貯留がみられた。50 ng/kg/min 以上の群の雌雄で腫脹の発現頻度の増加が認められ、雌では漿液貯留嚢、雄で液貯留の発現頻度増加が認められた。

親動物の全身への影響として、50 ng/kg/min 以上の群の雄及び 150 ng/kg/min 以上の群の雌で皮膚の発赤が認められた。150 ng/kg/min 以上の群の雌雄で摂餌量及び体重比摂餌量の減少、雌で妊娠期間中の体重増加量の減少、450 ng/kg/min 群の雄で体重及び体重増加量の減少がみられた。

本薬投与による、生殖能及び胚発生への影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は、雌雄ともに、親動物の一般毒性に関して 50 ng/kg/min、投与部位に関して 50 ng/kg/min 未満、生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に及ぼす影響に関して 450 ng/kg/min 以上と判断された。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-1）

妊娠 SD ラット（n=25）に、本薬 0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム溶液）]、50、150、450 及び 900 ng/kg/min（0、72、216、648 及び 1296 µg/kg/日）を、妊娠 6 日から妊娠 20 日まで持続皮下投与した。

母動物の投与部位への影響として、全群で腫脹がみられ、50 ng/kg/min 以上の群で赤色液貯留嚢、50 及び 150 ng/kg/min 群で腫脹の発現頻度増加が認められた。

母動物の全身への影響として、450 ng/kg/min 以上の群で皮膚の発赤、立毛、被毛粗剛及び一過性の体重減少が認められた。また、450 ng/kg/min 以上の群で、体重、体重増加量、摂餌量及び体重比摂餌量の減少、900 ng/kg/min 群で色素涙が認められたが、母動物の生殖能及び胎児への影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に関して 150 ng/kg/min、投与部位に関して 50 ng/kg/min 未満、生殖に及ぼす影響及び次世代動物の発生に関して 900 ng/kg/min 以上と判断された。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠 NZW ウサギ（n=20）に、本薬 0 [媒体（クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム溶液）]、50、150 及び 300 ng/kg/min（0、72、216 及び 432 µg/kg/日）を、妊娠 6 日から妊娠 19 日まで持続皮下投与した。

母動物の投与部位への影響として、50 ng/kg/min 以上の群で発赤、150 ng/kg/min 以上の群で漿液貯留嚢、300 ng/kg/min 群で腫脹が認められた。

母動物の全身への影響として、50 ng/kg/min 以上の群で軟便、糞量及び尿量の減少、体重、体重増加量、摂餌量及び体重比摂餌量の減少、300 ng/kg/min 群で下痢並びに皮膚の発赤及び赤色化が認められた。

胎児においては、150 ng/kg/min 以上の群で腰肋骨の出現率増加、雄胎児の変異（外表、内臓及び骨格）の出現率増加、300 ng/kg/min 群で変異（外表、内臓及び骨格）の出現率増加（雌雄合算）が認められた。

以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に関して 50 ng/kg/min 未満、投与部位に関して 50 ng/kg/min、生殖に及ぼす影響に関して 300 ng/kg/min 以上、次世代の発生に関して 50 ng/kg/min と判断された。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラット (n=25) に、本薬 0 [媒体 (クエン酸ナトリウム・クエン酸・塩化ナトリウム溶液)]、50、150 及び 450 ng/kg/min (0、72、216 及び 648 µg/kg/日) を、妊娠 6 日より分娩後 21 日まで持続皮下投与した。

母動物の投与部位への影響として、全群で腫脹、漿液貯留嚢が認められ、50 ng/kg/min 以上の群で腫脹及び漿液貯留嚢の発現頻度増加が認められた。

母動物の全身への影響として、50 ng/kg/min 以上の群で、体重増加量、摂餌量及び体重比摂餌量の減少、150 ng/kg/min 以上の群で体重減少、450 ng/kg/min 群で立毛が認められたが、生殖能への影響は認められなかった。

F₁ 出生児において、450 ng/kg/min 群の雌雄で交尾率の減少が認められたが、その他の影響は認められず、F₂ 出生児においても本薬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投与部位に関して 50 ng/kg/min 未満、生殖に及ぼす影響に関して 450 ng/kg/min 以上、次世代の発生に関して 150 ng/kg/min、次々世代の発生に関して 450 ng/kg/min 以上と判断された。

5) その他の生殖発生毒性試験

①本薬 DEA のラットにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-4）

妊娠 SD ラット (n=25) に、本薬 DEA 0 (注射用滅菌水) 、5、10 及び 20 mg/kg/日を、妊娠 6～17 日目まで経口投与したとき、20 mg/kg/日群の母動物 4 例が死亡又は瀕死期屠殺されたが、死因は明らかでなかった。5 mg/kg/日以上の群で脱毛の発現頻度増加、皮膚の発赤、鼻の赤色痂皮、摂餌量の減少、10 mg/kg/日以上の群で削瘦、被毛の赤色化、体重、体重増加量及び妊娠子宮重量の減少が認められた。20 mg/kg/日群で円背、不妊に伴う妊娠動物数の減少、活動性低下、被毛粗剛及び腔からの分泌物が認められた。

胎児においては、10 mg/kg/日群で生存胎児数の割合の減少、初期吸収胚数の割合の増加及び着床後胚死亡率の増加が、20 mg/kg/日群で補正胎児体重の減少、胸骨核の不完全骨化を有する胎児数の増加等が認められたが、骨格変異のみられた総胎児数には変化が認められなかった。

以上より、無毒性量は親世代の一般毒性に関して 5 mg/kg/日未満、生殖に関して 5 mg/kg/日及び次世代の発生に関して 5 mg/kg/日と判断された。

②本薬 DEA のウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-6）

妊娠 NZW ウサギ (n=20) に、本薬 DEA 0 (注射用滅菌水) 、0.5、1.5 及び 3 mg/kg/日を、妊娠 7 日から 20 日まで経口投与したとき、1.5 mg/kg/日群の 2 例及び 3 mg/kg/日群の 1 例が死亡し、3 mg/kg/日群の 4 例が流産のため屠殺された。いずれの動物においても剖検で変化は認められず、死亡又は流産の原因は明らかでなかった。

母動物への影響として、0.5 mg/kg/日以上の群で軟便、糞量の減少及び無便の発現頻度増加、体重、体重増加量及び摂餌量の減少、1.5 mg/kg/日以上の群で皮膚の発赤及び眼の分泌物、3 mg/kg/日群で活動性低下、呼吸促迫、削瘦、赤色分泌物、妊娠子宮重量の減少が認められた。

胎児においては、0.5 mg/kg/日以上の群で補正胎児体重の減少、脊椎数増加、胸骨核未骨化の増加、1.5 mg/kg/日以上の群で中軸骨格の奇形及び変異のみられた総胎児数の増加、第13肋骨数の増加又は減少、3 mg/kg/日群で尾椎骨化数減少、胸骨核の分離、骨格奇形に伴うと考えられる尾の異常（索状尾及び痕跡尾）、生存胎児数の割合の減少、初期吸収胚数の割合の増加及び着床後胚死亡率の増加が認められた。

以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に関して 0.5 mg/kg/日未満、生殖に関して 1.5 mg/kg/日、次世代の発生に関して 0.5 mg/kg/日未満と判断された。

(6) 局所毒性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、持続皮下及び静脈内投与毒性試験において投与部位の検査結果から評価されている。ラット及びイヌの持続皮下及び静脈内投与毒性試験では、最低用量である 50 ng/kg/min より投与部位の変化が認められた。この用量における投与液の濃度は皮下投与においては、0.06 mg/mL（ラットの 90 日間持続皮下投与毒性試験のみ 0.24～0.54 mg/mL）、静脈内投与においては 0.004 mg/mL であり、ヒト持続皮下投与時の本薬注射溶液濃度（1、2.5、5 及び 10 mg/mL）、ヒト持続静脈内投与時の本薬注射溶液濃度（国内臨床試験で使用された最高投与速度 161 ng/kg/min における濃度 0.345 mg/mL）と比べて低値であった。

ラット及びイヌにおいて、臨床使用時に比べて低い投与液濃度によっても、投与処置に関連した投与部位への刺激に基づく変化が増強したことから、投与部位への影響がヒトで発現する可能性は否定できないものと判断された。なお、持続静脈内投与においては、持続皮下投与に比べてその影響は弱いと申請者により考察された。

(7) その他の毒性試験

1) ヒト全血を用いる溶血性試験及びタンパク凝集試験（添付資料 4.2.3.7.7-2）

ヒト全血を用いる溶血性試験及びタンパク凝集試験において、本薬は 1 mg/mL の濃度まで溶血性及びタンパク凝集性を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における本薬の無毒性量投与時と臨床で想定される最高投与速度で投与したときの血中濃度を比較し、本薬をヒトに投与したときの安全性について曝露量の観点から考察することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット又はイヌ反復投与毒性試験での無毒性量（50 ng/kg/min 又は 50 ng/kg/min 未満）投与時の血中濃度、及びウサギ胚・胎児発生に関する試験での骨格変異が認められなかった用量投与時の血中濃度は、臨床での想定最高投与速度（525 ng/kg/min）で投与したときに推定される定常状態の血漿中未変化体濃度（以下、「C_{ss}」：71 ng/mL、AUC：1700 ng·h/mL）と比べて、いずれも 0.1 倍未満であり、国内臨床試験（MD070123P22 試験）の主要評価期（投与開始 12 週間）における最高投与速度（161 ng/kg/min）で投与したときの血中濃度（24.861 ng/mL）も下回っていた。以上より、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において認められた、消化器への影響、血小板数の減少、心臓重量の増加及び骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の出現率の増加がヒトにおいて発現する可能性は否定できず、ヒトへの使用に当たり注意すべき変化であると考えた。

機構は、ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性は認められていないが、PAH患者に本剤を投与したときの血中濃度を下回る血中濃度で骨格変異が認められていることから添付文書において情報提供することが必要と考え、当該試験結果を添付文書（案）の「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に記載することを求め、申請者は、添付文書（案）に追記する旨回答した。

機構は、ラットの28日間及び26週間持続皮下投与試験、13週間持続静脈内投与試験、並びにイヌの13週間持続静脈内投与毒性試験において、血小板数の減少が認められていることから、臨床試験において発現した血小板数の減少に関連する出血性有害事象の程度や頻度も踏まえた上で、添付文書（案）における血小板数の減少に対する注意喚起の妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血小板数の減少の原因としては、骨髓における産生低下、末梢における破壊又は消費の亢進、脾腫に伴う脾機能亢進及び脾臓内での血小板プール量の増加等が挙げられる。しかしながら、血小板の産生低下や破壊又は消費の亢進に関連した変化は認められず、脾腫に関連した変化である脾臓重量の増加も血小板数の減少と相関していなかったことから、その原因を特定できなかった。

ラットの28日間及び26週間持続皮下投与毒性試験において、媒体群に比べて、本薬群で投与部位の出血の発現頻度の増加又は程度の増強が認められたが、この所見は投与部位の変化（腫脹、硬結、変色、結節/腫瘍、浮腫等）の増強に伴うものであったことから、投与処置の刺激に基づく変化が、本薬の直接的な刺激及び薬理作用（血管拡張作用）に基づく血流増加により増強されたものと推察された。また、ラット及びイヌのいずれの反復投与毒性試験においても、投与部位以外に本薬投与による出血性変化を示唆する全身所見は認められなかった。

反復投与毒性試験において血小板数の減少が認められなかつた用量における血漿中本薬濃度は、ヒト血漿中本薬濃度と比べて0.1～0.4倍と低く、血小板数の減少がヒトにおいて発現する可能性は否定できないものと考えられた。

なお、国内臨床試験（MD070123P21試験及びMD070123P22試験）における血小板減少の有害事象は、38例中4例に認められた。このうち、1例は重篤な有害事象と判断され、出血性有害事象として軽度の紫斑が認められたが、本薬投与前から合併症による血小板数の減少が認められていた症例であり、本薬投与中止により軽快した。臨床検査値の要約統計量の推移から血小板数を検討した結果、エポプロステノールナトリウム（以下、「Epo」）未使用例では、臨床的に特筆すべき変化は認められず、Epo切替え例では、有意な変動（増加）が認められたが臨床検査値に関する有害事象として認められたものはなかった。また、血小板の減少が認められた症例以外で38例中7例に出血性有害事象が認められたが軽度又は中等度であった。海外臨床試験（P01:04試験、P01:05試験及びRIV-PH-402試験）においては、血小板減少が3例に認められ、うち1例は因果関係が否定されなかつたが軽度であった。

以上より、血小板減少については、添付文書（案）にて注意喚起する必要があると判断しており、「血小板減少」及び血小板減少に伴う出血性有害事象である「紫斑」を添付文書（案）の「他の副作用」に記載し、さらに「血小板減少」については、重篤な有害事象が認められていることから、「重大な副作用」にも記載している。したがって、添付文書（案）では、血小板数の減少に対して適切な注意喚起がなされていると考える。

機構は、血小板減少に関する添付文書（案）の記載は妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の毒性試験で認められた所見（消化器への影響、血小板数の減少、心臓重量の増加等）に対し十分な安全域が確保されておらず、毒性試験で認められた所見がヒトにおいて発現する可能性があることから、これらの毒性所見から発現が想定される有害事象に対しては、臨床試験成績も踏まえ適切な注意喚起を行う必要がある（「4.（並）＜審査の概略＞（4）安全性について」の項参照）。現時点では日本人における本薬の安全性情報は限られていること、臨床使用時の本薬血中濃度は毒性試験の無毒性量における血中濃度を超えることから、製造販売後調査において本薬の毒性プロファイルを踏まえ、安全性について注意深く評価していく必要がある。

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＞

国内で実施した 4 試験（MD070123N11 試験、MD070123N12 試験、MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）における血漿中本薬濃度、2 試験（MD070123N11 試験及び MD070123N12 試験）における尿中本薬濃度、並びに海外で実施した 15 試験における血漿中及び尿中本薬濃度は、高速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）法により測定された。国内で実施した試験の本薬濃度の定量下限は、血漿中 0.025 ng/mL 及び尿中 0.5 ng/mL であった。海外で実施した 15 試験中、健康成人を対象とした 4 試験（P01:07 試験、P01:08 試験、P01:09 試験及び REM01:14 試験）及び肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者を対象とした 3 試験（P01:04 試験、P01:05 試験及び RIV-PH-409 試験）の血漿中本薬濃度の定量下限は 0.010 又は 0.025 ng/mL、それ以外の試験は実施時期により異なり、0.010～0.100 ng/mL であった。

（1）皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティ（MD070123N12 試験、添付資料 5.3.3.1-2）

日本人健康成人 24 例を対象に、本剤 2.5、5、10 及び 15 ng/kg/min を 150 分間持続静脈内投与、並びに 150 分間持続皮下投与し、絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討する 4 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 日間）。本剤静脈内投与時に対する本剤皮下投与時の投与後無限大時間までの AUC（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）の比から算出した絶対的 BA は 99.3～124.4% であった。

（2）静脈内投与と皮下投与における生物学的同等性（REM01:14 試験、添付資料 5.3.3.1-6）

外国人健康成人 51 例に、本剤 10 ng/kg/min を 72 時間持続皮下投与及び静脈内投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間）。定常状態における C_{max} 及び AUC（以下、「 $C_{max,ss}$ 」及び「 AUC_{ss} 」）の幾何最小二乗平均値の比（本剤静脈内投与時/本剤皮下投与時）〔両側 90%信頼区間〕は 1.060 [0.994～1.130] 及び 0.929 [0.898～0.961] であり、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 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）（以下、「後発品 BE ガイドライン」）の生物学的同等性の基準の範囲内（0.80～1.25）にあった。

(3) 皮下投与時の製剤間比較 (MD070123P21 試験、添付資料 5.3.5.2-1)

日本人PAH患者33例に本剤1 mg/mL製剤（15例）、2.5 mg/mL製剤（12例）、5 mg/mL製剤（12例）及び10 mg/mL製剤（5例）を皮下投与したときの定常状態における投与量あたりの血漿中本薬濃度（以下、「 $C_{ss}/\text{投与量}$ 」）の平均値は、それぞれ0.108、0.100、0.145及び0.117であり、製剤ごとに大きな違いはなかった。

<審査の概略>

申請者は、皮下投与時と静脈内投与時の薬物動態について以下のように説明した。健康成人を対象とした海外臨床試験（REM01:14 試験）で 72 時間投与時の両投与経路の C_{maxSS} 及び AUC_{ss} は、後発品 BE ガイドラインの生物学的同等性の判断基準を満たしており、両投与経路による本剤の投与は生物学的に同等と考えられる。また、国内外の臨床試験（MD070123N12 試験及び REM01:14 試験）での健康成人の薬物動態パラメータ及び国内臨床試験（MD070123N12 試験）での尿中への薬物排泄について両投与経路間で大きな差異は認められなかったこと、及び国内臨床試験（MD070123P21 及び MD070123P22 試験）において PAH 患者の全身クリアランス（以下、「CL」）（皮下投与の場合は見かけの全身クリアランス（以下、「CL/F」））の中央値は両投与経路間で大きく異ならなかったことから（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 健康成人を対象とした試験及び (3) PAH 患者における薬物動態」の項参照）、定常状態において両投与経路における本剤の薬物動態は同等と考えた。

機構は、提出された試験成績から、定常状態において両投与経路における本剤の薬物動態は同等との申請者の説明は妥当と判断した。

(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) 血漿タンパク結合及び血球移行性（添付資料 4.2.2.3-3、5.3.3.1-5）

本薬 DEA の ^{14}C -標識体（最終濃度：0.01～10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）をヒト血漿に添加したときの血漿タンパク結合率を平衡透析法により検討したところ、96.1～96.3%であった。

ワルファリン（ ^3H 又は ^{14}C -標識体）2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又はジゴキシン（ ^3H -標識体）2 ng/mL を含むヒト血漿に、本薬（最終濃度：0.05～50 ng/mL）又は本薬 DEA（最終濃度：1～25 ng/mL）を添加したとき、ワルファリン及びジゴキシンの血漿タンパク結合率は影響を受けなかった。

海外健康成人男性 6 例に本薬の ^{14}C -標識体 15 ng/kg/min を 8 時間持続皮下投与したとき、放射能の血液/血漿濃度比は、投与中～投与終了 2 時間後まで 0.445～0.498 であった。

2) *In vitro* 代謝

①本薬の代謝（添付資料 4.2.2.4-2、6）

本薬の ^{14}C -標識体（10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）をヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞と 37°Cでインキュベートしたとき、いずれにおいても生成した主要な代謝物（全代謝物に占める割合が 5%以上）は、水酸化体（UM8）、並びに水酸化及び水酸基のカルボニル基への酸化を受けた代謝物（UM13）

であった。ヒト肝細胞において、最も比率が高かった代謝物は水酸基のカルボニル基への酸化体（M388）であり、生成比率は反応時間 2 時間で 18.5%、6 時間で 17.4% であった。肝ミクロソームとインキュベート後の未変化体の残存率は 11.8～27.6%、肝細胞とインキュベート後の未変化体の残存率は 37.8～64.3% であった。

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11）をそれぞれ単独で発現させたミクロソームと本薬 DEA（5 μmol/L）をインキュベートしたとき、CYP2C8 又は 2C9 を発現させたミクロソームにおいてのみ本薬の減少が認められた。また、CYP2C8 又は 2C9 の選択的阻害薬（ケルセチン 3 μmol/L 又はサルファフェナゾール 3 μmol/L）との共存下で、本薬 DEA（5 μmol/L）をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬の減少は CYP2C8 阻害薬でほぼ完全に阻害され、CYP2C9 阻害薬で部分的に阻害された。

②CYP 活性の阻害作用（添付資料 4.2.2.4-11（参考資料）、4.2.2.4-12）

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬が各 CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の特異的代謝活性に及ぼす影響及び本薬 DEA が各 CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の特異的代謝活性に及ぼす影響が検討された。本薬 0.1 ng/mL～1 μg/mL 又は本薬 DEA 0.1 ng/mL～100 μg/mL を添加したとき、本薬の各種 CYP 活性に対する 50% 阻害濃度（IC₅₀）はいずれの分子種に対しても 1 μg/mL より大きかった。

③CYP 活性の誘導作用（添付資料 4.2.2.4-9、10）

本薬 DEA 1 ng/mL～3.9 μg/mL を初代培養ヒト肝細胞と 72 時間インキュベートしたときの各種 CYP（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）活性を測定した。CYP2C19 及び 3A4 について軽度の酵素誘導が認められたが、いずれも陽性対照であるリファンピシン添加時に認められた活性変化率の 1/4 以下であった。

（2）健康成人を対象とした試験

1) 国内 150 分間投与（静脈内投与、皮下投与）試験（MD070123N12 試験、添付資料 5.3.3.1-2）

日本人健康成人 24 例（男女各 12 例）に本剤 2.5、5、10 及び 15 ng/kg/min を 150 分間持続皮下又は末梢静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3：本剤を 150 分間持続皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与方法	投与速度 (ng/kg/min)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL ^a (mL/kg/h)	t _{1/2} (h)
sc	2.5	6	0.2902±0.06445	2.375±0.2923	0.6730±0.14905	577.02±108.824	0.528±0.1606
	5	6	0.5717±0.06923	2.583±0.0000	1.2635±0.15332	600.29±66.590	0.606±0.1766
	10	6	0.9490±0.13192	2.486±0.2381	2.3467±0.22250	643.77±58.032	0.815±0.1488
	15	4	1.2538±0.13342	2.521±0.0417	2.8863±0.26736	784.37±69.432	0.822±0.2116
iv	2.5	6	0.2435±0.04254	2.083±0.5845	0.5379±0.09245	712.44±107.231	0.140±0.0418
	5	6	0.5385±0.03139	1.417±1.0206	1.1918±0.10607	633.82±61.346	0.290±0.1029
	10	6	0.9343±0.05523	2.250±0.2739	2.1765±0.16038	692.58±55.575	0.519±0.1556
	15	5	1.3038±0.19583	1.800±0.5701	3.1162±0.57117	743.29±147.027	0.794±0.2718

平均値±標準偏差、sc：皮下投与、iv：静脈内投与

a：皮下投与は CL/F

投与開始後 48 時間までに尿中排泄された本薬及び本薬グルクロン酸抱合体は、皮下投与では投与量のそれぞれ 5.4～6.8% 及び 11.2～15.0%、静脈内投与では投与量のそれぞれ 4.5～6.1% 及び 11.0～13.5% であった。本薬及び本薬グルクロン酸抱合体の尿中排泄に、男女間で大きな違いはなかった。

2) 標識体薬物動態試験（静脈内投与、皮下投与）（P01:10 試験、添付資料 5.3.3.1-5（参考資料））

外国人健康成人男性 6 例に本剤の ^{14}C -標識体 15 ng/kg/min を 8 時間持続皮下投与したとき、血液中及び血漿中放射能濃度は、投与開始後 7.71 及び 7.79 時間に C_{\max} (2.11 ng eq/g 及び 4.47 ng eq/mL) に達した。血液中放射能濃度は、投与開始 24 時間以内に定量下限未満となった。血液中及び血漿中放射能濃度から算出した $AUC_{0-\infty}$ 並びに β 相（終末相）の平均消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は、それぞれ 17.5 ng eq·h/g 及び 79.6 ng eq·h/mL 並びに 2.03 及び 64.6 時間であった⁹⁾。投与開始後 224 時間までの尿及び糞中には、投与量のそれぞれ 78.6% 及び 13.4% の放射能が排出された。尿中には 5 つの代謝物 [3 hydroxyoctyl 側鎖の酸化体 (M392 及び M334)、M334 がさらに酸化された M348、M392 の水酸基が脱水化された M374 及び本薬グルクロン酸抱合体である M566] が検出され、排泄された各代謝物の投与放射能量に対する割合はそれぞれ、13.8% (M392)、14.3% (M334)、15.5% (M348)、10.6% (M374) 及び 10.2% (M566) であった。

