## 審議結果報告書

平成27年3月2日 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オプスミット錠10 mg

[一般名] マシテンタン

「申請者名」 アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

[申請年月日] 平成26年5月26日

## [審議結果]

平成27年2月20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]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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。

## 審查報告書

平成27年2月2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] オプスミット錠 10 mg

「一般名] マシテンタン

[申 請 者] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

[申請年月日] 平成26年5月26日

[剤形・含量] 1 錠中にマシテンタン 10 mg を含有するフィルムコート錠

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化学構造]

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S

分子量:588.27

化学名: (日本名) N-[5-(4-ブロモフェニル)-6-{2-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]エトキシ}ピリミジン-4-イル]-N-プロピル硫酸ジアミド

(英 名) N-[5-(4-bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-N-propylsulfuric diamide

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成27年2月2日

[販 売 名] オプスミット錠 10 mg

[一般名] マシテンタン

[申 請 者] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

[申請年月日] 平成26年5月26日

#### 「審査結果]

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、血圧低下、肝機能障害、貧血及びヘモグロビン減少の発現状況、腎機能障害患者における安全性等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

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

「効能・効果」 肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量] 通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承 認 条 件] ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・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。

## 審查報告(1)

平成 26 年 12 月 18 日

# I. 申請品目

[販 売 名] オプスミット錠 10 mg

[一般名] マシテンタン

[申請者名] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

「申請年月日」 平成 26 年 5 月 26 日

[剤形・含量] 1 錠中にマシテンタン 10 mg を含有するフィルムコート錠

[申請時効能·効果] 肺動脈性肺高血圧症

[申請時用法・用量] 通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、

疾患の臨床的悪化を長期的に抑制するため、本剤単独又は他の肺動脈性肺高血

圧症治療薬併用での長期投与が推奨される。「「臨床成績」の項参照。]

## 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

マシテンタン(以下、「本薬」)は、Actelion 社(スイス)により創製されたスルファミド-ピリミジン誘導体のエンドセリン(以下、「ET」)受容体拮抗薬である。肺動脈性肺高血圧症(以下、「PAH」)は、肺循環の広範なリモデリングにより動脈内腔の狭窄及び ET 受容体を介した血管拡張障害を生じる血管障害であり、内皮細胞と平滑筋細胞との相互作用の異常により、血管収縮、血管平滑筋細胞増殖、血管内皮増殖及び血栓などが生じるが、プロスタサイクリン経路、一酸化窒素経路、活性化した ET-1 経路が病態に重要な役割を果たしていると考えられている。本薬は PAH において活性化した ET-1 経路を阻害することにより病態の改善に寄与すると考えられる。

本薬の開発は 20 年より開始され、米国では 2013 年 10 月に「肺動脈性肺高血圧症」、欧州では 2013 年 12 月に「肺動脈性肺高血圧症(WHO 機能分類クラス II - III)」の効能・効果で承認され、2014 年 11 月現在、本薬は米国を含む 9 ヵ国及び欧州諸国で承認されている。

本邦において本薬は、20 年にアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社により開発が開始され、20 年より日本新薬株式会社との共同開発により開発された。今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果としてオプスミット錠(以下、「本剤」)の医薬品製造販売承認申請がなされた。

#### 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

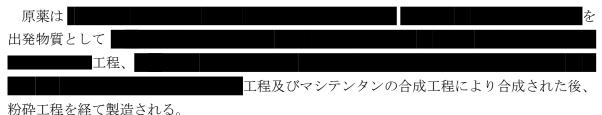
原薬は白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には少なくとも11種類の結晶形(結晶形 A、B、C、D、

E、F、G、H、J、K及びL) が確認されているが、室温条件下では

が確認されている。

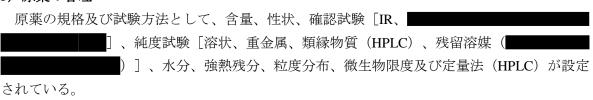
原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル(以下、「IR」)、紫外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル( $^1$ H-、 $^1$ C-NMR)、質量スペクトル及び粉末 X 線回折により確認されている。

## 2) 製造方法



原薬の品質を恒常的に確保するため、各合成工程が重要工程として設定され、各重要工程で 合成される中間体が重要中間体として管理されている。

## 3) 原薬の管理



#### 4) 原薬の安定性

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

保存期間 試験名 基準バッチ 温度 湿度 保存形態 長期保存試験 65%RH 実生産スケール 30°C 低密度ポリエチレン袋 (二重) カ月 加速試験 3バッチ 40°C 75%RH +スチール缶(乾燥剤入り)

表1:原薬の安定性試験

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号)に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れた原薬を乾燥剤とともにスチール缶で室温保存するとき ■ ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヵ月まで継続予定である。

#### (2) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

## 2) 製造方法

製剤は混合、 大変、フィルムコーティング及び包装からなる工程により製造される。なお、 工程、 工程及び 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

## 4) 製剤の安定性

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

表 2:製剤の安定性試験

試験名	基準バッチ	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	申請用バッチª	25℃	60%RH	PTP 包装	36 ヵ月
加速試験	3バッチ	40℃	75%RH		6 カ月

a: 実生産スケールの 3/5 の製造スケールで製造、

以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装

し、室温保存するとき 36 ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヵ月まで継続予定である。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、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。

#### 3. 非臨床に関する資料

## (i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

- (1) 効力を裏付ける試験
- 1) In vitro 薬理試験

## ①ETA 及び ETB 受容体への ET-1 結合の阻害 (添付資料 4.2.1.1.7)

ヒトエンドセリン A(以下、「 $ET_A$ 」)又はエンドセリン B(以下、「 $ET_B$ 」)受容体を発現させた CHO 細胞より調製したミクロソーム膜標本を用いて、エンドセリン-1(以下、「ET-1」)の  $^{125}$ I 標識体と  $ET_A$  及び  $ET_B$  受容体の結合に対する本薬の 50% 阻害濃度(以下、「 $IC_{50}$ 」)を検討した結果、本薬の  $ET_A$  及び  $ET_B$  受容体に対する  $IC_{50}$  は  $0.49\pm0.07$  及び  $391\pm49$  nM(平均値±標準誤差、以下同様)であった。

## ②ETA 及び ETB 受容体の機能阻害

## i) 組換え細胞における細胞内カルシウム濃度上昇の阻害(添付資料 4.2.1.1.10)

ヒト $ET_A$ 又は $ET_B$ 受容体を発現させたCHO細胞を用いて、ET-1により誘導される細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇に対する本薬の影響を検討した。本薬の細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇に対する  $IC_{50}$ 、本試験で用いたET-1 濃度及び既知のET-1 誘発細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇に対する 50%効果濃度(以下、「 $EC_{50}$ 」)を用いてCheng-Prusoff 式により平衡解離定数(以下、「 $K_b$ 」)を算出したところ、本薬の $ET_A$ 及び $ET_B$ 受容体に対する  $K_b$ は、0.81 及び 128 nM であった。

#### ii) 摘出組織における ET-1 誘発収縮の阻害(添付資料 4.2.1.1.6)

ラットから摘出した内皮剥離大動脈の  $ET_A$  受容体媒介性 ET-1 刺激誘発収縮及び上皮剥離気管の  $ET_B$  受容体媒介性サラフォトキシン S6c 刺激誘発収縮に対する本薬の影響を検討した。その結果、本薬は  $ET_A$  受容体媒介性内皮剥離大動脈収縮及び  $ET_B$  受容体媒介性上皮剥離気管収縮を競合的に阻害し、本薬のこれらの収縮反応に対する pA2 <sup>1)</sup>は  $7.6\pm0.2$  及び  $5.9\pm0.2$  であり、 $ET_A/ET_B$  阻害活性比は 50:1 であった。またこれらの摘出組織において、本薬はアゴニスト活性を示さなかった。

## ③ヒト肺動脈平滑筋細胞における受容体解離動態(添付資料 4.2.1.1.10)

ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞(以下、「PASMC」)を用いて、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇を指標に、本薬の ET-1 誘発細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇に対する阻害能及び ET 受容体解離動態を、他のエンドセリン受容体拮抗薬(以下、「ERA」)(アンブリセンタン及びボセンタン水和物(以下、「ボセンタン」))と比較検討した。本薬、アンブリセンタン及びボセンタンの細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇に対する  $K_b$  は、それぞれ 0.14、0.12 及び 1.1 nM であった。また、受容体結合の半減期を求めるため、本薬、アンブリセンタン又はボセンタンを PASMC に添加し 120 分間インキュベーションした。非結合体をウォッシュアウト後、ET-1 誘発細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇を経時的に測定することにより、残存する拮抗作用について検討した結果、アンブリセンタン及びボセンタンの受容体結合の半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)は、40 秒及び 70 秒であったのに対し、本薬の  $t_{1/2}$  は 17 分であった。

#### ④代謝物の in vitro 薬理試験

## i) ACT-132577(添付資料 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.10)

本薬の代謝物 ACT-132577 (スルファミド基のプロピル鎖の脱離体) の活性を上記①~③ と同様の *in vitro* 試験系により評価した。 $ET_A$ 又は  $ET_B$ 受容体を発現させた CHO 細胞より 調製したミクロソーム膜標本を用いた試験において、ACT-132577 は  $ET_A$ 及び  $ET_B$ 受容体 に対して阻害作用を示し、その  $IC_{50}$  はそれぞれ  $3.4\pm0.20$  及び  $987\pm92\,$  nM であった。また、ヒト  $ET_A$ 又は  $ET_B$ 受容体を発現させた CHO 細胞において、ACT-132577 は  $ET_A$  であった。 カット由来内皮剥離大動脈及び上皮剥離気管における ACT-132577 の  $ET_A$ 及び  $ET_B$  受容体

<sup>1)</sup> アゴニスト濃度-反応曲線を2倍高濃度側に平行移動させるのに必要なアンタゴニストのモル濃度の負の対数値

を介した収縮反応に対する pA2 は、それぞれ  $6.7\pm0.2$  及び  $5.5\pm0.3$  であった。ACT-132577 の  $ET_A/ET_B$  阻害活性比は 16:1 であった。

## ii) ACT-373898(添付資料 4.2.1.1.8)

ヒト  $ET_A$  受容体及び  $ET_B$  受容体を発現させた CHO 細胞において、本薬の代謝物 ACT-373898(本薬の脱ピリミジン体の酸化体) $10\,\mu M$  は、ET-1 誘発細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇を阻害しなかった。

## 2) In vivo 薬理試験

#### ①正常ラット

## i) 血漿中 ET-1 濃度に対する作用(添付資料 4.2.1.1.4)

雄 Wistar ラットに本薬(0.1、0.3、1、3、10、30 mg/kg)、ボセンタン(1、3、10、30、100、300 mg/kg(ボセンタン無水物としての量、以下同様))又は媒体(7.5%ゼラチン溶液)を経口投与し、血漿中 ET-1 濃度を酵素免疫測定法により測定した( $n=4\sim12$ )。経口投与後 6 時間における血漿中 ET-1 濃度は、本薬 3 mg/kg 以上の群及びボセンタン 30 mg/kg 以上の群で媒体群に比べて有意に高かった。

#### ②高血圧ラットモデル

## i) 血圧及び心拍数に対する作用(単回経口投与)(添付資料 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)

1%食塩水を摂取させた Dahl 食塩感受性(以下、「Dahl-S」)高血圧ラット及び酢酸デオキシコルチコステロン(以下、「DOCA」)食塩高血圧ラットを用いて、本薬の血圧及び心拍数に対する作用を検討した。

Dahl-S 高血圧ラットに本薬(0.1、0.3、1、3、10 mg/kg)又は媒体(5%アラビアゴム溶液)を(n=6)、DOCA 食塩高血圧ラットに本薬(1、3、10 mg/kg)又は媒体(5%アラビアゴム溶液)を経口投与し(n=7)、それぞれ平均動脈圧(以下、「MAP」)及び心拍数(以下、「HR」)を経時的に測定した。Dahl-S 高血圧ラットでは本薬の用量依存的に MAP が低下し、1 mg/kg 以上の群で媒体群と比べて最大 20~25 mmHg の低下が認められた。DOCA 食塩高血圧ラットでは本薬のいずれの投与群においても媒体群と比べて最大 25 mmHg のMAP 低下が認められた。Dahl-S 高血圧ラット及び DOCA 食塩高血圧ラットのいずれにおいても、本薬の HR に対する影響は認められなかった。両試験における本薬の MAP 低下持続時間は 3 mg/kg 以上の用量で 24 時間以上であった。

DOCA 食塩高血圧ラットに本薬(0.3、1、3、10、30 mg/kg)、ボセンタン(1、3、10、30、100、300 mg/kg)又は媒体(7.5%ゼラチン溶液)を単回経口投与し、MAP 及び HR を経時的に測定した( $n=6\sim9$ )。本薬及びボセンタンはいずれも HR に影響することなく、用量依存的に MAP を低下させた。本薬 10 mg/kg 群においては媒体群と比べて最大  $24\pm4$  mmHg の MAP 低下が認められたのに対し( $ED_{50}=1$  mg/kg)、ボセンタンでは 100 mg/kg 群において最大  $19\pm3$  mmHg の MAP 低下が認められた( $ED_{50}=10$  mg/kg)。ボセンタン 100 mg/kg 群及び本薬 10 mg/kg 群の MAP 低下持続時間はそれぞれ 20 時間及び 40 時間であった。

## ii) 血圧及び心拍数に対する作用(反復経口投与) (添付資料 4.2.1.1.2)

1%食塩水を摂取させた Dahl-S 高血圧ラットに本薬(1 mg/kg/日)又は媒体(5%アラビアゴム溶液)を 5 日間経口投与したところ(n=5)、本薬群では投与後 1 日目から媒体群と比べて MAP が持続的に約 20 mmHg 低下した。本薬の HR に対する影響は認められなかった。投与終了により血圧は徐々に上昇し、3 日以内に投与前の値に戻った。本薬の反復経口投与による効果の増大及び投与中止によるリバウンド現象は認められなかった。

## iii)ボセンタン又はアンブリセンタンの効果に対する相加効果(添付資料 4.2.1.1.11)

1%食塩水を摂取させた Dahl-S 高血圧ラットに最大有効量のアンブリセンタン又はボセンタンを単回投与し、最大の血圧低下が得られた時点(6 時間後)に最大有効量の本薬、アンブリセンタン又はボセンタンを追加投与することにより、各薬物の相加効果を検討した。アンブリセンタン、ボセンタン及び本薬の最大有効量は MAP 及び血漿中 ET-1 濃度に対する作用に基づいて選択し、それぞれ 30、100 及び 30 mg/kg とした。アンブリセンタン投与後、アンブリセンタンを追加投与した場合(n=5)、又はボセンタン投与後、ボセンタンを追加投与した場合(n=5)、MAP 低下に対する相加効果は認められなかった。アンブリセンタン投与後、本薬を追加投与した場合(n=6)には、MAP がさらに 17 mmHg 低下した。同様に、ボセンタン投与後、本薬を追加投与した場合(n=9)には、MAP がさらに 19 mmHg 低下した。一方、本薬投与後、最大の血圧低下が得られた時点(24 時間後)にアンブリセンタン又はボセンタンを追加投与した場合(n=4~5)、さらなる MAP 低下は認められなかった。

## ③肺高血圧ラットモデル

# i)モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの平均肺動脈圧に対する作用(単回経口投与)(添付資料 4.2.1.1.12)

モノクロタリン(以下、「MCT」)(60 mg/kg)単回皮下投与により肺高血圧症を誘発したラットに本薬(0.3、1、3、10、30 mg/kg)を単回経口投与したところ( $n=5\sim12$ )、HR に影響は認められず、平均肺動脈圧(以下、「mPAP」)が用量依存的に低下した。本薬 10 mg/kg 以上の群では、mPAP が投与前と比べて最大 10 mmHg 以上低下し、mPAP 低下作用は 48 時間持続した。

# ii) ブレオマイシン誘発肺高血圧/肺線維症ラットの平均肺動脈圧に対する作用(単回経口 投与) (添付資料 4.2.1.1.13)

ブレオマイシン硫酸塩(以下、「ブレオマイシン」)(1.5~mg/kg)単回気管内投与により軽度の肺高血圧症及び肺線維症を誘発したラットに本薬(0.3、1、3、10、30、100~mg/kg)又はボセンタン(3、10、30、100、300、 $600~mg/kg)を単回経口投与したところ(<math>n=4\sim8$ )、本薬及びボセンタンはいずれも HR に影響することなく、mPAP を用量依存的に低下させた。本薬 10~mg/kg 以上の群で mPAP が投与前と比べて最大 12~mmHg 低下し、mPAP 低下作用は 48~時間持続した。一方、ボセンタン 30~mg/kg 以上の群では mPAP が投与前と比べて最大 8~mmHg 低下し、mPAP 低下作用持続時間は 24~時間未満であった。

# iii) MCT 誘発肺高血圧ラットの右室肥大及び生存率に対する作用(反復経口投与)(添付 資料 4.2.1.1.5)

MCT 誘発肺高血圧ラット (180~220 g) に本薬 (0.3、3、10、30、100 mg/kg/日) 又はボセンタン (10、30、100、300 mg/kg/日) を 4 週間混餌投与したところ (n=15)、本薬は用量依存的に mPAP を低下させた。MCT により誘発された肺動脈肥大 (肺動脈外径と比較した内壁厚の増加)及び右室肥大 (右室重量/(左室重量+心室中隔重量)の増加)は、本薬 3 mg/kg/日以上の群で用量依存的に抑制された。肺動脈肥大は本薬 100 mg/kg/日群で、右室肥大は本薬 30 及び 100 mg/kg/日群で、いずれも MCT 未投与群と同程度にまで抑制された。

ボセンタンは30 mg/kg/日以上の群でMCTにより誘発されたmPAP増加、肺動脈肥大及び右室肥大を用量依存的に抑制し、300 mg/kg/日群で、右室肥大をMCT未投与群と同程度にまで抑制した。本薬及びボセンタンはMAP及びHRには影響を及ぼさなかった。

MCT 誘発肺高血圧ラット (180~220 g) に本薬 30 mg/kg/日を混餌投与し (n=30)、本薬 未投与群のラットが 50%死亡した時点 (投与開始 42 日後) で試験を終了した。本薬群の生存率は 83%であり、本薬未投与群に比べ有意に高かった。

# iv) ブレオマイシン誘発肺高血圧/肺線維症ラットの右室肥大に対する作用(反復経口投与)(添付資料 4.2.1.1.9、4.2.1.1.15)

ブレオマイシン誘発肺高血圧/肺線維症ラット (200~210g) に本薬 (0.3、3、30、100 mg/kg/日) 又は媒体 (7.5%ゼラチン溶液) をブレオマイシン投与の前日から 19 日間経口投与したところ (n=8~12) 、本薬の用量依存的に右室肥大が抑制され、100 mg/kg/日群でブレオマイシンによる右室肥大を媒体群に比べて有意に抑制し、右室肥大は媒体群の 33%であった。また、コラーゲン沈着のマーカーである肺ヒドロキシプロリン含量の増加も本薬の用量依存的に抑制され、本薬 30 及び 100 mg/kg/日群でブレオマイシンによる増加を媒体群に比べて有意に抑制し、肺ヒドロキシプロリン含量はそれぞれ媒体群の 84%及び 74%であった。ブレオマイシン誘発肺高血圧/肺線維症ラット (180~200g) に本薬 (100 mg/kg/日)、ボセンタン (300 mg/kg/日) 又は媒体 (7.5%ゼラチン溶液)をブレオマイシン投与の前日から約3週間 (本薬 18~21 日間、ボセンタン 21 日間) 投与したところ (n=16~19) 、本薬群では媒体群と比べて右室肥大がブレオマイシン未投与群と同程度にまで抑制されたのに対して、ボセンタン群では作用は認められなかった。

#### (2) 副次的薬理試験(添付資料 4.2.1.2.1)

63 種類の受容体及び酵素を用いて、放射性リガンド結合試験を実施したところ、本薬 10 μM により、50%以上結合が阻害されるものはなかった。

#### (3) 安全性薬理試験

## 1) 中枢神経系(添付資料 4.2.1.3.4)

雄 Sprague Dawley ラット (8週齢)に本薬 (1、10、100 mg/kg) 又は媒体 (7.5%サクシニル化ゼラチン溶液)を単回経口投与し (n=6)、投与後 24 時間後までの行動変化を Irwin 変法により評価した結果、本薬はいずれの用量においても体温、自発運動、興奮性、感覚運動機能、自律神経機能、神経筋機能及び生理学的機能に影響を及ぼさなかった。

## 2) 呼吸系(添付資料 4.2.1.3.3)

雄 Wistar ラット (8~9 週齢) に本薬 (1、10、100 mg/kg) 又は媒体 (7.5%サクシニル化ゼラチン溶液) を単回経口投与し (n=8)、呼吸系の評価項目 (呼吸数、1 回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気流量、最大呼気流量、弛緩時間及び肺抵抗 (Penh))を投与 240 分後まで継続的に測定した結果、本薬はいずれの用量においても呼吸系の評価項目に影響を及ぼさなかった。一方、陽性対照であるモルヒネ 5 mg/kg を腹腔内投与したところ、呼吸数の増加、吸気時間の短縮、弛緩時間の増大及び最大吸気流量の増大が認められた。

#### 3) 心血管系

## ①hERG チャネル試験(添付資料 4.2.1.3.1(参考資料)、4.2.1.3.7(参考資料))

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子(以下、「hERG」)チャネルを発現させた CHO 細胞に、本薬  $10\,\mu\text{M}$ (5880 ng/mL)を添加したところ、添加前と比べて hERG 電流が 18%減少したが、ウォッシュアウトにより回復した。陽性対照であるテルフェナジン(<math>0.001、0.01、0.1  $\mu$ M)を添加したところ、hERG 電流に対する IC50 は  $0.027\,\mu\text{M}$  であった。

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞に、代謝物 ACT-132577( $1\sim100~\mu M$ )を添加したところ、 $10~\mu M$ (5460 ng/mL)まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。高濃度の ACT-132577 は内向き電流及び外向き電流をわずかに阻害し、その 20%阻害濃度 (IC20) 及び IC50 は 18 及び 71  $\mu M$  であった。

## ②モルモットの心電図に対する影響(添付資料 4.2.1.3.2(参考資料))

麻酔下の雄モルモットに本薬( $10 \, \text{mg/kg}$ 、n=6)又は陽性対照としてドフェチリド( $0.08 \, \text{mg/kg}$ 、n=4)を急速静脈内投与したところ、本薬は HR 及び ECG 波形間隔に影響を及ぼさなかった。一方、ドフェチリドは、投与前と比べて HR を 12%減少させ、RR、QT 及び QTC 間隔をそれぞれ 15、20 及び 12%延長させた。

## ③覚醒下のイヌの心電図及び動脈圧に対する影響(添付資料 4.2.1.3.6、4.2.1.3.5)

雌雄ビーグルイヌ(6ヵ月齢)に本薬(1、5、25 mg/kg)をカプセル剤として単回経口投与したときの動脈圧、HR 及び ECG 波形に対する影響をクロスオーバーデザインにより検討した(休薬期間 7 日間以上、雌雄各 n=3)。心電図及び動脈圧についての測定は投与前 2時間から投与後 24時間まで行った。本薬はいずれの用量においても収縮期血圧、拡張期血圧及び MAP を対照群(空カプセルを経口投与)と比べて有意に低下させ、投与 3 時間後に、最大  $10\sim16$  mmHg の血圧低下が認められた。また、いずれの用量においても、RR、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔、並びに HR のいずれにも影響を及ぼさなかった。

雌雄ビーグルイヌ(10.05~13.10 kg)に本薬(0.1、0.3、1、5、30 mg/kg)をカプセル剤として単回経口投与したときの動脈圧、HR 及び ECG 波形に対する影響をクロスオーバーデザインにより検討した(休薬期間 7 日間以上、雌雄各 n=3)。心電図及び動脈圧についての測定は投与前 24 時間から投与後 48 時間まで行った。本薬は用量依存的に収縮期血圧、拡張期血圧及び MAP を低下させ、本薬 0.3 mg/kg 以上の群で対照群(空カプセルを経口投与)との間に有意差が認められた。本薬 5 及び 30 mg/kg 投与により対照群と比べて最大 17

mmHg の MAP 低下が認められた。これらの用量における曝露量はヒトに 10 mg/He を投与したときの曝露量の  $9\sim40$  倍であった。1 分間の平均拍動数で表した HR は 5 及び 30 mg/kg 投与時にわずかに増加した。投与前の値をベースラインとした心拍数時間曲線間面積 (ABC $_{0-48h}$ ) は、5 及び 30 mg/kg 投与時にそれぞれ  $578\pm111$  及び  $561\pm132 \text{ h.beats/min}$  であり、対照群の $-11\pm161 \text{ h.beats/min}$  と比べて有意な増加が認められた。いずれの用量においても、PR、PQ、QRS、QT 及び QTc 間隔に対する影響は認められなかった。

## (4) 薬力学的薬物相互作用(添付資料 4.2.1.4.1)

覚醒下の雌 Dahl-S 高血圧ラット (n=6) 及び雄 SHR ラット (n=10~12) を用いて、本薬とホスホジエステラーゼ-5 阻害薬の併用投与時の急性血行動態作用を検討した。本薬 0.3 mg/kg とタダラフィル 10 mg/kg 又はシルデナフィルクエン酸塩 30 mg/kg (シルデナフィルとして)を併用経口投与し、投与 72 時間後まで経時的に血圧を測定した。併用投与後の血圧時間曲線間面積は、各薬剤を単独投与したときの合計に比べて大きく、血圧低下作用の持続時間が相乗的に延長することが示された。

