

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ウプトラビ錠0.2 mg、同錠0.4 mg
[一 般 名] セレキシパグ
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 7 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 10 年、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬、並びに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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

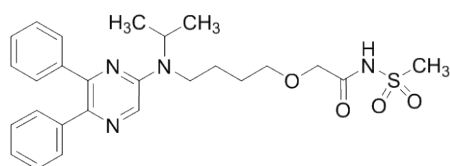
平成 28 年 8 月 16 日

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] ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg
[一 般 名] セレキシパグ
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 7 日
[剤形・含量] 1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 及び 0.4 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{26}H_{32}N_4O_4S$

分子量: 496.62

化学名:

- (日 本 名) 2- {4- [(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル) (プロパン-2-イル) アミノ] ブトキシ} -N-(メタンスルホニル) アセトアミド
(英 名) 2- {4- [(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl) (propan-2-yl) amino] butoxy} -N- (methanesulfonyl) acetamide

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 347 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 6 号)
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

う血圧低下、出血、頭痛等の発現状況、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法及び用量]

通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2 mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6 mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 28 年 6 月 14 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg

〔一 般 名〕 セレキシパグ

〔申 請 者〕 日本新薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 28 年 1 月 7 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 及び 0.4 mg を含有するフィルムコーティング錠

〔申請時の効能又は効果〕 肺動脈性肺高血圧症

〔申請時の用法及び用量〕 <用量調節期>

成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg、1 日 2 回経口投与から開始する。
患者の忍容性を確認しながら、1 回 0.2 mg の増量幅で、3 日以上の間隔をあけて段階的に可能な限り増量し、患者ごとの最大耐用量に調節する。
なお、最高投与量は 1 回 1.6 mg、1 日 2 回とし、増量後の投与量で忍容性がない場合は前段階の用量に減じる。

<用量維持期>

用量調節期に調節した患者ごとの最大耐用量を維持する。

なお、忍容性に問題が生じた場合は減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	31
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	47
8. 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	76
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	76

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ADP	Adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
APD ₃₀	—	30%再分極時活動電位持続時間
APD ₉₀	—	90%再分極時活動電位持続時間
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the time-plasma concentration curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
cAMP	Cyclic adenosine 5'-monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CES	Carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL/F	—	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cu/C	Ratio of free (unbound) to total plasma concentrations	血漿中非結合型分率
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DBTSA	(2E) -3- (3',4'-dichlorobiphenyl-2-yl) -N-(2-thienylsulfonyl) acrylamide	(2E) -3- (3',4'-ジクロロビフェニル-2-イル) -N- (2-チエニルスルホニル) アクリルアミド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DP 受容体	Prostaglandin D ₂ receptor	プロスタグランジン D ₂ 受容体
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
EOS	End of study	試験終了 (中止) 時
EP 受容体	Prostaglandin E ₂ receptor	プロスタグランジン E ₂ 受容体
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ESC/ERS ガイドライン	—	欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 肺高血圧治療・診断ガイドライン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FP 受容体	Prostaglandin F _{2α} receptor	プロスタグランジン F _{2α} 受容体
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GPCR	G protein-coupled receptor	G タンパク質共役型受容体
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性 PAH
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBMX	3-Isobutyl-1-methylxanthin	3-イソブチル-1-メチルキサンチン

ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「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 日付け医薬審発第 0603004 号）
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
INR	International normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
IP 受容体	Prostacyclin receptor	プロスタサイクリン受容体
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性 PAH
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
k _a	—	吸収速度定数
K _i	Kinetics of inhibition	阻害定数
K _m	—	ミカエリスメンテン定数
k _m	—	MRE-269 の消失速度定数
k _{met}	—	セレキシパグから MRE-269 へ代謝される速度定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography and tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
L-NAME	NG-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride	NG-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩
LOCF	Last observation carry-forward	—
LV+S	Left ventricle+septum	左心室壁及び中隔
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MC 溶液	—	メチルセルロース水溶液
MDR	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MED	Minimal erythema dose	紅斑を生じる最小照射量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
MPP	1-Methyl-4-phenylpyridinium iodide	1-メチル-4-フェニルピリジニウム ヨー ジド
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺動脈楔入圧
PDE-5	Phosphodiesterase type 5	ホスホジエステラーゼ-5
PDGF	Platelet derived growth factor	血小板由来成長因子
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジン E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}	プロスタグランジン F _{2α}
PGI ₂	Prostacyclin	プロスタサイクリン

PGI ₂ 製剤	—	プロスタサイクリン及びその誘導体からなる薬剤
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPS	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
PXR	Pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QTc	Corrected QT	補正 QT 間隔
RV	Right ventricle	右心室壁
SD	Sprague-Dawley	—
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time for maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Half-life	半減期
T ₃	Triiodothyronine	トリヨードチロニン
T ₄	Thyroxine	チロキシン
TP 受容体	Thromboxane A ₂ receptor	トロンボキサン A ₂ 受容体
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _m	—	MRE-269 における中心コンパートメントの分布容積
V _m /F	—	MRE-269 における中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _p	—	セレキシパグにおける中心コンパートメントの分布容積
V _p /F	—	セレキシパグにおける中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
含量違い BE ガイドライン	—	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg
本薬	—	セレキシパグ

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、申請者により創製された非プロスタノイド構造の IP 受容体作動薬である。本薬及び主代謝物である MRE-269 は、既存の PGI₂ 製剤と同様に、血管拡張作用及び抗血小板凝集作用を示すことにより、PAH の病態を改善することが期待される。本邦では PAH の治療に用いる PGI₂ 製剤として、エポプロステノールナトリウム（持続静脈内投与）、トレプロスチニル（持続静脈内投与及び持続皮下投与）、イロprost（吸入投与）及びベラprostナトリウム（経口投与）が承認されているが、エポプロステノールナトリウム及びトレプロスチニルの使用にあたっては、専用の医療機器を患者が装着する必要がある。また、イロprostについては、半減期が短く、1日に6～9回の吸入が必要である。なお、経口投与可能な PGI₂ 製剤としてベラprostナトリウムが本邦で承認されているが、欧米では承認されておらず、国内外の治療ガイドラインにおいてもエビデンスレベル及び推奨度は高くない。以上のような問題点を解決するため、経口投与可能で血中持続時間の長い IP 受容体作動薬である本剤の開発が行われた。

本剤の海外における開発は、スイスの Actelion Pharmaceuticals 社により 2008 年から実施され、「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で米国及び欧州においてそれぞれ 2015 年 12 月及び 2016 年 5 月に承認され、2016 年 5 月現在、6 つの国及び地域で承認されている。

本邦においては、申請者により 20 年 から本剤の開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「肺動脈性肺高血圧症」を申請効能・効果として、製造販売承認申請された。また、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（26 薬）第 347 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は微黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、融点、分配係数、溶解性、解離定数、吸湿性、結晶多形について検討されている。原薬には、3 種類の結晶形（Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型）が認められているが、実生産の製造方法ではⅠ型が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、質量スペクトル、UV-VIS により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として 5 工程により合成される。

[REDACTED] 工程（[REDACTED] の製造）、[REDACTED] 工程（[REDACTED] の製造）及び [REDACTED] 工程が重要工程とされ、重要工程及び [REDACTED] 工程（[REDACTED] の製造）に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（UV-VIS、IR）、純度試験〔重金属、

類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）]、乾燥減量、強熱残分、結晶形（粉末 X 線回折法）、粒子径（レーザー回折法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された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。

表 1：原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	ポリエチレン二重袋＋	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	高密度ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重ポリエチレン袋に入れた原薬を高密度ポリエチレンドラムにて室温保存するとき 48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬を 0.2 mg 又は 0.4 mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄（0.4 mg 錠）及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、造粒、滑沢剤混合、整粒、顆粒混合、打錠及びフィルムコーティングからなる工程により製造される。なお、 、 及び 工程が重要工程とされ、 、 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。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（UV-VIS）、純度試験[類縁物質（HPLC）]、製剤均一性（含量均一性）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された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	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	PTP ^a 又は瓶 ^b	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔からなる PTP シート、及び乾燥剤（塩化カルシウム）をアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

b：ポリエチレン製瓶に乾燥剤（シリカゲル）を入れ、ポリプロピレン製キャップで施栓したもの

以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装し乾燥剤（塩化カルシウム）とともにアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装して室温保存、又は乾燥剤（シリカゲル）とともにポリエチレン製瓶に充填しポリプロピレン製キャップで施栓して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ラット IP 受容体へのイロプロストの ^3H -標識体の結合に対する本薬及び MRE-269 の影響（CTD 4.2.1.1-1）

ラット IP 受容体を安定発現した CHO 細胞から調製した細胞膜標品に、イロプロストの ^3H -標識体（10 nmol/L）とともに、非標識の本薬（30～100000 nmol/L）、MRE-269（本薬の脱メチルスルホニルアミド体）（10～30000 nmol/L）又はベラプロストナトリウム（1～3000 nmol/L）を添加し、各薬剤のラット IP 受容体に対する結合親和性を評価した。本薬、MRE-269 及びベラプロストナトリウムはいずれも IP 受容体に対するイロプロストの結合を濃度依存的に阻害し、 K_i はそれぞれ 4098.4、394.3 及び 40.4 nmol/L であった。

3.1.2 ヒト IP 受容体へのイロプロストの ^3H -標識体の結合に対する本薬及び MRE-269 の影響（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト IP 受容体を安定発現した CHO 細胞から調製した細胞膜標品に、イロプロストの ^3H -標識体（5 nmol/L）とともに、非標識の本薬（100～30000 nmol/L）、MRE-269（3～3000 nmol/L）、ベラプロストナトリウム（3～3000 nmol/L）又はリマプロスト（1～300 nmol/L）を添加し、各薬剤のヒト IP 受容体に対する結合親和性を評価した。本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム及びリマプロストはいずれも IP 受容体に対するイロプロストの結合を濃度依存的に阻害し、 K_i はそれぞれ 263.0、19.8、39.0 及び 10.4 nmol/L であった。

3.1.3 ヒト IP 受容体発現 CHO 細胞における cAMP 生成量、 β -アレスチン及び細胞内移行に対する本薬及び MRE-269 の影響（CTD 4.2.1.1-4）