(3) PAH 患者における薬物動態

1) 国内第 II/III 相試験（MD070123P21 試験、MD070123P22 試験、添付資料 5.3.5.2-1～2、5.3.5.3-1）

WHO 機能分類クラス II～IV の日本人 PAH 患者 (MD070123P21 試験 : 33 例、MD070123P22 試験 : 5 例) を対象に、本剤を 12 週間持続皮下（投与速度 1.250～81.942 ng/kg/min）又は中心静脈内に持続投与（投与速度 3.125～161.000 ng/kg/min）し、12 週以降継続して投与したときの投与 4、12 及び 24 週時の C_{ss} が測定された。全評価時期における C_{ss} は、皮下投与では定量下限未満～10.944 ng/mL、静脈内投与では 0.480～24.861 ng/mL であった。個体間の C_{ss} の変動は比較的大きかったが、いずれも投与速度にほぼ比例して増加した。本薬の CL (CL/F) は、皮下投与時が 17.407 ± 48.712 mL/kg/min、静脈内投与時が 8.285 ± 2.331 mL/kg/min (全評価時期の平均±標準偏差) であり、皮下投与時の CL/F の個体間の変動が大きかったが、全評価時期における CL (CL/F) の中央値 (25%点～75%点) は、皮下投与時及び静脈内投与時でそれぞれ 7.795 (6.757～10.520) 及び 8.186 (6.517～10.236) mL/kg/min と、大きくは異ならなかった。CL (CL/F) の中央値は、性別及び投与期間の違いによっても大きな影響を受けておらず、概ね一定であった。

2) 海外第 III 相試験（2 試験の併合）（P01:04 試験、P01:05 試験、添付資料 5.3.5.1-2）

NYHA 心機能分類クラス II～IV の外国人 PAH 患者 186 例に本剤を 12 週間持続皮下投与したときの血漿中本薬濃度を測定し、定常状態における CL に影響を及ぼす内因性・外因性要因（年齢、性別、人種、体重、Body Mass Index（以下、「BMI」）、肥満、血清クレアチニン及び併用薬）を検討した。投与 12 週時の投与速度（平均値±標準誤差）は 9.2 ± 5.25 ng/kg/min であった。単変量解

⁹⁾ 血漿中のパラメータについては 3 例のデータに基づく結果。

析（ノンパラメトリック分析及び単回帰分析）及び多変量解析（重回帰分析）の結果、肥満（ $BMI > 30.0 \text{ kg/m}^2$ ）、及び「フルセミドの併用」が本薬の CL 低下の誘因であると申請者は推察した。

(4) 特別な集団における薬物動態

1) 肝機能障害患者対象試験（P02:01 試験、添付資料 5.3.3.3-1（参考資料））

軽度（Child-Pugh 分類グレード A）又は中等度（Child-Pugh 分類グレード B）の肝機能障害を有する外国人門脈肺高血圧症患者 9 例に本剤 10 ng/kg/min を 150 分間持続皮下投与したとき、軽度の肝機能障害患者（5 例）及び中等度の肝機能障害患者（4 例）における本剤の C_{\max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 2.22 ± 0.43 及び $4.32 \pm 1.48 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 6.91 ± 1.80 及び $13.57 \pm 4.16 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、健康成人¹⁰⁾ に比べて、 C_{\max} は 127 及び 340%、 $AUC_{0-\infty}$ は 161 及び 412% 増加した。 $t_{1/2}$ は 1.42 ± 0.48 及び 1.32 ± 0.83 時間であった。

(5) 薬物相互作用試験

1) アセトアミノフェン（P01:08 試験、添付資料 5.3.3.4-1（参考資料））

外国人健康成人 26 例にアセトアミノフェン 1000 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに 7 回経口投与し、5 回目のアセトアミノフェン又はプラセボ投与の 1 時間後から本剤 15 ng/kg/min を 6 時間持続皮下投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：7 日間以上）が実施された。プラセボ併用時に対するアセトアミノフェン併用時の本薬の C_{\max} の比の両側 90% 信頼区間は $0.927 \sim 1.057$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の比の両側 90% 信頼区間は $0.887 \sim 1.017$ であった。

2) ワルファリン（P01:12 試験、添付資料 5.3.3.4-2（参考資料））

外国人健康成人 15 例を対象として、本剤 5 ng/kg/min （1 日目）及び 10 ng/kg/min （2～9 日目）又はプラセボを持続皮下投与し、3 日目にワルファリン 25 mg を経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：13 日間）が実施された。プラセボ併用時に対する本剤併用時の R 体-及び S 体-ワルファリンの C_{\max} の比の両側 90% 信頼区間は $0.918 \sim 1.059$ 及び $0.888 \sim 1.042$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の比の両側 90% 信頼区間は $0.964 \sim 1.040$ 及び $0.927 \sim 1.038$ であった。また、ワルファリンの薬力学的パラメータ（プロトロンビン時間国際標準比）は本剤併用時とプラセボ併用時で類似していた。

3) ボセンタン（TDE-PH-105 試験、添付資料 5.3.3.4-3（参考資料））

外国人健康成人 23 例を対象として、本薬経口剤 $2 \text{ mg}/\text{日}$ 、ボセンタン $250 \text{ mg}/\text{日}$ 又は本薬経口剤 $2 \text{ mg}/\text{日}$ とボセンタン $250 \text{ mg}/\text{日}$ の併用 1 日 2 回を 4.5 日間¹¹⁾ 経口投与する 3 期クロスオーバー試験（休薬期間：5 日）が実施された。本薬経口剤単独投与時に対するボセンタン併用時の定常状態における血漿中本薬濃度の C_{\max} の比の両側 90% 信頼区間は $0.830 \sim 1.112$ 、投与 12 時間後までの AUC （以下、「 AUC_{0-12h} 」）の比の両側 90% 信頼区間は $0.831 \sim 1.026$ であり、ボセンタン単独

¹⁰⁾ 海外健康成人（15 例）に本剤を 15 ng/kg/min で 150 分間皮下投与した試験（P01:07 試験、添付資料 5.3.3.1-3（参考資料））の成績と比較した。 C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与速度 10 ng/kg/min として平均値を補正した。

¹¹⁾ 投与 5 日目の 1 回投与後に測定した。

投与時に対する本剤併用時の定常状態における血漿中ボセンタン濃度の C_{max} の比の両側 90%信頼区間は 0.942～1.153、 AUC_{0-12h} の比の両側 90%信頼区間は 0.951～1.097 であった。

4) シルデナフィル (TDE-PH-106 試験、添付資料 5.3.3.4-4 (参考資料))

外国人健康成人 18 例を対象として、本薬経口剤 2 mg/日、シルデナフィル 60 mg/日又は本薬経口剤 2 mg/日とシルデナフィル 60 mg/日の併用（本薬 1 日 2 回、シルデナフィル 1 日 3 回）4.5 日間¹⁰⁾ 経口投与する 3 期クロスオーバー試験（休薬期間：5 日）が実施された。本薬経口剤単独投与時に対するシルデナフィル併用時の定常状態における血漿中本薬濃度の C_{max} の比の両側 90%信頼区間は 0.824～1.145、 AUC_{0-12h} の比の両側 90%信頼区間は 0.900～1.179 であり、シルデナフィル単独投与時に対する本剤併用時の定常状態における血漿中シルデナフィル濃度の C_{max} の比の両側 90%信頼区間は 0.804～0.966、 AUC_{0-12h} の比の両側 90%信頼区間は 0.876～0.946 であった。

5) リファンピシン (TDE-PH-109 試験、添付資料 5.3.3.4-5 (参考資料))

外国人健康成人 20 例に、1 及び 11 日目に本薬経口剤 1 mg を単回経口投与し、3～12 日目はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。11 日目における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 1 日目に比し 16.6 及び 21.7% 減少した。本薬経口剤単独投与時に対するリファンピシン併用時の血漿中本薬濃度の C_{max} の比の両側 90% 信頼区間は 0.673～1.032、 $AUC_{0-\infty}$ の比の両側 90% 信頼区間は 0.655～0.937 であった。

6) ゲムフィプロジル及びフルコナゾール (TDE-PH-110 試験、添付資料 5.3.3.4-6 (参考資料))

外国人健康成人 40 例（ゲムフィプロジル群 20 例、フルコナゾール群 20 例）に、本薬経口剤 1 mg を単回経口投与、又はゲムフィプロジル若しくはフルコナゾールと併用投与する無作為化 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：7～16 日）が実施された。ゲムフィプロジルとの併用投与により、本薬単独投与に比べ、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 96.4 及び 91.6% 増加した。本薬経口剤単独投与時に対するゲムフィプロジル併用時の血漿中本薬濃度の C_{max} の比の両側 90% 信頼区間は 1.688～2.284、 $AUC_{0-\infty}$ の比の両側 90% 信頼区間は 1.485～2.471 であった。フルコナゾールとの併用投与時の本薬の C_{max} の幾何平均値はフルコナゾール非併用時と類似しており、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 14.6% 減少した。本薬経口剤単独投与時に対するフルコナゾール併用時の血漿中本薬濃度の C_{max} の比の両側 90% 信頼区間は 0.871～1.090、 $AUC_{0-\infty}$ の比の両側 90% 信頼区間は 0.689～1.059 であった。本薬の代謝には主に CYP2C8 が関与し、CYP2C9 の関与は少ないと考えられた。

(6) 心室再分極に及ぼす影響 (RIN-PH-103 試験、添付資料 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 241 例（男性 119 例、女性 122 例）を対象に、本薬吸入剤 54 µg (60 例)、84 µg (60 例)、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg (60 例)、又はプラセボ (61 例) を単回経口投与する無作為化二重盲検プラセボ及びモキシフロキサシン対照並行群間比較試験が実施された。本薬吸入剤 54 及び 84 µg を吸入投与したときの T_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 0.12±0.07 及び 0.12±0.08 時間、 C_{max} は 1315.83±430.44 及び 1795.92±634.55 pg/mL であった。

補正 QTc 間隔 (QTcI) のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（以下、「 $\Delta\Delta$ QTcI 間隔」）の最大値は、本薬吸入剤 54 µg 群及び 84 µg 群で 6.1 ms（投与直後）及び 7.2 ms（投与直後）であったが、その片側 95% 信頼区間の上限は全ての測定時点で 10 ms を下回っていた。なお、モキシプロキサシン群では、 $\Delta\Delta$ QTcI 間隔は投与 1.5～6 時間後において 5 ms を超え、また、投与 2.5～6 時間後において片側 95% 信頼区間の上限が 10 ms を超えた。

＜審査の概略＞

（1）薬物動態の国内外差について

申請者は、本剤の薬物動態の国内外差について以下のように説明した。国内臨床試験 (MD070123N12 試験) 及び海外臨床試験 (P01:07 試験) において、健康成人に本剤を 15 ng/kg/min で持続皮下投与及び静脈内投与したとき、外国人健康成人における皮下投与時の本薬の消失は日本人健康成人より緩やかで $t_{1/2}$ が長かったが、それ以外の薬物動態パラメータ及び血漿中本薬濃度の推移は国内外でほぼ同様であり、本薬及び本薬グルクロン酸抱合体の尿中排泄率もほぼ同程度であった。また、本剤を 2.5～15 ng/kg/min で静脈内及び皮下投与したときの国内外臨床試験における本薬の C_{ss} は国内外ともに概ね投与速度に比例して増加し、 C_{ss} と投与速度との比例関係も国内外でほぼ同様であった。以上のことから、健康成人における本剤の薬物動態は国内外で大きな違いはないと考えた。

PAH 患者については、国内臨床試験 (MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験) と、海外臨床試験 (P01:04/P01:05 試験 (P01:04 試験及び P01:05 試験の併合、以下同様) 及び RIV-PH-409 試験) から得られた薬物動態データを比較した。各試験における本剤の投与速度の範囲は、MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験 1.250～161.000 ng/kg/min、P01:04/P01:05 試験 0.62～22.50 ng/kg/min 並びに RIV-PH-409 試験 12.1～125.0 ng/kg/min であった。国内外 PAH 患者のいずれにおいても C_{ss} は投与速度にほぼ比例して増加し、投与速度と C_{ss} の比例関係は国内外で類似していた。国内外の一部の被験者における皮下投与時の CL/F 値は他の被験者に比べ著しく高い値¹²⁾ を示したが、これらの症例の患者背景（年齢、身長、体重及び BMI）に他の被験者と大きく異なる偏りは認められず、また、CL(CL/F) の中央値[25%点～75%点]は日本人 PAH 患者 (MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験) が 7.929 [6.582～10.305] mL/kg/min、外国人 PAH 患者 (P01:04/P01:05 試験及び RIV-PH-409 試験) が 5.315 [3.834～7.212] 及び 6.892 [6.108～8.882] mL/kg/min と、国内外で大きくは異ならなかった。以上のことから、PAH 患者における本剤の薬物動態に国内外で大きな違いはないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、国内臨床試験において海外臨床試験と同一の用量を設定すること、並びに海外臨床試験の成績も参考にして日本人での本剤の有効性及び安全性を検討することが問題となるほどの薬物動態の国内外差は認められていないと判断した。

（2）肝機能障害患者に対する本剤の投与について

肝機能障害患者を対象とした海外臨床薬理試験 (P02:01 試験) において、軽度及び中等度の肝機能障害患者の本薬の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ肝機能が正常な被験者に比べ 161 及び 412% 増加したこと、

¹²⁾ 全症例の CL/F 値の四分位偏差範囲の 1.5 倍を超える値。

並びに重度の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施されていないことから、機構は、肝機能障害を有する患者に本剤を投与したときの安全性について説明した上で、肝機能障害を有する患者に対し、肝機能障害の程度によらず「0.625 ng/kg/分から投与を開始し、慎重に增量すること」と同一の注意喚起を行う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。P02:01 試験では、軽度の肝機能障害患者に比べ、中等度の肝機能障害患者で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高かったが、両者の間で有害事象の発現状況に大きな相違はなかった。また、海外における市販後の定期的ベネフィット・リスク評価報告によると、本剤が投与された推定 9099 例のうち自発報告にて 616 例の副作用が報告され、うち 12 例（1.9%）が肝機能障害患者であったが、これらの患者で 2 件以上認められた副作用はいずれも国内又は海外の臨床試験においても認められた事象であった。また、上記の 2 件以上認められた副作用（恶心及び下痢各 3 件、敗血症性ショック、注入部位膿瘍及び注入部位疼痛各 2 件）が発現した際の本剤投与速度は 2 ~ 61 ng/kg/min であり、海外添付文書でも 0.625 ng/kg/min から投与開始するよう規定されていることから、投与開始直後に発現した可能性は低いと考えた。なお、副作用が報告された肝機能障害患者について、肝機能障害の程度及び投与開始時の投与速度に関する情報は不明であった。

以上のように、重度の肝機能障害患者における調査は実施されていないが、本剤の臨床試験の成績及び海外における市販後の安全性情報を踏まえると、添付文書において、肝機能障害患者を「慎重投与」の対象とし、低用量から開始し慎重に增量するよう注意喚起した上であれば、肝機能障害の程度によらず同一の注意喚起を行うことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度の肝機能障害患者については、検討した P02:01 試験において発現した有害事象は全て非重篤の事象であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高い被験者において重篤化する傾向等は認められなかった。また、海外で市販後に情報が得られた肝機能障害患者は少なく、十分な検討が可能とは言い難いが、肝機能障害患者でこれまでの臨床試験等から想定されない副作用は発現していないことを踏まえると、添付文書において「慎重投与」の対象とした上で、軽度及び中等度の肝機能障害患者については、「0.625 ng/kg/分から投与を開始し、慎重に增量すること」と注意喚起するとの申請者の対応は妥当であると考える。

重度の肝機能障害患者については、中等度の肝機能障害患者よりも本薬の曝露量が増加する可能性が否定できないことに加え、当該患者に本剤を投与した場合の薬物動態及び安全性に関する情報が得られていないことから、当該患者における本剤の安全性が軽度及び中等度の肝機能障害患者と同様であるか否かは不明である。しかしながら、本剤の投与対象は重篤な疾患であること、本剤の投与方法が低用量から始めて忍容性を確認しながら增量するものであることを踏まえると、医師の監視の下適切に投与されるのであれば、添付文書において「慎重投与」の対象とした上で、重度の肝機能障害患者にも本剤を投与することは可能と考える。ただし、重度の肝機能障害患者への本剤の投与にあたっては、これまで当該患者への投与経験がないことも添付文書で情報提供した上で、本剤投与時の安全性について製造販売後に情報収集する必要がある。重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与の可否又は注意喚起の要否、及び情報収集の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 腎機能障害患者に対する本剤の投与について

腎機能障害患者への投与は、排泄が遅延するおそれがあることから添付文書（案）で慎重投与とされている。機構は、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施されていないこと、及び標識体薬物動態試験（P01:10 試験）において 5 種類の代謝物がそれぞれ投与放射能の 10.2～15.5% が尿中排泄されていることを踏まえ、腎機能障害時のこれらの代謝物の排泄挙動や安全性について説明した上で、添付文書（案）における腎機能障害患者に関する注意喚起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。P01:10 試験において尿中に検出された 5 種類の代謝物のうち、M392、M334 及び M566 の薬理活性は本薬と比較して 100 倍以上弱いと考えられる（「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 2) 代謝物の薬理作用」の項参照）。また、M348 及び M374 については、薬理活性は測定していないが、構造的特徴から本薬と比較して薬理活性は極めて弱いものと考えられる。したがって、腎機能障害患者において代謝物の排泄が遅延する可能性はあるが、安全性上の問題を起こす可能性は低いと考える。

P01:04/P01:05 試験の被験者のうち、腎機能障害を有する被験者（軽度の腎機能障害患者 8 例、中等度の腎機能障害患者 0 例、重度の腎機能障害患者 2 例）¹³⁾ における薬物動態パラメータ及び有害事象の発現状況は、腎機能が正常な被験者と大きく変わらず、重度の腎機能障害患者の CL/F（3.5 及び 3.7 mL/kg/min）は軽度の腎機能障害患者の CL/F（1.7～5.8 mL/kg/min）と同程度であった。なお、P01:04/P01:05 試験における腎機能障害患者で認められた有害事象の多くは、全体集団で認められた有害事象と同様であり、腎機能障害患者のみで認められた有害事象及び腎機能障害患者で認められた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

また、海外における市販後の定期的ベネフィット・リスク評価報告によると、本剤が投与された推定 9099 例のうち自発報告にて副作用報告のあった 616 例中 15 例（2.4%）が腎機能障害患者であったが、これらの患者で 2 件以上認められた副作用（嘔吐、恶心、注入部位膿瘍、頭痛及び下痢）はいずれも国内外の臨床試験においても認められた事象であった。

以上のことから、添付文書（案）の「慎重投与」の項において腎機能障害を有する患者では「排泄が遅延するおそれがある。」旨を注意喚起することで、腎機能障害患者に対して本剤を安全に投与することが可能と判断した。

機構は、本剤は医師の監視下で漸増して投与される薬剤であること及び申請者の以上の説明を踏まえると、「慎重投与」の項での「腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある]」との注意喚起は妥当であるが、腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性について、日本人の情報は限られていること、P01:04/P01:05 試験で検討された症例数及び海外の市販後に情報が得られた症例数も十分ではないことから、製造販売後の腎機能障害患者への投与に関する情報収集は必要と考える。

(4) 併用が想定される薬剤との薬物動態学的相互作用について

機構は、国内臨床現場で本剤との併用が想定される薬剤について、薬物動態上の相互作用が生じる可能性について説明するよう求めた。

¹³⁾ 軽度の腎機能障害：血清クレアチニン 1.2 mg/dL 以上 1.5 mg/dL 未満、中等度の腎機能障害：血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満、重度の腎機能障害：血清クレアチニン 2.5 mg/dL 以上として分類。

申請者は、以下のように回答した。本薬と作用機序の異なる PAH 治療薬のうち、エンドセリン受容体拮抗薬（以下、「ERA」）であるボセンタン及びホスホジエステラーゼ 5（以下、「PDE5」）阻害薬であるシルデナフィルについては、外国人健康成人での本薬経口剤との併用試験（TDE-PH-105 試験及び TDE-PH-106 試験）において薬物相互作用が検討されているが、併用によりこれらの薬剤及び本薬の薬物動態に影響は認められなかった。これらの薬剤及び本薬の薬物動態学的特性を考慮しても、相互の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、ERA であるアンブリセンタン及び PDE5 阻害薬であるタダラフィルについて本薬との薬物相互作用試験は実施されていないが、本薬及び各薬物の薬物動態学的特性を考慮すると、相互の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

ワルファリンは PAH 患者に対する抗凝固療法として併用されることが想定される。外国人健康成人を対象とした本剤とワルファリンとの併用による薬物相互作用試験（P01:12 試験）において、血清中ワルファリン濃度に本薬の影響は認められなかった。また、ワルファリンの代謝酵素である CYP1A2、2C9 及び 3A4 活性の本薬による誘導作用は軽度又は認められず、現時点ではワルファリンが CYP 分子種を阻害又は誘導するという報告はない。以上のことから、本剤とワルファリンを併用した場合でも、相互の薬物動態へ影響を及ぼす可能性は低いと考える。

海外第Ⅲ相試験（P01:04/P01:05 試験）では、フロセミドの併用が本薬の CL を低下させる要因である可能性が示されたが、当該試験におけるフロセミド併用時と非併用時の CL 平均の差は 6% と軽微であったことから、添付文書への注意喚起の必要はないと判断した。

PAH 患者を対象とした国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）において、10%以上の被験者で使用された上記以外の本薬と作用機序の異なる PAH 治療薬（スピロノラクトン、トラセミド及びジゴキシン）についても、併用が想定されるこれら薬剤及び本薬の薬物動態プロファイルを踏まえると、本剤と併用した際に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられることから、これら薬剤と本剤との併用に関して添付文書の「相互作用」の項における注意喚起は不要と考える。

機構は、国内臨床現場で本剤との併用が想定される薬剤との間に、臨床使用上問題となる薬物動態学的相互作用が起こる可能性は現時点では示唆されていないと判断し、申請者の説明を了承した。

(5) 皮下投与時の注入部位による影響について

機構は、本剤の臨床試験で実際に投与した部位及び同一部位へ繰り返し投与した期間を示した上で、添付文書（案）で本剤の注入部位として規定されている腹部、臀部、上腕、大腿等のいずれの部位に皮下投与した場合でも、本剤の臨床試験成績と同様の有効性、安全性及び薬物動態が得られ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。国内外の多くの臨床試験では、本剤を主に腹部に投与するよう規定していたこと、及びいずれの試験においても本剤を実際に投与した部位及び同一部位へ繰り返し投与した期間についてのデータを集積していないことから、注入部位や同一部位へ繰り返し投与する期間が異なることが本剤皮下投与時の有効性、安全性及び薬物動態に及ぼす影響について検討した結果はない。また、本剤を腹部以外の部位に皮下投与した場合の薬物動態を検討した成績はないが、本剤を健康成人の腹部に皮下投与したときの絶対的 BA はほぼ 100% であり、注入部位局

所ではほとんど代謝されないと考えられること、及び本薬は低分子化合物であることから、腹部以外の部位に皮下投与した場合にも絶対的 BA が大きく異なる可能性は小さいと推察する。したがって、本剤を腹部以外の部位に皮下投与した場合の薬物動態は腹部に皮下投与した場合と大きく異なることはなく、腹部、臀部、上腕、大腿等のいずれの部位に皮下投与した場合でも、本剤の臨床試験成績と同様の有効性及び安全性が得られると考える。