#### <審査の概略>

機構は、in vitro 試験において本薬は ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 両受容体に対して結合が認められていることについて、本薬と他の ERA の両受容体への結合選択性の違いが肺動脈性肺高血圧症(以下、「PAH」) に対する有効性及び安全性にどのような影響を及ぼしうるのか、また、ヒトに対して臨床用量の本薬を投与したときにも両受容体へ結合したことによる作用が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、ETA及び ETB 両受容体に結合し、阻害する化合物をデュアルアンタゴニストとして定 義した上で、以下のように回答した。ETA 受容体は主に血管平滑筋細胞上に発現し、血管収縮に関 与する。一方、ET<sub>B</sub> 受容体は主に血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞上に発現しており、前者は血管 拡張に関与し、後者は血管収縮に関与する。PAH の病態下においては、血管内皮細胞の機能が障害 され、一酸化窒素産生が低下することにより ETB 受容体を介した血管拡張が減弱するのに対し、血 管平滑筋細胞上の ET<sub>B</sub> 受容体はアップレギュレーションされている (Iglarz M et al. Am J Respir Crit Care Med 189: A3344, 2014)。 したがって、病態下における ETA及び ETB 受容体はともに血管収縮 の方向に機能する。このことはデュアルアンタゴニストの方が ETA 受容体選択的アンタゴニストよ りも有効性の面で優れることを示唆するものであり、実際に PAH 動物モデル及び慢性心不全動物 モデルにおいて、デュアルアンタゴニストの方が有意に生存率を改善することが示されている (Mulder P et al. Circulation 96: 1976-1982, 1997, Michel RP et al. J Physiol Pharmacol 81: 542-554, 2003) 。 また、ETA 受容体選択的アンタゴニスト投与時には、ET-1の反応が ETB 受容体を介して長期にわた り持続することによって血管透過性亢進物質の産生を介した浮腫等の有害事象の発現に繋がること が懸念され、動物モデルにおいては、アンブリセンタン等の ETA 受容体選択的アンタゴニストが体 液貯留及び血管内皮細胞増殖因子(VEGF)による血管透過性を亢進させること、並びに血漿中バソ プレシン濃度を上昇させることが報告 (Stuart D et al. J Pharmacol Exp Ther 346 (2): 182-9, 2013、 Vercauteren M et al. Eur Respir J 40: Suppl 56, 716s, 2012) されているが、いずれもデュアルアンタゴ ニスト投与時には認められていない。さらに、PAH 患者で ETA 受容体選択的アンタゴニストである アンブリセンタンによる浮腫の増加が認められているが、臨床試験(AC-055-302 試験)においては 本薬投与により浮腫の発現が増加する傾向は認められていない。

以上より、本薬は、ETA受容体選択的アンタゴニストに比べ、病態下における ETB 受容体による 血管収縮に対しても効力を有することから、より高い有効性が期待でき、さらには浮腫などの有害 事象の懸念も小さいことが期待される。

ヒトに臨床用量を投与したときの本薬の ET 受容体に対する作用について、血漿タンパク非結合型 (以下、「フリー体」) の割合を 2%と仮定して in vitro 試験における  $IC_{50}$  値及び  $K_b$  値を再計算し  $^{2)}$ 、ヒトに臨床用量を投与したときの本薬のフリー体濃度と比較したところ、ヒトフリー体濃度は  $ET_A$  に対して数十倍以上、 $ET_B$  に対してはほぼ同等であり、臨床使用時においても両受容体を阻害することが示唆された。さらに、ヒトにおいて本薬投与により血漿中 ET-1 濃度が上昇すること、及び臨床試験において浮腫の発現が本薬投与群とプラセボ群で同程度であったことを考慮すると、ヒトにおいても本薬はデュアルアンタゴニストとして作用していると考える。

機構は、以下のように考える。 In vitro 及び in vivo 試験では、本薬が  $ET_A$ 及び  $ET_B$ 受容体に結合し、ET-1 拮抗作用を示すことが確認され、複数の肺高血圧症モデル動物において、既存の ET-1 拮抗薬であるボセンタンと同様に肺動脈圧低下作用及び右室肥大抑制作用が認められ、ヒトにおける本薬の PAH に対する有効性が期待できる結果が得られている。ただし、本薬の PAH に対する有効性は、肺動脈の血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞上の ET 受容体に対する ET-1 の作用と本薬の ET 受容体阻害作用の総合的なバランスにより制御されていることが想定され、本薬が  $ET_A$ 及び  $ET_B$  受容体のデュアルアンタゴニストであることが PAH 治療での有効性及び安全性に臨床上どのような影響を及ぼすのかについては、現時点では不明と言わざるを得ない。

# (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬及び代謝物である ACT-132577 (スルファミド基のプロピル鎖の脱離体) の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (LC-MS-MS) により測定された。本薬の血漿中濃度の定量下限は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 100、1~10、10 及び 10 ng/mL、ACT-132577 の血漿中濃度の定量下限は、マウスで 100 ng/mL、ラット、ウサギ及びイヌで 10 ng/mL であった。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

#### (1) 吸収

1) 単回投与(添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3)

ラット及びイヌに本薬を単回経口投与又は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及び表4のとおりであった。

<sup>2)</sup> 本薬の *in vitro* 薬理試験 (3. (i) (1) 1) ①及び②i) は、0.1-0.5% bovine serum albumin 存在下で実施されている。本薬と bovine serum albumin との結合率は検討されていないが、human serum albumin との結合率が 99.0%である(添付資料 4.2.2.3.1) ことから保守的に見積もり、*in vitro* 薬理試験におけるフリー体の割合を 2%と仮定し、IC50 値及び Kb 値を再計算した。

 $AUC_{0\text{-}\infty}{}^d$ 投与 投与量<sup>a</sup> 性別 CL  $V_{ss}$  $C_{max}$ t<sub>max</sub><sup>c</sup> t<sub>1/2</sub> 経路 (ng/mL)(mL/min/kg) (L/kg) (mg/kg) n (h)  $(ng \cdot h/mL)$ (h) (%) 0.1 雄 [5]  $274\pm69.1$  $3.80\pm1.80$  $6.50\pm2.30$  $1.60\pm0.53$ 0.3 雄 [5]  $611 \pm 42.0$  $1.90\pm0.26$ 8.20±0.57  $1.20\pm0.23$ 0.3 2990±1330  $8.90\pm2.10$  $2.00\pm0.91$  $1.40\pm0.46$ i.v. 雌 [5] --雄 [5] 2680±725  $5.10\pm1.90$  $6.70\pm2.10$  $1.80\pm0.92$ 1 \_ 3 雄「4] 10900+9370 3.70+0.846.70+3.70  $1.60\pm0.54$ 雄 [5] 175±86.7 1 6.0  $1050\pm426$ 3 雄 [5] 383±246  $3240\pm2070$ 30 6.0  $851\pm234$ 3 8.0 18400±7260 雌 [5] 62 p.o. 3<sup>b</sup> 8.0  $3800\pm1980$ 雄 [6] 531±404 35 雄[5] 10 1670±371 6.0 18500±8140 51 30 雄「4] 7300±1410 16 97400±28000 89

表3:ラットに本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

i.v.:静脈内投与、p.o.:経口投与、 $C_{max}$ :最高血漿中濃度、 $t_{max}$ :最高血漿中濃度到達時間、 $AUC_{0-\infty}$ :投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ :消失半減期、CL:全身クリアランス、 $V_{ss}$ :分布容積、F:絶対的バイオアベイラビリティ

-: 算出せず、a: 特に明記しない限り、本薬をゼラチン溶液に懸濁して投与、b: 本薬をポリエチレングリコール 400 (以下、「PEG400」) に溶解して投与、c: 中央値、d: 1 mg/kg を経口投与したときのみ、AUC<sub>0-last</sub> で示す。e: 3 mg/kg 静脈内投与時の AUC<sub>0-∞</sub>を用いて算出、雌ラットでは雌ラットに 0.3 mg/kg 静脈内投与時の AUC<sub>0-∞</sub>を用いて算出

投与 経路	投与量 <sup>a, c</sup> (mg/kg)	性別 [n]	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> e (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	F (%)
	0.1	雄 [3]	-	-	319±24.2	3.90±0.75	5.20±0.41	1.20±0.29	
:	0.3	雄 [3]	-	-	908±175	4.30±0.94	5.70±1.2	1.10±0.20	
i.v.	1	雄 [3]	-	-	3170±516	4.10±0.37	5.40±0.96	0.91±0.21	-
	3	雄 [3]	-	-	10800±439	3.50±0.03	4.60±0.19	0.68±0.11	
	0.3	雄 [3]	137±58.5	2.0	779±249	-	-	-	88
	1	雄 [3]	408±186	2.0	2370±699	-	-	-	77
	3	雄 [3]	1450±814	2.0	8770±3240	-	-	-	81
p.o.	3 <sup>b, d</sup>	雄 [3]	855±126	4.0	6170±247	-	-	-	
	3 <sup>b</sup>	雄 [3]	1020±533	2.0	6990±4560	-	-	-	-
	10	雄 [3]	4590±2540	2.0	27500±6460	-	-	-	76 <sup>f</sup>

表 4: イヌに本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

-: 算出せず、a: 特に明記しない限り、本薬を PEG400 に溶解して投与、b: 本薬をゼラチン溶液に懸濁して投与、c: 特に明記しない限り、非絶食下投与、d: 絶食下投与、e: 中央値、f: 3 mg/kg 静脈内投与時の AUC $_{0-\infty}$ を用いて算出

雄ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与及び 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の活性代謝物 ACT-132577 の薬物動態が検討された(n=6)。本薬 3 mg/kg を経口投与したときの ACT-132577 の AUC $_{0-last}$  は、 $16300\pm2170$  ng·h/mL、0.5 mg/kg を静脈内投与したときの ACT-132577 の AUC $_{0-\infty}$ は  $6660\pm1190$  ng·h/mL であり、ACT-132577 の F は 41% と算出された。本薬 0.5 mg/kg を静脈内投与したときの ACT-132577 の CL は  $1.3\pm0.2$  mL/min/kg、 $V_{ss}$  は  $1.0\pm0.2$  L/kg、 $t_{1/2}$  は  $8.7\pm0.4$  時間であった。本薬 3 mg/kg を経口投与したときの ACT-132577 の  $t_{max}$  の中央値は 8 時間、 $C_{max}$  は  $708\pm216$  ng/mL であった。

## 2) 反復投与(添付資料 4.2.3.2.4、4.2.3.2.6、4.2.3.2.10)

本薬を反復経口投与したときの薬物動態のデータとして、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。そのうち、本薬投与時の本薬及び ACT-132577 の薬物動態データについて、雌雄マウスに本薬を 13 週間反復経口投与、雌雄ラットに本薬を 4 週

間反復経口投与、雌雄イヌに本薬を 4 週間反復経口投与したとき(いずれも n=6)、本薬及 U ACT-132577 の U C<sub>max</sub> 及び AUC は、表 5 のとおりであった。

表 5: 本薬を反復経口投与したときの本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータ

				本	薬			ACT-1	132577	
~! #! <b>~</b> ~	投与量	与量		nax	AU	J <b>C</b> a	Cr	nax	AU	JC <sup>a</sup>
動物種	(mg/kg)		(μg/	mL)	(μg∙h	/mL)	(μg/	mL)	(μg·h	/mL)
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	_	初回投与後	2.37	2.72	13.5	12.8	4.13	4.01	38.0	36.9
	5	13 週目	4.23	6.33	19.7	35.8	7.06	7.02	72.3	89.6
	20	初回投与後	8.14	10.5	62.1	93.5	8.95	13.0	128	172
	20	13 週目	13.6	17.6	75.5	127	17.3	19.9	219	255
	75	初回投与後	16.5	20.8	122	194	16.6	24.3	262	356
	75	13 週目	30.5	45.9	224	358	37.9	42.2	535	641
ラット	50	初回投与後	18.5	48.2	213	726	26.6	16.0	398	279
	30	4 週目	10.3	35.8	114	490	19.7	21.1	288	342
	150	初回投与後	26.7	74.8	382	1158	39.6	26.5	699	479
	130	4 週目	13.2	49.2	200	776	35.2	31.3	499	556
	450	初回投与後	42.3	99.3	595	1594	111	50.0	1635	776
	450	4 週目	20.4	75.1	327	1276	41.7	48.7	695	497
	1500	初回投与後	63.6	137	979	2501	66.4	86.8	1136	1189
	1300	4 週目	23.9	102	365	1588	55.1	107	925	1684
イヌ	5	初回投与後	1.78	1.94	17.5	11.6	6.14	6.45	104	104
	3	4 週目	1.64	1.47	14.7	10.5	8.00	9.66	146	164
	50	初回投与後	12.4	10.4	134	95.0	46.6	52.8	759	989
	50	4 週目	5.94	4.58	39.1	46.5	63.4	63.3	1362	1223
	500 <sup>b</sup>	初回投与後	52.1	39.5	692	504	186	186	3003	3373
	300	4 週目	4.27	7.06	44.9	84.4	118	146	2525	3129

a:マウスはAUC<sub>0-last</sub>、ラット及びイヌはAUC<sub>0-24h</sub>

b:2週目以降、250 mg/kg に減量

#### 3) 腸肝再循環(添付資料 4.2.2.2.3)

胆管カニューレを設置したドナーラット(雄)に本薬 3 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の  $C_{max}$  は 590~890 ng/mL、ACT-132577 の  $C_{max}$  は 680~800 ng/mL であった。ドナーラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁をレシピエントラット(雄)の十二指腸内に単回投与したとき、本薬の  $C_{max}$  は検出限界未満であり、ACT-132577 の  $C_{max}$  は 97~110 ng/mL であった。

## (2) 分布

## 1) 組織分布(添付資料 4.2.2.3.5、4.2.2.3.7)

雄白色ラットに本薬の  $^{14}$ C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、8、24、72、168、336 及び 672 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した (n=2)。大部分の組織及び血液で放射能の  $t_{max}$  は 8 時間であった。組織中放射能の  $C_{max}$  は、肝臓  $(16.3 \, \mu g \, eq./g)$ 、腎皮質  $(5.40 \, \mu g \, eq./g)$ 、血漿  $(4.00 \, \mu g \, eq./g)$ 、血液  $(2.82 \, \mu g \, eq./g)$  及び肺  $(2.48 \, \mu g \, eq./g)$  の順に高かった。投与 168 時間後においても、多くの組織及び血液で放射能が検出可能であり、放射能濃度が高かった組織は、肝臓、腎皮質及び鼻粘膜であった。肝臓及び腎髄質では投与 336 時間後、腎皮質では投与 672 時間後においても測定限界値を上回っていた。

雄有色ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 24、72、168、336 及び 672

時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した(n=1)。白色動物と有色動物との間の組織分布に明らかな差は認められなかったが、有色動物では白色動物に比べて、組織における放射能の消失がわずかに遅く、メラニン含有組織中の放射能濃度がやや高かった。

ブレオマイシン投与による肺高血圧症及び肺線維症誘発ラット並びに正常ラットに対し、本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3.14 mg/kg を投与したとき、本薬の <sup>14</sup>C-標識体投与後の肺全体への放射能分布量は、正常ラットに比べ肺高血圧症及び肺線維症誘発ラットで多かった。

## 2) 血漿タンパク結合 (添付資料 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.3.3)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に本薬の  $^{14}$ C-標識体  $0.1\sim300~\mu g/mL$ (最終濃度、以下同様)及び ACT-132577 の  $^{14}$ C-標識体  $0.1\sim300~\mu g/mL$  を添加したとき、各濃度における血漿 タンパク結合率の平均値は本薬でそれぞれ 99.6、99.4、99.9 及び 99.1%、ACT-132577 でそれぞれ 99.0、98.7、99.9 及び 98.3%であった。

マウス、ラット及びイヌの血漿に ACT-373898(本薬の脱ピリミジン体の酸化体)の  $^{14}$ C-標識体  $^{1}$ 4 $^{1}$ 0 $^{1}$ 9 $^{1}$ 6 $^{1}$ 6 $^{1}$ 7 $^{1}$ 8 $^{1}$ 8 $^{1}$ 9 $^{1}$ 

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血液に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 0.5 及び 100 μg/mL を添加したとき、各濃度での本薬の血球移行率の平均値は 83.4、95.4、96.3 及び 87.9% であった。

## 3) 乳汁移行性(添付資料 4.2.2.3.8)

分娩後約 10 日目の雌ラットに本薬の  $^{14}$ C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、8、24、48 及び 96 時間後の乳汁中及び母動物の血漿中の放射能濃度を測定した。血漿中及び乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後で最高となり、血漿中に対する乳汁中の放射能濃度の比は、投与 1、4、8、24、48 及び 96 時間後でそれぞれ  $0.32\pm0.14$ 、 $0.47\pm0.044$ 、 $0.57\pm0.17$ 、 $0.46\pm0.14$ 、 $0.95\pm0.13$  及び 2.02 であった(n=3、投与 96 時間後のみ n=2)。

#### (3) 代謝

## 1) In vitro 代謝

#### ①本薬の代謝(添付資料 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3)

マウス、ラット、イヌ、サル及びミニブタの肝ミクロソームに本薬の  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$   $\mu$ mol/L を添加し、 $^{37}$ Cでインキュベートしたとき、計  $^{5}$  種の代謝物が検出された。いずれの動物種においても、主な代謝物は  $^{5}$ ACT-132577 及び  $^{5}$ ACT-080803(ACT-132577 の脱アミノスルホン体)であり、その他の代謝物として、 $^{5}$ M2(脱アミノスルホン化した  $^{5}$ ACT-132577 の水酸化体)、 $^{5}$ M4(本薬の脱ピリミジン体)及び  $^{5}$ M7(本薬のプロピル基の水酸化体)が認められた。

マウス、ラット、イヌ、サル及びミニブタの肝細胞に本薬の  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$   $^$ 

ラットの肝 S9 画分に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 μmol/L を添加し、37℃でインキュベートした

とき、計 3 種の代謝物が検出された。主な代謝物は ACT-132577 であり、その他の代謝物 として、ACT-080803 及び M7 が認められた。

## ②本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定(添付資料 4.2.2.4.5)

CYP2C11、3A1 又は 3A2 を発現させた Sf9 細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し、37℃でインキュベートしたとき、ACT-132577 の生成は主に CYP3A1 及び 3A2 発現系で認められた。

CYP3A12 を発現させた Sf9 細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し、37℃でインキュベートしたとき、ACT-132577 の生成が認められた。

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1 又は 3A4) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し 37℃でインキュベートしたとき、CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 発現系において ACT-132577 が検出され、総放射能に対する割合はそれぞれ 6.5、8.8、6.1 及び 80%であった。CYP1A2、2B6、2C18、2D6 及び 2E1 発現系において ACT-132577 は検出されなかった。

## ③CYP に対する阻害作用(添付資料 4.2.2.2.3、4.2.2.6.1)

CYP2B6 又は 2C19 を発現させた Sf9 細胞に各 CYP 分子種の基質である(S)-メフェニトインを添加し、本薬( $0\sim50~\mu mol/L$ )、ACT-132577( $0\sim100~\mu mol/L$ )及び ACT-080803( $0\sim100~\mu mol/L$ )の CYP 阻害作用について検討した結果、本薬は CYP2B6 及び 2C19 に対して阻害作用を示さなかった( $IC_{50}:50~\mu mol/L$  超)。ACT-132577 の CYP2C19 に対する  $IC_{50}$  は 15  $\mu mol/L$  であり、CYP2B6 に対しては阻害作用を示さなかった( $IC_{50}:100~\mu mol/L$  超)。ACT-080803 の CYP2C19 に対する  $IC_{50}$  は 3.7  $\mu mol/L$  であり、CYP2B6 に対して阻害作用を示さなかった( $IC_{50}:100~\mu mol/L$  超)。

#### ④CYP に対する誘導作用(添付資料 4.2.2.4.7、4.2.2.6.3、4.2.2.6.6)

雌雄マウスに本薬  $0\sim1500\,\mathrm{mg/kg}$  を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの肝ミクロソームを用いて、CYP1A1、1A2、2B10 及び 3A11 の mRNA 発現量に対する影響が検討された。CYP2B10 の mRNA 発現量は、雄及び雌マウスでそれぞれ  $1500\,\mathrm{mg/kg}$  群及び  $400\,\mathrm{mg/kg}$  群まで用量依存的に増加し、増加の程度は雄マウスでより顕著であった。CYP3A11 の mRNA 発現量も同様の傾向を示した。CYP1A1 及び 1A2 の mRNA 発現量は、溶媒投与群と比べて本薬投与群で大きな増加は認められなかった。

雌雄ラットに本薬 0~1500 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの肝ミクロソームを用いて、CYP2B2、2C6、2C11、3A1、3A2 及び 3A9 の mRNA 発現量に対する影響が検討された。溶媒投与群に対する本薬 1500 mg/kg を投与したときの各 CYP 分子種のmRNA 発現割合は、CYP2B2 で 172 及び 2190 倍(雄及び雌)、CYP2C6 で 9.20 及び 3.29 倍(雄及び雌)、CYP2C11 で 1.43 倍(雄)、CYP3A1 で 9.96 及び 106 倍(雄及び雌)、CYP3A2 で 6.50 倍(雄)並びに CYP3A9 で 4.10 及び 1.56 倍(雄及び雌)であった。

雌雄イヌに本薬  $0\sim500\,\mathrm{mg/kg}$  を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの肝ミクロソーム を用いて、CYP3A12 の mRNA 発現量に対する影響が検討された。CYP3A12 の mRNA 発現量は、雄及び雌イヌにおいて用量依存的に増加した。

CV-1 細胞に本薬及び ACT-132577 を添加したときのヒトプレグナン X 受容体(以下、「PXR」)の活性化作用をレポーター遺伝子アッセイにより検討した。本薬及び ACT-132577 はヒト PXR を活性化し、EC50 値は  $1.1\sim1.2$  及び  $7.2\sim8.7$   $\mu$ M であった。

## (4) 排泄 (添付資料 4.2.2.4.4、4.2.2.4.6、4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)

雌雄ラットに本薬の  $^{14}$ C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌で投与 216 時間後の尿中に 25.2 及び 13.0%(投与放射能に対する割合、以下同様)が排泄され、糞中に 67.4 及び 80.9%が排泄された。雌雄ラットに本薬の  $^{14}$ C-標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雄及び雌で投与 216 時間後までの尿中に 16.8 及び 15.4%が排泄され、糞中に 76.4 及び 74.6%が排泄された。

雄イヌに本薬の  $^{14}$ C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までの尿及び糞中に 17.3 及び 69.1%が排泄された。雄イヌに本薬の  $^{14}$ C-標識体 0.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 336 時間後までの尿及び糞中に 30.9 及び 55.5%が排泄された。

胆管カニューレを設置した雄ラットに本薬の  $^{14}$ C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与及び 0.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与  $48 \text{ 時間後までの尿中に } 16.8 \sim 18.6$  及び  $13.1 \sim 18.4\%$ 、糞中に  $17.7 \sim 28.3$  及び  $8.7 \sim 10.0\%$ 、並びに胆汁中に  $48.2 \sim 48.7$  及び  $57.0 \sim 84.8\%$ が排泄された。

胆管カニューレを設置した雄イヌに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与及び 0.6 mg/kg を 単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの尿中に 21.9 及び 27.2%、糞中に 18.3 及び 18.3%、 並びに胆汁中に 33.8 及び 39.2%が排泄された。

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用

# 1) 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1、1B3 及び 2B1 への影響(添付資料 4.2.2.6.4)

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1、1B3 又は 2B1 を発現させた CHO 細胞及び非発現 CHO 細胞に本薬の  $^{14}$ C-標識体を  $0.01\sim100~\mu mol/L$  及び ACT-132577 の  $^{14}$ C-標識体を  $0.01\sim300~\mu mol/L$  で添加したとき、本薬及び ACT-132577 の  $^{14}$ C-標識体の CHO 細胞内への 取込み速度は、いずれのトランスポーター発現細胞においても非発現細胞と同程度であった。

#### 2) OATP1B1、1B3 及び 2B1 に対する阻害作用の検討(添付資料 4.2.2.6.4)

ヒト OATP1B1、1B3 又は 2B1 を発現させた CHO 細胞に各トランスポーターの基質 (OATP1B1: ³H-アトルバスタチン、OATP1B3 及び OATP2B1: ³H-エストロン 3-硫酸) を添加し、本薬の <sup>14</sup>C-標識体 (0.01~100 μmol/L) 及び ACT-132577 の <sup>14</sup>C-標識体 (0.01~300 μmol/L) のトランスポーター阻害作用について検討した結果、OATP1B1、1B3 及び 2B1 に対する IC<sub>50</sub> は本薬で 6.9、14 及び 0.8 μmol/L、ACT-132577 で 21、56 及び 15 μmol/L であった。

# 3) ナトリウム依存性タウロコール酸共輸送ポリペプチド及び胆汁酸塩排出ポンプに対する阻害作用の検討(添付資料 4.2.2.6.5)

ナトリウム依存性タウロコール酸共輸送ポリペプチド (以下、「NTCP」) を発現させた CHO 細胞に NTCP の基質であるタウロコール酸の  $^3$ H-標識体を添加し、本薬の  $^{14}$ C-標識体 (0.001~100  $\mu$ mol/L) 及び ACT-132577 の  $^{14}$ C-標識体 (0.001~300  $\mu$ mol/L) の NTCP 阻害作用について検討した結果、 $IC_{50}$  は 19 及び 14  $\mu$ mol/L であった。

胆汁酸塩排出ポンプ(以下、「BSEP」)を発現させた Sf9 細胞膜画分に BSEP の基質である タウロコール酸の  $^3$ H-標識体を添加し、本薬の  $^{14}$ C-標識体  $(0.008\sim100~\mu mol/L)$  及び ACT-132577 の  $^{14}$ C-標識体  $(0.1\sim500~\mu mol/L)$  の阻害作用について検討した結果、 $IC_{50}$  は 18 及び 50  $\mu mol/L$  であった。

## 4) 乳ガン耐性タンパクに対する阻害作用の検討(添付資料 4.2.2.6.7)

乳ガン耐性タンパク(以下、「BCRP」)を発現させた MDCK 細胞に BCRP の基質であるクラドリビンを添加し、本薬( $0.1\sim75~\mu mol/L$ )及び ACT-132577( $0.1\sim100~\mu mol/L$ )の BCRP 阻害作用について検討した結果、 $IC_{50}$  は 1.0 及び  $5.7~\mu M$  であった。

## <審査の概略>

## (1) 本薬のメラニン含有組織への分布について

機構は、本薬の <sup>14</sup>C-標識体を投与したときの放射能の組織分布を検討した試験において、有色 ラットでは白色ラットと比べて、メラニン含有組織中の放射能の蓄積と消失の遅延が認められて いることから、本薬又はその代謝物が有色組織に蓄積することによって、ヒトで安全性上の問題 が生じる懸念はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は脂溶性(logD: 2.9)及び弱塩基性(pKa: 6.2)の特性を有することから、本薬は物理化学的特性によりメラニンと結合するものと考える。