ヒト IP 受容体を安定発現した CHO 細胞に、IBMX（0.5 mmol/L）存在下で本薬（0.32～1000 nmol/L）、MRE-269（0.0064～100 nmol/L）、ベラプロストナトリウム（0.0064～100 nmol/L）、トレプロスチニル（0.0064～100 nmol/L）又はイロプロスト（0.0064～100 nmol/L）を添加して 30 分間インキュベートし、細胞中の cAMP 量を酵素免疫法で測定した。本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル及びイロプロストはいずれも細胞中の cAMP 生成量を濃度依存的に増加させ、 EC_{50} はそれぞれ 36、1.1、0.23、0.57 及び 0.068 nmol/L であった。

ヒト IP 受容体を安定発現した CHO 細胞に、IP 受容体との結合を発光により検出可能な酵素融合型 β -アレスチンを発現させ、本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル又はイロプロストを 0.51～10000 nmol/L の濃度で添加して 90 分間インキュベートし、 β -アレスチンの IP 受容体への集

積を評価した。いずれの薬剤も 10000 nmol/L までに β -アレステチンの集積が最大に達し、イロプロストの最大反応を 100%としたときの本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム及びトレプロスチニルの最大反応はそれぞれ 24、40、90 及び 67%であった。

ヒト IP 受容体を安定発現した CHO 細胞に、本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル又はイロプロストを 100、1000 及び 10000 nmol/L の濃度で添加して 20 時間インキュベートし、抗ヒト IP 受容体抗体を用いて IP 受容体の細胞内移行を評価した。本薬及び MRE-269 では明らかな IP 受容体の細胞内移行は認められなかったが、ベラプロストナトリウム及びトレプロスチニルでは 1000 nmol/L、イロプロストでは 100 nmol/L 以上の濃度で IP 受容体の細胞内移行が認められた。

3.1.4 ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞の細胞形態の変化に対する本薬及び MRE-269 の影響 (CTD 4.2.1.1-5)

Gs 共役型 GPCR の活性化により cAMP が増加することで、細胞形態の変化によるインピーダンスの低下が生じることが報告されていることから (J Pharmacol Sci 2014; 126: 302-9)、ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞に、本薬 (1~1000 nmol/L)、MRE-269 (1~1000 nmol/L)、ベラプロストナトリウム (1~1000 nmol/L)、トレプロスチニル (1~1000 nmol/L) 又はイロプロスト (0.1~1000 nmol/L) を添加して 24 時間インキュベートし、インピーダンスを測定することにより細胞形態の変化を評価した。本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム、トレプロスチニル及びイロプロストはいずれもインピーダンスを濃度依存的に低下させ、EC₅₀ はそれぞれ 157、4.3、2.1、3.6 及び 0.12 nmol/L であった。

上記の細胞形態変化にアクチンミオシンの弛緩が寄与しているか検討するため、ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞に、MRE-269、トレプロスチニル又はイロプロストを 0.1~100 nmol/L の濃度で添加して 90 分間インキュベートし、ミオシン軽鎖キナーゼのリン酸化状態をウェスタンブロット法で評価した。いずれの薬剤もリン酸化ミオシン軽鎖キナーゼを濃度依存的に増加させた。

3.1.5 ヒトプロスタノイド受容体サブタイプの受容体結合に対する本薬及び MRE-269 の影響 (CTD 4.2.1.1-6)

ヒトプロスタノイド受容体 (IP、DP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP 又は TP 受容体) を発現させた細胞から調製した細胞膜標品に、各受容体に対するリガンドの ³H-標識体とともに、非標識の本薬又は MRE-269 を 1 μ mol/L の濃度で添加し、プロスタノイド受容体に対する結合親和性を評価した。本薬及び MRE-269 はヒト IP 受容体へのリガンド結合を阻害し、その阻害率はそれぞれ 59 及び 85%であったが、その他のヒトプロスタノイド受容体へのリガンド結合には明らかな影響を及ぼさなかった。

3.1.6 ヒト、ラット及びイヌの IP、EP₂ 及び EP₄ 受容体に対する本薬及び MRE-269 の影響 (CTD 4.2.1.1-7)

ヒト、ラット及びイヌの IP、EP₂ 及び EP₄ 受容体をそれぞれ安定発現した HEK293 細胞に、IBMX (0.5 mmol/L) 存在下で本薬又は MRE-269 (いずれも IP 受容体発現細胞では 1~10000 nmol/L、EP₂ 及び EP₄ 受容体発現細胞では 20~10000 nmol/L) 若しくは陽性対照 (IP 受容体発現細胞ではイロプロスト (0.01~100 nmol/L)、EP₂ 受容体発現細胞では PGE₂ (1~10000 nmol/L)、EP₄ 受容体発現細胞では PGE₂ (0.001~10 nmol/L)) を添加して 30 分間インキュベートし、細胞中の cAMP 量を酵素免疫法で測定した。

本薬、MRE-269 及びイロプロストは、いずれもヒト、ラット及びイヌの IP 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ は本薬で 250、7200 及び 19000 nmol/L (ヒト、ラット、

イヌの順、以下同様)、MRE-269 で 6.1、110 及び 500 nmol/L、イロプロストで 0.13、0.17 及び 0.18 nmol/L であった。

本薬は EP₂ 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量に影響を及ぼさなかった。MRE-269 及び PGE₂ はヒト、ラット及びイヌの EP₂ 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ は MRE-269 で 8700、11000 及び 31000 nmol/L、PGE₂ で 2.6、4.4 及び 4.9 nmol/L であった。

本薬は EP₄ 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量に影響を及ぼさなかった。MRE-269 はイヌの EP₄ 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ は 660 nmol/L であったが、ヒト及びラットの EP₄ 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量には影響を及ぼさなかった。PGE₂ はヒト、ラット及びイヌの EP₄ 受容体を発現した細胞中の cAMP 生成量を濃度依存的に増加させ、EC₅₀ は 0.051、0.021 及び 0.24 nmol/L であった。

3.1.7 ラット摘出肺葉内動脈標本を用いた本薬及び MRE-269 の弛緩作用 (CTD 4.2.1.1-8)

ラットの摘出肺葉内動脈から内皮を除去した標本に、PGF_{2α} (10 μmol/L) を添加して収縮させ、本薬又は MRE-269 (0.01~30 μmol/L) を添加して PGF_{2α} 刺激誘発収縮に対する弛緩作用を評価した。弛緩作用はパパベリン塩酸塩 100 μmol/L を添加した際の弛緩反応を 100%とした弛緩率で評価した。本薬及び MRE-269 は PGF_{2α} 刺激による収縮を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 11 及び 2.7 μmol/L であった。

3.1.8 ラット摘出肺動脈標本の PGF_{2α} 刺激誘発収縮に対する MRE-269、ベラプロストナトリウム、イロプロスト、エポプロステノールナトリウム及びトレプロスチニルの影響 (CTD 4.2.1.1-9~4.2.1.1-13、参考資料)

ラットの摘出肺葉外動脈及び肺葉内動脈から内皮を除去した標本及び内皮を残した標本を作製し、PGF_{2α} (10 μmol/L) を添加して収縮させ、MRE-269 (0.001~30 μmol/L)、ベラプロストナトリウム (0.001~30 μmol/L)、イロプロスト (0.001~30 μmol/L)、エポプロステノールナトリウム (0.01~10 μmol/L) 及びトレプロスチニル (0.001~30 μmol/L) を添加して PGF_{2α} 刺激誘発収縮に対する弛緩作用を評価した。MRE-269、ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム及びトレプロスチニルについては、内皮を残した肺葉外動脈標本 (MRE-269 及びエポプロステノールナトリウムは肺葉内動脈標本でも検討) を用いて、一酸化窒素合成酵素の阻害薬である L-NAME を 10 又は 100 μmol/L の濃度で添加したときの影響も検討した。弛緩作用はパパベリン塩酸塩 100 μmol/L を添加した際の弛緩反応を 100%とした弛緩率で評価した。

各種 IP 受容体作動薬による最大弛緩率は表 3 のとおりであった。MRE-269 は肺葉外動脈及び肺葉内動脈標本の PGF_{2α} 刺激による収縮を同程度に抑制し、内皮除去及び L-NAME の添加は MRE-269 の作用に明らかな影響を及ぼさなかった。エポプロステノールナトリウムは肺葉外動脈及び肺葉内動脈標本のいずれに対しても 1 μmol/L を添加したときに弛緩率が最大となり、より高濃度ではその作用は減弱した。また、エポプロステノールナトリウムによる弛緩反応は肺葉外動脈及び肺葉内動脈標本ともに内皮除去及び L-NAME 処置のいずれによっても減弱した。ベラプロストナトリウム及びトレプロスチニルによる弛緩反応は、肺葉外動脈標本では内皮除去及び L-NAME 処置のいずれによっても減弱し、肺葉内動脈標本では内皮除去の影響を受けなかった。イロプロストによる弛緩反応は肺葉外動脈及び肺葉内動脈標本のいずれにおいても内皮除去の影響を受けなかった。

表 3：各種 IP 受容体作動薬による肺動脈標本の弛緩作用

	肺葉外動脈			肺葉内動脈		
	内皮あり	内皮なし	内皮あり +L-NAME	内皮あり	内皮なし	内皮あり +L-NAME
MRE-269	96.7	96.3	90.1	93.5	100.1	92.6
ベラプロスト ナトリウム	76.6	50.5	47.6	34.3	30.5	—
イロプロスト	80.6	91.0	—	75.5	74.1	—
トレプロスチニル	78.6	62.4	63.7	52.6	51.0	—
エボプロステノール ナトリウム	58.8	26.2	27.1	39.8	15.5	22.8

最大弛緩率 (%)、—：測定せず

3.1.9 ラット摘出胃底部標本に対する本薬、MRE-269、ベラプロストナトリウム、イロプロスト及びトレプロスチニルの影響 (CTD 4.2.1.1-14)

ラットの摘出胃底部標本に、本薬 (0.01~100 $\mu\text{mol/L}$)、MRE-269 (0.01~100 $\mu\text{mol/L}$)、ベラプロストナトリウム (0.001~100 $\mu\text{mol/L}$)、イロプロスト (0.001~10 $\mu\text{mol/L}$) 又はトレプロスチニル (0.001~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加して収縮作用を評価した。また、IP 受容体拮抗薬である CAY10441 (3 $\mu\text{mol/L}$) 又は EP₃ 受容体拮抗薬である DBTSA (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの影響も検討した。収縮作用はカルバコール 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際の収縮反応を 100%とした収縮率で評価した。