さらに、MD070123P21 試験において本剤を持続皮下投与した場合、注入部位の局所反応（疼痛、紅斑、腫脹及び熱感）による投与中止や投与経路変更が高頻度に認められたことから、海外で行われている管理方法を参考として、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項で「注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること」と注意喚起するとともに、患者向け資材等で情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において注入部位が異なる場合の本剤皮下投与時の有効性、安全性及び薬物動態について検討可能なデータは得られていないことから、腹部以外の部位に本剤を皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態の情報は十分ではなく、本剤の臨床試験において、実臨床を想定した投与方法を採用し、その際の有効性、安全性及び薬物動態を評価すべきであった。しかしながら、腹部以外の部位に皮下投与した場合にも絶対的 BA が大きく異なる可能性は小さいとの申請者の考察、本剤は持続皮下投与され本薬の血漿中濃度は定常状態で維持されるため有効性及び注入部位以外の安全性に対する吸収速度の影響は小さいと考えられること、海外では添付文書（案）に記載されている注入部位の管理方法と同様の方法により多くの使用経験があることを踏まえると、腹部皮下投与と腹部以外の部位への皮下投与で、臨床上問題となるほど有効性及び安全性が大きく異なることは考えにくい。また、国内臨床試験（MD070123P21 試験）では、皮下投与時の注入部位の局所反応による投与中止等が高頻度に認められ、皮下投与から静脈内投与への切替え例も認められたことを踏まえると、安全性の観点から、腹部以外での皮下投与を許容しない場合、本剤の有用性は大きく損なわれる可能性が高い。本剤の投与対象は重篤な疾患であることも踏まえると、投与継続が不可能になる事態ができるだけ避けるために、腹部以外の部位への投与も可能とすることは必要であり、添付文書及び患者向け資材等で本剤の注入部位の管理方法について注意喚起するという申請者の対応は妥当と考える。なお、有効性・安全性が検討された国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされていた旨を添付文書で情報提供することが必要と考える。皮下投与時の注入部位に関する注意喚起の妥当性については、「4. (ⅲ) <審査の概略> (4) 安全性について」の項でさらに検討する。

(6) 本剤が心室再分極に及ぼす影響について

機構は、本薬の吸入剤が心室再分極に及ぼす影響を検討した海外 QT/QTc 評価試験（RIN-PH-103 試験）の成績から本剤持続皮下及び静脈内投与時の心室再分極に及ぼす影響を評価することが妥当であるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。RIN-PH-103 試験では、本薬吸入剤の 1 回予想臨床用量（54 µg）及び海外健康成人における単回吸入時の最大耐容量（84 µg）を投与したとき、いずれも C_{max} 付近の血漿中濃度での QTcI 間隔及び QTcF 間隔の変化量の片側 95% 信頼区間の上限が 10 ms を下回っていたことから、本薬吸入剤による心室再分極遅延の可能性は低いと判断した。

また、MD070123N12 試験（150 分間持続投与）で日本人健康成人に本剤 15 ng/kg/min を持続静脈内投与及び持続皮下投与したときの薬物動態と RIN-PH-103 試験で検討した用量での薬物動態を比較したところ、AUC は MD070123N12 試験で RIN-PH-103 試験の 2 倍程度、C_{max} は両試験間で同程度であった。「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 possibility に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号）では、C_{max} となる周辺の時点で心電図を記録するよう注意すべきであるとされており、RIN-PH-103 試験の成績に基づき、国内外の健康成人に対して、最大耐容量である 15 ng/kg/min の投与速度で本剤を持続皮下投与及び持続静脈内投与した際の心室再分極遅延の可能性は低いと評価できると考える。

ただし、PAH 患者における投与速度は健康成人における最大耐容量である 15 ng/kg/min を超える場合があるため、PAH 患者を対象とした国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）において心電図所見を検討した。その結果、多くの症例で本剤投与開始時より原疾患に関連すると考えられる右心不全に特徴的な所見が認められていたが、心電図所見に関連する有害事象と判断されたのは 2 例（右室不全及び肺動脈性肺高血圧症）及び 1 例（上室性期外収縮）のみであった。肺動脈性肺高血圧症は未消失で追跡調査を終了したが、上室性期外収縮は軽度、右室不全は本剤投与中に消失しており、本剤投与により臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった。また、QT/QTc の測定値が 500 ms を超えた症例又は開始時からの変化量が 60 ms を超えた症例 10 例のうち、4 例において器官別大分類「心臓障害」に該当する有害事象として動悸、上室性期外収縮、心不全及び右室不全（各 1 例）が認められたが、心不全を除き全て軽度であった。心不全は重篤かつ重度であったが、治療効果不十分によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断された。いずれの試験においても、血漿中本薬濃度の上昇に応じた QT 及び QTc 間隔の変化量の上昇は認められなかった。

さらに、1998 年 1 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日までの米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の FAERS（FDA Adverse Events Reporting System）データベースをもとに、PGI₂ 製剤の QT 延長、トルサードドポアン（以下、「TdP」）報告の有無について調査した。その結果、本剤の自発報告 2412 報のうち、心電図変化、心室性不整脈及び「停止」¹⁴⁾ が 30 報（1.2%）32 件認められたが、QT 延長、TdP の報告はなかった。発売開始後 15 年が経過している Epo についても、これまでに TdP が 1 件報告されているのみであった。

以上のように、本薬の吸入剤を用いた RIN-PH-103 試験の成績、及び国内臨床試験における心電図の評価等から、本剤の QT 及び QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的な可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、日本人 PAH 患者を対象に本剤を持続皮下又は静脈内投与したときの C_{ss} は、皮下投与が定量下限未満～10.944 ng/mL、静脈内投与が 0.480～24.861 ng/mL であり、実臨床における投与量の範囲内では RIN-PH-103 試験で検討された曝露量を上回る可能性がある。しかしながら、患者を対象とした国内臨床試験において QT 及び QTc 間隔延長との関連が示唆されるような重大な有害事象が認められていないこと、曝露量に依存した QT 及び QTc 間隔の変化量の上昇は認められないこと、さらに、米国では本剤が承認されてから 9 年以上

¹⁴⁾ 心停止、心肺停止、無脈性電気活動、突然死。

経過した時点でのQT延長及びTdPの自発報告はないことも考慮すると、本剤のQT及びQTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的な可能性は低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2試験、第II/III相試験2試験、海外で実施された臨床薬理試験2試験、第III相試験（2試験の併合）の成績が提出された（薬物動態の成績については「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」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) 150分間投与試験① (MD070123N11 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20■年■月～■月)

本剤を持続皮下投与及び末梢静脈内に持続投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人24例（1群6例）を対象に本剤2.5、5.0、10及び15ng/kg/minで150分間持続注入する非盲検試験が国内1施設で実施された。

本剤は2.5ng/kg/min群の静脈内投与から開始され、2日間の休薬後、同じ投与速度で皮下投与された。同様の手順で、5、10及び15ng/kg/min群の順で投与された。なお、治験薬は持続注入ポンプ（以下、「注入ポンプ」）を使用して投与され、静脈内投与時は希釈液（本剤0.004又は0.0075mg/mL）で、皮下投与は原液（本剤1mg/mL）で投与された。

中止例はなく、治験薬を投与された24例全例が治験を完了した。なお、持続皮下投与の薬物動態の成績から、使用した注入ポンプの操作手順に問題¹⁵⁾があり、被験者に規定量の薬液が注入されなかった可能性が高いと推定され、本試験では持続皮下投与における安全性及び忍容性等は適切に評価できないと申請者により判断された。

有害事象の発現割合は、2.5、5.0、10及び15ng/kg/min群で、皮下投与ではいずれも50.0%（3/6例）、静脈内投与では16.7%（1/6例）、33.3%（2/6例）、33.3%（2/6例）、83.3%（5/6例）であった。投与速度別及び投与経路別のいずれかの集団で2例以上に認められた有害事象は、表4のとおりであった。

表4：いずれかの集団で2例以上に認められた有害事象

	2.5 ng/kg/min		5.0 ng/kg/min		10 ng/kg/min		15 ng/kg/min	
	sc (N=6)	iv (N=6)	sc (N=6)	iv (N=6)	sc (N=6)	iv (N=6)	sc (N=6)	iv (N=6)
熱感	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	50.0 (3)
注入部位紅斑	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	33.3 (2)	0.0 (0)	50.0 (3)	16.7 (1)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	50.0 (3)
潮紅	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	50.0 (3)
注入部位疼痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	33.3 (2)	0.0 (0)

%（例数）、sc：皮下投与、iv：静脈内投与

¹⁵⁾ 皮下穿刺直前に、注入ポンプ本体の薬液の早送りキーを操作しプライミング（シリングに接続されたチューブから皮下注入用の翼状針先まで薬液を満たす操作手順）を行う操作を省略していた。この操作の省略によって、翼状針先に空隙が存在した状態となり、空隙分の薬液が被験者体内に注入されなかつた可能性が高いことが示唆された。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 150 分間投与試験② (MD070123N12 試験、添付資料 5.3.3.1-2、実施期間 20■年■月～■月)

上記 1) の試験において皮下投与用の注入ポンプの操作手順に問題があり、被験者に薬液が正確に注入されなかつた可能性が高く、持続皮下投与における安全性及び忍容性等が適切に評価できなかつたため、上記 1) の試験と同様の目的で、同様のデザインの試験が国内 1 施設で実施された。15 ng/kg/min 群の 2 例が、静脈内投与後、有害事象により中止した。

有害事象の発現割合は、2.5、5.0、10 及び 15 ng/kg/min 群で、皮下投与では 83.3% (5/6 例)、83.3% (5/6 例)、100% (6/6 例) 及び 100% (4/4 例) であり、静脈内投与では 83.3% (5/6 例)、66.7% (4/6 例)、33.3% (2/6 例) 及び 83.3% (5/6 例) であった。投与速度別及び投与経路別のいづれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5：いづれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象

	2.5 ng/kg/min		5.0 ng/kg/min		10 ng/kg/min		15 ng/kg/min	
	sc (N=6)	iv (N=6)	sc (N=6)	iv (N=6)	sc (N=6)	iv (N=6)	sc (N=4)	iv (N=6)
注入部位疼痛	33.3 (2)	0 (0)	66.7 (4)	0 (0)	100.0 (6)	0 (0)	100.0 (4)	0 (0)
注入部位紅斑	83.3 (5)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	66.7 (4)	0 (0)	75.0 (3)	0 (0)
頭痛	16.7 (1)	33.3 (2)	16.7 (1)	33.3 (2)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	83.3 (5)
熱感	50.0 (3)	50.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	25.0 (1)	33.3 (2)
潮紅	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (2)	33.3 (2)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)

% (例数)、sc : 皮下投与、iv : 静脈内投与

死亡及び重篤な有害事象は認められなかつた。投与中止に至つた有害事象は、15 ng/kg/min 群で 2 例（頭痛、恶心・嘔吐）認められた。

(2) 国内第 II/III 相試験

1) 持続皮下投与及び持続静脈内投与試験 (MD070123P21 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20■年■月～継続中、データカットオフ : 20■年■月¹⁶⁾)

日本人 PAH 患者における本剤の持続皮下投与及び持続静脈内投与の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 21 施設で実施された（目標被験者数：エポプロステノールナトリウム（以下、「Epo」）未使用例 20 例程度（皮下投与開始例 10 例以上、静脈内投与開始例 5 例程度）、Epo 切替え例 15 例程度（皮下投与開始のみ）、計 35 例）。

治験薬投与開始から 12 週間が主要評価期、それ以降が継続投与期（主要評価期終了後～12 週ごとに順に n 期とした）とされ、本剤は 1 日 24 時間、連日、注入ポンプ¹⁷⁾を用いて持続皮下投与又は持続静脈内投与された。持続皮下投与の場合は、腹部等に皮下投与し、持続静脈内投与の

¹⁶⁾ 主な解析は、全症例の継続投与期 3 期（投与 48 週）までとした。なお、一部解析（死亡及び重篤な有害事象発現例の集計等）は、20■年■月■日をカットオフとし、評価が終了した継続投与期 3 期以降も対象とした。

¹⁷⁾ 次の規格を満たす注入ポンプが使用された。1) 約 0.002 mL/h 刻みで注入速度を調節可能（皮下投与の場合）、2) 閉塞/注入不能、電池の消耗、プログラミングエラー及びモーターの機能故障のアラームがある、3) 注入精度±6%、4) 陽圧駆動、5) 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレン又はガラス製。

場合は、中心静脈カテーテルを留置し、中心静脈内に投与した。ただし、緊急の場合のみ末梢静脈内への投与が許容された。

主要評価期においては、有害事象の発現により投与の継続が困難な場合のみ、投与経路の変更が許容され、継続投与期においては、理由を問わず投与経路の変更が許容された。

本剤の用量は、PAH の徴候及び症状、有害事象に基づき適宜調整され、以下の基準に従って調節された。なお、減量は、原則、1週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とされたが、有害事象の発現や本剤の投与を中止し、他の PAH 治療の開始が必要となる等、緊急を要する場合は、急激な減量に伴うリバウンドに注意しながら、1週間あたり 2.5 ng/kg/min を超える減量も許容された。

①主要評価期

・Epo 未使用例

初期投与速度は 1.25 ng/kg/min とし、治験薬投与開始後、少なくとも 1 週間は入院管理下におく。投与 1~7 日目では、安全性に問題が認められた場合は 0.625 ng/kg/min に減量し、最大 1.25 ng/kg/min で持続投与する。投与 2 週目以降に增量を許可し、增量は、最初の投与 2~4 週間では 1 週間あたり 1.25 ng/kg/min 以下、その後は 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とし、最大 22.5 ng/kg/min まで增量可能とする。減量は、原則、1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とする。

・Epo 切替え例

持続皮下投与から開始する。入院管理下で、登録期（同意取得後から治験薬投与開始直前までの最大 2 週間、以下同様）の Epo 投与量の 10% から投与を開始し、その後表 6 に示したスケジュールに従って Epo 投与量を減量しながら、本剤を增量し、原則 2 週間以内に切替えを完了する。切替え終了後は少なくとも 24 時間まで入院させ、その後外来管理とし、臨床症状を考慮し本剤の投与量を増減する。增量は 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とし、減量は、原則、1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とする。

表 6 : Epo 切替え例における用量調節方法

投与日	Epo 投与量	本剤投与量
1 日目	登録期の投与量	登録期の Epo 投与量の 10%
2 日目	登録期の投与量の 80%	登録期の Epo 投与量の 30%
3 日目	登録期の投与量の 60%	登録期の Epo 投与量の 50%
4 日目	登録期の投与量の 40%	登録期の Epo 投与量の 70%
5 日目	登録期の投与量の 20%	登録期の Epo 投与量の 90%
6 日目	登録期の投与量の 5%	登録期の Epo 投与量の 110%
7~14 日目	登録期の投与量の 0%	変更なし、又は必要に応じて、前日の投与量の 10% を上限として增量可能
3~12 週目	-	增量可能。增量する場合は 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とする

②継続投与期

增量及び減量は、1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とする。

主な選択基準は、同意取得時に 16~64 歳であり、以下に該当する特発性/家族性 PAH 患者又は膠原病性血管疾患に伴う PAH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラス II～IV (Epo 未使用例) 又は II～III (Epo 切替え例)
- 登録期の 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）が 50 m 以上 450 m 以下 (Epo 未使用例) 又は 250 m 以上 (Epo 切替え例)
- Epo 切替え例の場合、Epo による治療を登録日の 12 週以上前から実施し、登録期の投与速度が 10～75 ng/kg/min で、登録 15 日前から登録期終了まで用量を変更していない
- 安静時平均肺動脈圧（以下、「PAPm」）>25 mmHg、肺毛細血管楔入圧<15 mmHg、肺血管抵抗（以下、「PVR」）>3 mmHg·min/L

カルシウム拮抗薬、強心配糖体、利尿剤、補助酸素療法及びカテコールアミン類は、登録日の 4 週以上前から継続して使用している場合、併用可能とされ、可能な限り登録日以降用法・用量は変更しないこととされた。また、経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬）は、登録日の 12 週以上前から継続して使用しており、かつ登録日の 4 週前から登録期終了まで用法・用量を変更していない場合、併用可能とされ、可能な限り主要評価期中は用法・用量を変更しないこととされた。さらに、主要評価期及び継続投与期において、Epo（切り替え期間を除く）及びベラプロストナトリウム（以下、「ベラプロスト」）が併用禁止とされた。

主要評価期及び継続投与期の成績は以下のとおりであった。

①主要評価期

Epo 未使用例の 15 例（皮下投与開始例 12 例、静脈内投与開始例 3 例、以下同順）、Epo 切替え例の 18 例（全て皮下投与開始例）に治験薬が投与され、計 33 例が安全性解析対象集団とされた。また、この 33 例全例で有効性評価に関するデータが得られたため、全例が有効性解析対象集団とされた。中止例は、Epo 未使用例 4 例（4 例、0 例）、Epo 切替え例 3 例であり、中止理由は、Epo 未使用例では全て有害事象であり、Epo 切替え例では有害事象・禁止する治療法（Epo 再投与）1 例、有害事象・禁止する治療法（Epo 再投与）・医師判断 1 例、有害事象 1 例であった。投与経路を変更した症例は、Epo 未使用例で 1 例（静脈内投与→皮下投与→静脈内投与）、Epo 切替え例で 12 例（いずれも皮下投与→静脈内投与、中止例 2 例を含む）であった。

経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬）を併用していた患者は、Epo 未使用例で全例（14 例）、Epo 切替え例で 12 例であった。また、WHO 機能分類の内訳は、Epo 未使用例でクラス II 3 例（2 例、1 例）、クラス III 11 例（9 例、2 例）、クラス IV 1 例（1 例、0 例）、Epo 切替え例でクラス II 14 例、クラス III 4 例であった。

投与 12 週時の本剤の投与速度の平均値は、Epo 未使用例で 10.15 ng/kg/min（10 例）、Epo 切替え例で 37.55 ng/kg/min（14 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時の 6MWD 及び血行動態パラメータ（心係数、PAPm、肺血管抵抗係数（以下、「PVRI」））のベースライン（登録期、以下同様）からの変化量は、表 7 のとおりであった。

表 7 : 6MWD 及び血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	Epo 未使用例		Epo 切替え例	
	平均値±標準偏差 [N=15]	中央値 [最小値～最大値] (N=15)	平均値±標準偏差 [N=18]	中央値 [最小値～最大値] (N=18)
6MWD (m)				
ベースライン	330.4±104.52 (N=15)	370.0 [160～440] (N=15)	452.7±90.47 (N=18)	456.0 [275～652] (N=18)
投与 12 週時 ^a	355.0±191.54 (N=13)	440.0 [0～650] (N=13)	355.9±187.98 (N=18)	410.0 [0～681] (N=18)
変化量	30.6±110.63 (N=13)	45.0 [-180～230] (N=13)	-96.8±174.60 (N=18)	-30.5 [-507～65] (N=18)
心係数 (L/min/m²)				
ベースライン	3.134±1.0009 (N=15)	2.955 [1.79～5.04] (N=15)	3.426±0.9721 (N=18)	3.467 [1.43～5.23] (N=18)
投与 12 週時 ^b	3.020±1.1081 (N=9)	2.919 [1.82～4.91] (N=9)	3.234±0.9601 (N=17)	3.082 [1.11～5.21] (N=17)
変化量	0.049±0.5009 (N=9)	-0.137 [-0.59～0.87] (N=9)	-0.260±0.8258 (N=17)	-0.073 [-2.43～1.06] (N=17)
PAPm (mmHg)				
ベースライン	52.1±16.37 (N=15)	48.0 [36～87] (N=15)	49.6±15.52 (N=18)	48.0 [28～80] (N=18)
投与 12 週時 ^b	52.6±16.32 (N=10)	49.0 [34～88] (N=10)	51.8±15.58 (N=17)	55.0 [19～76] (N=17)
変化量	2.2±8.89 (N=10)	0.5 [-12～19] (N=10)	3.9±9.83 (N=17)	2.0 [-12～25] (N=17)
PVRI (mmHg·min·m²/L)				
ベースライン	15.038±5.9317 (N=15)	14.257 [5.95～25.15] (N=15)	13.704±9.4844 (N=18)	10.308 [6.09～39.19] (N=18)
投与 12 週時 ^b	16.432±6.3166 (N=9)	16.547 [8.15～26.40] (N=9)	15.686±13.4633 (N=15)	11.664 [2.39～59.24] (N=15)
変化量	0.078±5.3799 (N=9)	0.742 [-12.76～5.90] (N=9)	3.320±6.8807 (N=15)	2.116 [-7.30～20.05] (N=15)

a : 中止時検査以前の欠測値の補完について、臨床的悪化による未実施の場合は 0 m を補完、それ以外による未実施の場合は LOCF とする。中止時検査より後の補完について、臨床的悪化（死亡を含む）による中止の場合は 0 m を補完、それ以外による中止の場合は、LOCF とする。

b : 欠測値の補完は LOCF とする。

安全性について、有害事象の発現割合は、Epo 未使用例の皮下投与時で 100% (13/13 例) 、静脈内投与時で 100% (3/3 例) 、Epo 切替え例の皮下投与時で 100% (18/18 例) 、静脈内投与時で 83.3% (10/12 例) であった。Epo 未使用/切替え別及び投与経路別のいずれかの集団で、2 例以上に認められた有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8：主要評価期においていずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象

	Epo 未使用		Epo 切替え	
	sc (N=13)	iv (N=3)	sc (N=18)	iv (N=12)
注入部位紅斑	100 (13)	0 (0)	100 (18)	0 (0)
注入部位疼痛	100 (13)	0 (0)	100 (18)	0 (0)
注入部位腫脹	100 (13)	0 (0)	100 (18)	0 (0)
注入部位熱感	61.5 (8)	0 (0)	88.9 (16)	0 (0)
注入部位そゝ痒感	30.8 (4)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
注入部位硬結	23.1 (3)	0 (0)	38.9 (7)	0 (0)
不眠症	23.1 (3)	0 (0)	11.1 (2)	8.3 (1)
鼻咽頭炎	23.1 (3)	0 (0)	5.6 (1)	8.3 (1)
注入部位出血	15.4 (2)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)
頭痛	7.7 (1)	100 (3)	11.1 (2)	25.0 (3)
恶心	7.7 (1)	66.7 (2)	11.1 (2)	0 (0)
ほてり	7.7 (1)	66.7 (2)	0 (0)	8.3 (1)
下痢	7.7 (1)	33.3 (1)	5.6 (1)	16.7 (2)
四肢痛	7.7 (1)	0 (0)	5.6 (1)	16.7 (2)
右室不全	7.7 (1)	0 (0)	5.6 (1)	16.7 (2)
潮紅	7.7 (1)	0 (0)	5.6 (1)	16.7 (2)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	33.3 (1)	11.1 (2)	0 (0)
肺動脈性肺高血圧症	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	25.0 (3)
異常感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)

% (例数) 、 sc : 皮下投与、 iv : 静脈内投与

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、Epo 未使用例の皮下投与時で 100% (13/13 例) 、静脈内投与時で 100% (3/3 例) 、Epo 切替え例の皮下投与時で 100% (18/18 例) 、静脈内投与時で 58.3% (7/12 例) であり、2 例以上に認められた事象は、Epo 未使用例の皮下投与時で、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹（各 13 例、100%） 、注入部位熱感（8 例、61.5%） 、注入部位そゝ痒感（4 例、30.8%） 、注入部位硬結（3 例、23.1%） 、不眠症、注入部位出血（各 2 例、15.4%） 、静脈内投与時で、頭痛（3 例、100%） 、ほてり（2 例、66.7%） であり、Epo 切替え例の皮下投与時で、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹（各 18 例、100%） 、注入部位熱感（16 例、88.9%） 、注入部位硬結（7 例、38.9%） 、頭痛、注入部位そゝ痒感、不眠症（各 2 例、11.1%） 、静脈内投与時で、頭痛（3 例、25.0%） 、潮紅、肺動脈性肺高血圧症、下痢、四肢痛、異常感（各 2 例、16.7%） であった。

主要評価期で死亡は認められなかった。なお、主要評価期中に後観察期（減量期）に移行した Epo 切替え例の静脈内投与時に 1 例で死亡（無気肺・肺炎）が認められた。当該症例は、皮下投与から静脈内投与に変更後、PAH 悪化のため被験者の希望により治験が中止された。本剤減量中に無気肺が発現し、投与中止約 1 カ月後に肺炎を発症し、死亡に至った。無気肺については、治験薬との因果関係は多分関連ありと判断され、肺炎は、治験薬との因果関係は否定された。

死亡を除く重篤な有害事象は、Epo 未使用例の皮下投与時で 1 例（右室不全）、Epo 切替え例の皮下投与時で 1 例（咽頭炎・動悸）、静脈内投与時で 4 例（カテーテル留置部位感染・外傷性気胸、骨壊死、右室不全、下痢・嘔吐）認められた。このうち、カテーテル留置部位感染、