マウス由来 3T3 線維芽細胞を用いた invitro 光毒性試験の結果、本薬の UVA 照射により 50%細胞毒性を示す濃度である  $IC_{50}$  値は 39.9  $\mu$ g/mL であり(「(iii)毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>(6)その他の毒性試験」の項参照)、弱い光毒性が認められたが、これはヒトに本薬 10 mg/H を投与したときの血漿中濃度の 26600 倍以上であった。また雌のヘアレスラットを用いた invivo 光毒性試験の結果、最大投与量(60 mg/kg)投与時でも光毒性は認められておらず、このときの血漿中濃度はヒトに本薬 10 mg/H を投与したときの血漿中濃度の 24 倍に相当する。また、マウス及びイヌを用いた反復投与毒性試験において眼科学的所見に影響は認められていない

外国人 PAH 患者を対象とした AC-055-302 試験において、眼障害(器官別大分類)の発現割合は、本薬群で 7.5%(37/492 例)、プラセボ群で 3.6%(9/249 例)であったが、いずれの群においても重度の有害事象の発現は認められず、因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で発現した眼刺激(1 例)のみであった。皮膚および皮下組織障害(器官別大分類)の発現割合は、本薬群で 15.9%(78/492 例)、プラセボ群で 10.4%(26/249 例)であったが、重篤な有害事象の発現割合(本薬群 1.2%(6/492 例)、プラセボ群 1.6%(4/249 例))、及び因果関係を否定できない有害事象の発現割合(本薬群 1.8%(9/492 例)、プラセボ群 1.6%(4/249 例))は本薬群とプラセボ群でほぼ同程度であった。

日本人 PAH 患者を対象とした AC-055-307 試験において、眼障害(器官別大分類)の発現割合は 23.3%(7/30 例)であったが、各有害事象の発現例数は  $1\sim2$  例であり、重度の有害事象の発現は認められなかった。皮膚および皮下組織障害(器官別大分類)の発現割合は 40.0%(12/30 例)であったが、個々の有害事象の発現例数は 1 例であり、重度の有害事象の発現は認められなかった。

以上、光毒性試験及び反復投与毒性試験の結果、並びに臨床試験における「眼障害」、「皮膚 および皮下組織障害」の発現状況、重症度、重篤度及び因果関係の有無から、本薬又はその代謝 物が有色組織に蓄積することによって、ヒトで臨床上大きな問題となる懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明を妥当と考え、本薬又はその代謝物の有色組織への蓄積が臨床上問題になる可能性は低いものと判断した。

## (2) 本薬を反復投与したときの曝露量の低下について

申請者は、ラット及びイヌに本薬を反復投与したとき、初回投与後の曝露量と比べて、7日間 及び4週間投与後の曝露量が低下した理由、並びにヒトにおいても本薬を反復投与したとき、初 回投与後と比べて、反復投与時に曝露量が低下する懸念について、以下のように説明した。

ラットに本薬 50、150、450 及び 1500 mg/kg を 7 日間投与したときの本薬の曝露量は、初回投与後と比べて全ての用量で約 50%低下し、投与 4 週後まで一定の値で推移した。イヌに本薬 5、50 及び 500 mg/kg を 7 日間投与したときの本薬の曝露量は用量依存的に低下し、5 mg/kg で 33%、500 mg/kg で 79%低下した。 *in vitro* 試験の結果から、本薬及び ACT-132577 はヒト PXR を活性化させることが示されており、上記の 4 週間反復投与後のラット及びイヌから得られた肝ミクロソームでは、本薬の代謝に関与する CYP の mRNA 発現量が増加していたことから、ラット及びイヌで認められた本薬の曝露量の低下は、本薬の自己代謝誘導によるものと考えられた。しかし、臨床用量である本薬 10 mg をヒトに投与したときの本薬の曝露量は非常に低いこと、反復投与後に本薬の曝露量の低下は認められていないことから、臨床用量における本薬の自己代謝誘導の懸念はないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当なものであり、本薬の臨床用量をヒトに反復投与したときに、本薬の自己代謝誘導が生じる可能性は低いと判断した。

## (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、がん原性試験、 生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験(幼若動物を用いた毒性試験、光毒性試験及び不純物の毒 性評価)が実施された。

## (1) 単回投与毒性試験(添付資料 4.2.3.1.1~3、4.2.3.2.9)

げっ歯類の単回投与毒性試験として、マウス及びラットにおける経口投与毒性試験が実施された。 概略の致死量は、マウス及びラットともに 2000 mg/kg 超と申請者は判断した。

非げっ歯類については、ビーグルイヌにおける2週間反復経口投与用量設定試験の初回投与後の観察では急性の毒性所見は認められず、概略の致死量は600 mg/kg 超と申請者は判断した。

## (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス(13 週間)、ラット(4 週間、13 週間及び 26 週間)及びイヌ(4 週間、13 週間及び 39 週間)における経口投与毒性試験が実施された。本薬の毒性の主な標的臓器は心臓(イヌ)、肝臓(マウス及びラット)、精巣(ラット及びイヌ)であった。肝細胞及び甲状腺濾胞細胞の肥大は適応性の変化と判断された。また、赤血球数の減少、ヘモグロビン

及びヘマトクリット値の低下は血漿量の増加及び血液希釈による二次的変化と判断された。ラット 26 週間及びイヌ 39 週間反復投与時の無毒性量(それぞれ 10 及び 5 mg/kg/日)における本薬の  $C_{max}$  は、臨床用量 ( $10 \, mg/日$ ) における  $C_{max}$  のそれぞれ  $4.1 \sim 16.7$  倍及び  $4.1 \sim 5.2$  倍、 $AUC_{0.24h}$  は、臨床用量における  $AUC_{0.24h}$  のそれぞれ  $1.6 \sim 12.1$  倍及び  $1.1 \sim 1.8$  倍であり、活性代謝物 ACT-132577 の  $C_{max}$  は、臨床用量における  $C_{max}$  のそれぞれ  $5.4 \sim 5.6$  倍及び  $7.3 \sim 9.8$  倍、 $AUC_{0.24h}$  は、臨床用量における  $AUC_{0.24h}$  のそれぞれ  $2.6 \sim 3.9$  倍及び  $4.9 \sim 7.2$  倍であった。

## 1) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験① (添付資料 4.2.3.2.3)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0(媒体:0.5%メチルセルロース溶液、以下同様)、75、300 及び 900 mg/kg/日を 13 週間投与したとき(雌雄各 n=10)、900 mg/kg/日群の雌 1 例に、一般状態 の悪化による死亡が認められた。75 mg/kg/日以上の群の雌雄で血清中アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、アルブミンの低下、肝 臓及び脾臓重量の増加、肝臓の褪色隆起部、肝葉間又は周囲の組織との癒着、肝臓の小葉中 心性肝細胞肥大、巣状壊死並びに周囲の好中球及びマクロファージの浸潤、色素沈着マクロ ファージの凝集及びそれに伴う広範な急性/慢性炎症、脾臓の腫大、脾臓髄外造血の亢進、大 腿骨骨髄の顆粒球造血亢進、膝関節の脂肪パッド又は膀胱粘膜下及び坐骨神経/骨格筋に近接 した血管/血管周囲の炎症、下顎リンパ節のリンパ洞における多形核細胞の増加、雄でコレス テロールの低下、300 mg/kg/日以上の群の雌雄で間欠的な呼吸困難、削痩、体重増加量及び摂 餌量の減少、赤血球数の増加、赤血球分布幅の増加、グロブリンの上昇に伴うアルブミン/グ ロブリン比及びクロール濃度の低下、胆管の過形成、雄で腹部膨満、赤血球容積及び赤血球 ヘモグロビンの減少、白血球数の増加、雌で尿素濃度の低下、900 mg/kg/日群の雄で胆嚢の過 形成が認められた。一般状態の変化及び体重は休薬期間中に回復し、6週間の休薬期間終了 後、肝酵素値、肝臓及び脾臓重量、胆管の過形成及び肝臓の巣状壊死は回復性を示した。本 試験では無毒性量は得られなかった。

#### 2) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験② (添付資料 4.2.3.2.5)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0、10、50、400 及び 1500 mg/kg/日を 13 週間投与したとき(雌雄各 n=15)、10 mg/kg/日以上の群の雌雄でコレステロールの低下、雄でカルシウムの低下、50 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓の巣状壊死、雄でアルブミン及び総タンパク量の低下、雌で相対肝臓重量の増加、400 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓重量の増加、雄でグロブリンの低下、雌でトリグリセリドの低下、1500 mg/kg/日群の雌で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。申請者は無毒性量を 10 mg/kg/日と判断した。

#### 3) ラット4週間反復経口投与毒性試験(添付資料4.2.3.3.6)

雌雄 Sprague Dawley ラットに本薬 0(媒体:7.5%コハク酸ゼラチン)、50、150、450 及び1500 mg/kg/日を4週間投与したとき(雌雄各 n=10)、50 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、血小板数の増加、コレステロール及び血清クレアチニンの上昇、肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化の程度の増加、甲状腺濾胞細胞の肥大及び濾胞数の増加、雄で甲状腺重量の増加が認められた。8週間の休薬期間終了後、いずれの変化も回復性を示した。50 mg/kg/日群で認められた血液

学的及び血液生化学的検査における変化はいずれも軽度であり、バックグラウンド値の範囲内であったことから、申請者は無毒性量を 1500 mg/kg/日と判断した。

## 4) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2.7)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0、10、50、250 及び 1500 mg/kg/日を 13 週間投与したとき(雌雄 各 n=15) 、1500 mg/kg/日群の雄 6 例において重篤な一般状態の変化及び状態悪化が認めら れ、このうち4例が切迫屠殺され、2例に状態悪化による死亡が認められたため、残る全て の動物を投与2週目に安楽死処分した。なお、1500 mg/kg/日群の雌雄で肝臓の腫大、重量の 増加、小葉中心性肝細胞肥大、門脈周囲の空胞化及び巣状壊死、甲状腺の濾胞細胞肥大、胸 腺からの出血、限局性腎症、雄でプロトロンビン時間(以下、「PT」)及び活性化部分トロ ンボプラスチン時間(以下、「aPTT」)の延長、甲状腺の腫大、種々の臓器からの出血、精 巣上体炎、精巣の精細管及び精巣網の拡張が認められた。残りの投与群においては、10 mg/kg/ 日以上の群の雌雄で肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の肥大、 雌でフィブリノーゲン量の低下、50 mg/kg/日以上の群の雌雄でアルカリホスファターゼの低 下、雄で腎臓重量の増加、雌で相対胸腺重量の増加、肝細胞の空胞化、ヘマトクリット値の 低下、250 mg/kg/日群の雌雄でヘモグロビン分布幅の増加、コレステロールの上昇、クレアチ ニンの上昇、肝臓の腫大、心臓重量の増加、雄で白血球数の増加、aPTT の延長、血小板数の 増加、血小板クリット値の上昇、甲状腺/上皮小体重量の増加、精巣網拡張、びまん性又は多 巣性の精細管萎縮、精子形成の異常(精子頭部サイズ及び数の減少)、精子肉芽腫、雌で PT の短縮、赤血球分布幅の増加、グロブリンの上昇が認められた。13週間の休薬期間終了後、 心臓重量の増加以外のいずれの変化も回復性を示した。以上より、申請者は無毒性量を 10 mg/kg/日と判断した。

## 5) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2.8)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0、10、50 及び 250 mg/kg/日を 26 週間投与したとき(雌雄各 n=15)、10 mg/kg/日以上の群の雌雄で血清胆汁酸値の低下、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、50 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓及び心臓重量の増加、尿中シュウ酸カルシウムの上昇、甲状腺の濾胞細胞肥大、雄でヘモグロビンの低下、血小板分布幅の減少、異常精子をもつ個体の比率の増加、前立腺重量の増加、腎臓の硝子滴の増加、雌で尿中リン酸の上昇、250 mg/kg/日群の雌雄でヘマトクリット値の低下、ヘモグロビン分布幅の増加、肝臓の腫大、雄で赤血球数の減少、血小板数の増加、血小板クリット値の上昇、PT の短縮、aPTT の延長、無機リンの上昇、甲状腺の腫大、副腎皮質の空胞化の増加、雌で赤血球ヘモグロビンの上昇、肝細胞の空胞化、腎臓近位尿細管の色素沈着の増加が認められた。9 週間の休薬期間終了後、無機リンの上昇以外のいずれの変化も回復性を示した。以上より、申請者は無毒性量を 10 mg/kg/日と判断した。

## 6) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2.10)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0(空カプセル)、5、50 及び 500 mg/kg/日を 4 週間投与した(雌雄各 n=3)。500 mg/kg/日群では雄 1 例に死亡が認められ、その他の個体に食欲不振、行動抑制及び/又は活動性の低下並びに衰弱が認められたため、投与 14 日目以降の用量が 250 mg/kg/

日に減量された。5 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、雌で尿中リン濃度の上昇、50 mg/kg/日群の雄で精細管萎縮、50 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、コレステロール及びリン脂質の低下、心臓の動脈内膜肥厚、慢性炎症を伴う心房の線維化、心外膜炎、新血管形成及び中皮過形成、雄で精細管拡張、500/250 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量及び体重の減少、網状赤血球数の増加、血小板数の減少、雄でアルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素及びクレアチンキナーゼの上昇、尿中クロール濃度の低下、精子形成の低下が認められた。8 週間の休薬期間終了後、いずれの変化も回復性を示した。以上より、申請者は無毒性量を 5 mg/kg/日と判断した。

## 7) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2.11)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0(空カプセル)、2、5、30 及び 100 mg/kg/日を 13 週間投与したとき(雌雄各 n=4)、2 mg/kg/日以上の群の雌雄で赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、30 mg/kg/日以上の群の雌雄でアルカリホスファターゼの上昇、コレステロール及びリン脂質の低下、肝臓重量の増加、肝臓の腫大及び小葉中心性肝細胞肥大、心臓の動脈内膜肥厚、雄で精細管拡張、精細管の変性、精子形成の低下、精子の滞留、100 mg/kg/日群の雄で体重減少が認められた。16 週間の休薬期間終了後、心臓の動脈内膜肥厚は部分的な回復性を示し、その他の変化は完全な回復性を示した。なお、動脈周囲又は壁内の炎症性細胞浸潤及びフィブリノイド壊死を特徴とする動脈炎が対照群を含む一部のイヌの心臓に認められたが、申請者は、これらの所見を自然発生的な動脈炎と判断した。以上より、申請者は無毒性量を 5 mg/kg/日と判断した。

## 8) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2.12)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0(空カプセル)、5、30 及び 100 mg/kg/日を 39 週間投与した(雌 雄各 n=4)。30 mg/kg/日群では雄 1 例に、100 mg/kg/日の回復性試験群では雄 2 例及び雌 1 例 に、特発性イヌ多発性動脈炎(3例)又は肺炎(1例)に起因する一般状態の変化及び全身状 態の悪化が認められたため、投与期間中に安楽死処分された。100 mg/kg/日群に一般状態の変 化(呼吸雑音/ラッセル音)が認められたため、投与20週目に75 mg/kg/日に減量された。5 mg/kg/日以上の群の雌雄で流涙、四肢、鼻面、耳介及び腹部の発赤、30 mg/kg/日以上の群の 雌雄で呼吸雑音、水様鼻汁、平均動脈血圧の低下、赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマ トクリット値の低下、血小板数の増加、肝臓重量の増加、肝臓の腫大、小葉中心性肝細胞肥 大及び小葉辺縁性肝細胞の褐色色素の増加、心臓の動脈内膜肥厚、心臓性又は多中心性の動 脈炎/動脈周囲炎、雄で精巣の精細管拡張、雌で血小板分布幅の増加、100/75 mg/kg/日群の雌 雄でアルカリホスファターゼの上昇、雄で副腎重量の増加、副腎の束状帯/網状帯の肥厚、精 子形成の低下、雌で脾臓の髄外造血の亢進が認められた。16週間の休薬期間終了後、流涙、 血小板分布幅及びアルカリホスファターゼ以外の変化は回復性を示した。なお、心臓性又は 多中心性の動脈炎/動脈周囲炎について、申請者は、これらの所見を自然発生的な動脈炎と判 断した。以上より、5 mg/kg/日群では軽度の一般状態の変化が認められたのみであったことか ら、申請者は無毒性量を5mg/kg/日と判断した。

## (3) 遺伝毒性試験(添付資料 4.2.3.3.1.1~6、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、ほ乳類 培養細胞(ヒトリンパ球)を用いる染色体異常試験及びラット骨髄を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

## (4) がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットにおける 104 週間のがん原性試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、申請者は、本薬はがん原性を示さないと判断した。

## 1) マウス 104 週間がん原性試験(添付資料 4.2.3.4.1.1)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0、5、30、100 及び 400 mg/kg/日を 104 週間経口投与した(雌雄各 n=60)。400 mg/kg/日群の雌に全身状態の悪化がみられたため、投与 79 週目に全例を安楽死処分した。本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、申請者は、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断した。非腫瘍性病変として、5 mg/kg/日以上の群の雌雄で鼻腔粘膜及び粘膜下腺の増殖に伴う粘膜下/粘膜下腺の炎症性細胞の浸潤、雄で肝細胞肥大、雌で子宮内膜嚢胞、100 mg/kg/日の群の雌雄で鼻腔の硝子様封入体及び分泌の増加が認められた。

## 2) ラット 104 週間がん原性試験(添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0、10、50 及び 250 mg/kg/日を 104 週間経口投与した(雌雄各 n=60)。 50 及び 250 mg/kg/日群の雌にそれぞれ一般状態の変化及び死亡率の増加が認められたため、投与 52 週目以降 25 及び 50 mg/kg/日に減量された。本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、申請者は、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断した。非腫瘍性病変として、10 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓重量の増加、甲状腺濾胞細胞肥大、雄で精細管萎縮、雌で子宮内膜嚢胞の発現増加、50/25 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び肝横隔膜へルニア形成の発現及び程度の増加、雌で子宮重量の増加、250/50 mg/kg/日の群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化の発現増加、副腎皮質球状帯のびまん性肥大の発現増加、雄で精子形成の低下及び嵌入、甲状腺の巣状濾胞細胞過形成、雌で卵巣血管腫様変化が認められた。

#### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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が実施された。本薬投与に関連した変化として、母動物の体重又は体重増加量及び摂餌量の減少、着床後死亡率の増加、催奇形性(ラット及びウサギ)、出生後及び哺育中の死亡数の増加、F1 出生児の離乳期の体重及び体重増加量の減少、受胎率の低下、着床前死亡率の増加、肝臓、精巣及び精巣上体の小型化(ラット)が認められた。ラット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において、母動物に対する無毒性量における本薬の曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、臨床用量における曝露量と比べて 25.8 倍であり、活性代謝物 ACT-132577 の曝露量は、臨床用量にお

ける曝露量と比べて 11.6 倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤及び乳汁への移行が認められている。

## 1) ラット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)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0、10、50 及び 250 mg/kg/日を、雄では交配前 10 週間から 16/17 週目まで、雌では交配前 2 週間から妊娠 6 日目まで反復経口投与したとき(雌雄各 n=22)、50 mg/kg/日以上の群の雄で精巣萎縮、250 mg/kg/日群の雄で精細管萎縮、精子滞留が認められたが、これらの変化は背景値の範囲内と判断された。授・受胎能及び着床までの初期胚発生について、投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、申請者は授・受胎能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量をともに 250 mg/kg/日と判断した。

## 2) ラット胚・胎児発生に関する試験(添付資料 4.2.3.5.2.1)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0、150、450 及び 1500 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 17 日目まで反復経口投与したとき (n=8)、1500 mg/kg/日群で死亡例及び状態悪化が認められたため投与期間中に全例を安楽死処分した。なお、1500 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少、体温低下、全身蒼白、子宮及び/又は膣の赤色分泌物、内部臓器の褪色、全胚吸収、胚・胎児吸収率の増加が認められた。残りの投与群においては、母動物では、150 及び 450 mg/kg/日群で体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児では、150 及び 450 mg/kg/日群で同腹児体重及び胎児体重の減少、下顎弓癒合異常、心血管系の異常、気管/食道、胸腺及び胃の異常、左側臍動脈、胸骨分節骨化不全が認められた。450 mg/kg/日群で早期及び後期吸収胚の増加を伴う着床後死亡率の増加、胸骨分節変形/拡張、胎盤重量の増加が認められた。以上より、申請者は母動物に対する無毒性量を 450 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 150 mg/kg/日未満と判断した。

## 3) ラット胚・胎児発生に関するフォローアップ試験(添付資料 4.2.3.5.2.3)

妊娠 Wistar ラットに本薬 0、3、10 及び 150 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 17 日目まで反復経口 投与したとき (n=20)、母動物では、150 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児では、3 mg/kg/日以上の群で頭頸部及び心血管の異常、150 mg/kg/日群で胎児重量の減少が認められた。以上より、申請者は母動物に対する無毒性量を 150 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 3 mg/kg/日未満と判断した。

#### 4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験(添付資料 4.2.3.5.2.2)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0、2.5、12.5 及び 25 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 19 日目まで反復経口投与したとき (n=8)、母動物では投薬に関連した変化は認められなかった。胎児では、2.5 mg/kg/日以上の群で下顎弓、心血管系、骨格及び内臓の異常、25 mg/kg/日の群で着床後死亡率の増加、同腹児数及び同腹児体重の減少が認められた。以上より、申請者は母動物に対する無毒性量を 2.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 2.5 mg/kg/日未満と判断した。

#### 5) ラット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 Wistar ラットに本薬 0、10、50 及び 250 mg/kg/日を妊娠 17 日目から分娩後 20 日目まで 反復経口投与したとき (n=24) 、母動物では、250 mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められた。出

生児では、10 mg/kg/日以上の群で出生後死亡数の増加、肝臓の小型化、肥厚又は肝葉腫大を伴う肥厚、門脈周囲帯の肝細胞腫大、胆管過形成及び炎症巣、精巣及び精巣上体の小型化に伴う臓器重量の減少、250 mg/kg/日群で哺育中の死亡数の増加、体重増加量及び体重の減少、亀頭・包皮分離及び膣開口の遅延、精細管萎縮が認められた。出生児の交配試験においては、10 mg/kg/日以上の群で交配期間中の体重及び体重増加量の減少、交配不成立の雄又は非妊娠の雌の増加による受胎率の低下、着床前死亡率の増加による着床数及び生存胚数の減少が認められた。以上より、申請者は母動物に対する無毒性量を 50 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量を 10 mg/kg/日未満と判断した。

#### (6) その他の毒性試験

## 1) 幼若動物を用いた毒性試験(添付資料 4.2.3.5.4.2)

4日齢のWistar ラットに本薬 0、3、10及び 30 mg/kg/日を、受胎能評価に使用した動物には 92日間以上、それ以外の動物には 66日間反復経口投与した。10 mg/kg/日以上の群で精子形態の変化、着床前及び着床後死亡率の増加、30 mg/kg/日群で摂餌量及び体重の減少、精巣下降の遅延、長骨長の減少、発情周期の延長、精巣及び精巣上体の小型化及び重量の減少、心重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及びパッチ状の脂肪変化、精細管萎縮、精子頭部の変形を伴う精子の増加が認められたが、発育及び生殖能検査項目への影響は摂餌量の減少及び体重増加の遅延による二次的変化と判断された。以上より、申請者は無毒性量を 3 mg/kg/日と判断した。

## 2) 光毒性試験

光毒性試験として、マウス由来 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験、ヘアレスラットを用いた単回経口投与による光毒性試験が実施された。

## ①In vitro 光毒性試験(添付資料 4.2.3.7.7.1)

マウス由来 3T3 線維芽細胞に、本薬を  $0.316\sim1000~\mu g/mL$  の用量範囲の濃度で添加し、UVA 照射( $5~J/cm^2$ )したとき、UVA 非照射細胞の 50%細胞毒性を示す濃度(以下、 $IC_{50}$ )は  $189~\mu g/mL$  を示したのに対し、UVA 照射細胞の  $IC_{50}$ は  $39.9~\mu g/mL$  を示し、光照射時に細胞生存性への影響が認められた。

## ②In vivo 光毒性試験(添付資料 4.2.3.7.7.2)

雌へアレスラットに、本薬 0、15 及び 60 mg/kg を単回経口投与し、3.5 時間後に UVA を 照射  $(10\sim35 \text{ J/cm}^2)$  したとき、いずれの投与群においても紅斑形成は認められなかった。

#### 3) 不純物の毒性評価(添付資料 4.2.3.2.8、4.2.3.3.1.3)

安全性確認の必要な閾値を超えて原薬中の規格値が設定されている不純物である ACT-527278  $^{3)}$ 及び ACT-080803(ACT-132577 の脱アミノスルホン体)について、規格値を超えるこれらの不純物を含有したバッチを用いたラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝

<sup>3) 5-</sup>ブロモ-2-クロロピリミジンとエチレングリコールの反応により生成。

毒性試験が実施された。これらの試験の結果、申請者は、安全性は確認されているものと判断 した。

## <審査の概略>

## (1) 心臓の所見について

機構は、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験において認められた冠動脈内膜肥厚について、心臓に対する無影響量と臨床用量での本薬の曝露量(AUC)比は1.1~1.8倍であり、安全域が十分であるとは言えないことから、当該所見が臨床上問題となる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。イヌ反復経口投与毒性試験において認められた内膜肥厚の程度は概ね軽微であり、用量又は投与期間の長期化に伴う程度の増加は認められなかった。冠動脈内膜肥厚の発現機序として、冠動脈血管床の持続的血管拡張に起因する血流動態の変化によって、冠動脈壁の剪断応力及び緊張度(張力)が増加し、最終的に病理組織学的変化に至った可能性が考えられた。当該所見は、他のERAで認められる所見(冠動脈における炎症細胞浸潤及び平滑筋細胞の増殖による内膜肥厚、限局性又は多巣性の動脈炎及び出血、内膜平滑筋細胞の壊死、内弾性板及び中膜の損傷並びに内膜内皮細胞の変性等)と同様であった。イヌは血行動態の変化及びそれに関連する冠血管及び心筋への影響に対する感受性が特に高い動物種であり(Dogterom Pet al. Crit Rev Toxicol 22:203-241, 1992)、同様の病変はラット及びマウスにおいては認められなかった。また、外国人PAH 患者を対象とした臨床試験(AC-055-302 試験)では心筋梗塞に関する有害事象の発現割合は低く、かつ治験薬との関連はないこと、さらに日本人PAH 患者を対象とした臨床試験(AC-055-307 試験)では心筋梗塞に関する有害事象の発現自体がなかったことから、イヌで認められた冠動脈内膜肥厚が臨床上問題となる可能性はないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (2) 精巣の所見について