ベラプロストナトリウム、イロプロスト及びトレプロスチニルは胃底部標本に対して収縮作用を示した。この収縮作用は CAY10441 の影響を受けず、DBTSA によって抑制された。本薬及び MRE-269 は胃底部標本に対して収縮作用を示さなかった。

3.1.10 ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞の細胞増殖能に対する MRE-269 の影響 (CTD 4.2.1.1-15)

ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞に PDGF (10 ng/mL) を添加して細胞増殖を促進させ、MRE-269 を 3~3000 nmol/L の濃度で添加し、チミジンの ³H-標識体の取込み量を評価した。MRE-269 は 10 nmol/L 以上の濃度で、PDGF 刺激によるチミジンの取込み量の増加を濃度依存的に抑制した。

3.1.11 ラット及びヒトの多血小板血漿を用いた ADP 惹起凝集反応に対する MRE-269 の影響 (CTD 4.2.1.1-16、4.2.1.1-17)

ラット及びヒトから採取した全血に MRE-269 (ラット：0.3~100 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト：3~1000 nmol/L) 又はベラプロストナトリウム (ラット：0.003~1 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト：0.3~100 nmol/L) を添加した後、多血小板血漿を調製し、ADP (ラット：10 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト：2.5 $\mu\text{mol/L}$) を添加して血小板凝集を評価した。

MRE-269、ベラプロストナトリウムともにラット及びヒト多血小板血漿における ADP 惹起凝集反応を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ は MRE-269 でそれぞれ 8.3 $\mu\text{mol/L}$ 及び 69 nmol/L、ベラプロストナトリウムでそれぞれ 0.063 $\mu\text{mol/L}$ 及び 5.8 nmol/L であった。

3.1.12 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの右心肥大に対する本薬の反復経口投与の影響 (CTD 4.2.1.1-18)

雄 SD ラット (6 週齢) にモノクロタリン (40 mg/kg) を皮下投与後、媒体 (0.5%MC 溶液)、本薬 1 mg/kg/回又はベラプロストナトリウム 0.1 mg/kg/回を 1 日 2 回、19 日間反復経口投与した (各群 12 例)。処置開始 20 日後に摘出した心臓の RV 及び LV+S 部位の湿重量を測定し、LV+S に対する RV の湿重

量比 (RV/ (LV+S) 比) を指標として右心肥大を評価した。モノクロタリン処置後媒体を投与した群では、RV/ (LV+S) 比は無処置群と比較して 2.04 倍であった。本薬及びベラプロストナトリウムは、モノクロタリンによる右心肥大を媒体と比較して有意に抑制し、無処置群と比較した RV/ (LV+S) 比はそれぞれ 1.57 倍及び 1.60 倍であった。

3.1.13 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの肺小動脈肥厚に対する本薬の反復経口投与の影響 (CTD 4.2.1.1-19、参考資料)

雄 SD ラット (6 週齢) にモノクロタリン (40 mg/kg) を皮下投与後、媒体 (0.5%MC 溶液) 又は本薬 1 mg/kg/回を 1 日 2 回、19 日間反復経口投与した (各群 8~10 例)。処置開始 20 日後に摘出した左肺組織の肺小動脈の外径と血管壁の厚さを測定し、血管壁の厚さの外径に対する割合 ((血管壁の厚さ×2) /血管の外径) を指標として肺小動脈の肥厚を評価した。モノクロタリン処置後媒体を投与した群では、血管壁の外径に対する割合は無処置群と比較して 1.99 倍であった。本薬はモノクロタリンによる肺小動脈の肥厚を媒体と比較して有意に抑制し、無処置群と比較した血管壁の外径に対する割合は 1.45 倍であった。

3.1.14 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの生存に対する本薬の反復経口投与の影響 (CTD 4.2.1.1-20、参考資料)

雄 SD ラット (8 週齢) にモノクロタリン (60 mg/kg) を皮下投与後、媒体 (0.5%MC 溶液) 又は本薬 1 mg/kg/回を 1 日 2 回、46 日間反復経口投与したとき (各群 30 例)、モノクロタリン投与 45 日後の本薬群の生存率は 53% (16/30 例) であり、媒体群の 27% (8/30 例) と比較して有意に高かった。

3.1.15 U46619 誘発肺高血圧ラットの収縮期の右心室圧に対する本薬の単回十二指腸内投与の影響 (CTD 4.2.1.1-21)

雄 SD ラット (8 週齢) に TP 受容体作動薬である U46619 を静脈内に持続投与して収縮期の右心室圧を 50 mmHg 前後に調節した後、媒体 (0.5%MC 溶液) 又は本薬 3 mg/kg を十二指腸内に単回投与し、収縮期の右心室圧、体血圧及び心拍数を 90 分間測定した (各群 8 例)。本薬は媒体と比較して右心室圧を有意に低下させ、本薬投与前値からの最大変化率は -13.8%であった。本薬は体血圧及び心拍数に明らかな影響を及ぼさなかった。

3.1.16 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットの肺動脈圧に対する本薬の反復経口投与の影響 (CTD 4.2.1.1-22)

雄 Wistar ラット (4 カ月齢) にモノクロタリン (60 mg/kg) を単回皮下投与し、その 4~5 週後に媒体 (0.5%MC 溶液) 又は本薬 10 mg/kg/回を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与し、肺動脈圧及び心拍数を経時測定した (各群 7~8 例)。本薬は全ての投与時点で肺動脈圧を低下させ、各投与時点における投与前値からの最大低下量は 2~16 mmHg であり、投与期間中に明らかな作用の減弱は認められなかった。本薬は心拍数に明らかな影響を及ぼさなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 酵素活性、他の受容体等の結合活性に対する本薬及び MRE-269 の影響 (CTD 4.2.1.2-1～4.2.1.2-5、参考資料)

種々の酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを発現した各種組織及び細胞に、それぞれの基質あるいはリガンドとともに、本薬又は MRE-269 を 0.1、1、10 又は 100 nmol/L の濃度で添加し、各薬剤の結合親和性を評価した。プロスタノイド受容体を除き、検討した濃度で本薬及び MRE-269 が基質あるいはリガンドの結合を 50%以上阻害したものはなかった。

3.2.2 高血圧自然発症ラットの体血圧に対する本薬の反復経口投与の影響 (CTD 4.2.1.1-22、4.2.1.1-23)

雄高血圧自然発症ラット (6～10 カ月齢) に、媒体 (0.5%MC 溶液) 又は本薬 10 mg/kg/回を 1 日 2 回、5 日間反復経口投与し、体血圧及び心拍数を経時測定した (各群 4～6 例)。本薬は全ての投与時点で体血圧を低下させ、各投与時点における投与前値からの最大低下量は 11～21 mmHg であり、投与期間中に明らかな作用の減弱は認められなかった。本薬は心拍数に明らかな影響を及ぼさなかった。

雄高血圧自然発症ラット (5～15 カ月齢) に、通常飼料又は本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg/日を混餌した飼料を 4 日間摂取させ、体血圧及び心拍数を経時測定した (各群 7～8 例)。本薬群は 10 mg/kg/日から投与を開始して 4 日毎に増量し、その後本薬を含まない飼料を 2 日間与えた。本薬は 30 mg/kg/日以上用量で体血圧を用量依存的に低下させ、媒体群と比較した本薬 30、100 及び 300 mg/kg/日群の体血圧の最大低下量はそれぞれ 4、14 及び 29 mmHg であった。本薬投与終了後、体血圧は投与前値まで上昇した。本薬は心拍数に明らかな影響を及ぼさなかった。

雄高血圧自然発症ラット (4～5 カ月齢) に、媒体 (ジメチルホルムアミド含有リン酸緩衝液) 又はトレプロスチニル 30 µg/kg/時を 5 µL/時の速度で 48 時間持続静脈内投与し、体血圧及び心拍数を経時測定した (各群 10～15 例)。トレプロスチニルは体血圧を低下させ、媒体群と比較した体血圧の最大低下量は約 30 mmHg であった。トレプロスチニルによる体血圧の低下作用は徐々に減弱し、持続投与開始 48 時間後には媒体群と同程度の体血圧を示した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 4 のとおりであった。

表 4：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (1 群雄 6 例)	Irwin 変法	本薬 0,10,30,100 mg/kg 単回投与	経口	100 mg/kg で皮膚の紅潮、円背位姿勢、受動性の低下、爪先立ち歩行、体温の低下傾向、正向反射異常、姿勢異常、呼吸深大、軟便、針金動作異常、体重増加抑制が認められた。	4.2.1.3-1 4.2.1.3-2
	SD ラット (1 群雄 6 例)	体温、ヘキソバルビタール誘発睡眠、痛覚反応			30 mg/kg 以上で体温の低下、100 mg/kg で睡眠時間の延長及び痛覚反応の低下が認められた。	4.2.1.3-3