動悸、下痢及び嘔吐は治験薬と因果関係は否定されなかつたが、いずれも転帰は消失又は回復であつた。

重篤な有害事象を除く投与中止に至つた有害事象の発現割合は、Epo 未使用例の皮下投与時で 46.2% (6/13 例)、静脈内投与時で 0% (0/3 例)、Epo 切替え例の皮下投与時で 11.1% (2/18 例)、静脈内投与時で 16.7% (2/12 例) であった。このうち Epo 未使用/切替え別及び投与経路別のいづれかの集団で、2 例以上に認められた事象は、注入部位疼痛 (Epo 未使用皮下投与時 6 例、Epo 未使用静脈内投与時 0 例、Epo 切替え皮下投与時 1 例、Epo 切替え静脈内投与時 0 例、以下同順)、注入部位腫脹 (2 例、0 例、1 例、0 例)、肺動脈性肺高血圧症 (0 例、0 例、1 例、2 例) であった。

②継続投与期

主要評価期を完了した Epo 未使用例 11 例及び Epo 切替え例 15 例のうち、Epo 未使用例の 1 例を除く計 25 例 (Epo 未使用例 10 例 (継続投与期開始時の投与経路が皮下投与 7 例¹⁸⁾、静脈内投与 3 例¹⁹⁾、以下同順) 及び Epo 切替え例 15 例 (5 例²⁰⁾、10 例²¹⁾) が継続投与期に移行し、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、Epo 未使用例 4 例、Epo 切替え例 9 例であり、主な中止理由 (重複あり) は有害事象 8 例、禁止する治療法 (Epo 再投与) 4 例であった。継続投与期中に投与経路を変更した症例は、Epo 未使用例で 1 例 (皮下投与→静脈内投与)、Epo 切替え例で 2 例 (いづれも皮下投与→静脈内投与、いづれも継続投与期に中止) であった。

継続投与期 1、2 及び 3 期終了時 (それぞれ投与 24、36 及び 48 週時) の本剤の投与速度の平均値は、Epo 未使用例で 19.85、25.40 及び 30.61 ng/kg/min (10、10 及び 9 例)、Epo 切替え例で 42.90、45.28 及び 42.99 ng/kg/min (15、11 及び 10 例) であった。

有効性について、継続投与期 1 期終了時 (投与 24 週時) の 6MWD のベースラインからの変化量 (平均値及び中央値、以下同様) は、Epo 未使用例で 53.6 及び 44.0 m (10 例)、Epo 切替え例で -101.1 及び -28.0 m (15 例) であった。また、継続投与期 1 期終了時 (投与 24 週時) の PVRI のベースラインからの変化量は、Epo 未使用例で 0.147 及び 1.473 mmHg·min·m²/L (7 例)、Epo 切替え例で 1.653 及び 1.982 mmHg·min·m²/L (15 例) であった。

安全性について、継続投与期における有害事象の発現割合は、Epo 未使用例の皮下投与時 85.7% (6/7 例)、静脈内投与時 100% (4/4 例)、Epo 切替え例の皮下投与時 40.0% (2/5 例)、静脈内投与時 75.0% (9/12 例) であった。Epo 未使用/切替え別及び投与経路別のいづれかの集団で、2 例以上に認められた有害事象は、表 9 のとおりであった。

¹⁸⁾ 7 例全て主要評価期における投与経路の変更は行っていない。

¹⁹⁾ 1 例で主要評価期において、静脈内投与→皮下投与→静脈内投与への投与経路の変更を行つた。他の 2 例では主要評価期における投与経路の変更は行っていない。

²⁰⁾ 5 例全て主要評価期における投与経路の変更は行っていない。

²¹⁾ 10 例全て主要評価期において皮下投与→静脈内投与への投与経路の変更を行つた。

表 9：継続投与期においていずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象

	Epo 未使用		Epo 切替え	
	sc (N=7)	iv (N=4)	sc (N=5)	iv (N=12)
下痢	42.9 (3)	75.0 (3)	0 (0)	33.3 (4)
ほてり	42.9 (3)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	42.9 (3)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (3)
右室不全	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	25.0 (3)
カテーテル留置部位感染	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	25.0 (3)
医療機器関連感染	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)
接触性皮膚炎	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	8.3 (1)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)

% (例数)、sc : 皮下投与、iv : 静脈内投与

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、Epo 未使用例の皮下投与時で 85.7% (6/7 例)、静脈内投与時で 100% (4/4 例)、Epo 切替え例の皮下投与時で 20.0% (1/5 例)、静脈内投与時で 50.0% (6/12 例) であり、継続投与期で 2 例以上に認められた事象は、Epo 未使用例の皮下投与時で、ほてり (3 例、42.9%)、下痢、悪心 (各 2 例、28.6%)、静脈内投与時で、ほてり、下痢、カテーテル留置部位感染、医療機器関連感染 (各 2 例、50.0%) であり、Epo 切替え例の皮下投与時では認められず、静脈内投与時で、カテーテル留置部位感染 (3 例、25.0%)、下痢、上腹部痛 (各 2 例、16.7%) であった。

継続投与期において、死亡が Epo 未使用例の皮下投与時で 2 例 (不整脈、気胸) 認められ、また、後観察期 (減量期) に移行した Epo 切替え例の静脈内投与時に 1 例で死亡 (医療機器関連感染・敗血症性ショック) が認められた。このうち、医療機器関連感染・敗血症性ショックは治験薬との因果関係が否定されなかった。当該症例は、皮下投与から静脈内投与に変更し、投与開始 274 日目の右心カテーテル検査の結果、增量規定で効果不十分と判定されたため治験が中止された。本剤の減量と同時に Epo への切替えを行っている途中、重度の医療機器関連感染が発現し、その後敗血症性ショックを来たし、死亡に至った。

死亡を除く重篤な有害事象は、Epo 未使用例の皮下投与時で 1 例 (右室不全・失神)、静脈内投与時で 2 例 (医療機器関連感染、医療機器関連感染・肺動脈性肺高血圧症)、Epo 切替え例の皮下投与時で 1 例 (肝障害)、静脈内投与時で 4 例 (カテーテル留置部位感染、敗血症、発熱・心不全、歯髄炎・肺動脈性肺高血圧症・貧血) 認められた。このうち、医療機器関連感染 2 例、カテーテル留置部位感染、敗血症及び発熱の各 1 例は治験薬と因果関係は否定されなかつたが、いずれも転帰は消失又は回復であった。

重篤な有害事象を除く投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 持続静脈内投与試験 (MD070123P22 試験、添付資料 5.3.5.2-2、実施期間 20■年■月～継続中、データカットオフ：20■年■月²²⁾)

日本人 PAH 患者における本剤の持続静脈内投与の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された（目標被験者数：5 例）。

治験薬投与開始から 12 週間が主要評価期、それ以降が継続投与期とされ、本剤は 1 日 24 時間、連日、注入ポンプ²³⁾を用いて、中心静脈内に持続投与された。ただし、カテーテル交換時等一時に末梢静脈内への投与を許容した。なお、主要評価期においては、治験責任（分担）医師の判断²⁴⁾によって、継続投与期においては、理由を問わず、同じ投与速度で投与経路の変更が許容された。

本剤の用量は、1.25 ng/kg/min から開始し、忍容性に問題が認められた場合は 0.625 ng/kg/min に減量することとされた。治験薬投与開始から 4 週間は、原則 1 週間あたり 1.25 ng/kg/min 増量し、その後 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 增量することとされた。なお、本剤の用量調節においては、治験責任（分担）医師が、忍容性に問題がなく、かつ增量することにより効果が期待できると判断する場合には、有害事象の発現に注意しながら更なる増量が許容された。ただし、80、120、160、200 及び 240 ng/kg/min を超えて投与する場合は、安全性検討委員会にて投与の可否を協議することとされ、290 ng/kg/min を超える投与は禁止された。減量方法は、MD070123P21 試験と同様とされた。

主な選択基準は、MD070123P21 試験の Epo 未使用例と同様とされた。

カルシウム拮抗薬、強心配糖体、利尿剤、補助酸素療法及びカテコールアミン類の併用規定も MD070123P21 試験と同様とされたが、経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬）は、登録日の 12 週以上前から継続して使用しており、かつ登録日の 4 週前から登録期（同意取得後から治験薬投与開始直前までの最大 2 週間、以下 同様）終了まで用法・用量を変更していない場合に加え、登録日の前 12 週以内に投与を開始しても以下の全ての条件を満たす場合も併用とされた。

- ・ 登録日の 4 週以上前から継続して使用している
- ・ 登録日の前 4 週以内に用法・用量を変更していない
- ・ 登録日の 4 週以上前に実施した 6MWD 及び PVRI と比べ、登録期の 6MWD の変化量が 0 m 以下、かつ PVRI の変化量が 0 mmHg·min·m²/L 以上

また、主要評価期及び継続投与期において、Epo 及びベラプロストが併用禁止とされた。

主要評価期において、5 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、この 5 例全例で有効性評価に関するデータが得られたため、全例が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象であった。投与経路を変更した症例はなかった。

²²⁾ 主要評価期までのデータ及び最終症例の主要評価期終了日をカットオフとし、カットオフまでに完了した後観察期のデータを対象とした。

²³⁾ 次の規格を満たす注入ポンプが使用された。1) 約 0.002 mL/h 刻みで注入速度を調節可能（皮下投与に変更する場合）、2) 閉塞/注入不能、電池の消耗、プログラミングエラー及びモーターの機能故障のアラームがある、3) 注入精度 ±6%、4) 陽圧駆動、5) 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレン又はガラス製。

²⁴⁾ 投与経路に起因する有害事象の発現により、增量困難又は投与経路の変更が必要と判断した場合。

安全性解析対象集団の全例で、主要評価期において経口 PAH 治療薬 (ERA 及び PDE5 阻害薬) を併用しており、WHO 機能分類の内訳は、クラス II 1 例、クラス III 4 例であった。

投与 12 週時の本剤の投与速度の平均値は、127.75 ng/kg/min (4 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時の 6MWD 及び PVRI のベースライン (登録期、以下同様) からの変化量は、表 10 のとおりであった。

表 10 : 6MWD 及び PVRI のベースラインからの変化量

	平均値±標準偏差	中央値 [最小値～最大値]
6MWD (m)		
ベースライン	319.4±106.31 (N=5)	350.0 [184～448] (N=5)
投与 12 週時 ^a	374.4±124.69 (N=5)	380.0 [192～520] (N=5)
変化量	55.0±34.45 (N=5)	72.0 [8～90] (N=5)
PVRI (mmHg・min・m²/L)		
ベースライン	24.098±13.9485 (N=5)	20.244 [5.99～40.32] (N=5)
投与 12 週時 ^b	20.893±10.3840 (N=5)	22.343 [4.75～32.90] (N=5)
変化量	-3.205±7.7650 (N=5)	-1.242 [-13.45～7.31] (N=5)

a : 中止時検査以前の欠測値の補完について、臨床的悪化による未実施の場合は 0 m を補完、それ以外による未実施の場合は LOCF とする。中止時検査より後の補完について、臨床的悪化（死亡を含む）による中止の場合は 0 m を補完、それ以外による中止の場合は、LOCF とする。

b : 欠測値の補完は LOCF とする。

安全性について²⁵⁾、有害事象発現割合は 100% (5/5 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 : 2 例以上に認められた有害事象

	(N=5)
四肢痛	80 (4)
頭痛	80 (4)
ほてり	80 (4)
下痢	80 (4)
頸痛	80 (4)
倦怠感	80 (4)
潮紅	40 (2)
腹部不快感	40 (2)
恶心	40 (2)
接触性皮膚炎	40 (2)
筋骨格痛	40 (2)
浮腫	40 (2)

% (例数)

²⁵⁾ 有害事象の調査項目及び入退院の状況については、データカットオフまでに当該項目の情報（程度、転帰、退院日）が更新された場合は、データを修正した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、100%（5/5例）であり、2例以上に認められた事象は、四肢痛、頭痛、ほてり、下痢、顎痛、倦怠感（各4例）、潮紅、腹部不快感、恶心、筋骨格痛、浮腫（各2例）であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、2例（医療機器関連感染、好中球減少症・血小板減少症）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。このうち、医療機器関連感染及び好中球減少症は消失又は回復し、血小板減少症は治験薬投与終了後に軽快に至った。

重篤な有害事象を除く投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）海外第Ⅲ相試験（2試験の併合）²⁶⁾（P01:04試験、P01:05試験、添付資料5.3.5.1-2、実施期間19■年■月～20■年■月）

外国人 PAH 患者における本剤の持続皮下投与の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 40 施設で実施された（目標被験者数：各試験 224 例、計 448 例）。

治験薬投与開始から 12 週間が投与期間とされ、本剤又はプラセボが 1 日 24 時間、連日、注入ポンプ²⁷⁾を用いて、腹部等に持続皮下投与された。

治験薬の初期投与速度は 1.25 ng/kg/min とされ、忍容性に問題が認められた場合は減量することとされた。投与速度は PAH の徴候及び症状並びに有害事象に基づき調節された。增量は、最初の投与 2～4 週間は 1 週間あたり 1.25 ng/kg/min 以下、その後は 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とされ、最大 22.5 ng/kg/min まで增量可能とされた。減量は 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min とされた。

主な選択基準は、同意取得時に 8～75 歳であり、以下に該当する肺高血圧症患者とされた。

- ・ 1 カ月以上血管拡張剤を服用しているにもかかわらず、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の前毛細血管性肺高血圧症を有する以下の患者
 - ・ 原発性肺高血圧症
 - ・ 強皮症、限局性強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、又はオーバーラップ症候群に伴う肺高血圧症
 - ・ 先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症
- ・ 標準的肺高血圧症治療を受けており、治験参加前 1 カ月以上、PAH の徴候及び症状が安定している
- ・ PAPm ≥ 25 mmHg、肺毛細血管楔入圧又は左室拡張末期圧 ≤ 15 mmHg、PVR > 3 mmHg·min/L

肺高血圧治療薬²⁸⁾（酸素、プロスタグランジン I₂（以下、「PGI₂」）と作用機序が異なる血管拡張剤、利尿剤、強心配糖体等）は、登録日前の 1 カ月以上前から継続して使用している場合、併用

²⁶⁾ 臨床開発の計画段階で P01:04 試験及び P01:05 試験の併合解析が立案された。

²⁷⁾ 次の規格を満たす注入ポンプが使用された。1) 携帯可能な小型、軽量ポンプ、2) 0.0000004 mL/kg/min 又は 0.002 mL/h で注入速度を調節可能、3) アラーム（薬液なし、注入セットの閉塞、バッテリー電圧低下、モーター異常、プログラミングエラー）が装備されている、4) 注入精度±6%、5) 陽圧駆動、6) 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレン又はガラス製。

²⁸⁾ ERA 及び PDE5 阻害薬は試験実施当時未承認であった。

可能とされ、可能な限り投与期間中に用法・用量は変更しないこととされた。また、PGI₂製剤(Epo、iloprost、ベラプロスト)が併用禁止とされた。

本試験では、PAHの基礎疾患(原発性肺高血圧症又は二次性肺高血圧症)、ベースライン(試験開始7日前、以下同様)の6MWD(50~150m又は151~450m)及びベースラインの血管拡張剤の使用の有無が層別割付因子とされ、被験者は本剤群又はプラセボ群に1:1の比で無作為化された。

469例(本剤群233例、プラセボ群236例、以下同順)に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は48例(33例、15例)であり、主な中止理由は有害事象19例(18例、1例)、死亡14例(7例、7例)、臨床的悪化12例(6例、6例)であった。NYHA心機能分類の内訳は、クラスII53例(25例、28例)、クラスIII382例(190例、192例)、クラスIV34例(18例、16例)であった。

投与12週時の本剤群及びプラセボ群の投与速度の平均値は、9.3ng/kg/min(202例)及び19.1ng/kg/min(217例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与12週時の6MWDのベースラインからの変化量は、表12のとおりであり、両群間に有意差が認められた($p=0.0064$ 、ベースラインの6MWD、実施医療機関、PAHの基礎疾患、ベースライン時の血管拡張剤の使用の有無を調整因子としたノンパラメトリック共分散分析、有意水準両側0.01)。また、副次評価項目である投与12週時のPVRIの変化量は、表13のとおりであった。

表12：6MWDのベースラインからの変化量(m)

		本剤群 (N=232) ^a	プラセボ群 (N=236)
ベースライン	中央値 [25%点～75%点] 平均値±標準偏差	346.2 [265.6～395.0] 326.9±83.5	341.5 [272.0～396.7] 326.7±87.2
投与12週時 ^b	中央値 [25%点～75%点] 平均値±標準偏差	344.0 [280.4～400.0] 324.9±116.4	339.0 [252.0～396.6] 304.9±130.1
変化量	中央値 [25%点～75%点] 平均値±標準偏差	10.0 [-24.5～47.5] -2.0±100.7	0.0 [-44.5～32.5] -21.8±94.9

a：投与9日目に治験を中止し投与後のデータがない1例を除く。

b：歩行ができなかった理由が臨床的悪化(死亡及び心移植を含む)の場合は0mを補完、それ以外の理由の場合はLOCFとする。

表13：PVRIのベースラインからの変化量(mmHg·min·m²/L)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン(平均値±標準偏差)	26.51±13.87 (N=204)	25.11±12.79 (N=216)
投与12週時 ^a (平均値±標準偏差)	22.53±12.39 (N=184)	26.07±12.56 (N=203)
変化量 ^b (平均値±標準偏差)	-3.54±8.16 (N=163)	1.20±7.85 (N=187)

a：投与12週時のデータが得られた症例の値。

b：ベースライン及び投与12週時のデータが得られた症例の値。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 97.9% (231/236 例)、プラセボ群 93.6% (218/233 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	本剤群 (N=236)	プラセボ群 (N=233)
注入部位疼痛	84.7 (200)	26.6 (62)
注入部位反応 ^a	83.1 (196)	26.6 (62)
注入部位出血/挫傷	33.5 (79)	43.8 (102)
頭痛	27.1 (64)	23.2 (54)
下痢	24.6 (58)	15.5 (36)
悪心	22.0 (52)	17.6 (41)
発疹	13.6 (32)	11.2 (26)
頸痛	13.1 (31)	4.7 (11)
疼痛 ^b	11.9 (28)	10.7 (25)
血管拡張	10.6 (25)	4.7 (11)
感染	8.9 (21)	8.6 (20)
浮動性めまい	8.9 (21)	8.2 (19)
浮腫	8.9 (21)	2.6 (6)
そう痒症	8.1 (19)	6.0 (14)
不眠症	5.9 (14)	3.4 (8)
咽頭炎	5.5 (13)	9.0 (21)
嘔吐	5.1 (12)	6.0 (14)
末梢性浮腫	4.7 (11)	6.9 (16)
胸痛	4.2 (10)	8.6 (20)
斑状出血	3.8 (9)	11.6 (27)
呼吸困難	3.4 (8)	8.2 (19)
咳嗽増加	3.0 (7)	8.2 (19)
心不全	3.0 (7)	7.3 (17)
出血	3.0 (7)	5.6 (13)
失神	3.0 (7)	5.2 (12)
背部痛	2.5 (6)	5.2 (12)

% (例数)

a : 注入部位の紅斑、硬結、熱/灼熱感、そう痒等（注入部位疼痛、注入部位出血/挫傷以外）

b : 腹痛、背部痛、乳房痛、胸痛、側腹部痛、注入部位疼痛、頸部痛、骨盤痛以外の疼痛、筋痙攣又は疼痛

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群 96.6% (228/236 例)、プラセボ群 66.1% (154/233 例) であり、本剤群で 5%以上に認められた事象は、注入部位疼痛 [本剤群 84.7% (200 例)、プラセボ群 24.9% (58 例)、以下同順]、注入部位反応 [83.1% (196 例)、21.9% (51 例)]、頭痛 [23.3% (55 例)、11.6% (27 例)]、下痢 [21.6% (51 例)、9.9% (23 例)]、注入部位出血/挫傷 [21.2% (50 例)、21.5% (50 例)]、悪心 [18.6% (44 例)、10.7% (25 例)]、頸痛 [12.7% (30 例)、3.9% (9 例)]、発疹 [11.4% (27 例)、6.9% (16 例)]、疼痛 [9.7% (23 例)、6.0% (14 例)]、血管拡張 [9.7% (23 例)、3.9% (9 例)]、浮腫 [7.6% (18 例)、0.9% (2 例)]、そう痒症 [6.8% (16 例)、2.6% (6 例)] であった。

死亡の発現割合は、本剤群で 3.8% (9/236 例)、プラセボ群で 4.3% (10/233 例) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった死亡例は本剤群の 1 例（心不全）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 16.9% (40/236 例) 、プラセボ群 15.9% (37/233 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、心不全 [本剤群 2.1% (5 例) 、プラセボ群 4.7% (11 例) 、以下同順)] 、肺高血圧症 [1.3% (3 例) 、2.1% (5 例)] 、失神 [1.3% (3 例) 、0.9% (2 例)] 、喀血 [0.8% (2 例) 、1.3% (3 例)] 、低酸素症 [0.8% (2 例) 、0.4% (1 例)] 、ショック [0.8% (2 例) 、0.4% (1 例)] 、下痢 [0.8% (2 例) 、0% (0 例)] 、嘔吐 [0.8% (2 例) 、0% (0 例)] 、溶血性貧血 [0.8% (2 例) 、0% (0 例)] 、脱水 [0.8% (2 例) 、0% (0 例)] 、呼吸困難 [0.4% (1 例) 、1.7% (4 例)] 、胸痛 [0.4% (1 例) 、0.9% (2 例)] 、ウイルス感染 [0% (0 例) 、0.9% (2 例)] 、低ナトリウム血症 [0% (0 例) 、0.9% (2 例)] であった。重篤な有害事象のうち、転帰が消失以外で、かつ治験薬との因果関係が否定されなかつたものは、本剤群の注入部位反応 1 例及び心不全 1 例であった。

死亡を除く投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 7.6% (18/236 例) 、プラセボ群 0.4% (1/233 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、注入部位疼痛 [7.2% (17 例) 、0% (0 例)] 、注入部位反応 [3.0% (7 例) 、0% (0 例)] 、注入部位出血/挫傷 [0.8% (2 例) 、0% (0 例)] であった。

(4) 海外長期投与試験 (P01:06 試験、添付資料 5.3.5.2-5 (参考資料) 、実施期間 19■年■月～20■年■月²⁹⁾)

海外プラセボ対照探索試験 (P01:03 試験) 又は海外第Ⅲ相試験 (P01:04 試験、P01:05 試験) の評価を終了した外国人 PAH 患者、及び新規 PAH 患者に本剤を腹部に長期持続皮下投与したときの安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 49 施設で実施された。

P01:03 試験、P01:04 試験及び P01:05 試験で本剤が投与されていた被験者では、前試験での最終投与速度が初期投与速度とされ、PAH の徴候及び症状、有害事象に基づき投与速度が調節された。增量の上限は、最大 2.5 ng/kg/min とされた。

P01:03 試験、P01:04 試験及び P01:05 試験でプラセボが投与されていた被験者及び本試験から新たに参加する被験者では、治験薬は 1.25 ng/kg/min 又は必要に応じてさらに低用量から投与を開始し、PAH の徴候及び症状に基づいて投与速度が調整された。增量は、最初の投与 2～4 週間は 1 週間あたり 1.25 ng/kg/min 以下、その後は 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min 以下とされた。減量は、試験当初 P01:03 試験と同様 (1 日あたり 5.0 ng/kg/min) とされたが、その後、P01:04 試験及び P01:05 試験と同様に 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min とされ、さらに、本治験中に本剤の急な投与中止から 24 時間以内の死亡例が 2 例認められたことから、1 日おきに 1.25 ng/kg/min 以下で減量することとされた。

主な選択基準は、治験参加 1 カ月以内に P01:03 試験の投与 8 週時の評価、若しくは P01:04 試験及び P01:05 試験の投与 12 週時の評価を完了した患者、又は以下に該当する患者とされた。