申請者は、ラット及びイヌにおいて認められた精巣の所見の発現機序及びヒトでの安全性について以下のように説明した。ラット精巣の精細管周囲細胞には ETA 受容体が局在し、ET-1 の結合に反応して収縮することが知られているが、この反応は精巣から精巣上体への精子及び精細管液の輸送に大きな役割を果たすと考えられている。精細管液はセルトリ細胞から持続的に精細管内腔に分泌され、精細管の収縮が抑制されると精細管液の滞留が生じ精細管内腔が拡張すると考えられる。ラットがん原性試験において認められた精細管萎縮は精細管の長期拡張及びそれによる精細管上皮の圧力増加に関連し、これらの慢性的な変化により加齢性の精細管萎縮の発症率が高まった可能性が考えられた。以上の所見について、精子への影響を検討した臨床試験 (AC-055-113 試験)において、精子濃度への影響は認められず、また、精子運動能及び形態の軽度の変化は臨床上問題となるものではなかった(「4.(ii)臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>(6)その他の試験」の項参照)が、ヒトにおける懸念を完全に否定することはできない。

機構は、精細管拡張は本薬の薬理作用に起因する所見であると説明されていること、ラット及びイヌにおいて精子形成の異常が認められていること、ET<sub>A</sub> 受容体拮抗作用を有する他の薬剤で同様の所見が認められること、また臨床試験で行われた精子への影響に関する検討は少数例での

検討であり、そこからの考察は限定的なものに留まることを考慮すると、ヒトの精巣に本薬が何らかの影響を及ぼすことは否定できないため、関連する毒性試験で認められた精巣及び精子形成に関する所見を添付文書に記載し、注意喚起を行う必要があると考える。

## (3) 催奇形性について

申請者は、申請時の添付文書(案)において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を「禁忌」としていること、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において催奇形性(心血管系及び頭蓋顔面等の異常)が全ての用量で認められており、安全域が得られていないことについて、ERA による奇形の発現は ET-1 又は  $ET_A$  受容体ノックアウトマウスの胎児の表現型と類似していることから、これらの所見は ET 受容体拮抗作用に起因するものと考えると説明した。

機構は、申請者の説明等を踏まえ、上記「禁忌」に加え、添付文書の「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項に、胚・胎児発生に関する試験の動物種、具体的な所見及び安全域を記載するよう求めた。

申請者は、これらの情報について添付文書に追記する旨回答し、機構はこれを了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

## (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

開発初期の第 I 相試験においては本薬のカプセル剤が用いられたが、肺動脈性肺高血圧症(以下、「PAH」) 患者を対象とした国内外臨床試験(AC-055-307 試験、AC-055-302 試験及び AC-055-303 試験)及びその他の第 I 相試験においては、申請製剤と同じ処方のフィルムコーティング錠が用いられた。本薬及び代謝物 ACT-132577 の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) により測定され、定量下限は本薬及び ACT-132577 いずれも 1.0 ng/mL であった。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

#### (1) 申請製剤とカプセル剤の生物学的同等性(AC-055-108 試験、添付資料 5.3.1.2.1)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー法(休薬期間:2 週間以上)で、本薬 10 mg の錠剤(申請製剤)1 錠及び本薬 10 mg のカプセル剤 1 カプセルを単回経口投与したとき、カプセル剤に対する申請製剤の最高血漿中濃度(以下、「 $C_{max}$ 」)及び投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「 $AUC_{0-t}$ 」)の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、本薬で 0.81 [ $0.75\sim0.88$ ] 及び 0.93 [ $0.87\sim0.99$ ]、ACT-132577 で 0.93 [ $0.86\sim1.0$ ] 及び 0.94 [ $0.88\sim1.0$ ] であった。

## (2) 食事の影響 (AC-055-103 試験、添付資料 5.3.3.1.3)

外国人健康成人 10 例を対象に、10 mg のカプセル剤 1 カプセルを単回経口投与したときの本薬の体内動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間:3週間以上)。空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 1.07 [ $0.96\sim1.21$ ] 及び 0.97 [ $0.89\sim1.07$ ]、ACT-132577 で 1.04 [ $0.97\sim1.12$ ] 及び 1.05 [ $1.01\sim1.08$ ] であった。

#### <審査の概略>

## (1) 申請製剤における食事の影響について

申請製剤を用いた食事の影響試験は実施されておらず、また、食事の影響試験に用いた製剤(カプセル剤)と申請製剤の生物学的同等性(以下、「BE」)は示されていないことから、機構は、申請製剤投与時の薬物動態に対する食事の影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-055-108 試験では、本薬及び ACT-132577 の空腹時の薬物動態をカプセル剤と申請製剤とで比較した。その結果、カプセル剤に対する申請製剤の本薬の  $C_{max}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.81 [ $0.75\sim0.88$ ] であり、わずかな差が認められたが、  $AUC_{0t}$  に関しては BE の基準の範囲内であった。また、全ての臨床試験で使用した製剤は、結晶 多形、粒度分布及び合成経路が同一の原薬を含有しており、溶出挙動比較試験において、本薬 10 mg のカプセル剤と申請製剤の溶出挙動は同等であること、及びカプセル剤を用いた AC-055-103 試験において、本薬及び ACT-132577 の曝露量は食事の影響を受けないことが示されている。

以上より、カプセル製剤のデータを用いて申請製剤における食事の影響を予測することは可能 であると考え、申請製剤においてもカプセル剤同様、食事の影響を受けないものと判断した。

機構は、以下のように考える。カプセル剤と申請製剤との BE は示されなかったことから、本来であれば、申請製剤において食事の影響の検討を実施すべきと考える。しかしながら、申請者の説明によると、溶出挙動比較試験の結果からカプセル剤と申請製剤の間の薬物動態の差はわずかであるため、カプセル剤を用いた食事の影響を検討した試験の成績から申請製剤投与時の食事の影響を予測することは可能であり、また、カプセル剤で食事の影響を受けなかったため、申請製剤においても食事の影響を受けないと考えられるとしており、以上の説明は理解できるものである。したがって、申請製剤についても食事により薬物動態が影響を受ける可能性は低いと判断した。

#### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

#### (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 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.2.3.3)

ヒト血漿に本薬  $^{14}$ C-標識体  $0.1\sim300~\mu g/mL$ (最終濃度、以下同様)、ACT-132577  $0.1\sim300~\mu g/mL$  並びに ACT-373898 (本薬の脱ピリミジン体の酸化体) $^{14}$ C-標識体 1 及び  $10~\mu g/mL$  を添加したとき、本薬の各濃度における血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ  $99.3\sim99.8\%$ 、 $99.3\sim99.5\%$  並びに 98.5 及び 98.6% であった。

ヒト血液に本薬の  $^{14}$ C-標識体 0.5 及び  $100 \,\mu g/mL$  を添加したとき、血球移行率の平均値は 92.4 及び 96.8%であった。

ヒト血清アルブミン(0.6 mM)に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.1、0.5、3、20、100 及び 300 µg/mL を添加したとき、本薬の血漿タンパク結合率の平均値は  $97.4 \sim 99.4\%$ であり、 $\alpha_1$  酸性糖タンパク(20 µM)に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.1、0.3、1、3 及び 10 µg/mL を添加したとき、本薬の血漿タンパク結合率の平均値は  $0.1 \sim 1$  µg/mL で  $89.8 \sim 93.3\%$ 、3 及び 10 µg/mL で 76.8 及び 66.6% であっ

#### 2) In vitro 代謝

## ①本薬の代謝(添付資料 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.8)

ヒト肝ミクロソームに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し、37℃でインキュベートしたとき、主に本薬の未変化体、ACT-080803 及び ACT-132577 が検出され、総放射能に対する割合はそれぞれ 30.7、30.4 及び 19.3%であった。その他の代謝物として、M7 (9.70%)、M4 (7.30%) 及び M2 (2.60%) が検出された。

ヒト肝細胞に本薬の  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$   $^{\mu}$ mol/L を添加し、 $^{37}$ Cでインキュベートしたとき、主に本薬の未変化体、ACT-132577 及び ACT-373898 が検出され、総放射能に対する割合はそれぞれ  $^{19.9}$ ~48.1、 $^{33.3}$ ~43.5 及び  $^{4.90}$ ~12.8%であった。その他の代謝物として、 $^{M7}$  (2.10~7.20%)、 $^{M1}$  (1.20~5.90%)、ACT-080803(2.60~5.00%)、 $^{M4}$  (1.60~4.80%)及び  $^{M2}$  (2.50~3.00%)が検出された。

ヒト肝 S9 画分に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し、37℃でインキュベートしたとき、主に本薬の未変化体及び ACT-132577 が検出され、総放射能に対する割合は 77.0 及び 20.1%であった。その他の代謝物として、ACT-080803(2.80%)が検出された。

## ②本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定(添付資料 4.2.2.4.5、4.2.2.4.9)

ヒト肝ミクロソームに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10  $\mu$ mol/L を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4) の阻害薬存在下 37℃でインキュベートした とき、総放射能に対する ACT-132577 の割合は、CYP 阻害薬非存在下と比べてケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬、1  $\mu$ mol/L) 存在下で低下したが、フラフィリン (CYP1A2 阻害薬、230  $\mu$ mol/L)、8-メトキシプソラレン (CYP2A6 阻害薬、2  $\mu$ mol/L)、チクロピジン (CYP2B6 阻害薬、20  $\mu$ mol/L)、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害薬、5  $\mu$ mol/L)、オメプラゾール (CYP2C19 阻害薬、50  $\mu$ mol/L)、キニジン (CYP2D6 阻害薬、1  $\mu$ mol/L) 及び 4-メチルピラゾール (CYP2E1 阻害薬、50  $\mu$ mol/L) 存在下では低下しなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬の  $^{14}$ C-標識体  $1\sim200~\mu mol/L$  を添加したとき、Michaelis-Menten 係数(以下、「 $K_m$ 」)は  $27~\mu mol/L$  であり、最大反応速度(以下、「 $V_{max}$ 」)は  $591~\mu mol/m$ in・mg protein であった。CYP2C19 発現系及び CYP3A4 発現系に本薬の  $^{14}$ C-標識体  $1\sim200~\mu mol/L$  を添加したとき、 $K_m$ は  $58~\mu C$ 0 10

以上の検討より、申請者は、本薬の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であると考察した。

#### ③本薬による CYP 阻害作用(添付資料 4.2.2.6.1、4.2.2.6.2、4.2.2.2.3)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4)の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬  $0\sim50~\mu mol/L$ 、ACT-132577  $0\sim100~\mu mol/L$  及び ACT-080803  $0\sim100~\mu mol/L$  の阻害作用が検討された。本薬は、パクリタキセル  $6\alpha$ -水酸化(CYP2C8)活性、ジクロフェナク 4'-水酸化(CYP2C9)活性、ミダゾラム 1'-水酸化(CYP3A4)活性及びテストステロン  $6\beta$ -水酸化(CYP3A4)活性

に対する阻害作用を示し、50%阻害濃度(以下、「IC<sub>50</sub>」)はそれぞれ 21、5.6、37 及び 24  $\mu$ mol/L であったが、その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった(IC<sub>50</sub>:50  $\mu$ mol/L 超)。ACT-132577 は、パクリタキセル 6 $\alpha$ -水酸化(CYP2C8)活性、ジクロフェナク 4'-水酸化(CYP2C9)活性、(S)-メフェニトイン 4'-水酸化(CYP2C19)活性、ミダゾラム 1'-水酸化(CYP3A4)活性及びテストステロン 6 $\beta$ -水酸化(CYP3A4)活性に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> は、それぞれ 23、31、15、7.3 及び 11  $\mu$ mol/L であったが、その他の CYP分子種に対しては阻害作用を示さなかった(IC<sub>50</sub>:50  $\mu$ mol/L 超)。ACT-080803 は、ジクロフェナク 4'-水酸化(CYP2C9)活性、(S)-メフェニトイン 4'-水酸化(CYP2C19)活性、ミダゾラム 1'-水酸化(CYP3A4)活性及びテストステロン 6 $\beta$ -水酸化(CYP3A4)活性に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 17、3.7、47 及び 50  $\mu$ mol/L であったが、その他のCYP分子種に対しては阻害作用を示さなかった(IC<sub>50</sub>:50  $\mu$ mol/L 超)。

ヒト肝ミクロソームにおける本薬又は ACT-132577 による CYP2C9、2D6 及び 3A4 の活性阻害作用は、インキュベーション時間の影響を受けなかった。

# ④本薬による CYP 誘導作用 (添付資料 4.2.2.6.3)

ヒト肝細胞に本薬又は ACT-132577 をそれぞれ  $0.1\sim10~\mu mol/L$  で添加したときの各 CYP 分子種の誘導が検討された。本薬及び ACT-132577 をそれぞれ  $10~\mu mol/L$  で添加したとき、ニフェジピン酸化(CYP3A4)活性が溶媒添加時と比較してそれぞれ  $1.81\sim4.96$  及び  $1.28\sim3.87$  倍増加した。フェナセチン脱エチル化(CYP1A2)活性及びジクロフェナク 4'-水酸化(CYP2C9)活性については、本薬又は ACT-132577 添加による誘導作用は認められなかった。

ヒト肝細胞に本薬又は ACT-132577 をそれぞれ  $0.1\sim10~\mu mol/L$  で添加したとき、CYP3A4 の mRNA 発現量は、溶媒添加時と比較して本薬及び ACT-132577 でそれぞれ  $2.63\sim10.9$  及び  $2.77\sim6.72$  倍に増加した。CYP1A2 及び 2C9 の mRNA 発現量については、本薬及び ACT-132577 による影響は認められなかった。

## 3) トランスポーターに関する検討

#### ①P 糖タンパクへの影響(添付資料 4.2.2.2.2、4.2.2.6.8)

Caco-2 細胞に、本薬の  $^{14}$ C-標識体 1 及び  $^{10}$   $\mu$ M を添加したとき、頂端膜(以下、「A」)側から基底膜(以下、「B」)側(A→B)へのみかけの膜透過係数(以下、「 $^{10}$   $^{10}$ 

Caco-2 細胞に本薬  $0\sim100~\mu M$  又はベラパミル  $20~\mu M$  存在下で P-gp の基質であるジゴキシンの  $^3H$ -標識体又はローダミン 123~を添加したとき、ジゴキシン又はローダミン 123~の  $P_{app}$  は、本薬  $100~\mu M$  まで阻害されなかった。

Caco-2 細胞に ACT-132577  $0\sim70~\mu M$  又は P-gp 阻害薬であるエラクリダール  $5~\mu M$  存在下でジゴキシンの  $^3H$ -標識体を添加したとき、ジゴキシンの  $P_{app}$  は、ACT-132577  $70~\mu M$  まで阻害されなかった。

## ②OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K への影響(添付資料 4.2.2.6.7)

有機アニオン輸送体(以下、「OAT」)1、OAT3、有機カチオントランスポーター(以下、「OCT」)1、OCT2、多剤排出輸送体(以下、「MATE」)1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞に本薬  $0.1\sim75~\mu mol/L$  又は ACT-132577  $0.1\sim100~\mu mol/L$ 、及び各トランスポーターの基質(OAT1:パラアミノ馬尿酸、OAT3:フロセミド、OCT1:1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン(以下、「MPP+」)、OCT2:MPP+、MATE1:メトホルミン、MATE2K:4-(4-ジメチルアミノスチリル)-N-メチルピリジニウム)を添加し、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用を検討した。本薬の OAT1、OAT3 及び MATE1 に対する IC50 はそれぞれ 3.7、0.7 及び  $30~\mu M$  であり、OCT1、OCT2 及び MATE2K に対する IC50 はいずれも  $100~\mu M$  超であった。ACT-132577 の OAT1 及び OAT3 に対する IC50 はいずれも  $100~\mu M$  であり、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K に対する IC50 はいずれも  $100~\mu M$  超であった。

#### (2) 健康成人における検討

## 1) 日本人及び白人を対象とした単回経口投与試験(AC-055-109 試験、添付資料 5.3.3.1.5)

日本人及び白人健康成人 20 例に、本薬 10 mg を単回経口投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間(以下、「 $t_{max}$ 」)の中央値は 5.0 及び 8.5 時間(日本人及び白人、以下同順)、  $C_{max}$  は 243±42.4 及び 228±41.6 ng/mL、AU $C_{0-\infty}$ は 5596±658 及び 6942±1966 ng·h/mL、消失半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)は 12.8±3.4 及び 14.3±3.8 時間であり、ACT-132577 の  $t_{max}$  の中央値は 36.0 及び 36.0 時間、 $C_{max}$  は 245±35.9 及び 243±58.5 ng/mL、AU $C_{0-\infty}$ は 23122±3080 及び 27653±6274 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 41.6±4.1 及び 53.0±7.3 時間であった。

#### 2) 白人を対象とした単回経口投与試験(AC-055-101 試験、添付資料 5.3.3.1.1)

白人健康成人 56 例に、本薬 0.2、1、5、25、100、300 又は 600 mg を単回経口投与したときの本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

27.0	• 117	K C I L	可父子したとさの本	7672 0 1101 132		// /
投与量 (mg)	n	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-}\infty} \\ (\text{ng} \cdot \text{h/mL}) \end{array}$	t <sub>1/2</sub> (h)
本薬						
0.2	6	8	4.3±1.5	93.1±36.3	-	-
1	6	8	18.9±7	483±252	-	-
5	6	8	94.4±15.1	2064±194	-	-
25	6	8	342±79.4	8908±1410	-	-
100	6	8	1074±444	26126±7204	-	-
300	6	30	1897±457	69694±20622	106296±27803	17.8±3.7
600	5	12	3034±761	98934±22580	132680±39086	13.6±1.8
ACT-1325	577					
0.2	6	36	3.9±1.4	121±47.7	-	-
1	6	48	16.8±4.3	539±123	-	-
5	6	33	84.6±9.4	2571±419	-	-
25	6	42	306±33.2	9314±1851	-	-
100	6	42	964±246	33391±9489	-	-
300	6	48	2755±1228	71755±32317	338882±87642	66.6±11.6
600	5	48	3798±941	108474±30669	359872±113021	40.4±4.6

表 6: 本薬を単同投与したときの本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータ

a: 中央値、-: 算出せず

## 3) 日本人を対象とした反復経口投与試験(AC-055-116 試験、添付資料 5.3.3.1.6)

日本人健康成人 16 例に、本薬 3 及び 10 mg を 1 日 1 回  $10 \text{ 日間反復経口投与したときの本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。$ 

表7:本薬を反復投与したときの本薬及びACT-132577の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Day	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
本薬					
3	1 (n=6)	6.00	73.8±12.1	1075.1±104.1	-
3	10 (n=6)	5.00	107.8±16.9	1580.5±342.9	11.7±2.9
10	1 (n=6)	6.00	201.5±69.1	2869.1±710.5	-
10	10 (n=6)	5.00	300.2±82.5	4254.7±812.8	11.3±2.4
ACT-132577					
3	1 (n=6)	24.0	65.4±14.8	1024.9±282.2	-
3	10 (n=6)	10.0	318.7±51.2	6823.8±1054.8	48.5±4.7
10	1 (n=6)	24.0	187.4±80.3	2783.6±1310.8	-
10	10 (n=6)	8.5	883.8±98.7	18856.6±2765.2	46.8±4.8

a:中央値、-:算出せず

本薬投与 10 日後における血漿中エンドセリン-1(以下、「ET-1」)の  $AUC_{0-24}$  は、用量依存的に増加し、プラセボ群に対し本薬 10 mg 群で有意な増加が認められた。

## 4) 白人を対象とした反復経口投与試験(AC-055-102 試験、添付資料 5.3.3.1.2)

白人健康成人 32 例に、本薬 1、3、10 及び 30 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8: 本薬を反復投与したときの本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータ

衣 6. 平栄を区域以子したことの平泉及U ACI-132377 の架初期思バノアーク								
投与量 (mg)	Day	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)			
本薬								
1	1 (n=6)	8.0	22.9±3.6	332±55.3	-			
1	10 (n=6)	8.5	31.0±7.8	486±130	15.6±4.0			
3	1 (n=6)	7.5	67.8±10.3	1012±148	-			
3	10 (n=6)	8.0	110±29.9	1809±632	19.1±5.3			
10	1 (n=6)	8.0	268±58.1	3681±902	-			
10	10 (n=6)	6.0	380±83.3	5548±1370	13.9±2.6			
30	1 (n=6)	10.0	475±105	7563±1426	-			
30	10 (n=6)	8.0	800±134	13194±2502	14.4±1.5			
ACT-1325	77							
1	1 (n=6)	24.0	14.6±2.7	214±61.1	-			
1	10 (n=6)	10.0	73.6±9.9	1492±180	46.7±3.6			
3	1 (n=6)	24.0	37.3±7.4	525±117	-			
3	10 (n=6)	8.0	259±95.5	5297±2014	57.2±14.5			
10	1 (n=6)	24.0	146±32.1	2254±510	-			
10	10 (n=6)	9.0	833±244	15936±3694	43.1±2.6			
30	1 (n=6)	24.0	316±113	4529±1878	-			
30	10 (n=6)	8.5	2020±696	42216±15541	47.2±4.6			

a: 中央値、-: 算出せず

本薬投与 10 日後における血漿中 ET-1 の AUC<sub>0-24</sub> は、本薬 1~10 mg まで用量依存的に増加

し、プラセボ群に対し本薬 10 及び 30 mg 群で有意な増加が認められた。

## 5) マスバランス試験 (AC-055-104 試験、添付資料 5.3.3.1.4)

白人健康成人 6 例に本薬の  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  c  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  mg  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  mg  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  mg  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$  mg  $^{14}$ C-標識体  $^{10}$ C- $^{10}$ C  $^{14}$ C  $^{12}$ C  $^{12}$ C  $^{12}$ C  $^{12}$ C  $^{14}$ C

投与された放射能は、投与 336 時間後までに尿中に 49.7%、糞中に 23.9%排泄された。尿中には M 706 u (ACT-132577 のグルコース抱合体)、ACT-080803、ACT-373898 及び M 323 u (ACT-373898 の加水分解物)が認められ、尿中放射能に対する割合はそれぞれ 24.8、7、22.9、26%であった。糞中には ACT-080803、本薬、ACT-132577、ACT-373898、M 323 u 及び M 602 u (本薬の酸化物)が認められ、糞中放射能に対する割合は、それぞれ 37.7、16.9、14.0、3.6、13.1 及び 2%であった。

#### (3) 患者における検討

## 1) 日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(AC-055-307 試験、添付資料 5.3.5.2.2)

日本人 PAH 患者 30 例を対象に、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与した非盲検非対照試験において、本薬の薬物動態及び薬力学が検討された。

薬物動態については、投与0、2、4、8、12、16、20 及び24 週目のトラフ時の本薬及びACT-132577 の血漿中濃度が測定された。本薬及びACT-132577 の血漿中濃度は、投与2 週目のトラフ時で $157\pm64.5$  及び $1160\pm390$  ng/mL、投与24 週目のトラフ時で $156\pm85.0$  及び $1100\pm265$  ng/mLであった。

薬力学については、投与0、2、4、8、12、16、20 及び24 週目のトラフ時のET-1 濃度が測定された。ET-1 の血漿中濃度は、ベースライン時で $1.785\pm0.9200$  pg/mL、投与24 週目のトラフ時で $2.944\pm1.735$  pg/mL であった。投与2 週目のトラフ時から投与24 週目のトラフ時までのET-1 の血漿中濃度の範囲は、 $2.385\sim2.944$  pg/mL であった。

## 2) 外国人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験(AC-055-302 試験、添付資料 5.3.3.5.1)

外国人 PAH 患者 699 例を対象に、本薬 3 又は 10 mg もしくはプラセボを 1 日 1 回経口投与 した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験において、本薬の薬物動態が検討された。

投与 6 ヵ月後及び投与終了時におけるトラフ時の本薬及び ACT-132577 の血漿中濃度が測定された。本薬の血漿中濃度は、投与 6 ヵ月後のトラフ時で 92.14±52.59 及び 291.45±155.23 ng/mL (本薬 3 mg 及び 10 mg、以下同順)、投与終了時のトラフ時で 76.41±61.41 及び 208.24±138.68 ng/mL であり、ACT-132577 の血漿中濃度は、投与 6 ヵ月後のトラフ時で 252.99±103.81 及び 837.37±328.18 ng/mL、投与終了時のトラフ時で 309.56±175.31 及び 842.57±413.11 ng/mL であった。

#### 3) 外国人 PAH 患者を対象とした継続投与試験(AC-055-303 試験、添付資料 5.3.3.5.2)

AC-055-302 試験の完了例を対象として本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与した非盲検非対象試

験において、本薬の薬物動態が検討された。継続投与試験において本薬を 4 週間以上投与した 外国人 PAH 患者 20 例について、本薬及び ACT-132577 の血漿中濃度の  $t_{max}$  (中央値) は 6.5 及び 6.5 時間、 $C_{max}$  は 429.5 $\pm$ 158.77 及び 1036.2 $\pm$ 301.28 ng/mL、AUC $_{0-24}$  は 7199 $\pm$ 3203.08 及び 21234.4 $\pm$ 6476.41 ng: h/mL であった。

## (4) 内因性要因の検討

## 1) 肝機能障害患者を対象とした試験 (AC-055-110 試験、添付資料 5.3.3.3.1)

自人の肝機能の正常な被験者、軽度肝機能障害(Child-Pugh スコア  $5\sim6$ )、中等度肝機能障害(Child-Pugh スコア  $7\sim9$ )、及び重度肝機能障害(Child-Pugh スコア  $10\sim15$ )を有する被験者各 8 例に、本薬 10 mg を単回経口投与したとき、本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表9:本薬を正常肝機能被験者、軽度、中等度、重度肝機能障害被験者に投与したときの 薬物動態パラメータ

		n	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
正常肝機能	本薬	8	5.50	201.63±46.24	6041.67±1540.12	20.33±6.03
被験者	ACT-132577	8	48.00	164.38±49.58	20715.29±5891.81	52.46±7.22
軽度	本薬	7	8.00	157.29±44.27	4874.38±1730.07	17.62±4.13
肝機能障害被験者	ACT-132577	7	48.00	123.44±39.21	17134.12±5762.09	53.69±9.28
中等度	本薬	8	10.00	105.63±23.39	3970.43±953.39	16.64±1.12
肝機能障害被験者	ACT-132577	8	48.00	126.05±22.70	15191.58±2886.38	47.17±5.10
重度	本薬	8	9.00	169.63±57.46	5811.93±2148.92	22.30±10.03
肝機能障害被験者	ACT-132577	8	48.00	126.35±44.78	15760.66±6237.12	56.69±16.46

a:中央値

# 2) 腎機能障害患者を対象とした試験 (AC-055-112 試験、添付資料 5.3.3.3.2)

外国人の腎機能の正常な被験者(50 歳未満: Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスの推定値 80 mL/min 超、50 歳以上 60 歳以下: Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスの推定値 70 mL/min 超)及び重度腎機能障害者(Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスの推定値 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下)各 8 例に、本薬 10 mg を単回経口投与したとき、本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10: 本薬を正常腎機能被験者及び重度腎機能障害被験者に投与したときの薬物動態パラメータ

		n	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
正常腎機能	本薬	8	7.0	160.9±36.68	5771.4±932.95	17.8±2.07
被験者	ACT-132577	8	48	113.8±14.72	14440.8±2619.13	47.2±9.96
重度腎機能障害	本薬	8	6.5	184.5±59.15	7482.1±2551.64	19.2±2.66
被験者	ACT-132577	8	48	162.1±39.09	22931.4±4306.54	61.8±7.62

a:中央値

## (5) 薬物相互作用の検討

#### 1) ワルファリン(AC-055-105 試験、添付資料 5.3.3.4.1)

白人健康成人男性 14 例を対象に、本薬 30 mg を 1 日目に単回経口投与後、2 日目以降に本薬 10 mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与し、本薬投与開始 4 日目にワルファリンナトリウム(以下、