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	hERG チャネル安定発現 CHO-K1 細胞	hERG 電流	本薬 0,3,10,30,100 µmol/L	<i>in vitro</i>	30 µmol/L で hERG 電流が本薬添加前値の 85.2%に低下した。 100 µmol/L ではホールセル状態が維持できず、電流を測定できなかった。	4.2.1.3-4
			MRE-269 0,3,10,30 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。	4.2.1.3-5
	モルモット 摘出乳頭筋 標本	心筋活動電位	本薬 0,10,30,100 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L 以上で APD ₃₀ の短縮、 30 µmol/L 以上で APD ₉₀ の短縮、 100 µmol/L で静止膜電位の上昇及び 活動電位振幅の減少が認められた。	4.2.1.3-7
	モルモット 摘出右心房 標本	収縮力及び拍動数	本薬 0,3,10,30,100 µmol/L	<i>in vitro</i>	100 µmol/L で収縮力及び拍動数の増加が認められた。	4.2.1.3-8
			MRE-269 0,3,10,30,100 µmol/L	<i>in vitro</i>	30 µmol/L 以上で収縮力の増加あるいは増加傾向が認められた。	4.2.1.3-9
	ビーグルイヌ (1 群雄 4 例)	心電図、血圧、心拍数、一般状態観察	本薬 0,1,3,10 mg/kg 単回投与	経口	1 mg/kg 以上で QT 間隔の短縮、平均血圧の低下及び拡張期血圧の低下、 3 mg/kg 以上で収縮期血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。 一般状態について、1 mg/kg 以上の用量で嘔吐、3 mg/kg 以上の用量で摂餌量の減少及び軟便、10 mg/kg で下痢便が認められた。	4.2.1.3-6
呼吸系	SD ラット (1 群雄 6 例)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	本薬 0,10,30,100 mg/kg 単回投与	経口	30 mg/kg 以上で呼吸数、1 回換気量及び分時換気量の増加が認められた。	4.2.1.3-10
	ビーグルイヌ (1 群雄 4 例)	呼吸数、ヘモグロビン酸素飽和度	本薬 0,1,3,10 mg/kg 単回投与	経口	3 mg/kg 以上で呼吸数の増加が認められた。	4.2.1.3-6
腎・泌尿器系	SD ラット (1 群雄 4～6 例)	尿量、浸透圧、尿中電解質排泄量	本薬 0,10,30,100 mg/kg 単回投与	経口	10 mg/kg 以上で尿中 Cl ⁻ 排泄量及び Na ⁺ /K ⁺ 比の低下並びに浸透圧増加傾向、30 mg/kg 以上で尿量及び尿中 Na ⁺ 排泄量の低下が認められた。	4.2.1.3-11
胃腸管系	SD ラット (1 群 5～6 例)	小腸内炭末移行率	本薬 0,10,30,100 mg/kg 単回投与	経口	10 mg/kg 以上で炭末移行率の低下が認められた。	4.2.1.3-12
		胃液量、胃液総酸度、胃液 pH		十二指腸内	10 mg/kg 以上で胃液量及び胃液総酸度の低下、100 mg/kg で胃液 pH の上昇が認められた。	
体性神経系	Hartley モルモット (1 群雄 6 例)	角膜反射	MRE-269 0,10,30,100 µg/mL 単回投与	点眼	影響は認められなかった。	4.2.1.3-13
血液凝固系	SD ラット (1 群雄 6 例)	出血時間、PT、APTT	本薬 0,10,30,100 mg/kg 単回投与	経口	影響は認められなかった。	4.2.1.3-14
子宮平滑筋	ラット摘出 子宮標本	自動運動の振幅、収縮回数	MRE-269 0,10,30,100 µmol/L	<i>in vitro</i>	30 µmol/L 以上で自動運動の収縮回数の減少が認められた。	4.2.1.3-15

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬投与による肺高血圧症の改善効果について、以下のように説明した。*In vitro* 試験において、本薬及び MRE-269 は IP 受容体に選択的な結合親和性を示し、cAMP 生成量の増加作用、摘出肺動脈平滑筋の弛緩作用、細胞増殖抑制作用及び血小板凝集抑制作用を示した。また、種々の肺高血圧症モデルラットを用いた *in vivo* 試験において、本薬の投与により右心肥大の抑制、右心室圧上昇の抑制、

肺動脈圧の低下、肺小動脈の肥厚抑制及び生存期間の延長が認められた。以上より、本薬の投与が肺高血圧症の改善に寄与することが示されているものとする。

なお、MRE-269 のラット IP 受容体に対する結合親和性は本薬と比較して約 10 倍高いことが *in vitro* 試験で示されており、ラットにおける本薬の曝露量は MRE-269 の 1/10 未満であること（「4.1 吸収」の項参照）から、肺高血圧症モデルラットで認められた薬理作用は主に MRE-269 によるものとする。ヒトについても、IP 受容体に対する親和性は本薬と比較して約 13 倍高いことが *in vitro* 試験で示されており、ヒトにおける本薬の曝露量は MRE-269 の 1/3 程度であること（「6.2.2.1 日本人健康成人における単回及び反復投与試験」の項参照）から、本薬を投与した際の薬効発現の主体はラットと同様に MRE-269 であるとする。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験において、本薬及び MRE-269 はヒト IP 受容体に選択的に結合し、肺動脈平滑筋の弛緩等の肺血行動態の改善に寄与する作用を示すことが確認されている。また *in vivo* 試験において、本薬投与により肺動脈圧低下等の作用及び肺高血圧症モデル動物の生存期間の延長が示されている。以上を考慮すると、ヒトにおいて本薬の作用が肺高血圧症の改善に寄与することが期待できる。しかしながら、本薬及び MRE-269 の薬理作用は、全身の血圧低下や出血等の有害事象も引き起こす可能性があることから、本薬を安全に使用するために必要な注意喚起については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及び本薬の活性代謝物である MRE-269 の血漿中濃度は、HPLC により測定され、ラット及びイヌにおける本薬及び MRE-269 の血漿中濃度の定量下限はいずれも 0.05 µg/mL であった。本薬及び MRE-269 の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は、液体シンチレーションカウンタ法により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差を記す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-3～4.2.2.2-5、4.2.2.2-8、4.2.2.2-11）

ラットに本薬の ¹⁴C-標識体を単回経口投与したときの放射能の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5：本薬の ¹⁴C-標識体を単回経口投与したときの放射能の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	投与条件	例数	C _{max} (ng eq/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng eq·h/mL)
0.3	雄	非絶食	3	21.5±3.2	2	17.2±5.6	504±129
1	雄	非絶食	3	92.1±31.3	2	11.2±1.3	1550±210
	雄	絶食	3	587±50	0.25	12.5±1.1	1930±320
	雌	非絶食	3	103±21	1	13.4±2.3	1370±100
3	雄	非絶食	3	313±136	2	13.0±1.5	5530±790

a：中央値

ラット、イヌ及びカニクイザルに本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6：本薬又は本薬の ^{14}C -標識体を単回経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定対象	$C_{\max}^a$ (ng eq/mL)	$t_{\max}^b$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}^c$ (ng eq·h/mL)
ラット	1 ^d	雄	3 ^f	本薬	5.84	8	9.54	113
			3 ^f	MRE-269	117	1	4.27	766
イヌ	0.25 ^e	雄	4	本薬	590±298	1	8.31±7.87	1100±440
			4	MRE-269	958±59	3	8.66±1.73	14600±3300
カニクイザル	0.25 ^d	雄	3	本薬	15.2±11.9	1	7.31±2.85	68.6±18.7
			3	MRE-269	16.1±6.7	2	10.7±5.5	213±128

a：イヌでは ng/mL、b：中央値（ただし、ラットのみ平均濃度推移より算出）、c：イヌでは ng·h/mL、d：本薬の ^{14}C -標識体、e：非標識体、f：例数/時点

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-5、4.2.3.2-8）

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。

雌雄ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：本薬をラットに 26 週間反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg・h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
本薬					
6	初日	0.204	0.181	0.137	0.126
	26 週	0.398	0.405	0.229	0.286
25	初日	1.27	2.08	1.73	1.72
	26 週	0.498	2.77	1.43	2.81
100	初日	4.89	5.51	13.1	12.4
	26 週	2.07	10.1	5.33	18.8
MRE-269					
6	初日	1.12	0.904	6.43	3.10
	26 週	1.26	1.78	4.77	6.79
25	初日	7.06	6.85	38.5	33.2
	26 週	4.46	11.9	22.7	45.7
100	初日	22.3	20.0	192	190
	26 週	12.7	43.7	76.3	202

雌雄各 3 例/時点

雌雄イヌに本薬を 39 週間反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：本薬をイヌに 39 週間反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg・h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
本薬					
1	初日	0.977±0.332	1.53±0.34	2.55±0.53	3.36±1.47
	26 週	1.83±0.63	0.974±0.479	3.49±0.47	2.85±1.01
	39 週	1.03±0.22 ^a	1.36±0.71 ^a	2.55±0.50 ^a	2.88±0.42 ^a
2	初日	2.54±1.10	2.87±0.95	8.44±4.17	7.30±2.00
	26 週	4.50±2.34	3.26±1.18	10.2±3.7	9.15±2.97
	39 週	3.10±0.67 ^a	1.79±1.02 ^a	8.15±2.54 ^a	6.54±1.83 ^a
4	初日	5.77±2.23	5.21±1.78	17.4±3.7	17.6±7.3
	26 週	5.66±3.26	5.03±2.08 ^b	18.1±11.9	16.2±6.1 ^b
	39 週	8.62±1.06 ^a	6.88 ^c	21.3±1.4 ^a	18.0 ^c

投与量 (mg/kg)	測定時期	C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg・h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
MRE-269					
1	初日	2.50±0.15	3.05±0.76	24.6±1.5	33.2±11.7
	26 週	3.29±0.52	2.52±0.69	28.8±6.4	24.6±5.8
	39 週	2.60±0.89 ^a	3.26±0.70 ^a	23.1±2.2 ^a	35.7±12.1 ^a
2	初日	5.27±0.74	5.56±0.98	49.9±5.4	54.0±10.9
	26 週	6.40±1.30	6.13±1.89	55.8±22.6	52.2±11.1
	39 週	5.29±1.46 ^a	5.87±1.69 ^a	40.5±4.9 ^a	58.9±22.0 ^a
4	初日	9.17±1.68	8.62±1.03	94.4±19.9	104±15
	26 週	6.89±2.10	10.4±1.6 ^b	58.4±17.7	90.8±9.0 ^b
	39 週	9.54±1.23 ^a	12.5 ^c	109±31 ^a	120 ^c

雌雄各 6 例、a : 3 例、b : 4 例、c : 2 例

4.2 分布

4.2.1 タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-1、5.3.2.1-1、5.3.2.1-2)

ラット、イヌ及びカニクイザルの血清に本薬又は MRE-269 の ¹⁴C-標識体 (0.1 及び 1 μg/mL (最終濃度)) を添加し、血清タンパク結合を検討した。なお、ラットの血清では、本薬が速やかに加水分解されるため、MRE-269 のみを検討した。本薬及び MRE-269 いずれについてもタンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、本薬について、イヌで 97.3～97.8%、カニクイザルで 97.8～97.9%、MRE-269 について、ラットで 96.6～97.2%、イヌで 97.3～98.0%、カニクイザルで 97.2～97.3%であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルの血漿に本薬又は MRE-269 の ¹⁴C-標識体 (0.1～50 μg/mL (最終濃度)) を添加し、血漿タンパク結合を検討した。なお、マウス及びラットの血漿では、本薬が速やかに加水分解されるため、MRE-269 のみを検討した。検討した濃度範囲において、本薬及び MRE-269 のタンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、本薬について、ウサギ、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ 99.1～99.6、99.5～99.8 及び 98.8～99.7%、MRE-269 について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ 99.3～99.4、99.1～99.3、98.9～99.5、98.9～99.7 及び 99.1～99.5%であった。