- ・ NYHA 心機能分類Ⅱ度～Ⅳ度の前毛細血管性肺高血圧症と診断された患者
 - ・ 原発性肺高血圧症患者
 - ・ 結合組織病（強皮症、限局性強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、又はオーバーラップ症候群）に伴う肺高血圧症患者
 - ・ 先天性短絡性心疾患に伴う肺高血圧症患者

²⁹⁾ 安全性に関するデータは、死亡例に関する成績（最終症例の最終観察日までの成績を記載）を除き、20■年■月をカットオフとした。

- ・門脈肺高血圧症患者
- ・手術不能又は手術後も 1 カ月以上肺高血圧症が継続している慢性血栓塞栓症患者
- ・既存の肺高血圧症治療薬で適切に治療されており、治験参加前 1 カ月以上、臨床的に安定している
- ・ $\text{PAPm} \geq 25 \text{ mmHg}$ 、肺毛細血管楔入圧（又は左室拡張末期圧） $\leq 15 \text{ mmHg}$ 、 $\text{PVR} > 3 \text{ mmHg} \cdot \text{min/L}$

P01:03 試験を完了した患者 24 例（本剤群 15 例、プラセボ群 9 例）、P01:04 試験及び P01:05 試験を完了した患者 399 例（本剤群 190 例、プラセボ群 209 例）、及び新規 PAH 患者 437 例の計 860 例が登録され、治験薬が投与された。860 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 841 例であり、主な中止理由は本剤の承認に伴う市販製剤への切替え 311 例、有害事象 199 例、死亡 138 例、臨床的悪化に伴う救済治療 119 例であった。

本剤の投与期間の平均値は 1.6 年であり、投与速度の平均値は、6 カ月時 16.47 ng/kg/min (669 例)、12 カ月時 25.96 ng/kg/min (546 例)、18 カ月時 32.76 ng/kg/min (423 例)、24 カ月時 36.33 ng/kg/min (318 例)、36 カ月時 41.90 ng/kg/min (150 例)、48 カ月時 41.96 ng/kg/min (19 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 99.2% (853/860 例) であり、20% 以上に認められた事象は、注入部位疼痛 [92.1% (792 例)]、注入部位反応 [81.4% (700 例)]、下痢 [46.3% (398 例)]、恶心 [34.2% (294 例)]、注入部位出血/挫傷 [32.7% (281 例)]、頭痛 [31.6% (272 例)]、顎痛 [23.1% (199 例)]、疼痛 [22.2% (191 例)] であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 96.4% (829/860 例) であり、10% 以上に認められた事象は、注入部位疼痛 [92.1% (792 例)]、注入部位反応 [80.7% (694 例)]、下痢 [42.4% (365 例)]、恶心 [27.3% (235 例)]、頭痛 [24.9% (214 例)]、顎痛 [22.7% (195 例)]、注入部位出血/挫傷 [19.8% (170 例)]、疼痛 [16.2% (139 例)]、血管拡張 [13.4% (115 例)]、食欲不振 [10.3% (89 例)]、発疹 [10.2% (88 例)] であった。

死亡の発現割合は 16.0% (138/860 例) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった死亡例は 1 例（肺高血圧症の進行）であった。

重篤な有害事象の発現割合は 48.3% (415/860 例) であり、3% 以上に認められた事象は、心不全 [14.2% (122 例)]、肺高血圧症 [8.8% (76 例)]、失神 [4.4% (38 例)]、肺炎 [4.3% (37 例)]、呼吸困難 [3.3% (28 例)] であった。

死亡を除く投与中止に至った有害事象の発現割合は、23.1% (199/860 例) であり、2 例以上に認められた事象は、注入部位疼痛 [21% (182 例)]、注入部位反応 [4.3% (37 例)]、頭痛、恶心 [各 0.5% (4 例)]、下痢 [0.3% (3 例)]、発疹、浮動性めまい、嘔吐、疼痛 [各 0.2% (2 例)] であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、PAH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、国内外のガイドライン、治療アルゴリズム等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。PAH 治療薬の選択は、患者の重症度を考慮し、医師の判断に基づいて行われるが、欧州心臓病学会（以下、「ESC」）、欧州呼吸器学会（以下、「ERS」）及び国際心肺移植学会（以下、「ISHLT」）の 3 学会合同による肺高血圧症ガイドライン（Galie N et al. *Eur Heart J* 30: 2493-2537, 2009）によると、WHO 機能分類クラス II においては経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬、以下同様）が、クラス III では経口 PAH 治療薬、吸入剤及び注射剤（PGI₂ 製剤）が、クラス IV では注射剤（PGI₂ 製剤）がそれぞれ推奨され、併用療法で治療を開始することも考慮すべきとされている。

国内の治療ガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版（2011 年度合同研究班報告））では、WHO 機能分類クラス II～III の PAH 患者に対しては、経口 PAH 治療薬が、クラス III の中でも重症例とクラス IV の患者に対しては、Epo が適応であり、単剤で十分な治療効果が得られない場合は、2 剤、3 剤の併用療法を考慮するとしている。

実際の治療においては、経口 PAH 治療薬の治療効果は使用開始から数カ月で停滞し、更なる改善効果が期待できなくなることが多い。このため、使用開始 3 カ月後を目安に肺血行動態を再評価し、その後の治療戦略を練ることが重要と言われている。しかしながら、経口 PAH 治療薬は用量の選択肢が少なく微調整が困難なため、用量依存的に発現する副作用（頭痛、顔面紅潮、肝酵素値の上昇等）のリスクが高まる。したがって、患者ごとに設定した治療目標に達しない場合、あるいは症状の悪化が認められた場合には、用量（增量）の微調整が可能な、注射剤の併用が必要となる。治療効果に関しては、多くの PAH 治療薬がある中で、最近のメタ解析（Ryerson CJ et al. *Respir Res* 11: 12, 2010）で生命予後を有意に改善できていたのは PGI₂ 注射剤（静脈内投与）であり、エビデンスの多い Epo は治療効果が最も期待される薬剤である。しかしながら、Epo は中心静脈カテーテルを留置して持続的に投与する必要がある等、投与が煩雑であり、患者の QOL が低下することから、PAH に対しては経口 PAH 治療薬による治療が先行し、経口 PAH 治療薬で治療効果が十分でない非反応例に対して Epo を検討するという考えが一般的である。

本剤は、Epo と同様の PGI₂ 注射剤であるため、上記の通り、経口 PAH 治療薬を既に服用している患者に対して、上乗せで使用されることが多いと想定される。本剤は Epo と同じ位置付けとなるが、Epo と異なり、中心静脈カテーテル留置の不要な持続皮下投与が可能である点、Epo に比し消失半減期が長く、投与中断時に症状が急激に悪化する可能性は低いと考えられる点、毎日薬液の交換が必要な Epo と比べて薬液交換頻度が低く（静脈内投与：2 日に 1 回、皮下投与：3 日に 1 回）、持続皮下投与については薬液の調製（希釀）が不要であり薬液調製が簡易である点等で、利便性が高いことから、国内臨床現場に新たな治療選択肢を提供できると考える。

機構は、以下のように考える。申請者が示した欧州のガイドライン及び 2009 年に米国心臓病学会（以下、「ACC」）から発表された治療アルゴリズム（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-84, 2009）において、PGI₂ 製剤の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、本剤については WHO 機能分類クラス III の患者に対しては中等度の推奨、クラス IV の患者に対しては弱い推奨とされている。また、国内外において、比較的自覚症状が軽度であるクラス II の患者に対しては経口 PAH 治療薬による早期からの積極的な治療開始が提唱され、重症例に対しては、PGI₂ 製剤、ERA 及び PDE5 阻害薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されており、本

邦において早期から積極的に併用療法が導入されている実態がある。したがって、本邦の PAH 治療における本剤の位置付けは、基本的に上記ガイドラインのとおりであり、注射剤である本剤は PAH 治療の第一選択薬とはならず、経口 PAH 治療薬投与によって十分な治療効果が得られない症例や経口 PAH 治療薬が投与困難な症例に対して用いる治療薬として、国内における新たな PAH 治療の選択肢となるものと考える。

なお、本剤と Epo の有効性及び安全性についての厳密な比較はなされていないが、本剤では中心静脈カテーテル留置による持続静脈内投与以外に持続皮下投与が可能であること、また、薬液調製が簡易であること等の利便性から、国内臨床現場に新たな治療選択肢として本剤を提供できることは、患者にとって一定のメリットとなり得るものと考える。ただし、皮下投与時には疼痛等の注入部位の局所反応が高頻度で認められることから、持続皮下投与では静脈内投与と比較して注入部位の局所反応に起因するデメリットがあることも適切に情報提供し患者指導をする必要がある（「(4) 1) 持続皮下投与における注入部位関連の有害事象について」の項参照）。

また、本剤の投与経験（特に皮下投与）は限られており、日本人 PAH 患者において本剤と既存治療薬を併用したときの有効性及び安全性並びに投与経路の使い分け等は、今後臨床現場の使用実績に応じて明確になっていくものと考えることから、本剤の使用実態について製造販売後に適切な情報収集を行う必要がある。

(2) 海外臨床試験成績の利用について

機構は、国内外の臨床試験の実施時期の違いによる医療環境の差異、国内外の臨床試験における対象患者の背景及び用法・用量の違いも踏まえた上で、海外臨床試験成績を本邦における承認申請の根拠として利用可能と考えた根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 薬物動態について

「4. (ii) <審査の概略> (1) 薬物動態の国内外差について」で説明したとおり、PAH 患者における本薬の薬物動態に国内外で大きな違いはないと考えられた。

2) 医療環境について

国内外で、PAH の定義、診断基準に相違は認められない。また、治療ガイドラインは、海外においては、2003 年第 3 回世界肺高血圧症シンポジウム（ベニス）において、治療アルゴリズムが発表され、その後、新しい経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬、以下同様）の登場や新たな知見を受け米国胸部疾患専門医学会（ACCP）、ESC/ERS/ISHLT、米国心臓学会議（ACCF）/米国心臓協会（AHA）等から治療アルゴリズム（ガイドライン）（Badesch DB et al. *Chest* 131: 1917-1928, 2007、Galie N et al. *Eur Heart J* 30: 2493-2537, 2009、McLaughlin VV et al. *Circulation* 28: 119: 2250-2294, 2009）が発表されているが、その治療の骨子はほぼ同じである。国内の治療ガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版（2011 年度合同研究班報告））は、患者数が少なく、エビデンスが乏しいことから、海外に準じて作成されており、海外と大きな違いはない。

3) 患者背景について

国内外の臨床試験において、経口 PAH 治療薬の併用状況が異なっていたが、その他の患者背景に大きな相違はなかった。

海外で P01:04/P01:05 試験（P01:04 試験及び P01:05 試験の併合、以下同様）を実施した時期には経口 PAH 治療薬の多くが未承認であり併用されなかつたが、2003 年第 3 回世界肺高血圧症シンポジウム（ベニス）での治療アルゴリズム発表以降の P01:06 試験では併用可とされた。なお、20■ 年に実施された PAH 患者に対する持続静脈内投与の検証を目的とした臨床試験（RIV-PH-402 試験）は、経口 PAH 治療薬の影響を除くため、PAH 治療薬が未承認で、従来の治療法（抗凝固療法、利尿剤等）しか施行できないインドにおいて実施されている。

一方、本邦においては、MD070123P21 試験開始時、経口 PAH 治療薬としてボセンタン及びシルデナフィルが承認済みであり、試験の実施中にタダラフィル及びアンブリセンタンが承認された。また、海外の治療アルゴリズムに準じて 2006 年に国内の治療ガイドラインが改訂され、WHO 機能分類クラス II～III の PAH 患者に対し複数の経口 PAH 治療薬による治療が提唱される状況下であったため、PAH 治療のため注射剤を導入する患者は、既に経口 PAH 治療薬を使用している場合が多くた。使用している経口 PAH 治療薬を中断することは症状の悪化を招くおそれがあったため、国内臨床試験では被験者の安全に配慮し、また、本剤の薬効評価が適切に行えるよう用法・用量を一定期間変更していない場合等に限り経口治療薬の併用を許容した。

4) 用量について

PAH 患者を対象とした国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）及び海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験、P01:03 試験、RIV-PH-402 試験及び RIV-PH-408³⁰⁾ 試験）の用法・用量等の試験デザイン並びに本剤群の有効性の成績（6MWD 及び PVRI）を表 15 に示した。

³⁰⁾ PDE5 阻害薬又は（及び）ERA を併用している PAH 患者を対象とした非盲検非対照試験。

表 15：国内外臨床試験の試験デザイン及び本剤群における 6MWD 及び PVRI の変化量

試験名		P01:04/P01:05	MD070123P21 (Epo 未使用)	P01:03	RIV-PH-408	RIV-PH-402	MD070123P22	
実施地域		海外	国内	海外	海外	海外	国内	
投与経路		sc	sc 又は iv	sc	sc 又は iv	iv	iv	
用法・用量	開始投与速度 (ng/kg/min)	1.25 (0.625 ^a)		2.5	1.25	4.0	1.25 (0.625 ^a)	
	增量方法 (ng/kg/min/週)	2～4 週間：最大 1.25 5 週間～：最大 2.5		～1 週間： 最大 20 2 週間～：5.0	至適用量まで 增量	最大 8.0	～4 週間：1.25 5 週間～：2.5 更なる增量可 ^b (上限なし)	
	最大投与速度 (ng/kg/min)	22.5		50	—	100.0	290	
評価時点		12 週時		8 週時	12 週時	12 週時	12 週時	
6MWD (m)	中央値 (例数)	開始時	346.2 (N=232)	370.0 (N=15)	411.0 (N=17)	281.0 (N=20)	287.5 (N=30)	350.0 (N=5)
		変化量	10.0 (N=232)	45.0 (N=13)	24.0 (N=17)	43.0 (N=17)	89.0 (N=30)	72.0 (N=5)
	平均値±標準偏差 (例数)	開始時	326.9±83.5 (N=232)	330.4±104.5 (N=15)	373.4±103.6 (N=17)	280.4±88.0 (N=20)	259.2±65.1 (N=30)	319.4±106.3 (N=5)
		変化量	-2.0±100.7 (N=232)	30.6±110.6 (N=13)	37.1±68.1 (N=17)	34.7±97.1 (N=17)	67.2±126.2 (N=30)	55.0±34.5 (N=5)
PVRI (mmHg·min· m ² /L)	中央値 (例数)	開始時	23.5 (N=204)	14.3 (N=15)	23.3 (N=17)			20.2 (N=5)
		変化量	-2.5 (N=163)	0.7 (N=9)	-4.6 (N=15)			-1.2 (N=5)
	平均値±標準偏差 (例数)	開始時	26.5±13.9 (N=204)	15.0±5.9 (N=15)	24.8±10.8 (N=17)			24.1±13.9 (N=5)
		変化量	-3.5±8.2 (N=163)	0.1±5.4 (N=9)	-4.8±5.2 (N=15)			-3.2±7.8 (N=5)
投与速度 (ng/kg/min)	平均値±標準偏差 (例数)	9.3±5.4 (N=202)	10.2±5.6 (N=10)	13.0±11.9 (N=15)	24.6±13.0 (N=17)	72.5±18.0 (N=23)	127.8±23.0 (N=4)	
経口 PAH 治療薬	併用の有無 併用率% (例数)	無 —	有 93.3 (N=14)	無 —	有 100.0 (N=20)	無 —	有 100.0 (N=5)	

sc : 皮下投与、iv : 静脈内投与

a : 忍容性に問題がある場合

b : 治験責任（分担）医師が、忍容性に問題がなく、かつ増量することにより効果が期待できると判断する場合

本剤の投与速度が同程度であった国内臨床試験（MD070123P21 試験）と海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験及び P01:03 試験）の間で、本剤投与開始時から評価時までの 6MWD 及び PVRI の変化を比較したところ、6MWD は国内外の臨床試験で延長が認められたのに対し、PVRI は海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験及び P01:03 試験）では改善が認められたが国内臨床試験（MD070123P21 試験）では改善は認められなかった。

また、経口 PAH 治療薬併用の有無別に国内外の臨床試験を検討した。その結果、経口 PAH 治療薬を併用していた患者がいなかった試験（P01:04/P01:05 試験、P01:03 試験及び RIV-PH-402 試験）において、本剤の投与速度が大きくなるほど、投与 12 週時（P01:03 試験のみ投与 8 週時）における 6MWD 及び PVRI のベースラインからの平均変化量の絶対値が大きくなった。さらに、経口 PAH 治療薬を併用していた患者がいた試験（MD070123P21 試験、RIV-PH-408 試験及び MD070123P22 試験）においても同様に、本剤の投与速度が大きくなるほど、投与 12 週時における 6MWD 及び PVRI のベースラインからの平均変化量の絶対値が大きくなつた。

以上より、本剤の投与速度が大きい臨床試験ほど、6MWD 及び PVRIにおいて、より良好な有効性が認められる傾向があった。

以上 1) ~4) より、国内外において、健康成人及び PAH 患者の薬物動態が類似していたこと、医療環境に相違がないこと、対象患者の背景が経口 PAH 治療薬併用の有無を除きほぼ同じであったこと、さらに経口 PAH 治療薬を併用した場合、併用していない場合に比して本剤の投与速度が大きくなり、その傾向が国内外の臨床試験において同様であったことから、海外臨床試験成績を本邦における承認申請の根拠として利用可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。本剤の薬物動態及び PAH の病態に国内外差はなく、国内外のガイドラインを踏まえると PAH に対する治療法も共通していると判断できるにもかかわらず、MD070123P21 試験では P01:04/P01:05 試験で認められたような明確な本剤の有効性が示されなかつた。申請者は、この原因として、本剤の投与速度が有効性に影響を及ぼした可能性について考察しているが、提示された国内外の臨床試験は、併用薬の規定だけでなく対照群の設定の有無、盲検化の有無、用法・用量等の試験デザインに関しても大きな違いがあつたため、本剤群の投与前後の変化量のみを取り上げて試験間で比較をすることには限界がある。しかしながら、MD070123P21 試験で明確な有効性が示されなかつたことは、国内と海外における本剤の臨床試験の実施時期の違いから、臨床試験での経口 PAH 治療薬の併用状況に国内外差が生じており、複数の経口 PAH 治療薬が併用可能な状況における適切な用法・用量の設定ができなかつたことに起因する可能性もある（「(3) 有効性について」及び「(6) 用法・用量について」の項参照）。したがって、海外臨床試験で認められた本剤の有効性が日本人 PAH 患者でも期待できるか否かは、試験実施時点における医療環境の差の影響も考慮した上で、慎重に判断する必要がある（「(3) 有効性について」の項参照）。

(3) 有効性について

1) 国内外の臨床試験における開発の経緯について

本剤の開発の経緯について、申請者は、以下のように説明した。海外では、P01:04/P01:05 試験において、本剤皮下投与 12 週時に 6MWD 及び血行動態パラメータのプラセボに対する有意な改善が認められたことから、2002 年に米国で、2005 年に欧州にて皮下投与用の注射剤として本剤が承認された。さらに、長期投与試験である P01:06 試験（皮下投与）において、Kaplan-Meier 法による累積生存率の推定値³¹⁾ は 1 年では 87%（538 例）、2 年では 78%（312 例）、3 年では 71%（135 例）、4 年では 68%（13 例）であり、本剤の長期投与下での生存期間の延長効果が示唆された。静脈内投与については、米国では皮下投与と静脈内投与の薬物動態が概ね同じであることから、2004 年に承認され、欧州では静脈内投与にてプラセボに対する 6MWD の有意な改善を示した RIV-PH-402 試験の結果も合わせて評価され、2011 年に承認された。また、米国では、Epo から本剤へ切り替えたときの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照試験（P01:13 試験）等の結果に基づき、2006 年に Epo から本剤への切替えに伴う用法・用量も承認されている。

国内においては、日本人と外国人における本剤の薬物動態に大きな違いがないこと、また、国内外のガイドラインにおいて、PAH の臨床分類、診断及び治療法が類似していることから、日本

³¹⁾ 生存率に関するデータは、20 [] 年 [] 月 [] 日（最終症例の最終観察日）をカットオフとした。

人 PAH 患者に対する本剤の有効性は、海外と同様であることが期待された。そこで、国内において、海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験及び P01:13 試験）と同様の用法・用量で Epo 未使用例及び Epo 切替え例を対象とした MD070123P21 試験（皮下投与及び静脈内投与）を 20■ 年より実施した。しかしながら、MD070123P21 試験では、Epo 未使用例では 6MWD の延長は認められたが、血行動態パラメータの改善は認められず、Epo 切替え例では、6MWD 及び血行動態パラメータのいずれも改善が認められなかつたことから、Epo 未使用例及び Epo 切替え例のいずれにおいても本剤の明確な有効性を示すことはできなかつた。

P01:04/P01:05 試験と MD070123P21 試験の主な選択・除外基準は異なることから、MD070123P21 試験の Epo 未使用例において有効性が明確に認められなかつた要因の 1 つとして、P01:04/P01:05 試験と MD070123P21 試験における経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬、以下同様）の併用状況の違いが考えられた。経口 PAH 治療薬の併用を許容した MD070123P21 試験では、Epo 未使用例のほとんどの被験者（14/15 例）が経口 PAH 治療薬を併用しており、経口 PAH 治療薬が未承認であった 19■～20■ 年に実施された P01:04/P01:05 試験に比べ、経口 PAH 治療薬で十分な改善が認められない治療反応性の低い被験者が組み入れられた可能性があり、P01:04/P01:05 試験と同程度の投与速度（投与 12 週時の最大投与速度は、MD070123P21 試験（Epo 未使用例）では 20.0 ng/kg/min、P01:04/P01:05 試験では 22.5 ng/kg/min）では、肺血行動態の十分な改善には至らなかつたと考えられた。類薬である Epo は経口 PAH 治療薬の効果が十分に得られない場合又は重症な場合に使用されており、近年、積極的な增量が推奨されている。以上より、MD070123P21 試験では、経口 PAH 治療薬を既に使用している場合、本剤の上乗せ効果を確認するには投与量が少なかつたと考えられた。米国では、2002 年の承認当初は、1 週間あたりの增量は 2.5 ng/kg/min 以下とするよう、1 週間あたりの增量速度に上限が設けられていたが、その後、長期投与試験である P01:06 試験における本剤の投与速度に基づき、2008 年に新しい增量規定が承認された³²⁾。これにより、添付文書の改訂が行われ、忍容性に問題がなければ、必要に応じて 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min を超えて增量することが可能とされた。

以上の考察を踏まえ、国内の追加試験として Epo 未使用例を対象とした MD070123P22 試験を計画した。MD070123P22 試験では、MD070123P21 試験と異なり、上述した米国の最新の用法・用量を参考に 1 週間あたりの增量速度の上限を撤廃し、さらに最大投与速度を 22.5 ng/kg/min から 290 ng/kg/min に変更し、積極的な增量が可能な試験デザインとした。また、投与経路は、静脈内投与と皮下投与の本剤の薬物動態が類似していること、MD070123P21 試験において、投与 12 週時までに多くの皮下投与開始例が注入部位の有害事象により静脈内投与に変更していたことを踏まえ、投与経路の変更を伴うことなく本剤の評価を行うため、静脈内投与のみを対象することとした。

機構は、以下のように考える。海外では、プラセボと並行群間比較した P01:04/P01:05 試験及び P01:13 試験において、Epo 未使用例及び Epo 切替え例のいずれにおいても本剤皮下投与の有効性が示されている。PAH に関する内因性及び外因性民族的要因に大きな国内外差がないこと等から、日本人 PAH 患者に対する本剤の有効性が海外と同様であることが期待されたが、

³²⁾ 欧州では、2005 年の承認当初より、增量速度の上限は規定されておらず、投与速度は個々の症例ごとに調製することとされていた。

MD070123P21 試験においては明確な本剤の有効性が示されなかった。しかしながら、申請者の説明するように、国内外の臨床試験の実施時期の違いから、それぞれの試験実施時に使用可能であった PAH 治療薬の種類が大きく異なること、並びに PAH の治療アルゴリズム及び注射剤である本剤の臨床的位置付けが海外臨床試験実施時とは変わったことは理解できる。MD070123P21 試験では、経口 PAH 治療薬で十分な治療効果が認められないより重症の Epo 未使用患者が組み入れられていた可能性があること、重症患者に対しては高用量の PGI₂ 製剤の投与が必要とされていることを踏まえると、MD070123P21 試験において、P01:04/P01:05 試験と同程度の本剤投与速度では、肺血行動態の十分な改善には至らなかったという申請者の考察には一定の妥当性があり、MD070123P21 試験の成績のみを以て、本剤の有効性を判断することはできないと考える。以上を踏まえ、次項 2) において、試験デザインの再検討がなされた上で追加実施された MD070123P22 試験の有効性の成績を評価する。