「ワルファリン」) 25 mg を単回併用投与する期間、及びワルファリン 25 mg を単回経口投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間: 2 週間以上)。

ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比[90%信頼区間] は、S-ワルファリンで 0.94 [ $0.85\sim1.04$ ] 及び 1.01 [ $0.96\sim1.05$ ] 、R-ワルファリンで 0.97 [ $0.92\sim1.03$ ] 及び 1.00 [ $0.94\sim1.05$ ] であった。

## 2) シルデナフィル (AC-055-106 試験、添付資料 5.3.3.4.2)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 30 mg を 1 日目に単回経口投与後、2 日目以降に本薬 10 mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与する期間、シルデナフィルクエン酸塩(以下、「シルデナフィル」) 20 mg(シルデナフィル遊離塩基としての量、以下同じ)を 1 日 3 回 3 日間投与後、4 日目にシルデナフィル 20 mg を単回経口投与する期間、並びに本薬 30 mg を 1 日目に単回経口投与後、2 日目以降に本薬 10 mg を 1 日 1 回 3 日間投与し、シルデナフィル 20 mg を 1 日目から 3 日目まで 1 日 3 回 3 日間及び 4 日目に単回併用経口投与する期間を設けた 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間:10 日間以上)。本薬単独投与時に対するシルデナフィル併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$ の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、本薬で 0.99[0.92~1.06]及び 1.06[1.01~1.12]、ACT-132577 で 0.82[0.76~0.89]及び 0.85[0.80~0.91]であり、シルデナフィル単独投与時に対する本薬併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$ の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、シルデナフィルで 1.26[1.07~1.48]及び 1.15[0.94~1.41]、N-デスメチルシルデナフィルで 1.10[0.99~1.22]及び 1.08[0.96~1.22]であった。

## 3) ケトコナゾール (AC-055-107 試験、添付資料 5.3.3.4.3)

白人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与する期間、及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与し、ケトコナゾール投与開始 5 日目に本薬 10 mg を単回経口併用投与する期間を設けた 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間:3 週間以上)。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 1.28 [ $1.21\sim1.35$ ] 及び 2.32 [ $2.15\sim2.50$ ] 、ACT-132577で 0.49 [ $0.43\sim0.56$ ] 及び 0.74 [ $0.66\sim0.84$ ] であった。

## 4) シクロスポリン及びリファンピシン (AC-055-111 試験、添付資料 5.3.3.4.4)

自人健康成人男性 20 例を対象に、本薬 30 mg を 1 日目に単回経口投与後、2 日目以降は本薬 10 mg を 1 日 1 回 16 日間経口投与し、本薬投与開始 6 日目からシクロスポリン 100 mg を 1 日 2 回 12 日間食後経口投与、又は本薬投与開始 6 日目からリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時経口投与する非盲検試験が実施された。

本薬単独投与時に対するシクロスポリン併用投与時のトラフ時血漿中濃度(以下、「Ctrough」) (本薬単独投与時: Ctrough (96-120)、シクロスポリン併用投与時: Ctrough (384-408) ) 及び AUC (本薬単独投与時: AUC96-120、シクロスポリン併用投与時: AUC384-408) の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 1.38 [1.06~1.81] 及び 1.10 [0.91~1.33]、ACT-132577 で 1.02 [0.87~1.19] 及び 0.97 [0.85~1.11]、ACT-373898 で 1.12 [0.81~1.55] 及び 1.07 [0.79~1.45] であった。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の Ctrough (本薬単独投与時: Ctrough (96-120)、リファンピシン併用投与時: Ctrough (264-288) ) 及び AUC (本薬単独投与時: AUC96-120、リファン

ピシン併用投与時:  $AUC_{264-288}$ ) の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 0.072 [ $0.053\sim0.098$ ] 及び 0.21 [ $0.17\sim0.26$ ]、ACT-132577 で 0.83 [ $0.73\sim0.94$ ] 及び 1.00 [ $0.89\sim1.12$ ]、ACT-373898 で 0.14 [ $0.09\sim0.20$ ] 及び 0.36 [ $0.27\sim0.50$ ] であった。

## (6) その他の試験

# 1) 精子形成に対する影響 (AC-055-113 試験、添付資料 5.3.4.1.1)

外国人健康成人 84 例を対象に、本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復投与したときの精巣に対する安全性が検討された 4)。プラセボを 12 週間投与した被験者(11 例)に対する本薬を 12 週間投与した被験者(14 例)の投与 12 週目の精子濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均の比は 0.724 であった。

# 2) Thorough QT 試験(AC-055-114 試験、添付資料 5.3.4.1.2)

外国人健康成人 64 例を対象に、本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 10 mg を 1日 1回 8日間経口投与する期間、本薬 30 mg を 1日 1回 8日間経口投与する期間、プラセボを 1日 1回 8日間経口投与する期間、及びプラセボを 1日 1回 7日間経口投与後、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与する期間を設けた 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間:10日間以上)。

本薬投与 8 日目における本薬の  $t_{max}$ の中央値は 6.0 及び 5.0 時間(本薬 10 及び 30 mg、以下同順)、 $C_{max}$  は 301.2±72.12 及び 873.4±237.68 ng/mL、AUC  $_{\tau}$  は 5153.03±1385.458 及び 14690.41±3838.965 ng·h/mL であり、ACT-132577 の  $t_{max}$  の中央値は 10.0 及び 10.0 時間、 $C_{max}$  は 736.2±183.97 及び 2186.9±581.56 ng/mL、AUC  $_{\tau}$  は 15442.70±3728.383 及び 47034.56±12536.114 ng·h/mL であった。

Fridericia 法により補正した QTc 間隔(以下、「QTcF」)をベースラインで調整してプラセボ補正した QTcF(以下、「 $\Delta\Delta$ QTcF」)について、本薬投与 8 日目における  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均の両側 90%信頼区間の上限は、本薬 10 及び 30 mg で最大 7.6 及び 7.3 ms であった。なお、モキシフロキサシン投与後の  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均の推定値は、11.9~12.6 ms の範囲であった。

## <審査の概略>

## (1) 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について以下のように説明した。日本人健康被験者及び白人健康被験者を対象とした単回投与試験(AC-055-109 試験)において、本薬  $10\,\mathrm{mg}$  を単回投与したときの本薬及び ACT-132577 の  $t_\mathrm{max}$ 、 $C_\mathrm{max}$ 及び AUC $_0$ - $_\odot$ は、日本人と白人とで類似していた。

日本人健康被験者を対象とした AC-055-116 試験、及び白人健康被験者を対象とした AC-055-102 試験における本薬 3 及び 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの投与 1 日目及び 10 日目の本薬及び ACT-132577 の  $C_{max}$ 、AU $C_{0-24}$ 及び  $t_{1/2}$ は、日本人と白人とで類似していた(表 7 及び表 8 参照)。

以上のように、日本人及び白人の本薬及び ACT-132577 の薬物動態パラメータは類似していた。

<sup>4)</sup> 投与割付の誤りにより 59 例の被験者に対して投与時期によって異なる治験薬が投与された。

機構は、単回投与試験(AC-055-109試験)及び反復投与試験(AC-055-116試験及びAC-055-102 試験)の比較結果を踏まえると、日本人と白人の薬物動態に大きな差は認められないと考える。

## (2) 強力な CYP3A4 阻害薬との相互作用について

機構は、ケトコナゾールとの相互作用試験の結果を考慮し、強力な CYP3A4 阻害薬との併用を禁忌とする必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-055-107 試験において、本薬単独投与に対するケトコナゾール併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は、本薬で 1.28 及び 2.32、ACT-132577 で 0.49 及び 0.74 であり、併用により本薬の血漿中濃度が上昇したが、白人を対象とした単回投与試験(AC-055-101 試験)において、本薬 300 mg を単回経口投与したときの忍容性が確認されており、この際の AUC は本薬 10 mg にケトコナゾールを併用したときの本薬の  $AUC_{0-\infty}$ の約 8 倍に相当する。ケトコナゾール投与中に本薬を反復投与した場合の本薬の曝露量、並びに安全性は検討されていないが、白人健康成人を対象とした AC-055-102 試験において、本薬 30 mg を 1 日 10 日間反復投与したときの忍容性が確認されており、その際の本薬の AUC は本薬 10 mg にケトコナゾールを併用した際と同程度であったことから、ケトコナゾールの投与中に本薬を反復投与した場合に相当する曝露量での忍容性についても大きな問題はないものと考える。

以上の結果を踏まえ、ケトコナゾールとの併用時に本薬の血漿中濃度の上昇が認められたものの、臨床上大きな懸念が生じる可能性は低いと考えるため、強力な CYP3A4 阻害薬との併用を禁忌と設定する必要はないと考える。ただし、PAH 患者において強力な CYP3A4 阻害薬と本薬を併用した場合の安全性が確認されていないことを考慮し、添付文書では、併用注意の項で強力な CYP3A4 阻害薬との併用に関する注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。外国人 PAH 患者を対象とした AC-055-303 試験、及び白人健康被験者を対象とした AC-055-102 試験において本薬 10 mg を反復投与したときの本薬の血漿中濃度の比較より、両者で大きな違いは認められていないことを考慮すると、PAH 患者において、本薬を強力な CYP3A4 阻害薬と併用することにより、AC-055-107 試験と同程度の曝露量の増加が認められた場合においても、健康被験者で忍容性が確認された曝露量を大きく超えることはないと推測できる。以上より、強力な CYP3A4 阻害薬との併用については、禁忌とすることが必要となるほどのリスクの上昇はないと考えるが、PAH 患者において、強力な CYP3A4 阻害薬を本薬と併用したときに相当する曝露量での本薬の安全性が検討されていないことを踏まえると、当該併用についての注意喚起が必要であり、添付文書の「併用注意」の項において併用時には本薬の血漿中濃度が上昇する旨の注意喚起を行う申請者の対応は妥当と考える。強力な CYP3A4 阻害薬の併用の可否については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

# (3) CYP3A4 誘導薬との併用について

機構は、リファンピシンとの相互作用試験の結果を考慮し、強力な CYP3A4 誘導薬との併用を禁忌とする必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-055-111 試験において、本薬 10 mg 単独投与時に対する リファンピシン併用投与時の本薬の AUC は 0.21 倍に低下しており、リファンピシン併用投与時 の本薬の AUC は、本薬 3 mg を反復投与したときの AUC と同程度と考えられる。一方、本薬 10 mg とリファンピシンを併用したときの ACT-132577 の AUC は本薬 10 mg を単独投与したときと同程度であり、本薬 3 mg を単独投与したときの AUC より高かった。ACT-132577 も薬理活性を有しており、本薬を投与した場合の薬効には本薬及び ACT-132577 の両者が寄与していることを考慮すると、本薬 10 mg を強力な CYP3A4 誘導薬と併用した場合、本薬 3 mg を投与した場合と同程度以上の有効性が期待できると考える。なお、AC-055-302 試験において、PAH 患者に対する本薬 3 mg 群の有効性は認められている。

以上より、リファンピシンと本薬を併用したときの曝露量と同程度以下の曝露量を示す本薬 3 mg の投与において有効性は認められていることから、本邦の添付文書では、併用注意の項で強力な CYP3A4 誘導薬との併用により、本薬の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある旨注意喚起を行うことで十分と考えた。

機構は、以下のように考える。申請者は、本薬 10 mg とリファンピシンを併用したときに得られる曝露量が本薬 3 mg の曝露量と同程度以上であり、本薬 3 mg においても有効性が認められている旨説明しているが、AC-055-302 試験の有効性の成績から、本薬 10 mg が 3 mg より適切な投与量と判断し、AC-055-307 試験の用量が 10 mg で実施されていること、及びリファンピシン併用時の本薬のトラフ濃度はリファンピシン非併用時の 0.072 倍であり、本薬 3 mg を投与したときより低いと考えられることを踏まえると、本薬 10 mg 投与により PAH の病態がコントロールされている患者に、リファンピシン併用により認められたような曝露量の減少が起きた場合、本薬 10 mg を投与したときと同等の有効性が得られず、病態が悪化する可能性があるため、可能であれば、併用は避けるべきと考える。以上より、強力な CYP3A4 誘導薬との併用については併用禁忌とすべきと考えるが、強力な CYP3A4 誘導薬の併用の可否については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 重度の腎機能障害患者での薬物動態について

AC-055-112 試験において、重度腎機能障害被験者における本薬の AUC $_{0-\infty}$ は、正常腎機能被験者と比較して 1.24 倍に増加し、本薬投与後の血圧低下の程度が正常腎機能被験者より大きかったことから、機構は、重度腎機能障害を有する PAH 患者に対する投与について注意喚起を行う必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。これまでの臨床試験では重度腎機能障害被験者に対する本薬の反復投与、及び重度腎機能障害を有する PAH 患者に対する本薬の投与経験はない。AC-055-112 試験における本薬 10 mg 単回投与時の血漿中薬物濃度から、健康被験者及び重度腎機能障害被験者に本薬 10 mg を反復投与した際の本薬及び ACT-132577 の血漿中濃度推移をシミュレートしたところ、本薬 10 mg 反復投与時の定常状態における本薬の AUCr は健康被験者及び重度腎機能障害被験者で 5174 及び 5793 ng·h/mL であり、重度腎機能障害被験者の AUCr は健康被験者の AUCr は健康被験者の 的 1.1 倍であった。ACT-132577 の AUCr は健康被験者及び重度腎機能障害被験者で 13558 及び 20935 ng·h/mL であり、重度腎機能障害被験者の AUCr は健康被験者の約 1.5 倍であった。したがって、重度腎機能障害を有する PAH 患者では、腎機能が正常の PAH 患者と比べて本薬の血漿中濃度がどの程度上昇するかは検討されていないが、上述のように重度腎機能障害被験者と同様に曝露量が増加し、本薬及び ACT-132577 の曝露量が 1.1~1.5 倍に増加した場合においても、臨床

用量である 10 mg を投与した際の AUC は、忍容性が確認されている健康被験者に本薬 30 mg を 反復投与したときの曝露量より十分に低いと推測される。以上より、重度の腎機能障害を有する PAH 患者への本薬の投与は許容可能と考える。ただし、PAH を対象とした臨床試験では重度腎機 能障害を有する患者での使用経験がないことから、添付文書(案)の「重要な基本的注意」の項に「重度の腎障害のある患者では、本剤の投与により低血圧及び貧血が起こる可能性があるので、 血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。」と記載し、低血圧に関して注意喚起を行うこと とした。

機構は、血中濃度の増加幅のみから重度腎機能障害患者における安全性を議論することは困難であり、AC-055-112 試験において、重度腎機能障害被験者では本薬投与後の血圧低下の程度が正常腎機能被験者より大きい結果が得られていることを考慮すると、重度腎機能障害を有する PAH 患者に対して、貧血や血圧低下等の発現リスクが増加する可能性があることについて、注意喚起する必要があり、申請者の添付文書(案)は妥当と考える。

## (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、日本人を対象として実施された第 I 相試験 2 試験、第 II / III 相試験 1 試験、海外で実施された第 I 相試験 14 試験、第 III 相試験 2 試験の成績等が提出された(BE 及び薬物動態については「(i)生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。主な試験成績を以下に示す。

#### (1) 第 I 相試験

1) 日本人及び白人を対象とした単回経口投与試験(AC-055-109 試験、添付資料 5.3.3.1.5、実施期間 20 年 月~ 月)

日本人及び白人における本薬単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを 目的として、健康被験者 20 例(日本人及び白人各 10 例)を対象に本薬 10 mg を空腹時単回 経口投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

有害事象は、日本人 20.0% (2/10 例) 及び白人 50.0% (5/10 例) に認められ、2 例以上で認められた有害事象は上気道感染(日本人 0 例、外国人 3 例)、悪心(日本人 0 例、白人 2 例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。バイタルサインについて、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下並びに心拍数の増加が認められ、その程度は日本人と白人で類似していた。

2) 日本人を対象とした反復経口投与試験 (AC-055-116 試験、添付資料 5.3.3.1.6、実施期間 20 年 月~20 年 月)

日本人における本薬反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、日本人健康成人男性 16 例(各用量群 8 例(本薬 6 例、プラセボ 2 例))を対象に本薬3、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する無作為化並行群間二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

有害事象は、プラセボ群 50.0%(2/4 例)、本薬 3 mg 群 50.0%(3/6 例)、10 mg 群 16.7%(1/6 例)に認められ、2 例以上で認められた有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加(すべての群で各 1 例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、ALT 増加を除き、臨床的に意義のある変動は認められなかった。バイタルサインについて、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

## (2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

1) 日本人 PAH 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(AC-055-307 試験、添付資料 5.3.5.2.1、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 ■ 日)

日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 39 施設で実施された(目標症例数: Per Protocol Set(以下、「PPS」)として 22 例)。

投与開始後24週間が有効性評価期間とされ、用法・用量は、本薬10 mgを1日1回食後に経口投与するとされた。有効性評価期間終了後は継続投与期間(本剤の承認又は開発中止まで任意で参加可能)とされ、有効性評価期間と同様の用法・用量で投与するとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 16 歳以上の PAH 患者とされた。

- ・ 安静時平均肺動脈圧(以下、「mPAP」)が25 mmHg以上
- ・ 肺動脈楔入圧(以下、「PCWP」) 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- ・ 安静時肺血管抵抗(以下、「PVR」)が 320 dyn·sec/cm<sup>5</sup>以上
- · 6分間歩行距離(以下、「6MWD」)が50m以上

経口利尿薬を併用する場合は、スクリーニング時及び投与 24 週後の右心カテーテル検査の 7 日前から検査当日まで用法・用量を変更しないこととされ、スクリーニング時の右心カテーテル検査日から治験薬投与期間を通して至適用量で治療することとされた。また経口プロスタグランジン I2 (以下、「PGI2」) 製剤、ホスホジエステラーゼ-5 (以下、「PDE-5」) 阻害薬及びカルシウム拮抗薬については、スクリーニング時の右心カテーテル検査の 90 日以上前から治験薬投与期間を通して用法・用量を変更しないこととされた。治験薬投与前にこれらの薬剤の投与を中止する場合には、スクリーニング時の右心カテーテル検査の 30 日以上前から中止することとされた。なお、本薬以外のエンドセリン受容体拮抗薬(以下、「ERA」)、エポプロステノールナトリウム(以下、「エポプロステノール」)及び利尿薬(注射剤)は併用禁止とされた。

有効性評価期間及び継続投与期間の成績は以下のとおりであった。

#### ①有効性評価期間

治験薬が投与された 30 例全例が安全性解析対象集団とされ、試験期間中に治験薬の投与を中止した 2 例を除く 28 例が有効性の主要な解析対象集団である PPS とされた。中止理由は、いずれも有害事象の処置のために併用禁止薬又は併用制限薬の投与を必要としたためであった。安全性解析対象集団におけるベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラス  $\Pi$  が 1 例、クラス  $\Pi$  が 1 例、クラス  $\Pi$  が 1 例、クラス  $\Pi$  が 1 例であり、クラス  $\Pi$  が 1 の患者は登録されなかった。

有効性について、PVR 値及びその変化量は表 11 のとおりであり、主要評価項目とされた投与 24 週後のベースラインからの変化率について、ベースラインと比較して有意に低下した。また、副次評価項目である肺血管抵抗係数(以下、「PVRI」)の投与 24 週後のベースラインからの変化量及び変化率は表 12 のとおりである。

表 11: ベースラインから投与 24 週後までの PVR の変化量及び変化率 (PPS)

PVR 値 ª(	dyn·sec/cm <sup>5</sup> )	ベースラインからの 変化量[95%信頼区間] (dyn·sec/cm <sup>5</sup> )	ベースラインからの 変化率 <sup>b</sup> [95%信頼区間] (%)
ベースライン	667±293(28 例)	-250±230	60.5 [52.4~69.9]
投与 24 週後	417±214(28 例)	[-339~-161]	p<0.0001°

a: 平均值±標準偏差

b:幾何平均值

c: Wilcoxon の符号付順位検定

表 12: ベースラインから投与 24 週後までの PVRI の変化量及び変化率 (PPS)

PVRI 値 a (dyn·sec·m²/cm5)		ベースラインからの 変化量[95%信頼区間] (dyn·sec·m²/cm⁵)	ベースラインからの 変化率 <sup>b</sup> [95%信頼区間] (%)
ベースライン	1024±461(28 例)	-382±365	
投与 24 週後	642±334(28 例)	[-523~-240]	60.6 [52.5~70.1]

a: 平均值±標準偏差

b:幾何平均值

また、副次評価項目である 6MWD は、ベースライン時で  $427\pm128\,\mathrm{m}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)(28 例)、投与 24 週後で  $494\pm116\,\mathrm{m}$ (28 例)であり、ベースラインから投与 24 週後までの変化量は  $67\pm83\,\mathrm{m}$  であった。

安全性について、有害事象は86.7%(26/30例)に認められ、3例以上に認められた有害事象は、頭痛(12例)、潮紅及び鼻咽頭炎(各7例)、下痢(6例)、鼻出血(4例)、貧血、間質性肺疾患、末梢性浮腫及び歯周炎(各3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は 70.0% (21/30 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、頭痛 (9 例)、潮紅 (7 例)、貧血、浮腫及び末梢性浮腫(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3例(細菌性肺炎・胃腸炎、間質性肺疾患・細菌性肺炎・廃用症候群、尿路感染各1例)に認められ、尿路感染については治験薬との因果関係は否定されていないが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### ②継続投与期間

有効性評価期間に登録された 30 例全例が継続投与期間に移行し、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。

投与 48 週後の 6MWD は  $525\pm122 \,\mathrm{m}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)(20 例)であり、ベースラインからの変化量は  $62\pm52 \,\mathrm{m}$  であった。

安全性について、有害事象は90.0% (27/30 例) に認められ、3 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎(11 例)、鼻出血(6 例)、頭痛(4 例)、下痢、貧血及び背部痛(各 3 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は、46.7% (14/30 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、頭痛(4 例)及び倦怠感(2 例)であった。

死亡は1例(大腿骨頚部骨折・肺塞栓症)に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は5例(消化管運動低下、白内障、脊椎圧迫骨折・十二指腸潰瘍、肺動脈性肺高血圧症及び間質性肺疾患各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

死亡例を除き、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (3) 第Ⅲ相試験

1) 外国人 PAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験(AC-055-302 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20 年 月~20 年 月)及び継続投与試験(AC-055-303 試験、添付資料 5.3.5.3.4、実施期間 20 年 月~継続中、データカットオフ: 20 年 月 月 日)

外国人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性 5)を検討することを目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(AC-055-302 試験)が海外 158 施設で実施された(目標症例数:プラセボ群、本薬 3 mg 群及び 10 mg 群各 233 例)。試験を完了した患者又はmorbidity イベントの発現により治験薬投与を中止した患者のうち、適格性基準に合致した患者を対象とし、本薬長期投与の忍容性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験(AC-055-303 試験)が海外 130 施設で実施された(目標症例数:最大 699 例)。

AC-055-302 試験の試験期間は以下の morbidity/mortality イベントのいずれかについて、各群合計 285 件が発現するまでとされ、各患者はイベントが発現するまで本薬 3 mg 又は 10 mgを 1 日 1 回午前中に経口投与するとされた。なお、全ての morbidity/mortality イベントについては、独立したイベント評価委員会が盲検下で、その妥当性を判断した。

- ① 死亡、治験薬投与中止後4週までに致死的な転帰となる、治療により発現した有害事象
- ② 心房中隔切開術又はそのための入院
- ③ 肺移植又はそのための入院
- ④ PGI<sub>2</sub>製剤(エポプロステノール、トレプロスチニル)の静脈内又は皮下投与の開始あるいはそのための入院
- ⑤ PAH のその他の悪化(以下のすべてを満たすもの)
- 1) 2週間以内の間隔をあけて実施した2回の6分間歩行試験により確認した6MWDのベースラインからの15%以上の減少
- 2) PAH 症状の悪化
  - ・ WHO 機能分類の悪化 (ベースラインの WHO 機能分類がクラスⅣであった患者に ついては不変であること)
  - ・ 経口利尿薬が奏効しない右心不全の徴候や症状の発現又は悪化
  - ・ PAH の新たな治療薬(経口又は吸入 PGI<sub>2</sub>製剤、経口 PDE-5 阻害薬、治験薬投与中 止後の ERA、静注用利尿薬)が必要とされた場合

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> AC-055-302 試験及び AC-055-303 試験では、投与終了後 28 日後までに認められた有害事象を集計した。

主な選択基準は、以下に該当する 12 歳以上の PAH 患者(WHO 機能分類クラス  $II \sim IV$ )とされた。

- · mPAP が 25 mmHg を超える
- ・ PCWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- ・ 安静時 PVR 値が 320 dyn·sec/cm<sup>5</sup>以上
- · 6MWD が 50 m 以上

経口利尿薬は、無作為化前1ヵ月以上安定した投与を受けている場合は併用可能とされ、 経口又は吸入PGI<sub>2</sub>製剤、経口PDE-5阻害薬、カルシウム拮抗薬及びL-アルギニンについて は、無作為化前3ヵ月以上安定した投与を受けている場合は併用可能とされた。なお、本薬 以外のERA、静注用又は皮下用PGI<sub>2</sub>製剤及び利尿薬(注射剤)は併用禁止とされた。