雄性ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 168 時間後における放射能の共有結合量は、血清中ではそれぞれ 0.179 及び 0.011 pmol/mg of protein、肝臓中では 0.858 及び 0.062 pmol/mg of protein であり、血清及び肝臓中タンパクと放射能の共有結合が認められたが、その量はわずかであった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルの血液に本薬及び MRE-269 の ¹⁴C-標識体 (0.1 及び 20 μg/mL (最終濃度)) を添加し、本薬及び MRE-269 の血球移行を検討した。なお、マウス及びラットの血液では、本薬が速やかに加水分解されるため、MRE-269 のみを検討した。本薬の血液/血漿比は、ウサギ、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ 0.72～0.75、0.54、0.61～0.64、MRE-269 の血液/血漿比は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ 0.59～0.63、0.68、0.77、0.54～0.55、0.62～0.68 であり、本薬及び MRE-269 の血球移行はいずれも低かった。

4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.3-2～4.2.2.3-5、4.2.2.3-7)

雌雄白色ラット及び雄性有色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、8、24、72、168 及び 504 時間後の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。白色ラットと有色ラットの組織中放射能濃度は類似しており、大部分の組織において投与 1 時間後に放射能濃度

は最も高値を示し、消化管、胆管、肝臓、膵臓、腎臓及び副腎で特に高かった。組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様の推移で減少し、投与 72 時間後には検出下限付近又は未満となった。

雌雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後に各組織を摘出して組織中放射能濃度を測定した。放射能の分布傾向に明らかな性差は認められず、大部分の組織において投与 1 時間後に放射能濃度は最も高値を示し、肝臓、小腸、胃、腎臓及び肺で特に高かった。組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様の推移で減少し、投与 72 時間後に放射能が検出された組織は肝臓及び腎臓のみであった。また、雄性有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、8、24 及び 48 時間後に各組織を摘出して組織中放射能濃度を測定した。有色ラットにおけるメラニン含有組織（眼球及び皮膚）の放射能濃度は、白色ラットと比較して緩やかに減少する傾向が認められた。投与 48 時間後における眼球及び皮膚中放射能濃度は、有色ラットではそれぞれ 2.03 及び 3.12 ng eq/g であり、わずかに検出下限（1.4 ng eq/g）を超えていたが、白色ラットではいずれも検出下限（3 ng eq/g）未満であった。

雄性白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 1 時間後における放射能の分布プロファイルは、初回投与時と同様であった。反復投与終了後における組織中放射能濃度の消失は単回投与と比較して緩やかであったが、最終投与 168 時間後には、肝臓、腎臓及び副腎を除き、検討されたいずれの組織においても放射能濃度が検出下限付近又は未満まで低下した。また、最終投与 408 時間後には血液並びに肝臓、腎臓及び副腎においても放射能濃度は検出下限付近まで低下し、反復投与による放射能の組織残留性は認められなかった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-6)

妊娠 17 日目の白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、8、24 及び 72 時間後の放射能濃度を定量的全身オートラジオグラフィにより測定した。投与 1 時間後において、母動物の血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は約 0.08 であり、本薬の ^{14}C -標識体投与後に放射能の一部が胎盤を通過することが示された。一方、投与 8 時間後には胎児中放射能濃度は定量下限未満まで低下した。なお、妊娠 19 日目の白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、各組織を摘出して組織中放射能濃度を測定した検討においても同様の放射能分布を示した。

4.2.4 乳汁移行性 (CTD 4.2.2.3-7)

授乳期ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 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。乳汁中放射能濃度は投与約 4 時間後に最も高値を示し、投与 48 時間後には検出下限未満まで低下した。乳汁中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の約 2 倍であったが、乳汁中及び血漿中放射能の $t_{1/2}$ は類似しており、乳汁中からの放射能の消失は血漿中からの消失と同様であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 5.3.2.2-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びカニクイザルの肝ミクロソームに、本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、NADPH 非存在下においては MRE-269 のみが生成した。NADPH 存在下においては、主な代謝物として MRE-269 が認められ、その他の主代謝物として、マウス、ウサギ及びカニクイザルでは P12 (P40 (本薬のアミノピリミジン基の *N*-脱アル

キル化体)の脱メチルスルホニルアミド体)、ラット及びミニブタでは P21 (構造未同定)、イヌでは MRE-6300 (MRE-269 のフェニル基の水酸化体) が認められた。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びカニクイザルの肝ミクロソームに、MRE-269 の ^{14}C -標識体 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、 37°C でインキュベーションしたとき、主な代謝物として、マウス、ウサギ及びカニクイザルでは P12 が、ラット及びミニブタでは P21 が、イヌでは P25 (構造未同定) が認められた。

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びカニクイザルの肝細胞に、本薬又は MRE-269 の ^{14}C -標識体 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、 37°C でインキュベーションしたとき、本薬の ^{14}C -標識体を用いた検討では、いずれの動物種においても主な代謝物として MRE-269 が認められ、その他の主代謝物として、マウス及びラットでは P7 (構造未同定)、イヌでは P23 (構造未同定)、ミニブタでは P12、カニクイザルでは MRE-6300 が認められた。MRE-269 の ^{14}C -標識体を用いた検討では、主な代謝物として、マウスでは P7、ミニブタでは P13 (P39 (本薬のイソプロピル基の水酸化体) の脱メチルスルホニルアミド体)、カニクイザルでは P20 (構造未同定) が認められた。ラット及びイヌの肝細胞では MRE-269 はほとんど代謝されなかった。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-3)

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中には主に MRE-269 が認められ、その他の代謝物として MRE-6001 (MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体) 及び P14 (P41 (本薬の *N*-脱アルキル化体) の *N*-脱アルキル化体) が認められた。血漿中の MRE-269、MRE-6001 及び P14 の存在比率 (血漿中総放射能に占める割合、以下同様) はそれぞれ 74 、 15 及び 9% であった。血漿中に未変化体は検出されなかった。

胆管カニューレを施した雄性イヌに本薬の ^{14}C -標識体 2 mg/kg を単回経口投与又は 1 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中代謝物を検討した。本薬の ^{14}C -標識体を経口投与した検討において、血漿中には主に MRE-269 及び未変化体が認められ、投与 4 又は 8 時間後までの血漿中における MRE-269 及び未変化体の存在比率は 75% 以上であった。本薬の ^{14}C -標識体を静脈内投与したときの代謝プロファイルは経口投与時と同様であった。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-1~4.2.2.4-3)

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの胆汁中には未変化体として 0.9% (投与放射能に対する割合、以下同様) が排泄され、主な代謝物として MRE-6001 (20.7%)、P8 (本薬のフェニル基の水酸化体、 17.1%)、MRE-269 (15.3%) 及び P9 (構造未同定、 12.4%) が認められた。投与 96 時間後までの糞中には主に未変化体 (7.09%) 及び MRE-269 (5.54%) が認められた。投与 96 時間後までの尿中に未変化体は排泄されず、主な代謝物として P27 (構造未同定、 4.01%) が認められた。また、胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 0.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中及び胆汁中に排泄された代謝物のプロファイルは経口投与時と同様であった。

胆管カニューレを施した雄性イヌに本薬の ^{14}C -標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの胆汁中には未変化体として 33.7% が排泄され、イヌではラットと比較して本薬の消失における代謝の寄与が小さいことが示唆された。主な胆汁中代謝物として MRE-269 (24.5%)、P8 (13.5%)、MRE-

6001 (3.76%) 及び P9 (3.76%) が認められ、投与 96 時間後までの糞中には主に MRE-269 (8.83%) が認められた。投与 96 時間後までの尿中に認められた未変化体はわずかであり、MRE-269 は認められなかった。また、胆管カニューレを施した雄性イヌに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中及び胆汁中に排泄された代謝物のプロファイルは経口投与時と同様であった。

胆管カニューレを施した雄性イヌに MRE-269 の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの胆汁中には主に P8 (16.3%)、MRE-6001 (12.3%) 及び P9 (6.98%) が認められた。

4.3.2.3 薬物代謝酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.2.4-4)

雄性ラットに本薬 1 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、肝ミクロソームタンパク量、CYP 含量、シトクロム b5 含量、NADPH-シトクロム c 還元酵素活性、アミノピリン-*N*-脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性、7-エトキシマリリン-*O*-脱エチル化酵素活性、テストステロン-6 β -水酸化酵素活性及び 4-メチルウンベリフェロン UDP-グルクロン酸転移酵素活性に、溶媒 (0.5%MC 溶液) 対照群と比較して有意な変化は認められず、検討された用量では、本薬はラットにおいて薬物代謝酵素を誘導しないことが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中への排泄 (CTD 4.2.2.2-7、4.2.2.2-9、4.2.2.2-11、4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg 又は MRE-269 の ^{14}C -標識体 0.845 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 5.8 及び 5.6% であり、糞中排泄率はそれぞれ 89.3 及び 89.7% であった。また、雄性ラットに MRE-269 の ^{14}C -標識体 0.845 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 4.9 及び 94.2% であった。

雄性イヌに本薬の ^{14}C -標識体 2 mg/kg を単回経口投与又は本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 192 時間後までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ 5.3 及び 3.4% であり、糞中排泄率はそれぞれ 78.8 及び 90.9% であった。

雄性カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体 0.25 mg/kg を単回経口投与又は MRE-269 の ^{14}C -標識体 0.211 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ 16.1 及び 15.5% であり、糞中排泄率はそれぞれ 77.0 及び 76.7% であった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は投与回数によらず同程度であった。また、最終投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中累積排泄率はそれぞれ 6.4 及び 93.1% であり、放射能の体内への残存は認められなかった。

4.4.2 胆汁中への排泄 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.5-3)

胆管カニューレを施した雄性ラットに MRE-269 の ^{14}C -標識体 0.845 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 90.17、4.54 及び 3.60% であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与又は本薬の ^{14}C -標識体 0.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の胆汁中、尿中並びに糞中排泄率