2) 国内臨床試験成績を踏まえた本剤の有効性について

上記 1) の項で示したように試験デザインの再検討を行った上で実施した MD070123P22 試験の成績を踏まえ、申請者は本剤の有効性について、以下のように説明した。

米国の最新の用法・用量に基づきより積極的な增量を可能とした MD070123P22 試験において、主要評価項目とした本剤投与 12 週時における 6MWD 並びに PVRI のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差及び中央値 [最小値～最大値] は、それれ 55.0 ± 34.45 m 及び 72.0 [8～90] m、並びに -3.205 ± 7.7650 mmHg·min·m²/L 及び -1.242 [-13.45～7.31] mmHg·min·m²/L であり、6MWD の延長及び PVRI の低下が認められた。この結果から、Epo 未使用例における本剤静脈内投与の有効性が示唆されたと考える。

MD070123P22 試験においては、静脈内投与のみでしか検討しておらず、新たに設定した用法・用量で日本人 PAH 患者に皮下投与した経験はない。しかしながら、定常状態における皮下投与時と静脈内投与時の薬物動態を比較した海外臨床試験及び国内臨床試験で得られた薬物動態データに基づくと、両投与経路における本剤の薬物動態は同等と考えることから（「4. (ii) <審査の概略> (1) 薬物動態の国内外差について」の項参照）、変更後の用法・用量であれば、皮下投与でも静脈内投与と同様に有効性が期待できると考える。

ただし、Epo からの切替えについては、MD070123P21 試験において明確な有効性が認められず、MD070123P22 試験では検討されていないことから、国内では Epo から本剤への切り替えを推奨するのに十分な情報は得られていないと考える。

機構は、MD070123P22 試験における本剤投与 12 週時の 6MWD 及び PVRI のベースラインからの変化量は、臨床的に意義のある数値といえ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。6MWD 及び PVRI の変化量の大きさの臨床的意義についての明確な基準は存在しないと考える。6MWD 及び肺血行動態パラメータは肺高血圧症の生命予後と密接な関連があるという報告（Miyamoto S et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 487-492, 2000、McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009、中野赳 編. 新 目でみる循環器病シリーズ 16, 2007）があることから、MD070123P22 試験では 6MWD 及び PVRI を有効性の主要評価項目とし、本剤投与により両評価項目の改善が認められるに臨床的な意義があると考えた。

その結果、5例中4例で6MWDとPVRIの両評価項目の改善が認められ、本剤の有効性が示唆されたと考えた（表16）。

表16：MD070123P22試験におけるWHO機能分類別の個別症例の成績（LOCF）

WHO 機能 分類	基礎疾患 ^a	6MWD (m)			PVRI (mmHg·min·m ² /L)			総合評価 ^b
		開始時	12週時	変化量	開始時	12週時	変化量	
II	I/F	350	380	30	5.99	4.75	-1.24	有効
III	I/F	240	330	90	35.80	22.34	-13.45	有効
	I/F	448	520	72	20.24	19.02	-1.22	有効
	CTD	184	192	8	18.14	25.46	7.31	— ^c
	I/F	375	450	75	40.32	32.90	-7.42	有効

a : I/F : 特発性/家族性 PAH、CTD : 膜原病に伴う PAH

b : 6MWD の変化量 > 0 m 及び PVRI の変化量 < 0 mmHg·min·m²/L であった場合「有効」と定義した

c : 有効以外

機構は、以下のように考える。実施可能性の観点から、国内で実施された臨床試験が少数例の患者を対象とした非盲検非対照試験となったことはやむを得ない。国内臨床試験はいずれも小規模かつ非対照の試験であったため、試験成績の解釈には注意が必要ではあるが、MD070123P21 試験の成績を踏まえてより高用量への增量を可能とした MD070123P22 試験では、投与 12 週時における 6MWD はベースラインから延長しており、また、客観的な評価指標である PVRI についても、投与 12 週時のベースラインからの変化量は改善を示している。さらに、MD070123P22 試験の個々の被験者における 6MWD、PVRI の推移について検討したところ、5 例中 4 例で 6MWD 及び PVRI のいずれも改善傾向を示していた。PVRI の改善が認められなかった 1 例については、6MWD に関しても +8 m と明確な改善がみられなかつたが、6MWD のベースライン値が 184 m と低値であったことから、重症の PAH であり、治療効果が得られにくかったものと推察される。

以上を踏まえ、海外臨床試験で検証された本剤の有効性は、MD070123P22 試験での使用法に沿えば、本剤を日本人 PAH 患者に静脈内投与した際にも期待できると判断する。また、本剤の薬物動態が皮下投与と静脈内投与では同等と考えられることを踏まえると、MD070123P22 試験と同様の増量が皮下投与でも可能であれば、本剤の皮下投与においても日本人 PAH 患者に対する有効性は期待できると判断する。なお、Epo からの切替えについては、日本人 PAH 患者における切替え時の有効性が明確に示されておらず、切替え時の適切な用法・用量も不明であることから、現時点では本邦で推奨することはできないと考える。これらの判断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。

(4) 安全性について

1) 持続皮下投与における注入部位関連の有害事象について

機構は、国内外の臨床試験における注入部位の局所反応の発現状況を比較し、外国人 PAH 患者に比べ日本人 PAH 患者で皮下投与時の忍容性が低かった理由を考察した上で、日本人における本剤皮下投与時のリスクは許容可能といえるのか説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験（MD070123P21 試験）で皮下投与された症例（31 例、1 回以上皮下投与されたことのある症例の数）と皮下投与で実施された海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験：236 例及び P01:13 試験：14 例）で認められた本剤の短期投与時の注入部

位の局所反応に関する有害事象について、有害事象の発現割合及び程度並びに皮下投与の中止に至った有害事象の発現割合を比較したところ、注入部位の局所反応（注入部位疼痛、注入部位反応）の発現割合は83.1～100%と国内外の臨床試験でともに高く、国内臨床試験では全例において注入部位疼痛及び注入部位反応が認められた。有害事象の程度別の発現割合は、注入部位疼痛は、国内臨床試験では、重度71.0%、中等度25.8%、軽度3.2%であり、重度の発現割合が最も高かった。海外臨床試験では、P01:04/P01:05試験において、重度39.4%、中等度36.4%、軽度16.5%、P01:13試験において、重度35.7%、中等度28.6%、軽度28.6%であり、重度の注入部位疼痛の発現割合は、海外臨床試験に比し国内臨床試験で高かった。また、皮下投与の中止に至った注入部位の局所反応の発現状況は表17に示すとおりであり、国内臨床試験では、注入部位疼痛による治験を中止した被験者の割合が12.9%、静脈内投与へ投与経路を変更した被験者の割合が41.9%であり、多くの被験者が皮下投与を中止した。皮下投与の中止に至った注入部位反応の多くは、投与開始10日目以内に発現していた。一方、海外臨床試験における注入部位疼痛による中止は7.1～7.2%であり、国内外の臨床試験で皮下投与の中止に至った注入部位の局所反応の割合に違いが認められた。

表17：短期投与における皮下投与の中止に至った注入部位の局所反応の発現状況

有害事象	国内臨床試験 (MD070123P21) ^a (N=31)		海外臨床試験 ^a (P01:04/P01:05) (N=236)	海外臨床試験 ^a (P01:13) (N=14)
	治験中止	静脈内投与へ 投与経路変更		
注入部位疼痛	12.9 (4)	41.9 (13) ^b	7.2 (17)	7.1 (1)
注入部位反応 ^c	集計なし ^d	集計なし ^d	3.0 (7)	集計なし ^d
注入部位紅斑	3.2 (1)	16.1 (5)	集計なし ^e	7.1 (1)
注入部位腫脹	6.5 (2)	16.1 (5)	集計なし ^e	0.0 (0)
注入部位熱感	3.2 (1)	16.1 (5)	集計なし ^e	0.0 (0)
注入部位出血/挫傷	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (2)	0.0 (0)
注入部位の局所反応 による中止	12.9 (4)	41.9 (13)	7.6 (18)	7.1 (1)

% (例数)

a : MD070123P21試験及びP01:04/P01:05試験は投与12週間、P01:13試験は投与8週間のデータ

b : 静脈内投与で開始し、皮下投与へ投与経路変更したが、注入部位疼痛により再度、静脈内投与へ投与経路変更した1例を含む。

c : 注入部位の紅斑、硬結、熱/灼熱感、そう痒等（注入部位疼痛、注入部位出血/挫傷以外）

d : 注入部位の局所反応を事象別（注入部位紅斑、腫脹、熱感等）に集計したため、「注入部位反応」としては集計していない。

e : 注入部位疼痛及び注入部位出血/挫傷以外の注入部位の局所反応について、事象別に集計を行っていない。

皮下投与の中止に至った注入部位の局所反応の発現割合が国内臨床試験で高かった要因を注入部位の局所反応に対する処置の点から検討した。国内臨床試験における注入部位疼痛に対する処置は、投与48週（継続投与期3期）までに31件中30件に施された。処置の内訳は、併用薬剤28件、治験薬の投与方法変更（投与速度、薬剤濃度又は投与流量いづれかの変更）27件、静脈内投与への投与経路変更15件、併用療法11件、治験の中止7件であった。注入部位疼痛の転帰については、31件中消失が26件、未消失が5件であった。消失26件のうち治験薬の投与方法変更及び併用薬剤/併用療法により皮下投与中に消失したのは1件のみであり、他の25件はいずれも皮下投与中止から1～23日後に消失した。未消失5件中3件は皮下投与の継続が可能であり、2件は死亡による未消失であった。なお、投与12週時（主要評価期）までに発現した注入部

位疼痛に対して、使用件数の半数を超えて有効³³⁾と判断された処置の種類は、非ステロイド抗炎症薬（以下、「NSAID」）内服、クーリング/ヒーティング、針交換であった。しかしながら、注入部位疼痛に対する効果については個人の感受性が大きく影響し、同一の処置でも無効と判断される場合や、有効と判断されたにもかかわらず皮下投与を断念した症例も認められたことから、上記の処置が全ての患者に対して、一定の効果が見込める処置ではない。

次に、注入部位の局所反応に対する処置について国内外の臨床試験間で比較した。海外臨床試験(P01:04/P01:05試験)において、本剤群で25%以上に用いられた処置は、鎮痛剤/解熱剤(41.2%)、抗炎症剤/抗リウマチ薬（非ステロイド）(35.6%)、関節及び筋肉痛に対する外用剤(32.6%)、副腎皮質ステロイド(28.8%)、オピオイド(27.5%)及び抗炎症剤(25.8%)であった。P01:04/P01:05試験では、国内臨床試験で使用された薬剤に加え、国内未承認の薬剤や麻薬等の強い鎮痛効果をもつ薬剤等も使用されており、使用された薬剤の種類が多かった。また、P01:13試験では、ケトプロフェン、リドカイン、ガバペンチン、ケタミン、アミトリピチリン、コデインを数種類から全てを含有するPLO ゲル(Pluronic Lecthin Organogel)といった外用剤の積極的な使用(86%)が認められた。さらに、海外臨床試験実施の際に採用された方策ではないが、海外では、留置針の長期留置により、本剤皮下投与時の疼痛の軽減が図られ、結果として投与が継続したとの報告がある(Skoro-Sajer N et al. *J Thromb Haemost* 5: 483-489, 2007)。

以上より、外国人PAH患者に比べ日本人PAH患者で皮下投与時の忍容性が低かった理由として、国内臨床試験の注入部位疼痛に対する処置の種類が海外臨床試験に比して少なかったこと、及び国内臨床試験において使用した留置針の最長留置期間は72時間とされているため針の長期留置を推奨できなかったことが考えられた。国内臨床試験(MD070123P21試験)においては、疼痛に対する個人の感受性の違いはあるが、NSAID内服、クーリング/ヒーティング等の処置は半数を超えて有効と判断されており、その多くは、海外臨床試験でも用いられていた処置であった。MD070123P21試験において皮下投与で開始した症例30例のうち、注入部位疼痛が発現したにもかかわらず、11例が処置によって、1例が無処置により12週間の皮下投与を継続しており、より積極的な処置を行うことで本剤持続皮下投与の継続は可能と考える。しかしながら、注入部位の局所反応は、本剤の皮下投与の継続及び患者のQOLに大きく関わることであることから、医師等の医療従事者あるいは患者に、注入部位の局所反応の危険性及び有害事象発現時の対処方法について情報提供を行うべきと考える。

以上より、添付文書(案)の「重大な副作用」に「注射部位の局所反応」を記載した上で、「重要な基本的注意」に、「国内臨床試験において、持続皮下投与時に注入部位の局所反応が高頻度に認められた。注入部位の局所反応(特に注入部位疼痛)があらわれた場合には、適切な処置(NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等)を実施すること。これらの処置にもかかわらず、注入部位管理が困難で、やむを得ず皮下投与を中止する場合には、持続静脈内投与への変更を検討すること。」と追記する。なお、予防方法に関しては、確立した成績がないため、添付文書には記載しないが、医療現場への情報提供は行う予定である。

機構は、以下のように考える。欧米の添付文書においては、本剤の持続静脈内投与には、重篤な血流感染等のリスクがあるため、持続皮下投与を行うことが望ましいと規定され、皮下投与が

³³⁾ 各処置の効果の判定は、治験責任医師の判断により、「有効」又は「無効」のいずれかで判定した。

推奨されている。しかしながら、国内臨床試験（MD070123P21 試験）において約半数の被験者が皮下投与を中止し、その割合は海外臨床試験よりも明らかに高かったこと、及び疼痛に対する処置が有効と判断されたにもかかわらず皮下投与を断念した症例が認められたことは、軽視できない。また、申請者は、国内外で忍容性に差がみられた理由として使用された注入部位疼痛に対する処置の種類が国内で少なかったと考察し、より積極的な疼痛緩和処置を行うことで本剤持続皮下投与の継続は可能と考える旨説明しているが、その場合日本人 PAH 患者における忍容性にどの程度の改善が見込めるかは不明である。したがって、本邦において、皮下投与を静脈内投与に優先して用いるよう規定することはできない。一方で、皮下投与で投与が継続可能であった日本人 PAH 患者が一定数存在したこと、在宅での投与法としては静脈内投与より皮下投与の方が望ましいこと、皮下投与により静脈内投与時に懸念される血流感染等の重大なリスクが回避できる意義も考慮すべきと考える。以上より、本剤の皮下投与時には注入部位の局所反応リスクについて情報提供を行い、局所反応が出現した際にとるべき適切な処置を情報提供した上であれば、選択可能な投与経路に皮下投与を含めることは可能と考えるが、皮下投与を承認用法に含めることの可否、及び必要な注意喚起の内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 持続静脈内投与における血流感染リスクについて

機構は、本剤静脈内投与時に懸念される血流感染について、国内外の臨床試験における血流感染の発現状況、及び海外の製造販売後における血流感染の発現状況を比較した上で、国内では海外よりも本剤投与による血流感染の発現リスクが高くはないといえ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。国内外の臨床試験成績の比較について、持続静脈内投与にて実施した RIV-PH-402 試験は、試験実施地域における医療環境の問題等により感染症の発現例や死亡例が多く認められ、目標被験者数到達前に被験者の登録を終了された試験であるため、当該試験を用いて国内臨床試験成績と血流感染状況を比較することは適切でなく、国内臨床試験の比較対象として適切な海外臨床試験成績はない。

次に、国内臨床試験における本剤静脈内投与時の血流感染の発現状況を海外の文献情報と比較した（表 18）。海外文献は、PAH 患者における本剤及び Epo の持続静脈内投与時の血流感染リスクの検討を目的とした、2007 年から 2012 年にかけて発行された論文 4 報を対象とした。1000 患者日当たりの血流感染の発現頻度について両側 95% 信頼区間が不明な文献 3 を除き、血流感染の定義が同一の成績を比較すると、国内臨床試験の点推定値は海外文献のそれぞれの両側 95% 信頼区間の範囲内であったことから、国内外で異なるものではないと考えた。

表 18：本剤静脈内投与時の血流感染発現リスク（海外文献情報との比較）

地域	国内		海外			
	試験名/出典	MD070123P21 試験*	文献 1	文献 2	文献 3	文献 4
例数	23		-	34	-	10
患者日	7,940		51,183	14,075	-	5,329
血流感染の定義	臨床所見***	血液培養 陽性	血液培養 陽性			
血流感染発現回数	10	8	57	13	100	5
血流感染発現頻度 (1000 患者日当たり) [両側 95%信頼区間]	1.26 [0.60～2.32]	1.01 [0.43～1.99]	1.11 [0.84～1.44]	0.90 [0.49～1.58]	0.36 [-]	0.94 [0.30～2.19]

* : 評価期間 20■年 ■月～20■年 ■月、 ** : 評価期間 20■年 ■月～20■年 ■月

*** : 血液培養結果が陰性となった事象もカウントしている。

文献 1 : Centers for Disease Control Prevention (CDC). *Morb Mortal Wkly Rep* 56: 170-172, 2007

文献 2 : Rich JD et al. *Chest* 141: 36-42, 2012

文献 3 : Kitterman N et al. *Am J Respir Crit Care Med* 183: A6133, 2011

文献 4 : López-Medranoa F et al. *Arch Bronconeumol* 48: 443-447, 2012

機構は、血流感染リスクを軽減するための適切な方策（予防方法及び有害事象発現時の対処方法）を検討した上で、添付文書（案）における血流感染に対する注意喚起（危険性、予防方法及び有害事象発現時の対処方法）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。2008 年に Doran らにより、PAH 患者における PGI₂ 製剤治療時の中心静脈カテーテルに関連した血流感染の予防ガイドライン（Doran AK et al. *Int J Clin Pract Suppl.* 160: 5-9, 2008）が発表され、閉鎖ルートの使用及びシャワー使用時のルート接続部の防水が推奨された。国内においても、Epo 治療患者における血流感染について、中心静脈カテーテルに関する衛生管理方法の重要性が報告（宗政直子ら、*Prog. Med.* 27: 514-7, 2007、松原広己、*Prog. Med.* 27: 526-30, 2007）されており、閉鎖ルートの使用が血流感染防止に有効であることを示唆している。

国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）における血流感染に関する重篤な有害事象 10 件について、閉鎖ルートの使用の有無を確認したところ、9 件は閉鎖ルートを使用していない施設で発現しており、残り 1 件は閉鎖ルートを使用する前に発現していた。また、これらの症例の半数は、Epo からの切替え例で中心静脈カテーテル使用経験の長い症例であることから、衛生管理方法を習熟している一方で、Epo の使用の慣れによる注意不足が血流感染の原因となった可能性も考えられる。

以上より、血流感染の防止には中心静脈カテーテルの衛生管理が重要な役割を果たしており、その注意喚起も重要であると考えた。

添付文書（案）では、「重要な基本的注意」の項に中心静脈カテーテルの衛生管理の重要性について注意喚起を記載している。また、「重大な副作用」の項に「血流感染」を追記するとともに、医療従事者向け資材及び患者向け資材において、血流感染防止の具体的方策として、閉鎖ルートを使用すること、及び入浴時等にはルート接続部の防水（ラップ等）を施すことを記載し啓発する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤を静脈内投与するためには、血管を確保する必要があり、留置針の刺入部、ルート接続部からの感染、薬液調製時の細菌混入等さまざまな血流感染の懸念がある。血流感染は、致死的な転帰をたどることもある重大なリスクであり、国内臨床試験において重篤な有害事象として医療機器関連感染（カテーテル感染）が認められていること、また、本剤は長期投与を余儀なくされる薬剤であることから、静脈内投与する場合には、特に注意すべきリスクである。国内外の異なる臨床試験成績等の比較から血流感染の国内外差について検討することは困難であるが、申請者の説明からは、国内において海外よりも本剤投与による血流感染の発現リスクが明らかに高くなる懸念は示唆されていない。また、海外においては血流感染のリスクに注意した上で静脈内投与は選択可能な用法として提供されていることを踏まえると、適切な情報提供と防止策を講じた上であれば、血流感染予防のための管理は可能と考える。血流感染リスクを防止するには、中心静脈カテーテルを用いた閉鎖ルートの使用が必須であり、徹底した衛生管理が必要であるため、医療従事者に対する注意喚起に加えて、本剤の持続静脈内投与開始時には Epo 投与開始時と同様に、入院管理下で患者及び家族に対して薬液、ルートの衛生管理について十分な指導を行うことが必要と考える。添付文書（案）、並びに医療従事者向け資材及び患者向け資材における注意喚起の十分性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) PGI₂ 製剤に特徴的な有害事象について

①低血圧

申請者は、以下のように説明した。本剤は血管拡張作用を有することから、低血圧の有害事象の発現頻度について、国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）及び海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験、P01:13 試験及び P01:06 試験）の成績に基づき検討した。

国内臨床試験における本剤投与症例での低血圧の発現割合は、MD070123P21 試験で 9.1% (3/33 例) であった。そのうち重篤な有害事象と判断されたものは 2 例であり、いずれも後観察期における本剤減量中（Epo への切替え中）に発現し、対症療法により消失した。非重篤の 1 例は、主要評価期（投与 12 週）において軽度の低血圧を繰り返し発現した。本事象は未消失であるが、低血圧発現時には本剤の減量により対処し、投与スケジュールに従って增量（投与速度調節）することで、本剤投与が継続された。MD070123P22 試験（5 例）では低血圧は認められなかった。

海外臨床試験における低血圧の発現割合は、P01:04/P01:05 試験で本剤群 3.8% (9/236 例)、プラセボ群 2.1% (5/233 例)、P01:13 試験で本剤群 0% (0/14 例)、プラセボ群 0% (0/8 例)、P01:06 試験で 6.4% (55/860 例) であり、重篤な有害事象と判断されたものは、P01:06 試験の 1.9% (16/860 例) であった。因果関係の否定できなかった重篤な低血圧は 1.0% (9/860 例) であったが、肺高血圧症による死亡 1 例を除き、治験薬減量又は対症療法により消失した。

以上、国内外のいずれの臨床試験においても低血圧が発現した。また、過度の血圧低下やこれに伴う生命に関連する事象は、類薬と同様に、本剤の血管拡張作用から予測されることから、添付文書の「重大な副作用」にて注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は血管拡張作用を有しており、他の肺血管拡張薬と同様、臨床試験において低血圧の有害事象が認められていることから、低血圧に関するリスクを適切に管理する必要がある。低血圧に関するリスクについては、添付文書において、投与開始前より低血圧を有する患者、及び本剤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、さらに本剤の增量にあたっては低血圧症状に注意しながら用量調節することで一定の管理が可能であると判断するが、低血圧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出血

申請者は、以下のように説明した。本剤は血小板凝集抑制作用を有することから、出血を示す有害事象（出血に関連した有害事象）について、国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）、海外プラセボ対照試験（P01:03 試験、P01:04/P01:05 試験及び P01:13 試験）の成績に基づき検討した。

MD070123P21 試験における本剤投与症例での出血関連の有害事象の発現割合は、39.4%（13/33 例）であり、鼻出血（5 例）、注入部位出血（3 例）、不正子宮出血（2 例）、結膜出血、喀血、肛門出血、歯肉出血、皮下出血、外陰部出血、尿中血陽性、皮下血腫、無気肺（各 1 例）が認められた。無気肺は、肺胞出血が認められたことから、出血関連の有害事象とした。無気肺のみ重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は死亡であった。その他の有害事象は、いずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。死亡により消失が確認できなかった鼻出血及び尿中血陽性の各 1 例を除き、13 例中 11 例は消失した。なお、13 例中 7 例は、出血関連の有害事象発現時に、ワルファリン又はヘパリンが投与されていた。