AC-055-303 試験の試験期間は本剤の承認又は治験終了までとされ、各患者は本薬 10 mg を 1 日 1 回に経口投与するとされた。本薬以外の ERA は併用禁止とされた。

二重盲検期(AC-055-302 試験)及び継続投与期(AC-055-303 試験)の成績は以下のとおりであった。

#### ①二重盲検期

無作為化された 742 例(プラセボ群 250 例、本薬 3 mg 群 250 例、10 mg 群 242 例)が All-randomized set とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。そのうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 741 例(プラセボ群 249 例、本薬 3 mg 群 250 例、10 mg 群 242 例)が All-treated set とされ、安全性の解析対象集団とされた。All-treated set におけるベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、表 13 のとおりであった。

プラセボ群 (249 例) 3 mg 群 (250 例) 10 mg 群 (242 例) クラスI 0.4 (1) 49.6 (120) クラスⅡ 52.2 (130) 55.2 (138) クラスⅢ 46.2 (115) 42.4 (106) 47.9 (116) クラスIV 1.6 (4) 2.4 (6) 2.1 (5)

表 13: ベースライン時の WHO 機能分類 (All-treated set)

有効性について、主要評価項目である最初の morbidity/mortality イベントの発現について、イベントを発現した被験者は、プラセボ群で 116 例、本薬 3 mg 群で 95 例、10 mg 群で 76 例であった。プラセボ群に対するハザード比 [97.5%信頼区間] は、本薬 3 mg 群で 0.704  $[0.516 \sim 0.960]$ 、10 mg 群で 0.547  $[0.392 \sim 0.762]$  であった(Cox 比例ハザードモデル)。本薬 10 mg 群について、プラセボ群と比較して morbidity/mortality イベントの発現を有意に低下させた(logrank 検定、本薬 3 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ p=0.0108 及び p<0.0001、有意水準両側 0.005 6)。 morbidity/mortality イベントの Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

<sup>% (</sup>例数)

<sup>6)</sup> 検定の多重性を調整するために、Bonferroni 法に基づき各本剤群とプラセボ群の比較における有意水準は両側 0.005 とし、試験全体の有意水準を両側 0.01 となるように設定された。

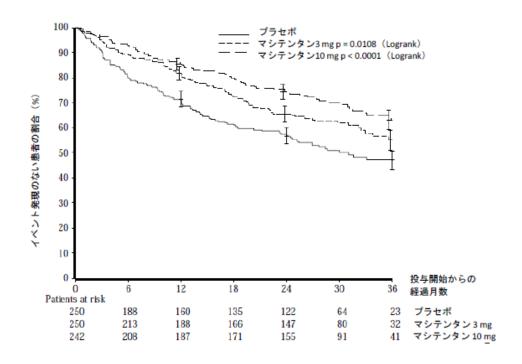


図 1: morbidity/mortality イベントの Kaplan-Meier 曲線(All-randomized set)

また薬力学的評価項目である PVR のベースラインからの変化率及び副次評価項目である 6MWD のベースラインからの変化量は表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14: PVR のベースラインからの変化 (All-randomized set のうち、PD/PK サブスタディに参加した被験者)

	プラセボ群	3 mg 群	10 mg 群
	(n=50)	(n=47)	(n=48)
ベースライン (dyn·sec/cm <sup>5</sup> )	886±587	945±541	907±550
投与6ヵ月後 (dyn·sec/cm <sup>5</sup> )	1042±656	736±434	680±497
変化率 a (%)	115.8	76.9	71.3
	[104.7~128.1]	[69.8~84.6]	[62.4~81.4]
プラセボ群の変化率に対す		66.4 [56.6~77.8]	61.5 [51.0~74.3]
る比率 b (%)			

平均值±標準偏差

a:幾何平均值 [95%信賴区間] b:平均值 [97.5%信賴区間]

表 15:6MWD のベースラインからの変化 (All-randomized set)

	プラセボ群	3 mg 群	10 mg 群
	(n=249)	(n=248)	(n=242)
ベースライン (m)	352±110.6	364±95.5	363±93.2
投与 6 ヵ月後(m)	343±146.5	371±124.1	375±114.7
変化量(m)	-9.4±100.59	7.4±93.15	12.5±83.54
プラセボ群との差 b (m)		16.8±96.95	22.0±92.58
		[-2.7~36.4]	[3.2~40.8]

平均值±標準偏差

a:幾何平均值 [95%信賴区間] b:平均值 [97.5%信賴区間] 安全性について、有害事象はプラセボ群 96.4% (240/249 例)、本薬 3 mg 群 96.0% (240/250 例)、10 mg 群 94.6% (229/242 例) に認められ、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16: いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象 (All-treated set)

	プラセボ群	3 mg 群	10 mg 群
	(249 例)	(250 例)	(242 例)
肺動脈性肺高血圧症	34.9 (87)	30.0 (75)	21.9 (53)
末梢性浮腫	18.1 (45)	16.0 (40)	18.2 (44)
上気道感染	13.3 (33)	20.0 (50)	15.3 (37)
鼻咽頭炎	10.4 (26)	14.8 (37)	14.0 (34)
頭痛	8.8 (22)	13.2 (33)	13.6 (33)
右室不全	22.5 (56)	14.8 (37)	13.2 (32)
貧血	3.2 (8)	8.8 (22)	13.2 (32)
気管支炎	5.6 (14)	8.0 (20)	11.6 (28)
浮動性めまい	10.8 (27)	9.6 (24)	10.7 (26)
咳嗽	12.0 (30)	8.0 (20)	8.7 (21)
呼吸困難	8.8 (22)	10.4 (26)	7.4 (18)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 20.1%(50/249 例)、本薬 3 mg 群 20.0%(50/250 例)、10 mg 群 23.1%(56/242 例)に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は表 17 のとおりであった。

表 17: いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (All-treated set)

	(		
	プラセボ群 (249 例)	3 mg 群 (250 例)	10 mg 群 (242 例)
頭痛	2.8 (7)	4.0 (10)	5.0 (12)
貧血	0.4 (1)	1.6 (4)	3.7 (9)
浮動性めまい	2.4 (6)	2.8 (7)	2.5 (6)
末梢性浮腫	2.8 (7)	2.4 (6)	2.5 (6)
肝機能検査異常	1.2 (3)	0.8 (2)	2.1 (5)
血小板減少症	0.8 (2)	0.4 (1)	2.1 (5)

% (例数)

死亡はプラセボ群 8.4% (21/249 例)、本薬 3 mg 群 8.8% (22/250 例)、10 mg 群 6.6% (16/242 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。本薬各群で 2 例以上に認められた死亡例の死亡理由は右室不全(プラセボ群 2.4%、3 mg 群 1.6%、10 mg 群 2.5%、以下同順)、肺動脈性肺高血圧症(1.2%、2.4%、0.8%)、突然死(0%、0.4%、0.8%)、呼吸不全(0.4%、0.8%、0%)であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 55.0%(137/249 例)、本薬 3 mg 群 52.0%(130/250 例)、10 mg 群 45.0%(109/242 例)に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、肺動脈性肺高血圧症(22.5%、19.2%、13.2%)、右室不全(16.1%、8.4%、9.5%)、貧血(0.4%、2.0%、2.5%)、肺炎(3.2%、2.8%、1.7%)、失神(2.4%、2.8%、1.7%)、妊娠(0.8%、2.0%、0%)であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、プラセボ群の 4 例(血小板減少症・直腸出血、疾患進行・肺動脈性肺高血

圧症、ALT 増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加・γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝硬変・腹水が各 1 例)、本薬 3 mg 群の 7 例(胆管炎、貧血、右室不全、妊娠、疾患進行・肺動脈性肺高血圧症、トランスアミナーゼ上昇、黄疸が各 1 例)、10 mg 群の 9 例(貧血及び ALT 増加・AST 増加が各 2 例、心房粗動、呼吸不全、肝機能検査異常、急性膵炎・再発性膵炎、心原性ショック・低血圧・急性腎不全・肝機能検査異常が各 1 例)であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 12.4%(31/249 例)、本薬 3 mg 群 13.6%(34/250 例)、10 mg 群 10.7%(26/242 例)に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、肺動脈性肺高血圧症(4.0%、2.4%、1.7%)、右室不全(2.4%、1.2%、1.7%)であった。

# ②継続投与期

二重盲検期を終了した患者又は morbidity イベントの発現により治験薬投与を中止した患者のうち 550 例が継続投与期に移行した。移行した症例のうち 129 例が投与を中止した。主な中止理由は有害事象 42 例、死亡 63 例であった。

二重盲検期及び継続投与期において、少なくとも1回以上本薬を投与した675例を安全性解析集団とした。安全性解析集団の内訳は表18のとおりである。

| 二重盲検期の用量/ | 継続投与期の用量 | 3 mg/移行せず | 10 mg/移行せず | プラセボ/10 mg | 3 mg/10 mg | 10 mg/10 mg | 例数 | 65 例 | 60 例 | 183 例 | 185 例 | 182 例

表 18: AC-055-303 試験の安全性解析集団の内訳

有害事象 (二重盲検期で本薬を投与した症例を含む) は 91.6% (618/675 例) に認められ、10%以上に認められた事象は、肺動脈性肺高血圧症 23.9% (161 例)、上気道感染 19.6% (132 例)、末梢性浮腫 19.1% (129 例)、鼻咽頭炎 15.4% (104 例)、右室不全 15.1% (102 例)、頭痛 13.6% (92 例)、気管支炎 12.3% (83 例)、貧血 11.0% (74 例)、浮動性めまい及び呼吸困難各 10.1% (68 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は、24.0% (162/675 例) に認められ、2%以上に認められた事象は、頭痛 4.3% (29 例)、貧血 2.7% (18 例)、末梢性浮腫 2.5% (17 例)及び浮動性めまい 2.1% (14 例)であった。

死亡は17.6%(119/675 例)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった死亡例はプラセボ/10 mg(二重盲検期/継続投与期、以下同様)群の1例(心停止・肺動脈性肺高血圧症)及び3 mg/10 mg 群の2例(肺転移・肺動脈性肺高血圧症・再発直腸S状結腸癌、心突然死)、10 mg/10 mg 群の1例(突然死)に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象の発現割合は肺動脈性肺高血圧症17.2%(116例)、右室不全11.1%(75例)、肺炎3.9%(26例)、貧血3.0%(20例)及び失神2.5%(17例)であった。

死亡を除く、投与中止に至った有害事象は 13.9% (94/675 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、肺動脈性肺高血圧症 2.2% (15 例)、右室不全 1.9% (13 例)、肝機能検査異常 1.0% (7 例)、AST 増加及び ALT 増加各 0.9% (6 例)、頭痛 0.7% (5 例)、肺移植 0.6% (4 例)、妊娠 0.4% (3 例)、急性右室不全、貧血、心停止、呼吸困難、低血圧、肺水腫、敗血症性ショック各 0.3% (2 例)であった。

#### <審査の概略>

## (1) 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、類薬との比較、使い分けも含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

### 1) 臨床的位置付け

PAH の治療について、最新の肺高血圧症に関するガイドラインとして、2013 年に開催された第 5 回肺高血圧症世界シンポジウム(ニース)での議事録を集約した米国心臓病学会誌のガイドラインや欧州心臓病学会(European Society of Cardiology: ESC)及び欧州呼吸器病学会(European Respiratory Society: ERS)が作成した肺高血圧症診断・治療アルゴリズムが存在する(Galie N et al. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl D): D60-72, 2013)。本邦においては、日本循環器学会が日本呼吸器学会や日本リウマチ学会、日本胸部外科学会など関連学会の協力を得て1999年から2000年にかけて初版ガイドラインを発出し、その後2006年及び2012年に部分改訂を行ったが、基本的にはこれら最新の欧米ガイドラインに準拠して作成されている(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))。

PAH の治療はエンドセリン経路、一酸化窒素(以下、「NO」)経路及びプロスタサイクリン経路の3系統の治療薬を中心に行われており、単剤で治療を開始し、効果が不十分な場合は異なる系統の薬剤を追加する併用療法が推奨されている。近年では PAH の治療環境は急速に改善し、PAH 患者の診断後の平均生存期間は4~5年である(Kawut SM et al. Am J Cardiol 95(2): 199-203, 2005、Humbert M et al. Eur Respir J 36(3): 549-555, 2010、Benza RL et al. Chest 142(2): 448-456, 2012)。しかし、依然として肺移植以外に完治させる方法はなく、肺移植や PGI₂製剤の静脈内持続投与に至る前に経口治療薬で病態をコントロールし、PAH の疾患重症度を示す WHO機能分類がクラスⅢ又はⅣの患者をクラスⅠ又はⅡの状態に改善させること、もしくはクラスⅠ又はⅡの患者がその状態を維持することが治療の目標とされている(McLaughlin VV et al. J Am Coll Cardiol 62: D73-81, 2013、Barst RJ et al. J Am Coll Cardiol 54(1 Suppl S): S78-84, 2009)。経口の ERA であるボセンタン、アンブリセンタン及び本剤は、最新の治療アルゴリズムにおいて WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの PAH 患者に対して最も高い推奨度の治療薬として位置付けられている。本剤は、本邦においても PAH 治療薬の第一選択薬として期待される薬剤であり、また、PDE-5 阻害薬や経口 PGI₂製剤による治療をすでに受けている患者に対して追加した場合でも上乗せ効果が期待でき、併用療法に適した薬剤であると考えられる。

## 2) 他の ERA との比較及び使い分け

#### ・ボセンタン

ボセンタンは、胆汁酸塩排出ポンプ(以下、「BSEP」)を阻害し、蓄積された胆汁酸塩が肝細胞障害を引き起こすため肝酵素値を上昇させることがあるとされている。一方、本薬はBSEPを介した肝障害作用は弱く(「3.(ii)薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>(5)薬物動態学的薬物相互作用」の項参照)、動物を用いた毒性試験や健康成人被験者を対象とした単回投与試験(AC-055-101試験)及び反復投与試験(AC-055-102試験)において、本薬により血清中胆汁酸塩の上昇を示す結果は得られていない。

また、AC-055-302 試験における肝酵素上昇の発現頻度は本薬とプラセボの間で差異は認められておらず、AC-055-307 試験では ALT の基準値上限(以下、「ULN」)の 2 倍を超える上昇が認められたのは 1 例であった(「(4) 1) 肝機能障害について」の項参照)。

以上より、本剤は、ボセンタンで認められる肝酵素上昇のリスクはほとんどなく、肝酵素上 昇によりボセンタンの投与ができない患者においても、安全に使用できることが示唆される。

#### ・アンブリセンタン

アンブリセンタンの副作用として、末梢性浮腫や肺水腫が知られている。浮腫の発現原因として、アンブリセンタンのようなエンドセリン A(以下、「 $ET_A$ 」)受容体拮抗薬では、内因性 ET-1 によるエンドセリン B(以下、「 $ET_B$ 」)受容体活性化を介した内皮依存性の NO 産生が起こり、末梢血管透過性を亢進させ、肺胞上皮での肺胞液排泄を低下させることにより、末梢性浮腫や肺水腫を引き起こすと考えられている( $Iglarz\ M\ et\ al.\ Am\ J\ Respir\ Crit\ Care\ Med\ 187:$  A1716,2013)。一方、本剤のように  $ET_A$  及び  $ET_B$  両受容体に結合し、阻害する薬剤は血管透過性亢進を抑制することから、肺水腫の発現を抑制することが期待される。また、糖尿病ラットにおいては、本剤は強力な血管透過性亢進因子である血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の産生を抑制することも報告されている( $Iglarz\ M\ et\ al.\ J\ Pharm\ Exp\ Ther\ 327(3):736-745,2008)。本剤はこれら血管透過性亢進因子の産生を抑制することで、血管からの水分漏出を抑制すると考えられ、アンブリセンタンで認められる末梢性浮腫や肺水腫を引き起こす可能性は低いものと考える。$ 

なお、AC-055-302 試験において、末梢性浮腫の発現頻度はプラセボ群で 18.1%(45/249 例)であったのに対し、本薬投与群(投与期間の中央値:117 週間(本薬 3 mg 群及び 10 mg 群の合計))での発現頻度は本薬 3 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 16.0%(40/250 例)及び 18.2%(44/242 例)であり、プラセボ群と同程度であった。また、末梢性浮腫以外の浮腫に関連した有害事象もプラセボ群と本薬群で大きな差異は認められず、浮腫に関連した有害事象のうち投与中止に至った有害事象はなかった。AC-055-307 試験における浮腫に関連した有害事象は末梢性浮腫10.0%(3/30 例)、浮腫 6.7%(2/30 例)、顔面浮腫及び眼瞼浮腫がそれぞれ 3.3%(1/30 例)であり、投与中止に至った有害事象はなかった。

以上より、本剤は、アンブリセンタンで認められる浮腫に関連した副作用発現のリスクが少なく、浮腫の発現によりアンブリセンタンの投与ができない患者でも、安全に使用できると考える。

機構は、以下のように考える。第 5 回肺高血圧症世界シンポジウムでの議論を受けて改訂された最新の治療アルゴリズムにおいて、ERA の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、本剤については、類薬のボセンタン、アンブリセンタンと同様に WHO 機能分類クラス II 及びIII の患者に対しては強い推奨(Is recommended, Is indicated)、クラスIV の患者に対しては中等度の推奨(Should be considered)と記載されている。また、比較的自覚症状が軽度であるクラス II の患者に対する早期からの積極的な治療開始が推奨され、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、 $PGI_2$  製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬(以下、「sGCS」)のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されている。

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ると考えられ、PAH 治療の第一選択薬又は併用療法で用いる治療薬と位置付けることが可能であり、新たな PAH 治療の選択肢となるものと考える。申請者が考える他の PAH 治療薬との位置付けは概ね妥当と考えるが、異なる試験での成績を比較して他の PAH 治療薬と有効性及び安全性の優劣を検討することには限界がある。本剤と類薬について厳密な比較は困難であるものの、本剤ではボセンタンに比し肝機能検査値異常の発現が少ないことや、アンブリセンタンに比して浮腫に関連する有害事象の発現が少ないことが示唆されていると考察すること自体は可能であり、医療現場においては、それらの情報も加味して個々の患者に適した薬剤が選択されるものと考える。

なお、本剤と他の既存治療薬を用いた併用療法における情報は限られており、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は、今後の使用実績に応じて明確になっていくものと考えられることから、製造販売後に関連情報の積極的な収集と提供に努める必要がある。

## (2) 海外の臨床試験成績の利用について

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

申請者は、以下のように回答した。AC-055-307 試験は AC-055-302 試験とは試験デザインが異なっているが、AC-055-302 試験から得られた結果との比較を行う目的で、被験者の選択並びに有効性及び安全性の評価方法について可能な限り AC-055-302 試験と同様の計画とした。両試験の主な選択除外基準において異なる点は、対象年齢が AC-055-302 試験では 12 歳以上としていたのに対し、AC-055-307 試験では 16 歳以上としていたことである。AC-055-302 試験では皮下用  $PGI_2$  製剤を併用禁止としたのに対し、皮下用  $PGI_2$  製剤は本邦では未発売であったため、AC-055-307 試験ではこの規定を設けなかったが、実際に使用されることはなかった。このように AC-055-307 試験と AC-055-302 試験の併用薬や併用療法の規定において評価に影響する違いは認められなかった。このような規定により実施された両試験において、患者背景は大きく異ならなかった。

得られた臨床試験成績の比較について、AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験の有効性の結果を表 19 に示した。morbidity/mortality イベントの評価では AC-055-307 試験では投与開始 52 週までの発現例数は 3.3%(1/30 例)であったのに対し、AC-055-302 試験においては本薬 10 mg 群で 31.4%(76/242 例)であった。また、「PAH に起因する死亡又は入院」及び「PAH に起因する死亡」の各イベントの調査についても AC-055-307 試験ではイベントは発生していない。また、PVR、PVRI、6MWD 及び WHO 機能分類の推移でも AC-055-302 試験に比べ AC-055-307 試験が改善幅や改善割合が大きい結果であった。

このように AC-055-302 試験に比べ AC-055-307 試験での有効性が良好な結果であり、改善の度合いは両試験で完全に一致したものではなかったが、全ての評価項目が一貫して改善傾向を示している点は共通していた。

表 19: AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験における有効性

	<b>並在項</b> 目		AC-055-302 試験		AC-055-307 試験
	評価項目 プラセボ群 3 mg 群		10 mg 群	10 mg	
morbidity/mortality イベント a		-	0.704 [0.516~0.960]	0.547 [0.392~0.762]	-
morbiaity	//mortanty / * * >   * =	46.4%(116/250 例)	38.0%(95/250 例)	31.4%(76/242 例)	3.3%(1/30 例)
PAH に走	☑因する死亡又は入院 ª	-	0.669 [0.462~0.970]	0.500 [0.335~0.747]	イベント発生せず
PAH に走	☑因する死亡 ª	-	0.872 [0.373~2.037]	0.441 [0.156~1.248]	イベント発生せず
	変化量 <sup>c</sup> (dyn·sec/cm <sup>5</sup> )	156 ±353	-209±287	-226±395	-250±230
PVR <sup>b</sup>	変化率 d (%)	115.8 [104.7~128.1]	76.9 [69.8~84.6]	71.3 [62.4~81.4]	60.5 [52.4~69.9]
	変化率のプラセボに対する治療効果。(%)	-	66.4 [56.6~77.8]	61.5 [51.0~74.3]	-
	変化量 <sup>c</sup> (dyn·sec·m²/cm <sup>5</sup> )	268±611	-371±503	-406±667	-382±365
PVRIb	変化率 d (%)	115.7 [104.6~127.8]	77.0 [69.9~84.7]	71.4 [62.5~81.6]	60.6 [52.5~70.1]
	変化率のプラセボに対する治療効果。(%)	-	66.5 [56.9~77.9]	61.8 [51.2~74.5]	-
	変化量 <sup>c</sup> (m)	-9.4±100.59	7.4±93.15	12.5±83.54	67±83
6MWD <sup>b</sup>	変化量のプラセボに対 する治療効果 f (m)	-	16.8±96.95 [-2.7~36.4]	22.0±92.58 [3.2~40.8]	-

- a: AC-055-302 試験は EOT (End of Treatment) +7 日におけるプラセボに対するハザード比 [97.5%信頼区間]。AC-055-307 試験は投与開始 52 週までの調査に基づいた発現率。
- b: PVR、PVRI 及び 6MWD は AC-055-302 試験では投与開始 6 ヵ月後(PVR 及び PVRI は PK/PD サブスタディに参加した集団、6MWD は All-randomized set)、AC-055-307 試験は投与開始 24 週後の結果(PPS)を示した。[97.5%信頼 区間]
- c: 平均值±標準偏差
- d:幾何平均值[95%信頼区間]
- e:幾何平均值[97.5%信頼区間]
- f: 平均值±標準偏差 [97.5%信頼区間]

以上より、本邦の治療環境で本剤を使用した場合の有効性を予測する際に、国内のAC-055-307 試験の結果に加え、海外の検証試験である AC-055-302 試験の成績を利用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。AC-055-307 試験の実施にあたり、本剤の有効性及び安全性について国内外の類似性を比較検討することを目的としていたのであれば、AC-055-307 試験の有効性の主要評価項目、試験期間等の試験デザインは AC-055-302 試験と可能な限り同一とするべきであったと考える。しかしながら、PAH は希少疾患であり、本邦において morbidity/mortality イベントの発現頻度を主要評価項目と設定できるような規模の試験が実施できなかったことはやむを得ない。

AC-055-302 試験においては全例での評価はできなかったが、薬力学的評価項目として本薬投与6ヶ月後のPVRのベースラインからの変化量が設定された。PVR及びPVRIについてはAC-055-307 試験とAC-055-302 試験のほぼ同時期での比較が可能であり、両者を比較した結果、同程度の改善が認められている。また、本邦のPAH治療においては、PAH治療薬の薬効評価を目的として積極的な血行動態評価が行われている実態を踏まえると、国内臨床試験では実臨床を反映して投与開始24週後に血行動態を評価したことは妥当である。以上を考慮すると、海外臨床試験の成績も参考に日本人PAH患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

# (3) 有効性について

機構は、AC-055-302 試験において主要評価項目として設定した「イベントが最初に発現するまでの時間」と真のエンドポイント(生命予後の改善)との関係を説明した上で、AC-055-302 試験の主要評価項目の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH は肺循環の広範なリモデリングにより動脈内腔の狭窄及びエンドセリン受容体を介した血管拡張障害を生じる血管障害である(Pietra GG et al. JAm Coll Cardiol 43: 25S-32S, 2004)。肺動脈圧(PAP)及び PVR が増大することにより右室から肺への血液拍出能が低下し、息切れや身体能力の低下が生じる。最終的には右心不全を生じて死に至る進行性の疾患である。したがって PAH 治療の真のエンドポイントとは、生命予後の改善であるが、致死的な疾患である PAH でも、限られた評価期間において死亡が認められることはまれであり、この事象自体を指標として評価するためには多くの症例を必要とし、希少疾病である PAH での評価は困難である。そのため、臨床的転帰に続いて致死的な状況が現れるとの経験則から、臨床的転帰と生命予後を合わせた複合的なエンドポイントが用いられている。

第4回肺高血圧症世界シンポジウム(ダナポイント)において、エンドポイントとしての臨床転帰の重要性を鑑み、PAHの有効性は臨床的悪化に至るまでの時間を評価し、無作為化試験で行うことが推奨され(Mclaughlin VV et al. *J Am Coll Cardiol* 54(1): S97-S107, 2009)、AC-055-302 試験はこのガイドラインに基づいて実施した。AC-055-302 試験では PAH 患者の臨床転帰に対する本剤の効果を評価するため、死亡(mortality イベント)のみではなく、morbidity イベント(PAHの臨床的悪化)を検出するための複合的な主要評価項目を設定した。