は、経口投与時ではそれぞれ 54.9 及び 77.9%（個別値、以下同様）、4.72 及び 6.34%、並びに 18.1 及び 39.5%、静脈内投与時ではそれぞれ 88.9 及び 95.5%、0.87 及び 4.66%、並びに 2.39 及び 5.53%であった。

胆管カニューレを施した雄性イヌに、本薬の ^{14}C -標識体 2 mg/kg を単回経口投与、本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は MRE-269 の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の胆汁中、尿中並びに糞中排泄率は、本薬の ^{14}C -標識体の経口投与時ではそれぞれ 80.1 及び 86.7%、0.5 及び 1.5%、並びに 7.3 及び 10.2%、本薬の ^{14}C -標識体の静脈内投与時ではそれぞれ 81.4 及び 87.5%、0.7 及び 1.2%、並びに 4.9 及び 10.3%、MRE-269 の ^{14}C -標識体の静脈内投与時ではそれぞれ 82.4 及び 88.9%、1.5 及び 2.0%、並びに 10.7 及び 11.6%であった。

4.4.3 腸肝循環（CTD 4.2.2.5-4）

胆管カニューレを施した雄性ラットに MRE-269 の ^{14}C -標識体 0.845 mg/kg を単回静脈内投与して採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄性ラットに十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）はそれぞれ 52.63、1.88 及び 16.26% であり、胆汁中に排泄された放射能の一部は腸肝循環することが示唆された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、組織分布試験において、放射能が高濃度に分布することが示されている組織及び放射能の消失が遅かった組織における本薬の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。組織分布試験の結果、消化管、肝臓及び腎臓では高濃度の放射能が認められ、肝臓及び腎臓では放射能の消失が他の組織と比較して遅い傾向が認められた。また、副腎及び血液（血球）においては反復投与時に放射能の消失が遅かった。これらの組織における安全性について、マウス反復投与毒性試験では、肝臓重量の増加及び小葉中心性の肝細胞肥大が、ラット反復投与毒性試験では、これらに加えて副腎重量の増加、副腎皮質の肥大及び副腎球状帯肥大、並びに血小板数の低下及びフィブリノーゲンの上昇が認められた。イヌ反復投与毒性試験では空腸及び回腸の重積が認められた。加えて、マウスがん原性試験では腎臓への影響が認められ、マウス及びラットがん原性試験では胃のびらん又は潰瘍の発現増加が認められた。

以上のように、本薬の経口投与により、消化管、肝臓、腎臓及び副腎において毒性所見が認められ、血液学的検査では血球への影響は認められなかったものの、血小板数の低下及びフィブリノーゲンの上昇が認められた。イヌで認められた腸重積については、ヒトへの外挿性は低いと考えるが（「5.R.4 腸重積について」の項参照）、その他の事象については本薬の作用機序を踏まえると、ヒトにおいても発現する可能性があるものとする。マウス及びラットがん原性試験で認められた胃のびらん又は潰瘍の発現増加については、ストレスに起因したものと考えられること、並びに本薬の臨床用量と比較して高用量の本薬を投与した場合に発現していることを考慮すると、ヒトでの発現リスクは低いものとするが、腎臓、肝臓、副腎、フィブリノーゲン及び血小板数に関する事象については、十分な安全域が得られていないことから、臨床試験における当該事象の発現状況も踏まえ、本薬の安全性を検討した。PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AC-065A302 試験）において認められた有害事象のうち、胃腸障害の発現率は、本薬群 65.4%（376/575 例）であり、プラセボ群（48.9%（282/577 例））と比較してやや高い傾向が認められたが、本薬の薬理作用に基づく悪心及び下痢の発現が本薬群で高頻度に認められたことに起因すると考えられ、本薬又は代謝物の組織への蓄積によるものではないと考える。その他の組織に関する有害事象（肝胆道系障害、腎および尿路障害、内分泌障害、血液およびリンパ系障害）の発現率に

については、本薬群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。また、PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201 試験）及び海外継続投与試験（AC-065A303 試験）におけるこれらの事象の発現率は、AC-065A302 試験の本薬群と同様であった。

以上より、消化管、肝臓、腎臓、副腎及び血液（血球）への本薬又は代謝物の分布が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、組織分布試験において、消化管、肝臓、腎臓、副腎及び血液（血球）への本薬又は代謝物の分布が認められているが、臨床試験における有害事象の発現状況からは、これらの組織への高濃度の本薬又は代謝物の分布が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1～4.2.3.1-4）

単回投与毒性試験として、ラット及びイヌにおける経口投与毒性試験、マウス及びラットにおける静脈内投与毒性試験が実施された。

本薬を単回経口投与したときの概略の致死量はラットで 500 mg/kg、イヌで 2000 mg/kg であり、単回静脈内投与したときの概略の致死量はマウス、ラット共に 40 mg/kg 超であった。本薬投与後の症状として、血管拡張作用を反映した潮紅に加えて、血管拡張による血圧の低下を示唆する変化として活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、側臥位及び尾部の黒色化若しくは脱落等が認められた。さらに、イヌでは嘔吐に加えて下痢便及び水様便等の便の異常並びに腸重積による死亡が認められた。申請者は、腸重積は本薬の投与に起因した変化と考えられるが、イヌは IP 受容体作動薬による腸重積への感受性が高いと考えられることから、本変化は直ちにヒトでのリスクに直結しないものと判断した。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス（4 及び 13 週間）、ラット（4 及び 26 週間）、イヌ（2、4 及び 39 週間）における経口投与毒性試験が実施された。申請者は、薬理作用に基づく血管拡張作用に起因すると考えられる潮紅、活動性低下や筋緊張低下等の変化のうち、潮紅は毒性とは判断しなかったが、血圧低下の影響が疑われる活動性低下や筋緊張低下等は本薬の毒性と判断した。マウス及びラットの両種で潮紅、筋緊張低下、酵素誘導による小葉中心性の肝細胞肥大、ラットで尾部の黒色化及び脱落や尿量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、副腎皮質（球状帯）の肥大、乳腺腺房細胞の過形成及び顎下腺腺房細胞の肥大が認められた。イヌでは、軟便、下痢便及び血便等の便の異常及び腸重積が認められ、さらに大腿骨及び胸骨における骨形成の亢進、骨髓造血組織における線維化、骨髓造血組織の減少若しくは増加が認められた。申請者は、骨及び骨髓の変化は MRE-269 の EP₄ 受容体を介したイヌ特異的な作用によるものであり、ヒトへの外挿性はないと判断した。ラット 26 週間経口投与毒性試験の無毒性量（6 mg/kg/日）における本薬及び活性代謝物である MRE-269 の AUC_{0-24h} は、ヒトでの臨床最大用量（1 回 1.6 mg、1 日 2 回）における AUC_{0-24h} と比較して、それぞれ 2.93 倍及び 20.9 倍であった。一方、イヌ

39 週間経口投与毒性試験の無毒性量は、申請者により 1 mg/kg/日未満と判断され、安全域は不明であった。

5.2.1 マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (0.5%MC 溶液)、100、300 及び 500 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき (雌雄各 10 例)、500 mg/kg/日群のトキシコキネティクス用動物の雌 1 例が本薬投与の影響により死亡した。300 mg/kg/日以上群で潮紅、筋緊張低下、総コレステロールの高値及び小葉中心性の肝細胞肥大、500 mg/kg/日群ではいずれも姿勢、眼脂並びに CK 及び ALT の高値が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 100 mg/kg/日と判断した。

5.2.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験① (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (0.5%MC 溶液)、20、60 及び 180 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき (雌雄各 10 例)、20 mg/kg/日以上群で耳介、四肢又は全身の潮紅、立毛、流涙、流涎及び被毛の汚れ、血小板数の低値、肺胞内出血、60 mg/kg/日以上群で活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、体重の低値、摂水量の高値、中性脂肪の低値、血糖の低値、総コレステロールの高値、カルシウムの高値、尿量の高値、クロールの低値、副腎皮質の肥大、180 mg/kg/日群で脱毛、軟便及び便量の減少若しくは無便、尾先端部の色調変化 (黒色化) 及び脱落、総蛋白の高値、アルブミンの高値、 α -グロブリンの高値、 β -グロブリンの高値、カリウムの低値、肝臓における小葉中心性の肝細胞肥大、皮下の線維組織の増加 (尾先端部が脱落した動物) が認められた。小葉中心性の肝細胞肥大が認められた動物では、電子顕微鏡検査において滑面小胞体の増生が確認された。以上より申請者は、無毒性量を 20 mg/kg/日未満と判断した。

5.2.3 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験② (CTD 4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (0.5%MC 溶液)、2、6 及び 60 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき (雌雄各 10 例)、6 mg/kg/日以上群で耳介、四肢又は全身の潮紅、60 mg/kg/日群で立毛、流涙、紅涙、流涎、活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、被毛の汚れ (口周囲、下顎部)、便量の減少、体重の低値、摂餌量の低値、摂水量の高値、血小板数の低値、血糖の低値、カルシウムの高値、尿量の高値、カリウムの低値、副腎、甲状腺及び肝臓の実重量又は比体重値の高値、前立腺及び精囊の実重量及び比体重値の低値、副腎皮質の肥大が認められた。4 週間の休薬後、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。以上より申請者は、無毒性量を 6 mg/kg/日と判断した。

5.2.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (0.5%MC 溶液)、6、25 及び 100 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき (雌雄各 12 例)、6 mg/kg/日以上群で耳介及び四肢の潮紅、25 mg/kg/日以上群で全身の潮紅、摂水量の高値、尿量及びカリウムの高値、浸透圧の低値、副腎及び肝臓の実重量又は比体重値の高値、副腎球状帯肥大の頻度及び程度の増加、唾液腺 (顎下腺) 腺房細胞肥大の発現頻度の増加、甲状腺濾胞上皮細胞びまん性過形成、100 mg/kg/日群で流涙、流涎、筋緊張低下、はいずれも姿勢、脱毛及び軟便、体重の低値、フィブリノーゲン量の高値、血小板数の低値、ALP 及び総コレステロールの高値、中性脂肪、血糖及びカリウムの低値、唾液腺の実重量及び比体重値の高値、肝臓における小葉中心性の肝細胞肥大、乳腺腺房細胞びまん性過形成の程度の増強が認められた。6 及び 25 mg/kg/日群で認められた血小板数の低値について、申請者は、ごく軽度の変動であること、他の血液凝固に関連するパラメータに変化は認