MD070123P22 試験で認められた出血関連の有害事象は、紫斑（1 例）のみであったが、非重篤で軽度であり、無処置にて投与中に消失した。

海外プラセボ対照試験（P01:03 試験、P01:04/P01:05 試験及び P01:13 試験）の併合における出血関連の有害事象の発現割合は、本剤群及びプラセボ群で、41.2%（110/267 例）及び 58.8%（147/250 例）であった。本剤群で認められた出血関連の有害事象（2 例以上）のうち、プラセボ群より発現割合が高かった有害事象は、鼻出血、メレナ、直腸出血、注入部位出血、胃腸出血、歯肉出血、紫斑、出血性胃炎であり、その多くは鼻出血及び胃腸管出血等の粘膜出血であった。出血に関連した重篤な有害事象について、P01:04/P01:05 試験の結果から検討した。本剤群及びプラセボ群の発現割合は、4.2%（10/236 例）及び 1.3%（3/233 例）であった。その内容は、本剤群では、喀血（2 例）、直腸出血、吐血、注入部位出血、月経過多、鼻出血、メレナ、出血性胃炎、胃腸出血、紫斑、注入部位出血/挫傷（各 1 例）、プラセボ群では、全て喀血（3 例）であった。また、出血に関連した重篤な有害事象が認められた症例のうち、出血関連の既往症が報告されているものは、本剤群の 1 例（紫斑が報告された症例の鼻出血）のみであった。なお、出血に関連した重篤な有害事象が認められた症例のうち、抗凝固薬を併用していた症例は、本剤群及びプラセボ群で 8 例及び 2 例であり、ほとんどの症例で併用していた。

以上、出血関連の有害事象の発現割合は、海外プラセボ対照試験において、ほとんどがプラセボ群に比べて本剤群で高くなることはなかった。しかしながら、国内外ともに、本剤投与に

より鼻出血等の粘膜出血が認められ、本剤の血小板凝集抑制作用に起因する有害事象として予測されることから、類薬と同様に、添付文書において出血傾向のある患者を「慎重投与」とし、さらに「重大な副作用」に「出血（頻度不明）：消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。」と注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。PAH 患者では抗凝固薬や抗血小板薬が併用される場合が想定されることから、多くの患者で出血リスクが高い要因を有していると想定される。抗凝固薬や抗血小板薬と血小板凝集抑制作用のある本剤が併用されることにより、出血傾向が助長され、出血に関する重篤な有害事象が発現する可能性があることから、出血の危険性と対処法等については添付文書において注意喚起するとともに、患者に対しても、十分な説明と注意喚起が必要である。添付文書における出血に関する注意喚起の十分性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

③その他の有害事象

国内臨床試験（MD070123P21 及び MD070123P22 試験）で発現した全身性の有害事象について、申請者は、以下のように説明した。MD070123P21 試験における全身性の有害事象の発現状況について、投与経路別で検討したところ、いずれの投与経路においても下痢、恶心、頭痛、潮紅等が認められた。投与経路によらずいずれの有害事象も多くは軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。なお、頭痛は、皮下投与に比し静脈内投与で発現割合が高かったが、静脈内投与で認められた頭痛はいずれも軽度であった。その他の有害事象について、皮下投与及び静脈内投与で発現割合に大きな違いはなかった。

MD070123P22 試験において発現した全身性の有害事象は、MD070123P21 試験と同様であり、いずれも軽度又は中等度であった。

なお、発現時の投与速度についても検討した結果、本剤の投与速度と各有害事象の発現に明確な関係は認められず、ほとんどの有害事象は低用量から発現していた。

機構は、以下のように考える。本剤投与により発現した下痢、恶心、頭痛、浮動性めまい、潮紅等は投与経路によらず既承認の PGI₂ 製剤で発現することが報告されている既知の事象であり、PGI₂ の薬理作用に起因すると考えられる。これらの有害事象の発現リスクについては、添付文書において、低血圧を有する患者、及び本剤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ある程度管理可能であると考える。また、本剤の有効性（「(3) 有効性について」の項参照）も踏まえると、本剤投与によるこれら全身性の副作用に係る安全性プロファイルは臨床的に許容できるものと考えるが、これらの判断の妥当性及び副作用に関連する注意喚起等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。

4) 持続投与システム関連の有害事象について

国内臨床試験（MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験）において認められた、持続投与システム（注入ポンプ、チューブ及び留置針（皮下投与）、チューブ及びカテーテル（静脈内投与））に関連したトラブルと、そのトラブルが原因となり発現した有害事象について、申請者は、以下のように説明した。

持続投与システム関連のトラブルは、皮下投与と静脈内投与では使用する注入ポンプの種類が異なることから、投与経路ごとに分け、主要評価期（投与 12 週）及び継続投与期 1～3 期（投与 12 週の評価終了以降、投与 48 週まで）の期間で評価した（表 19）。

表 19：国内臨床試験で認められた持続投与システムに関するトラブル

項目	MD070123P21 試験				MD070123P22 試験
	主要評価期		継続投与期 1～3 期		主要評価期
	sc (N=31)	iv (N=15)	sc (N=12)	iv (N=16)	
持続投与システム関連のトラブル	51.6 (16)	26.7 (4)	41.7 (5)	43.8 (7)	20.0 (1)
注入ポンプ関連のトラブル	48.4 (15)	20.0 (3)	41.7 (5)	37.5 (6)	20.0 (1)
内訳					
エラー番号/記号の表示	45.2 (14)	13.3 (2)	41.7 (5)	31.3 (5)	20.0 (1)
送液中断	35.5 (11)	6.7 (1)	33.3 (4)	12.5 (2)	20.0 (1)
設定操作エラー	3.2 (1)	6.7 (1)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)
装置故障	3.2 (1)	6.7 (1)	8.3 (1)	6.3 (1)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注入セット関連のトラブル	32.3 (10)	6.7 (1)	16.7 (2)	25.0 (4)	0 (0)
内訳					
チューブの折れ曲がり・ねじれ等による送液中断	6.5 (2)	6.7 (1)	0 (0)	12.5 (2)	0 (0)
チューブの抜去	9.7 (3)	0 (0)	8.3 (1)	12.5 (2)	0 (0)
その他	22.6 (7)	0 (0)	8.3 (1)	6.3 (1)	0 (0)
持続投与システム関連のトラブルが原因となった有害事象	3.2 (1)	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)	0 (0)

%（例数）、sc：皮下投与、iv：静脈内投与

MD070123P21 試験において認められた皮下投与時の主なトラブルについて、「エラー番号/記号の表示」のエラーの内容は、ほとんどが閉塞アラームの発生であり、主に、注入ポンプ本体の電源の入れ直しや注入ポンプ又はチューブの交換により対処可能であった。また、「送液中断」は、ほとんどが治験責任医師により送液中断の可能性があると判断されたもので、この原因是、注入ポンプの性能（治験薬が体内に送液されない等）もしくは閉塞アラームに伴う一時的な中断であった。注入ポンプ本体の電源の入れ直しや注入ポンプ又はチューブの交換等により、送液再開された。これらのトラブルが原因となり発現した有害事象は、1 例に認められた。この 1 例は、本剤投与開始 16 日目（投与速度 32.670 ng/kg/min）に留置針の抜け及び屈曲があり、同日に軽度のチアノーゼが発現したが、注入セットを交換することにより同日に消失した。静脈内投与時の主なトラブルについて、「エラー番号/記号の表示」のエラーの内容は、主に高圧アラーム、薬液カセットが装着されていないことに対するアラーム、閉塞アラームの発生であった。カテーテルの固定位置の変更や電源の入れ直し等により対処可能であった。これらのトラブルが原因となり発

現した有害事象は、2例に認められた。1例は、本剤投与開始253日目(投与速度58.460ng/kg/min)に薬液更新時にチューブクランプを忘れて薬液を注入したことにより同日に動悸が発現したが、無処置にて発現日当日に消失した。もう1例は、本剤投与開始191日目(投与速度10.500ng/kg/min)にヒックマンカテーテルとクレープコネクタの接続が外れたことによる送液中断により、トラブル発生から8日目に医療機器関連感染(カテーテル感染)が発現した。当該トラブルに対しては、新しいクレープコネクタに交換することで対処した。医療機器関連感染は、入院加療により、発現から16日目に消失した。

MD070123P22 試験においては、主なトラブルとして、1例に「エラー番号/記号の表示」及び「送液中断」が認められ、いずれも閉塞アラームによるものであった。また、これらのトラブルによる有害事象の発現は認められなかった。

持続投与システム関連のトラブルは、静脈内投与に比べ、皮下投与で発現割合が高かった。この理由としては、各投与経路で使用した注入ポンプが異なっていたことに加え、皮下投与の留置針は被験者が差し替えを行うため、挿入操作のばらつきが大きかったことが挙げられ、これにより、針の抜去、屈曲及び閉塞アラームの発生に繋がったと考えられた。トラブルによる有害事象の発現割合は低く、また、認められた有害事象も無処置又は適切な対処により消失したことから、いずれの投与経路においても安全に持続投与システムを用いることは可能と考える。なお、トラブルに対し適切に予防及び対処ができるよう、患者向け情報提供資材として投与経路ごとの持続投与療法のマニュアルを作成する。このマニュアルにおいて、衛生管理方法、薬液の調製方法、持続投与システムの使用方法、緊急時(持続投与システム関連のトラブル、アラーム発生、体調の変化、副作用の発生等)の対応並びに緊急時の医療機関及び在宅療法支援機関の連絡先について情報提供するとともに、携帯型注入ポンプは2台以上用意し、常に予備を用意しておくことを指導する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は持続皮下投与、静脈内投与のいずれの場合においても、カテーテル、注入ポンプ等の持続投与システムを必要とし、システム関連のトラブルは患者の状態悪化や有害事象の発現に直結するため、適正使用やトラブル回避の方策は必須である。申請者は、本剤の投与開始時には入院管理下で、衛生管理、薬液調製及び手技や機器の取り扱いに関する指導を行うとともに、在宅での投与に移行後もトラブル発現時には速やかに対処できるような体制を構築する計画としており、申請者の示した方策は概ね妥当と判断する。

(5) 効能・効果について

1) 基礎疾患

機構は、特発性/家族性PAH、膠原病に伴うPAH及びその他の疾患に伴うPAHのそれぞれの基礎疾患における本剤の有効性及び安全性の相違について説明した上で、本剤の効能・効果を基礎疾患によらず全てのPAH患者とするとの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験(MD070123P22試験)において、PAHの基礎疾患別の組み入れ患者は、特発性/家族性PAH(以下、「I/F PAH」)4例、及び膠原病に伴うPAH(以下、「CTD PAH」)1例であり、少數例であったため、有効性について要約統計量による基礎疾患別の評価は困難であった。

基礎疾患別の有効性について、海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験）の成績に基づき検討を行った結果、主要評価項目とされた投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の PAH の基礎疾患別の成績は、表 20 のとおりであった。

表 20 : P01:04/P01:05 試験における PAH の基礎疾患別の 6MWD (m) の変化量 (12 週時)

PAH 基礎疾患 ^a	例数	本剤群とプラセボ群の 6MWD の変化量の差	
		中央値	平均値
I/F	270	19.1	21.9
CTD	90	25.0	37.3
CHD	109	1.0	0.8
I/F + CTD	360	20.3	25.5

a : I/F : 特発性/家族性 PAH、CTD : 膠原病に伴う PAH、CHD : 先天性短絡性心疾患に伴う PAH

P01:04/P01:05 試験では、いずれの基礎疾患においても、本剤群でプラセボ群に比較して 6MWD の改善傾向が認められた。なお、先天性短絡性心疾患に伴う PAH（以下、「CHD PAH」）に関しては、6MWD で 1.0 m（中央値）の延長にとどまったが、肺血行動態パラメータのいずれの項目においても本剤群ではプラセボ群よりも改善が認められた（本剤群及びプラセボ群の変化量（中央値）：心係数 0.09 及び 0.06 L/min/m²、平均肺動脈圧-1.0 及び 0.0 mmHg、PVRI -3.98 及び 0.19 mmHg·min·m²/L）。

基礎疾患別の安全性について、MD070123P21 及び P01:04/P01:05 試験の成績を用いて検討した。

MD070123P21 試験の主要評価期において 5%以上に認められた有害事象のうち、I/F PAH と CTD PAH の間で発現割合が 2 倍以上異なる有害事象について、CTD PAH に比べ I/F PAH で発現割合の高かった有害事象は、カテーテル留置部位感染、不眠症、右室不全、下痢、嘔吐、発疹、四肢痛及び異常感であり、I/F PAH に比べ CTD PAH で発現割合の高かった有害事象は、鼻咽頭炎、注入部位そう痒感、カテーテル留置部位疼痛、注入部位出血及び熱感であった。これらの有害事象は、右室不全を除きいずれも軽度又は中等度であり、重度の右室不全は治験薬との因果関係は否定された。また、P01:04/P01:05 試験の本剤群で 5%以上に認められた有害事象のうち、I/F PAH と比較して CTD PAH 又は CHD PAH で発現割合が 2 倍以上異なる有害事象は認められなかった。さらに、各基礎疾患で高頻度に認められた有害事象の発現割合は、国内外の臨床試験で類似していた。

なお、MD070123P21 試験、MD070123P22 試験及び P01:04/P01:05 試験にて対象としなかったその他の疾患に伴う PAH である門脈高血圧及び HIV 感染に伴う PAH は他の海外臨床試験（RIV-PH-408 試験及び RIV-PH-402 試験）において組入れ可能とされた。その結果、RIV-PH-408 試験において、2 例の門脈高血圧に伴う PAH が登録され、いずれも本剤の投与後に投与前に比し 6MWD の延長が認められた。有害事象は、四肢痛が 2 例、恶心、振戦、女性化乳房、頸痛、頭痛及び咳嗽が各 1 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

以上より、基礎疾患によって有害事象の発現状況は大きく異ならなかつたことから、各基礎疾患の PAH 患者における本剤の安全性に大きな相違はないと考える。

PAH は希少疾病であり、国内外の臨床試験で組入れが少ない又はなかつた基礎疾患の PAH に対する本剤の治療効果は確認できない。しかしながら、WHO の肺高血圧の臨床分類（ダナ・ボ

イント分類)では、PAH の基礎疾患は本剤の国内外の主要な臨床試験 (MD070123P21 試験、MD070123P22 試験及び P01:04/P01:05 試験) における対象患者の基礎疾患よりも多岐にわたっているにもかかわらず、最新の国内外ガイドラインでは、PAH 患者の基礎疾患によらず共通の治療法が推奨されていることから、国内外の主要臨床試験で対象とした PAH (I/F PAH 及び CTD PAH) で確認された本剤の有効性及び安全性は、他の基礎疾患に伴う PAH でも同様に期待できると考える。したがって、本剤の適応を PAH の基礎疾患で制限する必要はないと考える。なお、国内臨床試験で対象となった PAH の基礎疾患が限られていることから、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、「特発性肺動脈性肺高血圧症、家族性肺動脈性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない」と記載する予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験で得られた成績の範囲内では、基礎疾患が異なる PAH (特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、先天性短絡性心疾患に伴う PAH) のいずれにおいても、本剤の有効性及び安全性は同様であることが示唆されている。しかしながら、2008 年のダナ・ポイント分類 (Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S43-54, 2009) に示されているように、PAH の病因は、臨床試験で選択基準とされた PAH (特発性 PAH、膠原病に伴う PAH、先天性短絡性疾患又は門脈高血圧に伴う PAH) の分類より多岐にわたっており、全ての病因による PAH に対する本剤の有効性及び安全性が検討されたとは言い難い。一方で、PAH が希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外を原因とする PAH 患者の数はさらに少ないとから、これらの患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解でき、2009 年版の最新の ACC ガイドライン (Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-84, 2009) をはじめとする国内外のガイドラインにおいても、PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず各薬剤に同様の治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。以上より、臨床試験での本剤の投与経験が限られる基礎疾患による PAH については「効能・効果に関連する使用上の注意」で有効性及び安全性が確立していない旨注意喚起した上で、本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることとした申請者の対応は妥当であると判断する。

2) WHO 機能分類

機構は、本剤の効能・効果を、WHO 機能分類によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験 (MD070123P22 試験) に組入れられた症例の治験薬投与開始時の WHO 機能分類の内訳は、クラス II 1 例、クラス III 4 例であり、少数例であったため、有効性について要約統計量による基礎疾患別の評価は困難であった。

WHO 機能分類 (NYHA 心機能分類) 別の有効性について、海外臨床試験 (P01:04/P01:05 試験) の成績に基づき検討を行った結果、主要評価項目とされた投与 12 週時の 6MWD のベースラインからの変化量の NYHA 心機能分類別の成績は、表 21 のとおりであった。

表 21 : P01:04/P01:05 試験における NYHA 心機能分類別の 6MWD (m) の変化量 (12 週時)

NYHA 心機能分類	ベースライン ^a (例数)		12 週時における ベースラインからの変化量 ^{a,b} (例数)		本剤群とプラセボ群の変化量 ^c の差 (中央値 [両側 95%信頼区間])
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
II	357.0 (N=25)	394.5 (N=28)	23.0 (N=22)	12.0 (N=28)	2 [-28~25]
III	350.5 (N=190)	337.0 (N=192)	13.0 (N=166)	3.0 (N=169)	18 [5~31]
IV	243.0 (N=18)	249.0 (N=16)	11.0 (N=13)	-18.0 (N=12)	54 [-28~145]

a : 中央値

b : 投与 12 週時のデータが得られた症例の値。

c : 本薬群-プラセボ群 (Hodges-Lehmann 推定値)、欠測値の補完は LOCF とする。

P01:04/P01:05 試験では、クラス II～IV のいずれにおいても、本剤群でプラセボ群に比較して 6MWD の改善傾向が認められた。

クラス I は、自覚症状がなく医療機関への受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいことから、MD070123P21 試験、MD070123P22 試験及び P01:04/P01:05 試験のいずれの試験においても対象としなかった。しかしながら、PAH は予後不良であり、早期に治療を開始することが望ましいとされていることから、WHO 機能分類クラス I の患者を適応とすることは適切であると考えられた。なお、RIV-PH-408 試験において、クラス I で本剤の投与後に投与前に比し 6MWD が延長した症例が 1 例認められている。

WHO 機能分類(NYHA 心機能分類)別の安全性について、MD070123P21 試験及び P01:04/P01:05 試験の成績を用いて検討した。

MD070123P21 試験の主要評価期において 5%以上に認められた有害事象のうち、クラス II とクラス III の間で発現割合が 2 倍以上異なった有害事象について、クラス III に比べクラス II で発現割合の高かった有害事象は、肺動脈性肺高血圧症、注入部位硬結及び異常感であり、クラス II に比べクラス III で発現割合の高かった有害事象は、H1N1 インフルエンザ、右室不全、鼻出血、注入部位そう痒感、カテーテル留置部位疼痛、注入部位出血及び熱感であった。MD070123P21 試験において、WHO 機能分類クラス II 及び III で有害事象の種類は類似しており、発現割合が 2 倍以上異なるものでも、肺動脈性肺高血圧症及び右室不全を除き、軽度又は中等度であった。重度の肺動脈性肺高血圧症は、因果関係は否定されなかったが、クラス II 及び III のいずれにおいても認められた事象であった。また、重度の右室不全についても、クラス II 及び III のいずれにおいても認められ、因果関係は否定された。

P01:04/P01:05 試験の本剤群で 5%以上に認められた有害事象のうち、NYHA 心機能分類クラス II～IV のいずれかの分類で他の分類よりも発現割合が 2 倍以上であった有害事象は、感染、顎痛、下痢、嘔吐、浮腫、浮動性めまい、不眠症、咽頭炎、そう痒症及び発疹であり、顎痛、下痢及び不眠症を除き、NYHA 心機能分類のクラスが高くなるにつれて発現割合が増加する傾向は認められなかった。顎痛については他のクラスと比較してクラス IV で多く認められたが、程度が重度のものは認められなかった。下痢については重度のものが認められ、クラスが高くなるにつれて発現割合が増加する傾向が認められたが、MD070123P21 試験では同様の傾向は認められなかった。不眠症については、他のクラスと比較してクラス IV で多く認められたが、クラス IV で認められた

不眠症はいずれも因果関係は否定された。さらに、各クラスで高頻度に認められた有害事象の発現割合は、国内外の臨床試験で類似していた。

以上より、国内外の臨床試験の成績から、本剤の効能・効果を WHO 機能分類（NYHA 心機能分類）によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であると考える。ただし、国内外の臨床試験でクラス I の投与経験が限られていることから、「効能・効果に関する使用上の注意」において、「肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない」と注意喚起する予定である。

機構は、本剤の投与対象となる PAH の WHO 機能分類クラスについて、以下のように考える。国内外の臨床試験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、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、自覚症状がなく医療機関に受診することが少ない上に、専門医でなければ PAH 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 Epo も含め既に治療が開始されていると想定され、他の PAH 治療薬との併用に制限が設けられている臨床試験の選択基準に適合する症例は限られることが等を考慮すると、クラス I 及び IV の PAH 患者を本剤の臨床試験に組み入れることが困難であったことは理解できる。クラス IV の患者については、MD070123P22 試験において有効性は検討できなかったが、P01:04/P01:05 試験では、本剤群とプラセボ群の 6MWD 変化量の差の中央値は +54 m であり、本剤による 6MWD の改善が認められ、有効性が示唆されていると判断できる。しかしながら、クラス I の患者については、非盲検非対照の RIV-PH-408 試験に組み入れられた 1 例のみの検討にとどまっており、有効性の判断が困難である。また、本剤は経口 PAH 治療薬（ERA 及び PDE5 阻害薬）とは異なり、持続投与の必要な注射剤であり、カテーテル挿入や注入ポンプの常時携帯を必須とする本剤による治療は患者の QOL を著しく損なうことも踏まえると、自覚症状のないクラス I の患者は、自覚症状のある他のクラス（II～IV）の患者とはリスクベネフィットバランスが異なることが想定されることから、本剤の投与対象とはならないものと判断する。したがって、本剤の効能・効果は「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III、IV）」することが妥当であると考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

1) 初期投与速度について

本剤の初期投与速度について、申請者は、以下のように説明した。国内外における初期投与速度設定に関して、P01:03 試験の初期投与速度は、当初、海外用量探索試験（P01:01 試験及び P01:02 試験）から、忍容性に大きな問題がなくかつ最低限の血行動態改善が認められる用量である 5.0 ng/kg/min と設定した。しかしながら、P01:03 試験では、登録された最初の 1 例において、5.0 ng/kg/min で投与を開始したところ、重篤な有害事象として低血圧及び胸痛が認められたため、本剤の投与を中断した。翌日、1.25 ng/kg/min で再開したが、胸痛と咽頭痙攣の再発が認められ、本症例は治験を中止した。5 例の症例（本剤群：3 例（初期投与速度は 2.5～5.0 ng/kg/min）、プラセボ群：2 例）が登録された時点で、P01:01 試験及び P01:02 試験から忍容性に問題ないとされた用量において有害事象が報告されたため、治験責任医師及び被験者に対する盲検性は維持したま

中間評価がなされた。中間評価の結果、より低用量の投与が必要であり、初期投与速度として 2.5 ng/kg/min が許容されるべきであるとの結論に至ったため、初期投与速度を 2.5 ng/kg/min とし、忍容性に問題が認められた場合には減量するよう治験実施計画書を変更した。その結果、本剤投与開始後に発生した有害事象のほとんどは、5.0 ng/kg/min 以下の投与速度で発現が認められていた。

検証試験である P01:04/P01:05 試験は、P01:01 試験、P01:02 試験及び P01:03 試験の結果を受け、初期投与速度を 1.25 ng/kg/min（忍容性に問題がある場合は 0.625 ng/kg/min に減量）へと変更し、試験を実施した。その結果、本剤群の 236 例中、投与開始より 1 週間投与を継続できた症例は 225 例（1.5 ng/kg/min 開始例：1 例、1.25 ng/kg/min 開始例：210 例、1.0 ng/kg/min 開始例：1 例、0.625 ng/kg/min 開始例：13 例）、投与開始より 1 週間後まで投与を継続できなかった症例は 11 例（全例 1.25 ng/kg/min 開始例）であった。P01:04/P01:05 試験は、初期投与速度 1.25 ng/kg/min（忍容性に問題がある場合は 0.625 ng/kg/min に減量）で試験を開始した後、更なる初期投与速度の変更を伴うことなく試験を終了し、欧米において、P01:04/P01:05 試験で用いた初期投与速度で承認された。