死亡、心房中隔切開術及び肺移植は明らかに PAH の悪化を示すイベントであり、主要評価項目の中心的要素である。また、静注用又は皮下注 PGI2 製剤の投与開始は侵襲を伴っており、患者にとって苦痛であるため、PAH 悪化の重要なイベントとして設定した。「PAH のその他の悪化」の構成要素である 6MWD の減少、WHO 機能分類の悪化及び右心不全の徴候/症状は、PAH 患者の死亡の予測因子とされるイベントである(Barst R et al. AJRCCM 175: A1003, 2007、Provencher S et al. Eur Heart J 27: 589-595, 2006)。さらに、6MWD の減少という定義はこれまでに承認された PAH 治療薬の臨床試験のイベント評価にも取り入れられており、10~20%の低下がイベントの定義の一つとされていた。これを受け、第4回肺高血圧症世界シンポジウムでは 6MWD の 15%の減少をイベントの定義として取り入れることを推奨している(McLaughlin VV et al. J Am Coll Cardiol 54(1): S97-S107, 2009)。なお、AC-055-302 試験で発現するイベントの大半が「PAH のその他の悪化」に分類されると推測されたため、不可逆性の疾患進行を特徴とする臨床的に意味のあるイベントを確実に捉えるよう以下の点に十分注意して主要評価項目を設定した。

- ・ 「PAH のその他の悪化」に含まれる PAH 症状の悪化は主観的ではあるが、6MWD の減少が 伴い、かつ疾患の悪化のため新規療法が必要と判断された場合にのみ該当するとした。
- ・ 主要評価項目の評価の一貫性及び厳密さを確実にするため、AC-055-302 試験では 3 人の PAH の専門家から構成される独立したイベント評価委員会(CEC)を設置した。

上記のように AC-055-302 試験の複合的な主要評価項目である morbidity/mortality イベントは PAH の不可逆性の疾患進行を反映していると考えられ、臨床的に意味のあるものである。

さらに AC-055-302 試験で定義した morbidity イベントの発現と真のエンドポイントである死亡のリスクとの相関性を確認するため、morbidity イベント発現後の全生存期間に対する効果につい

てランドマーク時間を 3 ヵ月としたランドマーク解析を行った。投与開始 3 ヵ月後までに morbidity イベントを発現した 34 例では、その他の 686 例と比較して、試験終了(以下、「EOS」)までの死亡(原因を問わない)リスクが 3 倍高かった(ハザード比 3.272、95%信頼区間: 1.865~5.739、ベースライン時の PAH 治療の有無及びベースライン時の WHO 機能分類で調整した Cox 比例ハザードモデル(以下同様))。投与開始 6 ヵ月後までに morbidity イベントを発現した 63 例では、その他の 635 例と比較して EOS までの死亡(原因不問)リスクが 60%高かった(ハザード比 1.615、95%信頼区間: 0.910~2.865)。投与開始 12 ヵ月後のランドマーク時点では、EOS までの死亡(原因不問)リスクは、イベントを発現しなかった 573 例と比較して morbidity イベントを発現した 99 例で 82%増加した(ハザード比 1.821、95%信頼区間: 1.085~3.055)。

以上より、morbidity イベントは死亡リスクを増大させるものであり、死亡リスクの予想が可能 と考えられる。したがって、真のエンドポイントを念頭においた主要評価項目として妥当であっ たと考える。

機構は、以下のように考える。PAH 治療における真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、これまで国内外で承認された PAH 治療薬の臨床試験の多くでは 6MWD が主要評価項目として用いられていた。6MWD は、PAH の重症度や生命予後と相関があること(Miyamoto S et al. Am JRespir Crit Care Med 161: 487-492, 2000)から、2004 年に改訂された ACC のガイドライン(Hoeper M et al. JAm Coll Cardiol 43: 48S-55S, 2004)、及び 2009 年に改訂された ACC のガイドライン(McLaughlin VV et al. JAm Coll Cardiol 54: S97-107, 2009)においては、PAH 治療薬の臨床試験の主要評価項目として推奨されていた。しかしながら、第 4 回肺高血圧症世界シンポジウムではエンドポイントとして臨床転帰の重要性が提唱され、PAH の有効性は臨床的悪化に至るまでの時間を評価することが推奨されており(McLaughlin VV et al. JAm Coll Cardiol 54(1): S97-S107, 2009)、さらに第 5 回肺高血圧症世界シンポジウムにおいても、PAH 治療薬の第Ⅲ相試験は無作為化試験とし、エンドポイントは morbidity/mortality イベントとする必要があると議論された(Gomberg-Maitland et al. JAm Coll Cardiol 62(25): D82-91, 2013)。

以上の海外での状況及び申請者の説明を踏まえると、AC-055-302 試験において主要評価項目を morbidity/mortality イベントの発現とし、臨床的悪化に至るまでの時間を評価したことは妥当であり、本薬のプラセボ群に対するハザード比が、本薬 3 mg 群で 0.704、10 mg 群で 0.547 と本薬が morbidity/mortality イベントの発現リスクを有意に低下させたことにより、本薬の有効性が示されたと判断する。

さらに、従来評価項目とされており、重要かつ客観的なパラメータである PVRI のベースラインからの変化量に関して、本薬 10 mg 群について AC-055-302 試験では投与開始 6 6 6 7 7 6 7 6

# (4) 安全性について

#### 1) 肝機能障害について

申請者は、本剤による肝機能障害について以下のように説明している。

肝臓に関連する安全性については、既存の ERA で報告されている副作用及び PAH 患者に合併する肝疾患(肝うっ血に起因するトランスアミナーゼ増加及びその他合併症、基礎疾患としての自己免疫疾患に関連する事象など)を考慮して特に配慮した。ボセンタンの肝酵素上昇に一部寄与していると考えられている肝細管の BSEP に対する阻害作用は本剤では弱かった。

AC-055-302 試験において、肝機能異常に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群 (40/249 例、16.1%) と比較して本薬群 (53/492 例、10.8%) で上回らなかった。また本薬 3 mg 群 (30/250 例、12.0%) と比較して 10 mg 群 (23/242 例、9.5%) で低かった。日本人 PAH 患者 (AC-055-307 試験)では、投与 52 週後までに発現した肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は 13.3% (4/30 例) であり外国人と比べて大きな違いは認められず、投与 52 週までの期間に治験実施計画書の規定 7に抵触して治験薬を中断又は中止した患者はいなかった。

機構は、本剤は PAH 患者に長期間投与されることが想定されること、AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験において肝・胆道系の検査値異常が散見されたことを踏まえ、国内外の各臨床 試験において ALT、AST、総ビリルビン(以下、「TBIL」)の各検査値が ULN の 2 倍を超えた症例の割合を示し、本剤による肝機能障害に関する注意喚起が十分になされていると言えるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験において、ALT、AST 及び総ビリルビンの各検査値が ULN の 2 倍を超えた症例の割合は表 20 及び表 21 のとおりである。

表 20:AC-055-302 試験で認められた肝機能検査値が ULN の 2 倍を超えた症例の割合(%)

	3 mg 群 (250 例)	10 mg 群 (242 例)	プラセボ群 (249 例)
ALT>2×ULN	4.9(12/247 例)	5.9(14/236 例)	5.7(14/244 例)
AST>2×ULN	4.9(12/247 例)	5.1(12/236 例)	7.4(18/244 例)
TBIL>2×ULN	7.1(17/241 例)	8.3(19/230例)	14.8(35/237 例)
ALT/AST>2×ULN	6.5(16/247 例)	6.4(15/236 例)	8.2(20/244 例)
いずれかの時点で			
ALT/AST>2×ULN	2.1 (5/241 例)	1.7(4/230例)	2.1(5/237 例)
かつ TBIL>2×ULN			

表 21: AC-055-307 試験で認められた肝機能検査値が ULN の 2 倍を超えた症例の割合 (%)

	10 mg (30 例)
ALT>2×ULN	3.3(1/30 例)
AST>2×ULN	0(0/30 例)
TBIL>2×ULN	0(0/30 例)
ALT/AST>2×ULN	3.3(1/30 例)
いずれかの時点で ALT/AST>2×ULN	0(0/30 例)
カゝつ TBIL>2×ULN	0 (0/30 /9)

<sup>&</sup>lt;sup>7)</sup> AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 8 倍以下となった場合、治験薬の投与を中断する。また、以下の場合に治験薬の投与を中止する。

<sup>・</sup>AST 又は ALT が ULN の 8 倍超

<sup>・</sup>AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ肝障害に関連した症状が認められる

<sup>・</sup>TBIL が ULN の 2 倍以上

AC-055-302 試験においては、肝機能検査値異常の発現頻度はプラセボ群と比較して本薬群で上回らなかった。日本人 PAH 患者を対象とした AC-055-307 試験では、投与 52 週後までに ALT が ULN の 2 倍を超えた患者は 3.3%(1/30 例)であった。以上より、本剤が肝・胆道系の検査値異常を誘発することはないと推察される。

さらに、海外で実施した臨床試験では肝疾患の専門家で構成された独立国際肝安全性委員会 (ILSB) により、本剤の肝臓に対する安全性所見がレビューされ、本剤に明らかな肝毒性は認められないと結論づけられている。

このような状況を踏まえると、AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験で組入れ対象外であった重度肝機能障害患者に対してのみ本剤の投与を禁忌とすることで、十分な注意喚起がなされていると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績の成績を見る限り、本剤の投与により重度の肝機能障害を発現する可能性は高くないことが示唆されている。一方で、米国においては、肝機能障害の発現に関して添付文書の Warning 欄で注意喚起がなされ、投与開始前及び投与開始後も必要に応じて繰り返し肝機能検査を義務付けられている。また欧州においては、中等度の肝機能障害患者に対しては本剤の投与は推奨されず、投与開始前及び投与開始後も月に1回の血清アミノトランスフェラーゼ測定を義務付けられている。国内の臨床試験は少数例での検討であること等を考慮すると、本邦における注意喚起を米国及び欧州よりも弱くすることが妥当とは判断できない。本剤の肝機能障害に関する注意喚起の内容の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

## 2) 貧血について

機構は、AC-055-302 試験、AC-055-303 試験及び AC-055-307 試験において認められた貧血に 関連した有害事象の発現状況を示した上で、本剤による貧血に関する注意喚起が十分と言える 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。AC-055-302 試験では、貧血/ヘモグロビン減少に関連する有害事象の発現頻度は本薬 3 mg 群で 11.2%(28/250 例)、10 mg 群で 15.7%(38/242 例)、プラセボ群で 4.8%(12/249 例)であり、本剤群で高かった。しかしながら認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は、本薬 3 mg 群では貧血 1.2%(3/250 例)、鉄欠乏性貧血 0.4%(1/250 例)及びヘモグロビン減少 0.4%(1/250 例)、10 mg 群では貧血 1.2%(3/242 例)であり、プラセボ群ではヘモグロビン減少が 0.4%(1/249 例)に認められたが、貧血及び鉄欠乏性貧血は認められなかった。なお、重度の巨赤芽球性貧血はプラセボ群で 0.4%(1/249 例)に発現したが、本薬群では認められなかった。AC-055-302 試験及び AC-055-303 試験の併合解析(いずれかの試験で本薬を1回以上投与された患者を対象)においては、重度の貧血が 1.6%(11/675 例)、ヘモグロビン減少が 0.1%(1/675 例)及び鉄欠乏性貧血が 0.1%(1/675 例)に認められた。また、AC-055-307 試験では投与 52 週間までに重度のヘモグロビン減少が 1 例(3.3%)に発現したのみであった。これらの結果から、本薬を投与した際の貧血/ヘモグロビン減少に関連した重度の有害事象発現は少数であり、中等度以下の事象でも臨床上特に問題となるような事象はなかった。

次に貧血/ヘモグロビン減少に関連した有害事象の発現時期について、AC-055-302 試験及びAC-055-303 試験の併合解析(いずれかの試験で本薬を1回以上投与された患者を対象)においては、投与6ヵ月までの発現率は4.4%(30/675 例)であったが、その後投与期間が長くなるに従って発現率が上昇し、投与24~30ヵ月では9.8%(42/428 例)であった。その後は発現率が上昇する傾向は認められず、投与30ヵ月以降から48ヵ月までの各6ヵ月間の発現割合は、7.5~9.0%、投与48ヵ月以降は9.8%(19/194 例)であった。以上より、貧血/ヘモグロビン減少に関連した有害事象は本薬の投与開始30ヵ月後までは経時的に漸増し、以降はほぼ一定になることが示された。

なお、AC-055-302 試験で治験薬の投与中止に至った貧血/ヘモグロビン減少に関連した有害事象は、プラセボ群、本薬 3 mg 群及び 10 mg 群で各 1 例であった。AC-055-307 試験では投与中止に至った事象は認められなかった。

本薬投与により貧血/ヘモグロビン減少に関連した有害事象発現傾向は高くなることから、添付文書(案)の「慎重投与」の項に「重度の貧血のある患者」と記載している。また、海外臨床試験において、貧血/ヘモグロビン減少関連の有害事象が認められていることから、添付文書(案)の「重要な基本的注意」の項に「本剤の投与によりヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じてヘモグロビン濃度を定期的に測定することが望ましい。」と記載している。したがって、本剤投与による貧血に関連した有害事象への注意喚起は申請時の添付文書(案)の内容で適切と考える。

機構は、以下のように考える。PAH 患者では、抗凝固薬が投与されている場合が多く、さらに抗凝固薬との相互作用が懸念される薬剤を併用する場合もあることから、多くの患者で出血リスクが高い背景を有しており、出血による貧血の増悪をきたす可能性が考えられる。したがって、患者背景や併用薬を考慮した上で、本剤投与の際にも出血や出血に起因する貧血に関する注意が必要であると判断する。出血リスクのある患者背景を確認し、併用薬の注意喚起を遵守することに加え、重度の貧血のある患者を慎重投与とした上で、定期的なヘモグロビン濃度測定を実施することで貧血に関連する有害事象の管理は可能であると考えるが、当該事項の記載については専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

#### 3) 低血圧について

機構は、本薬が血管拡張作用を有しており、国内外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、低血圧に関するさらなる注意喚起の必要がないか検討するよう求めた。申請者は、以下のように回答した。AC-055-302 試験における低血圧に関連する有害事象(低血圧、起立性低血圧、収縮期血圧低下)の発現割合は、本薬 3 mg 群で 6.0%(15/250 例)、10 mg 群で 7.0%(17/242 例)、プラセボ群で 4.4%(11/249 例)であり、本薬群でわずかに高かった。重篤な低血圧に関連する有害事象の発現割合は、本薬併合群で 0.6%(3/492 例)、プラセボ群で 1.2%(3/249 例)であった。

AC-055-307 試験では低血圧関連の有害事象として血圧低下が 6.7% (2/30 例) に発現したが、 重度の有害事象、もしくは重篤又は投与の中止に至った有害事象は認められなかった。AC-055-307 試験で血圧低下を発現した 2 例は、ともに結合組織病に伴う PAH でベースライン時に PAH 治療を実施している患者であった。1 例は、投与開始 3 日目に血圧低下が認められ、投与開始 5日後に回復したが、治験薬との因果関係はありと判断された。1例は、鎮静目的で投与された 併用薬(プロポフォール)により血圧低下が引き起こされたものであり、治験薬との因果関係 は否定された。当該患者では血圧低下の治療目的でドパミン塩酸塩が投与され、投与3日後に は血圧低下は回復した。血圧低下の発現例数は2例と少なく、血圧低下と患者背景との関連性 は明確にならなかった。

なお、腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験(AC-055-112 試験)において、重度腎機能障害被験者での血圧の低下が健康被験者と比べやや大きかった。また、PAHを対象とした臨床試験では重度腎機能障害患者での使用経験がないことから、申請時の添付文書(案)の「重要な基本的注意」の項において「重度の腎障害のある患者では、本剤の投与により低血圧及び貧血が起こる可能性があるので、血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。」と記載し、既に低血圧に関して注意喚起を行っている。したがって、本剤投与による低血圧への注意喚起は申請時の添付文書(案)で適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の国内外臨床試験においては、他の肺血管拡張薬と同様に低血圧に関連する有害事象が認められており、低血圧に関するリスクに注意する必要がある。低血圧に関するリスクについては、腎機能障害を有する患者への注意喚起のみで十分とする根拠は乏しいことから、申請者が記載した腎機能障害を有する患者に加えて、投与前より低血圧(収縮期血圧 90 mmHg 未満)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を追加で注意喚起する必要があり、これにより一定の管理が可能であると考える。低血圧に関する注意喚起の記載については専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

## 4) その他の安全性について

上述した肝機能障害、貧血、低血圧に関する事象以外の安全性に関し、申請者は以下のように説明した。

AC-055-302 試験で最も高頻度に発現した有害事象は、肺動脈性肺高血圧症(PAH の悪化)であったが、その発現割合はプラセボ群 34.9%(87/249 例)と比較して本薬群(3 mg 群 30.0%(75/250 例)、10 mg 群 21.9%(53/242 例))で低かった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のほとんどが基礎疾患に関連する事象であり、プラセボ群と比較して本薬群で発現頻度が少なかった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のうち、PAHの基礎状態に関連しない事象の発現割合にはプラセボ群と本薬群との間で明らかな差は認められなかった。プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったその他の有害事象は、頭痛、尿路感染、胃腸炎、不眠症、及び皮膚潰瘍であったが、不眠症は非重篤かつ軽度で投与中止には至らなかった。また、皮膚潰瘍関連の有害事象を発現した患者の大半が以前から皮膚潰瘍、強皮症、又はレイノー病を有していた。

AC-055-307 試験で認められた主な有害事象は、頭痛、潮紅、鼻咽頭炎、下痢、鼻出血、貧血、 間質性肺疾患、末梢性浮腫及び歯周炎であった。

長期投与時の安全性及び忍容性について、AC-055-302 試験の結果より、遅発性の事象や発現 頻度が経時的に増加する事象は認められなかった。注目すべき有害事象(肝障害、浮腫/体液貯留、貧血/ヘモグロビン減少、腎障害、低血圧、呼吸器及びその他の感染症、悪性新生物、重大 な心血管系事象、月経異常)のうち、貧血/ヘモグロビン減少については用量相関性が認められ、本薬 3 mg 群と比較して 10 mg 群で高かった。なお、月経異常関連の有害事象(月経過多、不正子宮出血及び機能障害性子宮出血)及び卵巣嚢胞の発現割合は低かったが、プラセボ群と比較して本薬群で高かった。しかしながら用量相関性は認められず、本薬との関連性は不明であるが概ね否定的と考える。

以上より、AC-055-307 試験及び AC-055-302 試験の結果から、本剤の日本人 PAH 患者に対する安全性プロファイルは、外国人 PAH 患者と大きな相違はないと考えられる。

機構は、本薬投与により発現が認められている頭痛、末梢性浮腫、浮動性めまい、下痢及び鼻咽頭炎等は、他の肺血管拡張薬投与でも発現することが報告されている既知の事象であり、ERAの有する血管拡張作用に起因すると考えられるが、申請時の添付文書(案)において適切な注意喚起がなされており、これらの注意喚起のもと、臨床使用において適切な対処が可能であると考える。

#### (5) 効能・効果について

#### 1) 基礎疾患について

機構は、本剤の投与対象を特発性/家族性 PAH、結合組織疾患に伴う PAH、その他の疾患に伴う PAH 等の基礎疾患によらず全ての「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。

#### ①有効性について

AC-055-302 試験の morbidity/mortality イベントのハザード比を表 22 に示す。また、AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験におけるベースラインから 6 ヵ月後又は 24 週後までの PVRI の結果を PAH 基礎疾患ごとに示す(表 23)。

表 22: PAH 基礎疾患別の morbidity/mortality イベント発現のプラセボ群に対するハザード比 (AC-055-302 試験)

PAH 基礎疾患		3 mg 群 (250 例) <sup>a</sup>	10 mg 群 (242 例) <sup>a</sup>
特発性 PAH	症例数	146	134
行宪任 PAH	ハザード比 [95%信頼区間]	0.640 [0.451~0.909]	0.536 [0.368~0.779]
結合組織病に伴う	症例数	70	73
PAH	ハザード比 [95%信頼区間]	0.849 [0.504~1.431]	0.581 [0.330~1.022]
先天性心疾患に伴う	症例数	15	21
PAH	ハザード比 [95%信頼区間]	1.295 [0.492~3.405]	0.410 [0.128~1.311]

a:遺伝性 PAH、HIV 感染に伴う PAH 及び薬物及び毒物誘発性 PAH については症例数が少なく、ハザード比は算出できなかった。

表 23: PAH 基礎疾患別の PVRI のベースラインから 6ヵ月後の変化

PAH 基礎疾患			AC-055-307 試験 <sup>c</sup>		
PAH 左旋	<b>沃</b> 思	プラセボ群 3 mg 群		10 mg 群	10 mg
	例数	25	33	32	11
特発性 PAH	変化率 a	117.1	79.2	71.1	56.7
	友化平	[103.6~132.4]	[72.2~86.8]	[60.3~83.9]	[40.5~79.2]
遺伝性 PAHd	例数	1	1	0	1
度因压 IAII	変化率 a	85.2 [-]	38.6 [-]	_	70.8 [-]
結合組織病	例数	11	7	9	14
に伴う PAH	変化率 <sup>a</sup>	143.8	78.0	77.7	63.1
(C件 ) TAII		[102.6~201.5]	[57.8~105.3]	[63.1~95.7]	[53.9~73.9]
先天性心疾患	例数	11	3	5	2
に伴う PAH	変化率 a	95.9	54.7	72.0	61.6
(C件 ) TAII	友 化 平	[85.1~108.0]	[8.8~340.7]	[27.0~191.8]	[1.1~3421.2]
HIV 感染に伴う	例数	0	0	2	0
HIV 感染に作り PAH	変化率 a	_	_	51.2	_
	及化平			[7.7~339.7]	
薬物及び毒物	例数	2	3	0	0
誘発性 PAH	変化率a	97.8	96.5	_	_
I/7 /L  ⊥ <b>I AII</b>	及几乎	[9.9~965.7]	[75.2~124.0]	_	_

a:ベースライン時を100とした時の割合、幾何平均値% [95%信頼区間]

特発性 PAH、結合組織病に伴う PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH において、AC-055-302 試験における morbidity/mortality イベント発現のプラセボ群に対するハザード比は、いずれも本薬 10 mg 群でプラセボと比較してリスクの低下傾向が認められた。PVRI については、AC-055-302 試験ではプラセボ群と比較して本薬 3 mg 群及び 10 mg 群とも改善し、AC-055-307 試験においてもベースラインと比較して改善が認められた。なお、遺伝性 PAH、HIV 感染に伴う PAH 並びに薬物及び毒物誘発性 PAH においては、症例数が少なく疾患の違いによる傾向は分析できなかった。

以上より、PAHの基礎疾患ごとの有効性について、本薬 3 mg 及び 10 mg で用量反応性が認められないものもあったが、プラセボ群に比べ本薬群がより改善した傾向は概ねどの基礎疾患でも同様であり、国内試験である AC-055-307 試験でも同様に基礎疾患に関わらず改善が認められた。

## ②安全性について

AC-055-302 試験における PAH の基礎疾患ごとの有害事象発現割合を表 24 に示す。

b: PK/PD 試験に参加した患者集団 (All-randomized set) からデータ補完された症例を除いた集団

c: PPS

d: AC-055-302 試験: 家族性 PAH

表 24: PAH 基礎疾患別の有害事象発現割合 (%)

	プラセボ群	3 mg 群	10 mg 群			
すべての有害事象						
特発性 PAH	96.8(122/126 例)	95.9(140/146 例)	94.0(126/134 例)			
遺伝性 PAH	100(3/3 例)	87.5(7/8 例)	100(2/2 例)			
結合組織病に伴う PAH	97.6(80/82 例)	97.1 (68/70 例)	97.3(71/73 例)			
先天性心疾患に伴う PAH	96.2(25/26 例)	100(15/15 例)	95.2(20/21 例)			
HIV 感染に伴う PAH	100(3/3 例)	100(1/1 例)	83.3(5/6 例)			
薬物及び毒物誘発性 PAH	87.5(7/8 例)	88.9(8/9 例)	100(5/5 例)			
治験薬との因果関係が否定できる	ない有害事象	•				
特発性 PAH	14.3(18/126 例)	19.2(28/146 例)	20.1(27/134 例)			
遺伝性 PAH	33.3(1/3 例)	25.0(2/8 例)	0(0/2 例)			
結合組織病に伴う PAH	29.3(24/82 例)	21.4(15/70 例)	34.2(25/73 例)			
先天性心疾患に伴う PAH	15.4(4/26 例)	6.7(1/15 例)	14.3(3/21 例)			
HIV 感染に伴う PAH	0(0/3 例)	0(0/1 例)	0(0/6 例)			
薬物及び毒物誘発性 PAH	37.5(3/8 例)	44.4(4/9 例)	20.0(1/5 例)			
死亡						
特発性 PAH	5.6(7/126 例)	8.2(12/146 例)	7.5(10/134 例)			
遺伝性 PAH	0(0/3 例)	12.5(1/8 例)	0(0/2 例)			
結合組織病に伴う PAH	8.5(7/82 例)	8.6(6/70 例)	4.1 (3/73 例)			
先天性心疾患に伴う PAH	19.2(5/26 例)	13.3(2/15 例)	9.5(2/21 例)			
HIV 感染に伴う PAH	66.7(2/3 例)	100(1/1 例)	0(0/6 例)			
薬物及び毒物誘発性 PAH	0(0/8 例)	0(0/9 例)	20.0(1/5 例)			
重篤な有害事象						
特発性 PAH	58.7(74/126 例)	54.1(79/146 例)	44.0(59/134 例)			
遺伝性 PAH	66.7(2/3 例)	25.0(2/8 例)	50.0(1/2 例)			
結合組織病に伴う PAH	42.7(35/82 例)	52.9(37/70 例)	52.1(38/73 例)			
先天性心疾患に伴う PAH	73.1(19/26 例)	60.0(9/15 例)	38.1(8/21 例)			
HIV 感染に伴う PAH	66.7(2/3 例)	100(1/1 例)	33.3(2/6 例)			
薬物及び毒物誘発性 PAH	62.5(5/8 例)	22.2(2/9 例)	20.0(1/5 例)			
中止に至った有害事象						
特発性 PAH	12.7(16/126 例)	13.7(20/146 例)	12.7(17/134 例)			
遺伝性 PAH	0(0/3 例)	0(0/8 例)	0(0/2 例)			
結合組織病に伴う PAH	9.8(8/82 例)	14.3(10/70 例)	11.0(8/73 例)			
先天性心疾患に伴う PAH	11.5(3/26 例)	26.7(4/15 例)	0(0/21 例)			
HIV 感染に伴う PAH	33.3(1/3 例)	0(0/1 例)	0(0/6 例)			
薬物及び毒物誘発性 PAH	37.5(3/8 例)	0(0/9 例)	20.0(1/5 例)			