められないこと、病理組織学的検査で出血性変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいと判断した。4 週間の休薬後、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。以上より申請者は、無毒性量を 6 mg/kg/日と判断した。

5.2.5 イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0 (ゼラチンカプセル)、2、6 及び 20 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき (雌雄各 3 例)、20 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例が、本薬投与に起因する腸重積のため、死亡又は安楽殺処分された。生存例では、6 mg/kg/日以上群で軟便 (赤褐色、黒褐色及び褐色を含む)、下痢便 (血便、赤褐色、黒褐色及び褐色を含む)、水様便、便量の減少、活動性低下及び体温低下、嘔吐及びゼリー状便の発現頻度の増加、体重減少若しくは増加抑制、摂餌量の低値、血小板数、白血球数及び好中球数の低値、 α -グロブリン及び ALT の高値、尿潜血、尿中カリウムの低値、骨形成の亢進、骨髓造血組織の減少及び線維化、20 mg/kg/日群で衰弱、消瘦、側臥位、筋緊張低下、被毛の汚れ (肛門周囲)、無便、呼吸低下、異常発声及びケージ掻き動作、摂水量の低値、QRS 及び QTc の延長、APTT の延長、総ビリルビンの高値、無機リンの低値、血中及び尿中電解質の低値、回腸の重積、胸腺の萎縮、肺の暗赤色巢 (うっ血、出血、巨核球の産生亢進等の組織変化を伴う)、唾液腺 (舌下腺) 間質の水腫及び出血並びに腺房細胞の壊死、肝細胞のグリコーゲン顆粒の減少が認められた。2 mg/kg/日群で軟便及び下痢便が認められたが、被験物質投与との関連は明確でなかったこと、及び尿中カリウムの低値は生理的な変動範囲内の変化であったことから、申請者は、毒性学的意義は乏しいと判断した。以上より申請者は、無毒性量を 2 mg/kg/日と判断した。

5.2.6 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0 (ゼラチンカプセル)、1.5、3 及び 6 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき (雌雄各 3 例)、3 mg/kg/日以上群で嘔吐、軟便、下痢便、ゼリー状便、黒褐色便、血便、便量の減少、尿中ナトリウム及びカリウムの低値、骨形成の亢進及び骨髓造血組織の線維化、6 mg/kg/日群で活動性低下、腸重積、血小板数、白血球数、好中球数及び好中球比率の低値、尿中クロールの低値、副腎重量の高値、骨髓造血組織の減少、脾臓における髄外造血の亢進が認められた。腸重積が認められた動物では、その他に、消瘦、体重、摂餌量及び摂水量の低値、血中電解質、カルシウム及び無機リンの低値、空腸及び腸間膜リンパ節におけるうっ血、回腸の粘膜固有層及び筋層並びにパイエル板における褐色色素の沈着が認められ、更に、栄養状態及び全身状態の悪化との関連が示唆される種々の病理組織学的所見が認められた。4 週間の休薬後、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。以上より申請者は、無毒性量を 1.5 mg/kg/日と判断した。

5.2.7 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0 (ゼラチンカプセル)、1、2 及び 4 mg/kg/日を 26 及び 39 週間反復経口投与したとき (雌雄各 6 例、投与 26 週時に各 3 例、39 週時に各 3 例を剖検)、4 mg/kg/日群の雌 2 例が、本薬投与に起因する脱肛のため、安楽殺処分された。生存動物では、1 mg/kg/日以上群で骨形成の亢進、骨髓造血組織の増加、2 mg/kg/日以上群で血便、4 mg/kg/日群で黒色便、黄緑色便、無便、潮紅、結膜の充血、骨髓造血組織の線維化が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 1 mg/kg/日未満と判断した。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞）を用いる染色体異常試験、マウス骨髄を用いる小核試験、ラット肝臓を用いるコメットアッセイが実施された。

哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、細胞毒性が認められ、所定の観察細胞数（200 細胞）が得られない濃度（250 µg/mL）の代謝活性化系非存在条件下で染色体の構造異常誘発性（40.5%）が示されたが、細菌を用いる復帰突然変異試験では遺伝子突然変異誘発性は示されなかったこと、マウス骨髄を用いる小核試験では小核誘発性は示されなかったこと、及びラット肝臓を用いるコメットアッセイでは肝細胞において DNA 損傷を誘発しなかったことから、申請者は、本薬は生体内で遺伝毒性を示さないと判断した。

5.4 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。腫瘍性変化としてマウスでは甲状腺濾胞細胞由来の腫瘍の増加傾向が、ラットでは精巣ライディッヒ細胞腫のわずかな増加が認められたが、申請者は、いずれもヒトへの外挿性が乏しい腫瘍と考えたことから、これらの腫瘍はヒトの発がんリスクを示唆するものではないと判断した。なお、本薬の非発がん用量とヒトでの臨床最大用量における AUC_{0-24h} の曝露比は、マウスで 172 倍、ラットで 19.2 倍、活性代謝物 MRE-269 の非発がん用量とヒト臨床用量における AUC_{0-24h} との曝露量比は、マウスで 54.3 倍、ラットで 92.0 倍であった。

5.4.1 マウス長期がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0（0.5%MC 溶液）、125、250 及び 500 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき（雌雄各 55 例）、500 mg/kg/日群の雌において死亡例が多く認められ、投与 99 週の終了時点で同群の生存動物が剖検された。本薬投与に関連した腫瘍性変化として、甲状腺の濾胞細胞腺腫又は腺癌の増加傾向が 250 mg/kg/日以上群で認められた。非腫瘍性変化として、甲状腺の濾胞細胞の過形成又は肥大、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大又は壊死、多核肝細胞、卵巣の黄体の肥大、膣の粘液化、乳腺の小葉過形成、脾臓の腺房細胞の過形成、唾液腺（舌下腺）の腺房細胞の肥大、腎臓の乳頭尿細管の肥大、乳頭部上皮細胞の好酸性小滴、尿細管再生、尿細管拡張、皮質尿細管の好塩基性化、硝子円柱、髄質外帯尿細管肥大、乳頭部上皮細胞の過形成、脾臓の赤脾髄色素増加、大腿骨（骨髄）の骨線維化病変の発現頻度の増加が認められた。

5.4.2 ラット長期がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0（0.5%MC 溶液）、10、30 及び 100 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき（雌雄各 60 例）、本薬投与に関連した腫瘍性変化として、精巣のライディッヒ細胞の腺腫の増加が 100 mg/kg/日群で認められた。非腫瘍性変化として、精巣ライディッヒ細胞の過形成、小葉中心性肝細胞肥大、大腿骨/胸骨の内骨症、脾臓の腺房萎縮、腺房細胞の過形成、胸腺上皮の過形成、胃のびらん又は潰瘍の発現頻度の増加に加え、眼科検査では網膜小動脈の蛇行及び拡張が認められた。

5.5 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、及び幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験が実施された。本薬投与に関連した変化として、親動物において筋緊張の低下、摂餌量減少、体重増加抑制若しくは減少、性周期の延長、呼吸数の増加、活動性の低下、肛門周囲の被毛の汚れ及び死亡が認められ、生存胎児においては平均体重の減少が認められた。胚・胎児発生に関する試験における胎児の無毒性量（ラット：6 mg/kg/日、ウサギ：30 mg/kg/日）における本薬の AUC_{0-24h} は、ヒトでの臨床用量における AUC_{0-24h} の 1.77 倍（ラット）及び 17.7 倍（ウサギ）、活性代謝物である MRE-269 の AUC_{0-24h} は、ヒトでの臨床用量における AUC_{0-24h} の 12.1 倍（ラット）及び 49.6 倍（ウサギ）であった。なお、本薬は胎盤通過性及び乳汁移行性を有することが示唆されている（「4.2.3 胎盤通過性」及び「4.2.4 乳汁移行性」の項参照）。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1-1）

雌雄 SD ラットに本薬 0（0.5%MC 溶液）、6、20 又は 60 mg/kg/日を、雄では交配前 2 週間及び交配期間を経て剖検前日まで、雌では交配前 2 週間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで経口投与したとき（雌雄各 20 例）、6 mg/kg/日以上以上の群で親動物に耳介及び四肢の潮紅、20 mg/kg/日以上以上の群で親動物に筋緊張低下及び摂餌量の低値、60 mg/kg/日群の雄で体重の増加抑制が、雌で性周期の延長が認められた。生殖能及び胎児の発育状態に本薬の影響は認められなかった。以上より申請者は、親動物の一般毒性に対する無毒性量を 6 mg/kg/日、生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量を 60 mg/kg/日と判断した。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラットに本薬 0（0.5%MC 溶液）、2、6 及び 20 mg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日目まで経口投与したとき（20 例）、母動物への影響として、2 mg/kg/日以上以上の群で耳介の潮紅、6 mg/kg/日以上以上の群で四肢の潮紅、20 mg/kg/日群で筋緊張低下、摂餌量の低値、体重の増加抑制が認められた。胎児への影響として、20 mg/kg/日群で生存胎児の平均体重の低値が認められた。以上より申請者は、母動物の一般毒性、生殖能並びに胚・胎児に対する無毒性量をいずれも 6 mg/kg/日と判断した。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-5）

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0（0.5%MC 溶液）、3、10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与したとき（21～22 例）、30 mg/kg/日群の母動物の 1 例が妊娠 7 日目（投与 2 日目）に死亡した。母動物の生存例では、10 mg/kg/日以上以上の群で耳介、眼瞼及び口唇の潮紅、30 mg/kg/日群で呼吸数の増加、肛門周囲の被毛の汚れ、活動性低下、摂餌量の低値及び体重の減少が認められた。胎児に本薬投与による影響は認められなかった。以上より申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量を 10 mg/kg/日、生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量を 30 mg/kg/日と判断した。

5.5.4 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（CTD 4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラットに、本薬 0（0.5%MC 溶液）、2、6 及び 20 mg/kg/日を妊娠 7 日目から分娩後 20 日目まで経口投与したとき（18～20 例）、母動物への影響として、2 mg/kg/日以上以上の群で耳介の潮紅、6 mg/kg/日以上以上の群で四肢の潮紅、20 mg/kg/日群で筋緊張低下、摂餌量の低値、体重の増加抑制が認められたが、生殖能には異常は認められなかった。出生児の発達に本薬投与の影響は認められなかった。以上より申