海外での状況を踏まえ、国内の MD070123P21 試験 (Epo 未使用例) 及び MD070123P22 試験は、海外承認用量と同様の初期投与速度を設定した。その結果、MD070123P21 試験 (Epo 未使用例)においては、初期投与速度 1.25 ng/kg/min が 14 例、0.625 ng/kg/min が 1 例（投与規定逸脱症例）であり、いずれの初期投与速度においても減量を必要とする有害事象の発現は認められなかった。MD070123P22 試験においては、全例が初期投与速度 1.25 ng/kg/min であり、減量を必要とする有害事象の発現は認められなかった。

以上より、本剤の投与開始に関する用法・用量として、「通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続皮下投与又は持続静脈内投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する」と設定することは妥当であると考える。

機構は、海外での承認用法・用量と同様の初期投与速度を設定した国内臨床試験において、減量を必要とする有害事象の発現は認められなかったことを踏まえ、初期投与速度を 1.25 ng/kg/min（忍容性に問題がある場合は 0.625 ng/kg/min に減量）として、患者の症状を十分に観察しながら本剤の投与を開始することは妥当であると考える。

2) 増量方法、及び最大投与速度について

機構は、本剤の增量に関する規定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。MD070123P21 試験 (Epo 未使用例) では、1 週間あたりの增量は 2.5 ng/kg/min 以下と規定されていたが、1 例に治験実施計画書からの逸脱（投与規定違反）による 1 週間あたり 3.0 ng/kg/min の增量が認められた。この症例は被験者の自己判断により投与 105 日目に 1 日で規定を超えた增量（12 ng/kg/min から 15 ng/kg/min へ增量）を行ったが、翌日規定範囲内に減量（15 ng/kg/min から 14 ng/kg/min へ減量）した。1 週間あたり 3.0 ng/kg/min 増量した週、及び翌週に新たに発現した有害事象は認められなかつたが、この症例は、最大増量速度で投与する前より、悪心、頭痛及び頸部腫瘍が繰り返し発現しており、最大増量速度で投与した週

においても、未回復であった。これらの有害事象はいずれも軽度であり、減量又は中止を要することなく、本剤の投与期間中に消失した。

MD070123P22 試験（主要評価期）においては、米国の最新の用法・用量に基づき、治験責任（分担）医師が、忍容性に問題がなく、かつ增量することにより効果が期待できると判断する場合には、有害事象の発現に注意しながら 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min を超える增量が許容された（「(3) 有効性について」の項参照）。その結果、中止例を除く 4 例に有効性が認められた。また、5 例全例で投与 1 週目から 1 週間あたり 2.5 ng/kg/min を超える增量が行われており、1 週間あたりの最大增量速度は 23 ng/kg/min であった。1 週間あたり 20 ng/kg/min を超えて增量を行った症例は最大增量速度で增量した症例を含め、2 例認められた。このうち最大增量速度で增量した症例は、最大增量速度の前週にも 1 週間あたり 22 ng/kg/min の增量を行っており、この週において、筋骨格痛及び倦怠感が発現したが、いずれも軽度であった。また、もう一方の 1 例は、1 週間あたり 21 ng/kg/min で增量したが、新たな有害事象の発現は認められなかった。以上より、忍容性を考慮しながら可能な限り增量を行うことで本剤の有効性が示唆され、1 週間あたり 20 ng/kg/min を超えて增量した場合も新たに重度又は重篤な有害事象が発現していないことから、医師が本剤の忍容性を的確に判断した上であれば、本剤を安全に增量可能であり、MD070123P22 試験で設定した增量に関する規定を用法・用量に反映することは妥当と考えた。

機構は、添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」において「国内外において 290 ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290 ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること」と記載されていることについて、最大投与速度を規定しなくとも、問題ないと考えた理由を安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。MD070123P21 試験において、全身性の有害事象の多くは、四肢痛が 10.0 ng/kg/min 超 20.0 ng/kg/min 以下の患者集団でのみ認められたことを除き、低用量（0 ng/kg/min 超 2.5 ng/kg/min 以下）から発現しており、全ての全身性の有害事象について 20.0 ng/kg/min 超で新たな発現はなかった。さらに、MD070123P22 試験で発現した全身性の有害事象における発現時の投与速度を検討した結果、下痢は、4.00～80.00 ng/kg/min、悪心は 28.00～48.00 ng/kg/min、頭痛は 2.20～36.00 ng/kg/min、四肢痛は 10.00～112.00 ng/kg/min、浮動性めまいは 22.00 ng/kg/min、発疹は 110.00 ng/kg/min、血管拡張（潮紅、ほてり）は 1.25～14.00 ng/kg/min の範囲で発現していた。これらの有害事象の多くは低用量から発現し、またほとんどの有害事象が投与 4 週以内に発現し、いずれも軽度又は中等度であった。

MD070123P22 試験は静脈内投与のみで実施したため、1 週間あたり 2.5 ng/kg/min を超える增量を許容し、MD070123P21 試験の最大投与速度（20 ng/kg/min）を超える速度で投与可能な状況下で皮下投与したときの安全性を検討した国内臨床試験成績はない。しかしながら、MD070123P21 試験（Epo 未使用例、皮下投与（13 例））における投与速度別の注入部位の局所反応の発現状況を検討した結果、ほとんどが 5 ng/kg/min までで発現し、投与速度に依存して発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

以上、MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験のそれぞれの投与速度と安全性の関係を検討した結果、本剤の用法・用量に最大投与速度を規定しなくてもよいと考える。

機構は、以下のように考える。P01:04/P01:05 試験と同様の增量規定を設定した MD070123P21 試験においては本剤の有効性が明確に示されなかった。しかしながら、上記「(3) 有効性について」の項で示したように、国内外の臨床試験の実施時期の違いや米国の最新の用法・用量を考慮して、1週間あたりの增量速度の上限を撤廃し、さらに最大投与速度を 22.5 ng/kg/min から 290 ng/kg/min に変更し、本剤の忍容性を考慮しながら積極的な增量が可能な試験デザインとした MD070123P22 試験においては、少數例ながらも日本人 PAH 患者に対する有効性が期待できる成績が示されており、安全性上特段の問題はみられなかった。また、静脈内投与及び皮下投与のいずれの投与経路についても、国内外の臨床試験成績からは、本剤の投与速度の増加に伴い明らかにリスクが増大する傾向は示されていない。したがって、「用法・用量に関する使用上の注意」で投与経験の少ない投与速度（290 ng/kg/min 超）まで增量する際には十分に注意が必要な旨注意喚起した上で、MD070123P22 試験で設定された增量規定に沿った增量方法を用法・用量に反映することは妥当であると判断する。

機構は、上記 1) 及び 2) を踏まえ、国内臨床試験（MD070123P22 試験）の用法・用量に基づき設定された本剤の申請用法・用量は概ね妥当であると判断するが、皮下投与の位置付けを含めた用法・用量に関する機構の判断の妥当性及び「用法・用量に関する使用上の注意」も含めた添付文書における記載の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 小児への投与について

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

申請者は、以下のように回答した。国内外の小児 PAH 患者に対する本剤の治験は実施しておらず、具体的な計画もない。

小児 PAH の治療については、成人と同様に国内の治療ガイドラインに準じて治療が行われている。しかしながら、小児 PAH 患者では、中心静脈カテーテルの留置に対し、特に思春期の女性では患者本人が容姿の面を気にすること、薬液調製を介助者が行うこと等、患者本人及び介助者の負担が増し、成人以上に QOL の低下や Epo の導入の遅れを招くことが懸念される。「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項で示した本剤の特徴を踏まえると、本剤は患者本人だけでなく介護者の負担も軽減することが期待される。

以上より、小児 PAH 患者に対する本剤の開発の必要性は本剤承認後に引き続き検討したいと考えている。

機構は、以下のように考える。特発性 PAH や先天性心疾患に伴う PAH、Fontan 手術を含めた開心術後の PAH 等の小児 PAH 患者が存在し、小児に適用可能な PAH 治療薬の医療上の必要性は高い。また、治療を行わない場合の小児特発性 PAH の予後は成人よりも悪いが、治療を行った場合には成人よりも治療効果が高いとされている (McLaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 53: 1573-1619, 2009、McLaughlin VV et al. *Circulation* 119: 2250-2294, 2009)。さらに、新生児、及び乳幼児の PAH 患者も存在し、基本的に PAH 治療薬は一生涯投与の継続が必要となることから、成人に比してさらに長期間の投与が必要となると考えられる。本剤は注射剤であることから、注入部位の処置や薬液調製に関しては医療従事者や保護者の介入が必須であり、経口薬よりも綿密な管理を必要とする

が、小児 PAH を対象とした臨床試験を速やかに立案・実施し、小児の有効性及び安全性並びに適切な用法・用量について検討することが望ましいと考える。

(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。使用実態下における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（観察期間：12週間（主要評価期）、最長5年間（継続投与期））を全例調査方式（目標症例数：253例）で実施する。

当該調査では、重点調査項目として持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染及び持続皮下投与に関連した注入部位局所反応を設定し、さらに安全性検討事項として、小児、腎機能障害患者、肝機能障害患者、本剤の投与経路を変更した患者、Epo から本剤へ切り替えた患者、及び本剤から Epo へ切り替えた患者に関する情報を収集するとともに、出血、血圧低下、失神、血小板減少、好中球減少、肺水腫、甲状腺機能亢進症の発現状況も確認する。また、6MWD、血行動態、生存期間等の有効性に関する評価も実施する。

PAH 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。市場調査から予測される [] 患者数（[]）、そのうち [] 割合（[]）を考慮し、本剤の使用成績調査の登録期間（6年4ヶ月）において全例調査方式により 253 例を収集することとした。なお、253 例を目標症例数とした場合、発現割合が 1.2% の有害事象を 95% の検出力で少なくとも 1 例検出でき、登録症例の半数以上が静脈内投与されると仮定すると、2 つの重点調査項目である中心静脈カテーテル感染及び注入部位局所反応のうち、国内臨床試験においてより発現割合の低かった中心静脈カテーテル感染（21.7%）についても十分な検出力を有するものと考える。

また、持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染、持続皮下投与に関連した注入部位局所反応及び持続投与システム関連のトラブル等の本剤投与時のリスクを最小化するため、医療従事者向け資材及び患者向け資材（持続皮下投与及び持続静脈内投与のマニュアル）を作成し、さらに在宅医療支援会社との連携も行う予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた日本人の症例数は極めて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使用成績調査を実施し、本剤投与時に想定される有害事象（中心静脈カテーテル感染、注入部位局所反応、血圧低下、血小板減少等）の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団（小児、肝機能障害患者、腎機能障害患者等）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。申請者の示した調査項目及び安全対策は概ね妥当と考えるが、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、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(9) 販売名称について

機構は、医療過誤防止の観点から、本剤の販売名の変更も含め対策を検討するよう求めたところ、申請者より「トレプロスト注射液」に販売名を変更するとの回答が得られたことから、機構は了承した。

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（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）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、治験薬の管理に係る不備及び治験実施計画書からの逸脱事例（薬物濃度測定の採血に係る規定の不遵守）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、肺動脈性肺高血圧症に対する本剤の有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は肺動脈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、本剤の有効性、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。

審査報告（2）

平成 26 年 2 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名] トレプロスト注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg
(レモジュリン注射液 20 mg、同注射液 50 mg、同注射液 100 mg、同注射液 200 mg
(申請時) から変更)

[一 般 名] トレプロスチニル

[申 請 者 名] 持田製薬株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 25 年 4 月 25 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

プロスタグランジン I₂（以下、「PGI₂」）誘導体の注射剤である本剤は、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）治療の第一選択薬とはならず、経口 PAH 治療薬投与によって十分な治療効果が得られない症例や経口 PAH 治療薬が投与困難な症例に対して用いる治療薬となるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、持続静脈内投与には中心静脈カテーテル留置による患者負担及び重篤な有害事象（血流感染）の発現等の問題があること、患者の状態によっては経静脈投与が困難な場合もあることから、持続皮下投与も可能な本剤は、新たな治療選択肢となることが期待されるとの意見が出された。

(2) 有効性について

専門委員より、国内臨床試験（MD070123P22 試験）の症例数は、統計学的な検定を行うには不足しており、本剤の有効性について厳密に判断することは困難であるとの意見が出された。一方、海外臨床試験（P01:04/P01:05 試験）では本剤の有効性が検証されており、MD070123P22 試験の成績が P01:04/P01:05 試験の成績と大きく乖離していないと判断できるとの意見、日本人においても MD070123P22 試験では 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）及び肺血管抵抗係数の改善が示唆されており、ある程度の有効性は示されていると判断できるとの意見が出された。以上の議論を踏まえ、海外臨床試験で検証された本剤の有効性は、MD070123P22 試験での使用法に沿えば、日本人 PAH 患者においても期待でき、また、本剤の薬物動態が皮下投与と静脈内投与で同等と考えられることから、皮下投与でも MD070123P22 試験と同様の增量が可能な日本人 PAH 患者では、本剤の皮下投与においても有効性は期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、エポプロステノールナトリウム（以下、「Epo」）からの切替えについては、日本人 PAH 患者における切替え時の有効性及び適切な用法・用量が不明であることから、現時点では本邦で推奨することはできないとした機構の判断も専門委員に支持された。

(3) 安全性について

1) 持続皮下投与について

持続皮下投与を承認用法に含めることの可否について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、経口 PAH 治療薬を使用している日本人 PAH 患者に対して、MD070123P22 試験で設定された用法・用量で本剤を持続皮下投与したデータはなく、MD070123P21 試験において皮下投与した患者の約半数が投与中止又は静脈内投与に切り替えられている成績をみると、有効量まで皮下投与による增量が可能なのか疑問であるとの意見、注入部位に関連する有害事象が発生する原因が明らかとなつていないので、適切な対処法も設定困難であるとの意見が出された。一方、上記「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」で示したとおり、皮下投与が可能であるという点が本剤の特徴であり、静脈内投与のみの承認では本剤の有用性が半減することから、注入部位に関連する有害事象について適切な注意喚起及び処置を情報提供した上で選択可能な投与経路に含めるべきとの意見が出された。また、臨床現場における静脈内投与と皮下投与との使い分けについて、専門委員より、一律にどちらかを優先するということではなく、例えば PAH が進行して状態が悪い患者では静脈内投与で開始し、状態が安定している患者では皮下投与からの開始も考慮する等、状態に応じた使い分けがなされるものと想定されるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、以下のように考える。MD070123P21 試験において、皮下投与開始例では注入部位の局所反応による投与中止及び静脈内投与への切り替えが多く認められた（「審査報告 (1) II.4. (iii) <審査の概略> (4) 1) 持続皮下投与における注入部位関連の有害事象について」の項参照）一方、皮下投与の継続がデータカットオフ時まで可能であった症例も 3 例（Epo 未使用の皮下投与開始例の 12 例中 2 例、Epo 切り替えの皮下投与開始例 18 例中 1 例³⁴⁾）認められた。また、注入部位の局所反応は皮下投与の継続を妨げる重要な要因であるが、注入部位の局所反応の発現割合が、本剤の投与速度に依存して高くなる傾向は認められていないことから（「審査報告 (1) II.4. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項参照）、MD070123P22 試験で設定された用法・用量で皮下投与したときの忍容性が、MD070123P21 試験よりも低下する可能性は低く、注入部位の局所反応に対する忍容性がある患者であれば、皮下投与における增量は可能と考えられる。さらに、上記「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」で示された持続皮下投与の意義も考慮すべきである。以上より、日本人では持続皮下投与時に注入部位の局所反応が高頻度に認められ、皮下投与の中止及び静脈内投与への切り替えが多かったこと、及び注入部位の局所反応が認められた場合は適切な処置を行い、皮下投与の継続が困難であれば投与中止又は持続静脈内投与への変更を考慮する必要があることを添付文書で注意喚起した上で、皮下投与を承認用法に含めることが妥当と判断する。ただし、持続皮下投与での投与経験は十分とは言えないことから、製造販売後において本剤を持続皮下投与（特に、長期投与）したときの安全性及び有効性に関する情報、並びに注入部位に関連した有害事象の発現状況（壞死や瘢痕化といった重篤な有害事象の発現の有無も含む）及び当該有害事象に対する

³⁴⁾ データカットオフ日は 20 [] 年 [] 月 [] 日。

る処置に関する情報を収集し、得られた情報を臨床現場に適切に提供するとともに、当該情報に基づきに適切な注意喚起を検討することが必要である。

2) 持続静脈内投与における血流感染リスクについて

本剤を静脈内投与する場合、血流感染は特に注意すべきリスクであるが、医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、衛生管理の徹底等、適切な防止策を講じた上であれば、血流感染予防のための管理は可能であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門協議において、申請者の示した添付文書（案）、並びに医療従事者向け資材及び患者向け資材における注意喚起の内容は、概ね妥当であると判断された。

3) PGI₂製剤に特徴的な有害事象について

本剤の作用機序に起因すると考えられる低血圧等の全身性の有害事象について、添付文書において、投与開始前より低血圧を有する患者、及び本剤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有する患者では慎重に投与する旨注意喚起すること、さらに本剤の增量にあたっては低血圧症状に注意しながら用量調節することで一定の管理が可能であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、血圧低下のリスクを踏まえ、機構は、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判断し、添付文書において注意喚起を記載するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

出血については、出血の危険性と対処法等について添付文書において注意喚起するとともに、患者に対しても、十分な説明と注意喚起が必要であるとした機構の判断は専門委員に支持され、機構は、本剤の添付文書（案）において、出血傾向のある患者を「慎重投与」とし、「重大な副作用」に「出血」を記載するとした申請者の対応は妥当と判断した。

4) 肝機能障害患者への投与について

軽度及び中等度の肝機能障害患者については、添付文書において「慎重投与」の対象とした上で、「0.625 ng/kg/分から投与を開始し、慎重に增量すること」と注意喚起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については、医師の監視の下適切に投与されるのであれば、添付文書において「慎重投与」の対象とした上で、重度の肝機能障害患者にも本剤を投与することは可能であるが、当該患者への投与経験がないことも添付文書で情報提供する必要があるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

(4) 効能・効果について

1) 基礎疾患

臨床試験での本剤の投与経験が限られる基礎疾患による PAH については「効能・効果に関連する使用上の注意」で有効性及び安全性が確立していない旨注意喚起した上で、本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患により限定する必要はないとした申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、基礎疾患に関連する「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、PAH の発現機序は複雑であり、特発性及び遺伝性の PAH 並びに膠原病に伴う PAH 以外の PAH の症例数は少なく有効性及び安全性は明確ではないこ

とから、特発性 PAH、遺伝性 PAH 及び膠原病に伴う PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していない旨の注意は徹底すべきとの意見が出された。さらに、先天性短絡性心疾患に伴う PAH については、原則として、Eisenmenger 化した症例及び手術後に肺高血圧が残存している症例を本剤投与の対象とすべきとの意見が出された。機構は、以上の意見については添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において適切に注意喚起がなされていることから、申請者の対応は妥当と判断した。

2) WHO 機能分類

本剤の国内外の臨床試験において、WHO 機能分類クラス II、III 及び IV の患者では有効性が示唆された一方、クラス I の患者については、有効性について判断できるデータがなく、また、カテーテル留置や注入ポンプの常時携帯を必須とする治療は患者の QOL を著しく損なうことも踏まえると、自覚症状のないクラス I の患者は本剤の投与対象とはならないとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上 1) 及び 2) の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果」は、「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）」とすることが妥当と判断し、申請者が「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載するとした「肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性及び安全性は確立していない。」との注意は不要と判断した。

(5) 用法・用量について

MD070123P22 試験の用法・用量に基づき設定された本剤の初期投与速度及び增量方法は妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、上記「(3) 1) 持続皮下投与について」の項での議論を踏まえ、本剤の用法に皮下投与を含めたとした機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「II.4. (iii) <審査の概略> (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、本剤の持続皮下投与例における安全性及び有効性（特に、長期投与時）の情報を十分集積し、持続皮下投与の投与部位と注入部位の局所反応の発現の関係、注入部位の局所反応の転帰、並びに PAH の基礎疾患別の本剤の安全性及び有効性も検討すべきと考える。

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 24）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 22 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 23 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 22 及び表 23 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 22 : 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"> ・持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ・持続皮下投与に関連した注入部位局所反応 ・出血 ・血圧低下、失神 ・肺静脈閉塞性疾患(PVOD)を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板減少、好中球減少 ・甲状腺機能亢進症 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児等への投与 ・腎機能障害患者 ・肝機能障害患者 ・本剤の投与経路を変更した患者 ・Epo から本剤への切替え、本剤から Epo への切替え ・特発性 PAH、遺伝性 PAH 及び膠原病に伴う PAH 以外の PAH 患者 ・長期投与時の安全性(特に、持続皮下投与時)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・12 週投与時の有効性(WHO 機能分類の改善率) ・長期投与時の有効性(生存期間) 		

表 23 : 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 ・医療従事者向資材、患者向資材の作成及び配付

a) 本剤の承認取得後に MD070123P21 試験及び MD070123P22 試験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 24 : 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、有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	PAH 患者(WHO 機能分類クラス II、III 及び IV)
観察期間	12 週間(主要評価期)、最長 5 年間(継続投与期)
実施期間	販売開始から 7 年 1 ヶ月間
予定症例数	253 例(持続静脈内投与開始例 [] 例、持続皮下投与開始例 [] 例)
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・持続静脈内投与に関連した中心静脈カテーテル感染 ・持続皮下投与における安全性及び有効性
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景(年齢、身長、体重、肺高血圧症歴、治療歴等) ・本剤の使用状況(本剤の投与量、投与経路、投与部位^{a)}、処方変更理由、Epo 投与開始日(時)^{b)}、Epo 投与量^{b)}、Epo から本剤又は本剤から Epo へ切り替えた理由^{b)}) ・併用薬・併用療法 ・安全性(有害事象、臨床検査値、注入部位に関する有害事象に対する処置とその効果^{a)}) ・有効性(WHO 機能分類、血行動態、6MWD、生存期間)

a) 皮下投与時、b) Epo から本剤へ又は本剤から Epo へ切り替えた場合

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
7	脚注 2)	海外にて開発中の本薬経口剤は有効成分として本薬 DEA を含有しております	米国で承認されている本薬経口剤は有効成分として本薬 DEA を含有しております
15	28-29	本薬の ¹⁴ C-標識体 162 µg/kg 又は ³ H-標識体 <u>200 µg/kg</u> を単回持続皮下投与又は単回静脈内急速投与したとき、	本薬の ¹⁴ C-標識体 162 µg/kg を単回持続皮下投与したとき、(下線部削除)
15	35-36	本薬の ¹⁴ C 又は ³ H-標識体 162 µg/kg を単回持続皮下投与又は単回静脈内急速投与したとき、	本薬の ¹⁴ C 標識体 162 µg/kg 又は ³ H-標識体 200 µg/kg を単回持続皮下投与又は単回静脈内急速投与したとき、
26	26	1) 血漿タンパク結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-3、5.3.3.1-5)	1) 血漿タンパク結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-3、 <u>4.2.2.3-4 (参考資料)</u> 、5.3.3.1-5)
30	6-7	4.5 日間 ¹⁰⁾ 経口投与する	4.5 日間 ¹¹⁾ 経口投与する

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 8 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] 肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II、III 及び IV)

[用法・用量] 通常、成人にはトレプロスチニルとして 1.25 ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を 0.625 ng/kg/分に減量する。

患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の 4 週間は、1 週間あたり最大 1.25 ng/kg/分で增量し、その後は臨床症状に応じて 1 週間あたり最大 2.5 ng/kg/分で增量し、最適投与速度を決定する。1 週間あたり 1.25 又は 2.5 ng/kg/分を超えて增量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症の改善を指標とする。

[承認条件] 国内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。