また、本薬 3 mg 群の先天性心疾患に伴う PAH の集団における腎障害に関連した有害事象は 20.0%(3/15 例)、月経異常に関連した有害事象は 15.4%(2/13 例)、投与中止に至った有害事象は 26.7%(4/15 例)であり、他の基礎疾患や他の投与群と比べ発現頻度が高かったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。これら以外には PAH の基礎疾患の違いに伴う安全性プロファイルの違いは認められなかった。一方、AC-055-307 試験の本薬 10 mg 群では結合組織病に伴う PAH において発現した重篤な有害事象は 37.5%(6/16 例)であり、特発性 PAH の 9.1%(1/11 例)と比べ発現頻度が高かった。結合組織病に伴う PAH の 6 例に発現した重篤な有害事象は間質性肺疾患、細菌性肺炎、白内障、十二指腸潰瘍、大腿骨頚部骨折、胃腸炎、肺塞栓症、脊椎圧迫骨折、尿路感染、消化管運動低下、肺動脈性肺高血圧症及び廃用症候群であったが、このうち間質性肺疾患を発現した 1 例及び尿路感染症を発現した 1 例以外は治験薬との因果関係が否定された。また、結合組織病に伴う PAH において、ヘモグロビン低下に関連した有害事象の発現頻度は 50.0%(8/16 例)であり、特発性 PAH に比

べ頻度が高かった。結合組織病に伴う PAH の患者は特発性 PAH の患者に比べ一般的に多くの合併症を有しており、複雑な患者背景により重篤な有害事象の発現頻度が高くなった可能性がある。

以上①、②より、AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験においては、遺伝性 PAH、HIV 感染に伴う PAH、薬物及び毒物誘発性 PAH など、組み入れられた患者が少ない PAH 基礎疾患もあった。しかしながら、米国心臓病学会ガイドラインの疾患分類(Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 62(25): D34-41, 2013、肺高血圧症治療ガイドライン(2012 年改訂版))の第1群自体が PAH という共通した疾患を分類したものであること、同ガイドライン(Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 62(25): D34-41, 2013)でも本剤が推奨されている対象疾患は第1群のPAHであることを踏まえると、本剤の効能・効果は基礎疾患に関わらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。第5回肺高血圧症世界シンポジウムで示されたニース分類 (Simonneau G et al. J Am Coll Cardiol 62(25): D34-41, 2013) においては、第1群の PAH の基礎疾患は多岐にわたっており、AC-055-307 試験及び AC-055-302 試験で得られた試験成績においては全ての病因による PAH に対する本剤の有効性及び安全性が示されたとは言い難い。しかしながら、PAH が希少疾病であり、臨床試験に組み入れられた基礎疾患以外を原因とする PAH 患者の数はさらに少ないため、これらの患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解できる。AC-055-307 試験及び AC-055-302 試験で得られた試験成績より、第1群の PAH の主な基礎疾患である特発性 PAH、結合組織病に伴う PAH、先天性心疾患に伴う PAH に対する本剤の有効性及び安全性は基礎疾患によらず同様であることが示唆されている。さらに、最新の治療アルゴリズムをはじめとする国内外のガイドラインにおいて、第1群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず同様の治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。以上より、臨床試験への組入れが極めて困難な疾患による PAH も本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であると判断する。

#### 2) WHO 機能分類について

機構は、本剤の投与対象を WHO 機能分類によらず全ての PAH 患者とすること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。有効性について、AC-055-302 試験及び AC-055-307 試験の各有効性評価項目について、ベースライン時の WHO 機能分類毎の部分集団解析の結果は表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25: WHO 機能分類クラス別の morbidity/mortality イベント発現のプラセボ群に対するハザード比 (AC-055-302 試験)

WHO 機能分類		3 mg 群 a	10 mg 群 a
クラスⅡ	症例数	138	120
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.988 [0.648~1.505]	0.583 [0.354~0.959]
クラスⅢ	症例数	106	116
9 / ЛШ	ハザード比 [95%信頼区間]	0.558 [0.385~0.808]	0.465 [0.320~0.675]

a:WHO機能分類クラスI及びIVについては症例数が少なく、ハザード比は算出できなかった

表 26: WHO 機能分類別の PVRI のベースラインから 6ヵ月後の変化

WHO 機能分類		AC-055-302 試験 <sup>b</sup>			AC-055-307 試験 <sup>c</sup>
		プラセボ群	3 mg 群	10 mg 群	10 mg
5 = 3 T	例数	0	0	1	1
クラス I	変化率 a		_	44.0 [-]	73.9 [-]
クラスⅡ	例数	26	18	20	16
	変化率 a	118.8 [103.3~136.6]	70.3 [58.3~84.8]	67.2 [53.1~85.0]	58.7 [46.8~73.6]
クラスⅢ	例数	24	28	26	11
	変化率 a	112.4 [96.4~131.0]	80.6 [72.2~89.9]	74.9 [63.1~88.9]	62.5 [50.7~77.0]
クラスⅣ	例数	0	1	1	0
	変化率 a	_	109.3 [-]	115.7 [-]	_

a:ベースライン時を100としたときの割合、幾何平均値% [95%信頼区間]

b: PK/PD 試験に参加した患者集団 (All-randomized set) からデータ補完された症例を除いた集団

c: PPS

WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの患者では morbidity/mortality イベントの抑制効果や PVRI の改善が認められた。

クラス I の患者への投与経験について、AC-055-302 試験においては本薬 10 mg 群で 1 例が組み入れられ、morbidity/mortality イベントは発現せず 1119 日間本薬が投与され、AC-055-302 試験の投与期間を終了した。当該患者における投与前の PVR は 828 dyn·sec/cm<sup>5</sup>、6MWD は 430 m であったが、投与 6 ヵ月後に PVR は 356 dyn·sec/cm<sup>5</sup> に改善し、6MWD は 481 m に改善した。WHO 機能分類はクラス I を維持した。AC-055-307 試験においては 1 例が組み入れられ、当該患者における投与前の PVR は 389 dyn·sec/cm<sup>5</sup>、6MWD は 550 m であったが、投与 6 ヵ月後に PVR は 274 dyn·sec/cm<sup>5</sup> に改善し、6MWD は 552 m と変化がなかった。WHO機能分類はクラス I を維持した。

また、クラスIVの患者について、AC-055-302 試験ではクラスIVの患者は 14 例(プラセボ 群:4 例、本薬 3 mg 群:5 例、10 mg 群:5 例)が組み入れられたが、AC-055-307 試験では クラスIVの患者は登録されなかった。AC-055-302 試験に登録された 14 例について、プラセ ボ群の 4 例のうちの 1 例は 6 ヵ月後の WHO 機能分類がクラス II に改善し、6MWD も 384 m から 469 m へと延長したが、他の 3 例は 6 ヵ月後の評価ができず直前の値が補完されている。 6MWD が改善した症例も認められたが、WHO 機能分類の改善は認められなかった。一方、本薬 10 mg 群の 5 例では 1 例が死亡したため、肺血行動態及び 6MWD には最悪値が補完されているが、他の 4 例では 6 ヵ月後の 6MWD で改善がみられ、WHO 機能分類も 4 例中 3 例 がクラス III に改善した。また、本薬 3 mg 群の 5 例中 4 例では 6 ヵ月後の 6MWD で改善がみられ、WHO 機能分類もクラス III に改善した。

安全性について、AC-055-302 試験における WHO 機能分類別の有害事象の発現状況を表 27 に示す。患者の多くを占めるクラスⅡとⅢとを比較した結果、両者の安全性プロファイルに違いはなかった。クラスⅠ及びⅣについては例数が少なかったため、明確な考察はできなかった。

表 27:有害事象の WHO 機能分類別発現割合(%) (AC-055-302 試験)

	WHO 機能分類	3 mg 群	10 mg 群	プラセボ群
	クラス I	0(0/0 例)	100.0(1/1 例)	0(0/0 例)
すべての	クラスⅡ	94.9(131/138 例)	96.7(116/120 例)	94.6(123/130 例)
有害事象	クラスⅢ	98.1(104/106 例)	92.2(107/116 例)	98.3(113/115 例)
	クラスIV	83.3(5/6 例)	100.0(5/5 例)	100.0(4/4 例)
死亡	クラスI	0(0/0 例)	0(0/1 例)	0(0/0 例)
	クラスⅡ	8.0(11/138 例)	5.0(6/120 例)	5.4(7/130 例)
	クラスⅢ	9.4(10/106 例)	7.8(9/116 例)	11.3(13/115 例)
	クラスIV	16.7(1/6 例)	20.0(1/5 例)	25.0(1/4 例)
	クラスI	0(0/0 例)	0(0/1 例)	0(0/0 例)
重篤な 有害事象	クラスⅡ	47.8(66/138 例)	40.8(49/120 例)	43.8(57/130 例)
	クラスⅢ	57.5(61/106 例)	48.3(56/116 例)	67.0(77/115 例)
	クラスIV	50.0(3/6 例)	80.0(4/5 例)	75.0(3/4 例)

AC-055-307 試験における WHO 機能分類別の有害事象の発現割合は、クラス I で 100% (1/1例)、クラスII で 93.8% (15/16例)、クラスII で 100% (13/13例) であった。肝機能検査値異常と肝機能障害に関連した有害事象は、クラス II で 6.3% (1/16例)、クラスIII では 23.1% (3/13例)、ヘモグロビン低下に関連した有害事象はクラス II で 25.0% (4/16例)、クラス III では 61.5% (8/13例) であり、それぞれクラス III の発現頻度が高かった。また、呼吸器感染症に関連した有害事象は、クラス II で 56.3% (9/16例)、クラス III では 46.2% (6/13例) に発現したが、その他の有害事象については、WHO 機能分類の違いによる差異は認められなかった。

以上より、WHO 機能分類がクラス II 及び III の患者では、重症度に関わらず morbidity/mortality イベントの抑制効果及び PVRI の改善が認められた。また、クラス I 及び IVでは患者数が少なく、明確な考察はできなかったが、本剤での治療が期待できる結果であった。また、WHO 機能分類により安全性プロファイルに大きな差異はなく、いずれも安全性上問題となるような特徴はなかった。

PAH は進行性であり、肺移植を除いて根治療法がない致死的な疾患である。そのため、致死的な状況あるいはエポプロステノール持続点滴療法に至る前に、経口薬により病勢をコントロールし、WHO 機能分類がクラスIII又はIVの患者をI又はIIに改善、もしくはクラスI又はIIの患者をそのまま維持することが治療目標である(Barst RJ et al. *JAm Coll Cardiol* 54(1 Suppl S): S78-84, 2009)。したがって、WHO 機能分類がクラスIの段階の無症候であってもPAH であることが早期診断された場合は経口薬にて積極的に治療を開始することが重要と考える。

クラスIVの患者の治療はエポプロステノールの持続点滴療法が主体となるが、カテーテルを留置する必要があることから患者への侵襲性があり、また感染の危険が生じる。加えて、 点滴バッグを携帯する不便性がある。このような理由から治療に抵抗を示す患者も少なくな い。そのため、クラスIVの場合でも治療が可能な場合は経口薬による多剤併用療法などにより治療を行うことがある。実際、肺高血圧症の治療アルゴリズムにおいても本剤を含む経口 PAH 治療薬はエポプロステノール持続点滴療法と同様にクラスIVの患者にも推奨されている。したがって、本剤の効能・効果は WHO 機能分類に関わらず肺動脈性肺高血圧症とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。クラス I の患者については、AC-055-302 試験の選択基準に 設定されていなかったものの、1 例が組み入れられている。AC-055-307 試験においてはクラ スIの患者も組入れ可能なデザインであったものの、自覚症状がなく受診に至らないことが 多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいことから、試験に組み入れられ たクラス I の PAH 患者が少数例であったことは理解できる。AC-055-302 試験においては本 薬 10 mg 群に組み入れられたクラスIの1例で morbidity/mortality イベントは発現せず 1119 日間本薬が投与され、試験期間を終了し、AC-055-307 試験においては、本薬 10 mg 群に組み 入れられたクラス I の 1 例で PVR が 389 dyn·sec/cm<sup>5</sup> から投与 6 ヵ月後に 274 dyn·sec/cm<sup>5</sup> に 改善し、6MWD は 550 m を維持、WHO 機能分類はクラス I を維持することが可能であった。 以上より、ごく少数例での検討ではあるが、クラスIの患者に対する有効性が期待されると 考える。 また、クラスIVの患者については既に治療が開始されており、他の PAH 治療薬の併 用が制限される臨床試験の選択基準に適合する症例が限られること等を考慮すると、試験に 組み入れられたクラスIVの PAH 患者が少数例であったことは理解できる。AC-055-302 試験 でクラスIVに組み入れられた本薬 10 mg 群の 5 例では 1 例が死亡したため、肺血行動態及び 6MWD には最悪値が補完されているが、他の 4 例では投与 6 ヵ月後の 6MWD に改善がみら れており、WHO機能分類も4例中3例がクラスⅢに改善したことは、クラスⅣのPAH患者 に対する有効性が示唆されていると考える。

PAH は致死的で進行性の疾患であり、第 5 回肺高血圧症国際シンポジウムでは、早期からの積極的な治療開始、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、 $PGI_2$ 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は sGCS のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されていることや、治療や病態の変化により患者の WHO 機能分類クラスが変動すること等を考慮すると、比較的軽症であるクラス I の患者、及び重症であるクラス I の患者に対する治療薬の一つとして、クラス II 及びIIIで有効性が示されている本剤を選択できる可能性を残すことが妥当と考える。

以上より、本剤の適応をWHO機能分類によらず全てのPAH患者とすることが適切であると判断する。本剤の効能・効果、並びにクラスI及びクラスIVの患者に対する有効性に関する添付文書上の記載の要否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (6) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明した。

ERAが ET<sub>B</sub> 受容体に結合すると血漿中 ET-1 濃度が増加するため、この増加を ET<sub>B</sub> 受容体に対する薬理作用及びその効力のマーカーとして使用することができる。本剤が用量依存的に血漿中 ET-1 濃度を増加させる作用は *in vivo* 非臨床試験、及びヒトでの単回投与試験(AC-055-101 試験)において認められた。健康被験者を対象とした反復投与試験(AC-055-102 試験)で

は、定常状態での血漿中 ET-1 濃度は用量依存的に増加したが、10 mg を超える1日1回投与では増加は頭打ちになったことから、受容体の阻害作用が10 mg で最大になることが示された。

本薬の薬物動態/薬力学的作用を検討するため、軽度から中等度の本態性高血圧症患者を対象にトラフ時での座位平均拡張期血圧のベースラインからの変動を主要評価項目とした試験を行った(AC-055-201 試験)。AC-055-201 試験では主要評価項目である座位拡張期血圧のベースラインから投与開始 8 週後までの変化に及ぼす本薬の用量依存的な作用が認められ、この作用はプラセボ群と比較して本薬 10 mg 群で統計学的に有意であった。本薬又は ACT-132577 濃度と座位拡張期血圧のベースラインからの変化との関連性について探索的検討を行った結果、薬理作用は投与量 10 mg で頭打ちになるものと考えられた。

以上の検討結果を踏まえ、AC-055-302 試験の用法・用量を1日1回10 mg と設定した。さらに AC-055-302 試験では、本態性高血圧症患者を対象とした試験で意味のある血圧低下作用を示した最小投与量である1日1回3 mg での有効性及び安全性を検討した。その結果、AC-055-302 試験ではプラセボ群と比較して本剤は morbidity/mortality イベントの発現を統計学的に有意に減少させ、その効果は本薬3 mg 群より10 mg 群で優れており、10 mg 群のみで部分集団解析やその他の補助的な解析でも一貫した有効性が示された。さらに、プラセボ群、本薬3 mg 群及び10 mg 群で安全性に違いがないことも考慮し、本剤の用法・用量として1日1回10 mg が適切と判断した。

また、白人と日本人の健康成人での薬物動態パラメータは類似しており、AC-055-116 試験で日本人での10 mg 反復投与時の安全性が確認されていることを踏まえて、AC-055-307 試験の用法・用量を1日1回10 mg と設定した。AC-055-307 試験では、主要評価項目であるPVRのベースラインからの変化率について、ベースラインと比較して有意な低下が示され、6MWD及びWHO機能分類等の副次評価項目でもAC-055-302 試験と同様に改善が認められた。以上の結果より、日本での用法・用量も海外と同様に1日1回10 mg とすることが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。PAH の薬物治療においては、患者の忍容性、安全性及び臨床症状等を考慮し、最大効果の得られる投与量で治療が行われることが一般的であること、本剤の薬物動態において国内外で大きな差はみられていないこと等から、日本人 PAH 患者においても、外国人 PAH 患者に対する本剤の用法・用量と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与とすることは妥当である。なお申請時用法・用量においては、「疾患の臨床的悪化を長期的に抑制するため、本剤単独又は他の肺動脈性肺高血圧症治療薬併用での長期投与が推奨される[「臨床成績」の項参照。]」と記載されているが、これらの記載は PAH 治療全般に適応される事項であり、本剤の用法・用量としてあえて記載する必要性は低く、当該記載は削除することが適切と判断する。

#### (7) 小児への投与について

機構は、国内外における小児 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。 歳未満の小児を対象とした本剤の開発計画は

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

#### (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特定使用成績調査(標準観察期間1年、本剤を継続投与する場合は可能な限り最長3年間)を全例調査方式(目標症例数:安全性解析対象症例として1050例)で実施する。

当該調査では、貧血、ヘモグロビン減少、肝機能障害、血圧低下、血小板減少及び白血球減少を重点調査項目として設定する。

PAH 患者に対する難病情報センターの平成 24 年度特定疾患医療受給者証交付件数は 2299 人であり、年間 400 人程度の割合で年々増加している。本剤の位置付け等から使用患者数を予測した結果、新規 PAH 患者として 1000 例、既存 PAH 患者として 100 例が本剤の対象になると想定し、目標症例数 1100 例(安全性解析対象 1050 例)と設定した。なお、安全性解析対象として 1050 例を収集した場合、発現率が 0.3%の有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1 例検出でき、本剤の重要なリスクと考える貧血/ヘモグロビン減少(40.0 及び 15.7%(AC-055-307 試験及び AC-055-302 試験における発現割合、以下同様))、肝機能障害(13.3 及び 9.5%)、血圧低下(6.7 及び 7.0%)、白血球減少(3.3 及び 0.8%)等についても検出が可能である。

機構は、以下のように考える。臨床試験に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、並びに併用薬の影響等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日付薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号)に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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、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。

## IV. 総合評価

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。本剤は新たな ERA として肺動脈性肺高血圧症における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、効能・効果及び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、さらに検討する必要があると考える。なお、日本人 PAH 患者における本剤の使用実績は限られていることから、製造販売後は本剤が投与された患者全例を対象として情報収集することが必要と考える。

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

平成27年2月2日

## I. 申請品目

[販 売 名] オプスミット錠 10 mg

[一般名] マシテンタン

[申 請 者] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

[申請年月日] 平成26年5月26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. 有効性について

専門協議において、オプスミット錠(以下、「本剤」)の有効性評価について議論され、海外 AC-055-302 試験において主要評価項目を morbidity/mortality イベントの発現とし、臨床的悪化に至るまでの時間を評価したことは妥当であり、マシテンタン(以下、「本薬」)10 mg 群においてプラセボ群と比較して morbidity/mortality イベントの発現リスクを有意に低下させたことから、本薬の有効性が示されていると判断できるということで、専門委員の意見は一致した。

海外試験成績を利用して日本人における有効性を評価することの妥当性についても、専門協議において議論された。国内外の類似性を比較検討することを目的としていたのであれば、本来であれば AC-055-307 試験の有効性の主要評価項目、試験期間等の試験デザインは AC-055-302 試験と可能な限り同一とするべきであったと考えられるが、肺動脈性肺高血圧症(以下、「PAH」)は希少疾患であり、本邦において morbidity/mortality イベントの発現頻度を主要評価項目と設定できるような規模の試験が実施できなかったことはやむを得ないとした機構の判断、及び国内臨床試験では実臨床を反映して血行動態を主要評価項目としたことは妥当であり、AC-055-307 試験と AC-055-302 試験で得られた肺血管抵抗(PVR)及び肺血管抵抗係数(PVRI)の比較において、同程度の改善が認められていることを考慮すると、海外臨床試験の成績も参考に日本人 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能とした機構の判断についても専門協議において支持された。

## 2. 安全性について

#### 1) 肝機能障害について

本剤投与時の肝機能障害について、海外規制当局により添付文書上で注意喚起がなされていることに鑑み、本邦の添付文書においても肝機能障害に関する注意喚起が必要との機構の判断は、専門委員に支持された。また専門委員からは、臨床試験での肝機能障害の発現状況を考慮すると、肝機能検査の頻度としては、米国同様、投与前の測定に加え、投与中は必要に応じて定期的に実施することでよいのではないかとの意見が出された。以上の議論を踏まえ、機構は、申請時に提出された添付文書(案)を確認し、上記の内容が適切に記載されていると判断した。

## 2) 貧血について

国内外臨床試験において、貧血に関連する有害事象が認められており、PAH 患者では、抗凝固薬の併用等出血リスクが高い患者もいることが想定されることから、貧血に関する注意喚起が必要との機構の判断は、専門委員に支持された。また、注意喚起の内容として、重度の貧血のある患者を慎重投与とすること、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じて定期的なヘモグロビン濃度測定を実施する旨の記載とすることで、貧血に関連する有害事象の管理は可能とした機構の判断についても、専門委員に支持された。機構は、申請時に提出された添付文書(案)を確認し、上記の内容が適切に記載されていると判断した。

#### 3) 低血圧について

低血圧に関する注意喚起について、腎機能障害を有する患者のみに限定する根拠は乏しく、投与前より低血圧(収縮期血圧 90 mmHg 未満)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、自律神経機能障害等)を有する患者についても慎重に投与する旨の注意喚起が必要との機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、添付文書上においてこれらの患者に関する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。

## 3. 効能・効果について

本剤の効能・効果を基礎疾患及び WHO 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した機構の判断について、専門協議で議論がなされた。

基礎疾患については、本剤の作用機序や国内外ガイドライン等も考慮すると、基礎疾患を限定しないことは妥当であるとのことで専門委員の意見は一致した。

WHO 機能分類については、専門委員より、クラス I の患者については、国内外臨床試験で 2 例のみの検討であり、有効性及び安全性について言及することは困難であるが、PAH に対する早期の治療介入が病態の進行を遅らせるとの判断から早期からの薬物治療が推奨されていることを考慮すると、クラス I の患者についても投与可能とすることが望ましいとの意見、添付文書における注意喚起に加え、製造販売後調査等において情報収集が必要であるとの意見が出された。また、クラスIVの患者については、検討された症例数は多くはないものの、臨床的改善が示唆されていることから、治療ガイドラインに添って使用すれば有効性が期待できるとの意見が出され、最終的に、本剤の適応を PAH のWHO 機能分類のクラスによらず全ての PAH 患者とすることは可能であるとした機構の意見は、専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果」を「肺動脈性肺高血圧症」とし「効能・効果に関連する使用上の注意」において、クラスIにおける有効性及び安全性は確立していない旨注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

# 4. CYP3A4 阻害薬又は誘導薬との併用について

強力な CYP3A4 阻害薬との併用について、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (AC-055-107 試験) では、併用により本薬の血漿中濃度の上昇が認められているものの、その上昇の程度は健康被験者で忍容性が確認された範囲であることから、強力な CYP3A4 阻害薬について併用禁忌とすることが必要となるほどのリスクの上昇ではないとの機構の判断、及び、PAH 患者で強力な CYP3A4 阻害薬と

本剤を併用したときに相当する曝露量での安全性は検討されていないことから、添付文書上の「併用注意」の項での注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、強力な CYP3A4 誘導薬との併用については、リファンピシンとの薬物相互作用試験(AC-055-111 試験)において、併用により本薬のトラフ濃度が顕著に低下することが示されており、併用した場合、本剤の有効性が得られず PAH の病態が悪化して重篤な転帰をたどる可能性があるため、併用禁忌とすることが適切とした機構の判断についても、専門委員に支持された。なお、専門委員からは、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬それぞれについて、薬物相互作用試験で検討された薬剤以外についても併用に際して注意が必要な薬剤もあるのではないかとの意見が出された。以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書において、強力な CYP3A4 誘導薬については併用禁忌、強力な CYP3A4 阻害薬については併用注意とした上で、それぞれについて、具体的な薬剤名を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### 5. 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「II.4.(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<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委員からの意見を踏まえ、機構は、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 28に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 29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 28 及び表 29を踏まえた医薬品リスク管理計画(案)、並びに全例調査方式による製造販売後調査計画(案)(骨子は表 30)が提出された。

表 28: 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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><li>・貧血、ヘモグロビン減少</li><li>・催奇形性</li><li>・血圧低下</li><li>・肺動脈閉塞性疾患を有する 患者</li></ul>	・肝機能障害 ・血小板減少 ・白血球減少 ・月経障害(出血も含む) ・卵巣嚢胞 ・精巣障害及び男性不妊症	・長期投与における安全性 ・腎機能障害患者 ・小児等への投与	
有効性に関する検討事項			
・長期投与における有効性			

表 29: 医薬品リスク管理計画(案)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

之为中心 巨术的 人工工业 的 自动			
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動		
・市販直後調査 ・特定使用成績調査(全例調査)	・市販直後調査結果の情報提供の徹底 ・患者向け資材の作成及び配布		
・製造販売後臨床試験 a)			

a) 本剤の承認取得後に、AC-055-307 試験 (継続中) を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 30: 製造販売後調査計画の骨子(案)

	公 50·
目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	肺動脈性肺高血圧症患者
観察期間	標準観察期間1年。本剤を継続投与する場合は可能な限り最長3年間の追跡調査
予定症例数	1100例(安全性解析予定例数として 1050例)
重点調査項目	貧血・ヘモグロビン減少、肝機能障害、血圧低下、血小板減少、白血球減少

# 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
44	11	b: <u>平均値</u> [97.5%信頼区間]	b: <u>幾何平均値の比</u> [97.5%信頼区間]
44	13	プラセボ群との差 <u>b</u> [m]	プラセボ群との差 <u>ª</u> [m]
44	15	<u>a:幾何平均值[95%信賴区間]</u> <u>b</u> :平均值[97.5%信賴区間]	a: <u>平均値</u> [97.5%信頼区間]
50	9	e: <u>幾何平均値</u> [97.5%信頼区間]	e: <u>幾何平均値の比</u> [97.5%信頼区間]

#### 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・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、 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

[用法・用量] 通常、成人には、マシテンタンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

「承認条件]

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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。