請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量を 6 mg/kg/日、生殖能及び出生児に対する無毒性量を 20 mg/kg/日と判断した。

5.5.5 幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2)

雌雄幼若ビーグルイヌ (27～32 日齢) に本薬 0 (0.5%MC 溶液)、1、3 及び 6 mg/kg/日 (投与 7 週以降 6 mg/kg/日は 4 mg/kg/日に減量) を 13、26 (0、1 及び 3 mg/kg/日群のみ) 又は 39 週間反復経口投与したとき (雌雄各 8～14 例、投与 13 週時に各 4 例、投与 26 週時に各 4 例、39 週時に各 4～6 例を剖検)、6 mg/kg/日群の雌雄各 1 例が、本薬投与に起因する腸重積のため、死亡又は安楽殺処分された。生存例では、1 mg/kg/日以上群で皮膚の赤色化及び脱毛、体重の低値、骨形成の亢進、骨端成長板の閉鎖遅延、造血組織の増加、3 mg/kg/日以上群で発情の遅延、慢性皮膚炎、胸腺、子宮及び卵巣重量の低値、副腎重量の高値、黄体未形成が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 1 mg/kg/日未満と判断した。

5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1)

雌雄 New Zealand White ウサギに本薬を 0 (生理食塩水)、8 及び 40 µg/mL の濃度で静脈内 (投与量：10 mL、投与時間：20 分) 又は静脈周囲 (投与量：0.5 mL、投与時間：25 秒) に単回投与したとき (雄各 1 例、雌各 2 例)、本薬投与による影響は認められなかったことから、申請者は、本薬は局所刺激性を示さないと判断した。

5.7 その他の試験

5.7.1 肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに対する影響検討試験 (CTD 4.2.3.7.3-1)

マウスがん原性試験において認められた甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加の発現機序を明らかにすることを目的に、雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (0.5%MC 溶液)、62.5、125、250 及び 400 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与した (雌雄各 10 例)。62.5 mg/kg/日以上群で肝薬物代謝酵素活性の増加、125 mg/kg/日以上群で CYP 含量の増加、250 mg/kg/日以上群で T₄ UGT 活性の増加、血漿中 T₃ 濃度及び TSH 濃度の増加が認められた。申請者は、マウスがん原性試験で認められた甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加は、肝臓で T₄ UGT をはじめとした薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンの代謝が促進されることによるフィードバック機構を介した変化であり、げっ歯類は甲状腺ホルモンの変動に対する感受性が高く、肝薬物代謝酵素の誘導を介したげっ歯類の甲状腺腫瘍はヒトへの外挿性に乏しい変化とされていることから (Toxicol Sci 2011; 120: S76-92)、マウスで認められた甲状腺腫瘍の増加はげっ歯類に特異的な変化と判断した。

5.7.2 代謝物の毒性試験 (CTD 4.2.3.7.5-1、4.2.3.7.5-2)

代謝物 MRE-269 の毒性に関して、申請者は、一般毒性については、本薬の毒性試験において MRE-269 の十分な曝露が確認されていることから、評価可能と判断した。遺伝毒性については、MRE-269 について細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても MRE-269 の遺伝毒性は示されなかった。以上より申請者は、MRE-269 の毒性は評価されているものと判断した。

5.7.3 不純物の毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1～4.2.3.7.6-9、参考資料)

本薬に含まれる可能性のある不純物のうち、MRE-7300、MRE-7301、MRE-7307、MRE-9300、MRE-9301、MRE-9302、MRE-9304、MRE-9305 及び MRE-9306 について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された。これらの試験の結果、全て陰性であったことから、申請者は、これらの不純物が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

5.7.4 光安全性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2)

光毒性試験として、本薬及び MRE-269 について、マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3) を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された。これらの試験の結果、申請者は、本薬及び MRE-269 のいずれも光毒性を有すると判断した。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血圧低下について

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた活動性低下又は筋緊張低下等の変化について、これらの変化は血圧低下を反映したものと申請者は判断していることから、機構は、ヒトで臨床問題となる血圧低下が発現する可能性がないか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。マウス、ラット及びイヌについて、反復投与毒性試験において血圧低下により発現した可能性がある変化（活動性低下又は筋緊張低下）の非発現用量における曝露量と臨床最大用量（1 回 1.6 mg、1 日 2 回）における曝露量との比は、表 9 のとおりであった。

表 9：反復投与毒性試験における活動性低下又は筋緊張低下の
非発現用量投与時の曝露量と臨床最大用量投与時の曝露量^aとの比

	本薬		MRE-269	
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}
マウス	600～939	115～211	266～446	36.2～58.0
	—	—	—	—
ラット	0.989～186	0.101～31.9	17.0～442	3.44～166
	0.0341～6.42	0.00349～1.10	0.946～24.6	0.191～9.20
イヌ	99.4～733	74.3～402	218～591	184～728
	1.31～9.65	0.978～5.29	2.66～7.21	2.24～8.88

上段：曝露量比（最小～最大）

下段：IP 受容体に対する作用（cAMP 生成作用）の種差を考慮したときの安全域

—：未算出

a：1.6 mg 1 日 2 回投与時の本薬及び MRE-269 の C_{max}（18.0 及び 26.9 ng/mL）並びに AUC_{0-12h} を 2 倍した値（88.0 及び 276 ng·h/mL）

以上のように、血圧低下について十分な安全域は得られなかったが、臨床試験（AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験、AC-065A302 試験、AC-065A303 試験）では、低血圧に関連する有害事象の発現率は本薬群とプラセボ群で大きな違いはなく、投与量の増加又は長期投与により低血圧に関連する有害事象の発現状況が高まる傾向は認められず、臨床検査値の推移にも大きな影響は認められなかった。

なお、血圧低下に関連する変化として、ラット 26 週間反復投与毒性試験の 25 mg/kg/日以上群で心臓重量の増加が、安全性薬理試験においてイヌの 3 mg/kg/日以上群で心拍数の増加が認められたが、いずれの変化も本薬の血管拡張作用とそれに起因する血圧低下により心臓が代償的に働いた結果であり、

より高用量を長期間投与したラットがん原性試験において心臓に器質的変化は認められなかったことから、本薬の心臓への影響は限定的であると考ええる。

以上より、本薬の投与により临床上問題となる低血圧が発現する可能性は低いと考えるが、他の PAH に対する治療薬と同様に、低血圧は注意すべき事象として添付文書にて注意喚起することとしている。

機構は、以下のように考える。血圧低下は本薬の薬理作用である血管拡張作用に起因する変化と考えられ、また、毒性試験において心臓等その他臓器に器質的変化が認められなかったことから、血圧低下に関連する心臓等その他臓器への影響はないものと判断する。しかしながら、毒性試験において血圧低下に対する安全域が十分得られていないこと、血圧低下は血管拡張薬に共通して発現する可能性のある有害事象であり、その程度によっては重大な転帰にもなり得ることから、ヒトにおける低血圧の発現リスク及び必要な注意喚起については、関連する有害事象の発現状況等の臨床試験成績を基に検討する必要がある（「7.R.4.1 低血圧について」の項参照）。

5.R.2 血小板数の減少について

機構は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた血小板数の減少について、その発現機序を説明するとともに、ヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット反復投与毒性試験において、本薬 6 mg/kg/日以上で血小板数の減少が認められ、その変化には用量相関性が認められた。なお、6 mg/kg/日投与時のラットでの曝露量は、ヒトでの臨床最大用量における曝露量に対して、本薬で 2.60 倍、MRE-269 で 17.3 倍であった。また、イヌ反復投与毒性試験では血小板数の減少が 6 mg/kg/日以上で認められ、20 mg/kg/日の 2 週間投与では特に顕著な減少が認められた。6 mg/kg/日投与時のイヌでの曝露量は、ヒトでの臨床最大用量における曝露量に対して、本薬で 276 倍、MRE-269 で 558 倍であった。血小板数が減少する原因として一般的に、骨髄における血小板産生の抑制、抗血小板抗体等の免疫機構による破壊、消費の亢進、脾臓による捕捉が考えられるが、イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験では血小板数の顕著な減少が認められたのと同じ用量（20 mg/kg/日）で腸重積が認められていることから、腸重積部位における出血、うっ血又は炎症による血小板消費の亢進が原因で血小板数が減少したと考えられる。PGI₂ 製剤であるベラプロストが骨髄由来細胞の巨核球への分化を抑制すること（Prostaglandins Other Lipid Mediat 2007; 83: 231-6）、イヌにおいて血小板凝集阻害薬が脾臓での血小板捕捉を誘導すること（Toxicol Pathol 2000; 28: 310-6）、麻酔下イヌの脾臓動脈内への PGI₂ 投与により脾臓動脈の血流量が増加して脾臓静脈内の血小板を含む血球が有意に減少すること（Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33: 81-8）が報告されているが、本薬のラット及びイヌへの反復投与毒性試験では、巨核球の分化抑制及び脾臓での血小板捕捉の亢進を示唆する変化は認められず、腸重積を除き、出血等の血小板の消費を示唆する変化も認められなかった。また、免疫機構による血小板の破壊を示唆する変化も認められなかった。以上より、本薬投与によりラット及びイヌで認められた血小板数の減少の発現機序は不明であるが、投与期間に応じた症状の進行は認められなかったこと、抗血小板抗体等の免疫機構による血小板破壊を示唆する変化は認められなかったこと、また曝露量比の観点や、臨床試験において本薬投与により血小板数への影響は認められなかったことを考慮すると、本変化のヒトへの外挿性は不明であるものの、ヒトに本薬を長期間投与する上で大きなリスクにはならないと考える。

機構は、以下のように考える。毒性試験において認められた血小板数の減少について、その発現機序が明らかでなく、ラットでの非発現用量における曝露量とヒトでの臨床最大用量投与時の曝露量との比は1を下回っている。血小板数の減少は出血を重篤化させる要因になり得ることも考慮すると、ヒトにおける血小板数の減少リスクについては慎重に評価する必要がある、注意喚起の内容については、臨床試験における関連する有害事象の発現状況等を基に検討する必要がある（「7.R.4.2 出血及び血小板減少並びに凝固障害について」の項参照）。

5.R.3 網膜の小動脈の拡張及び蛇行について

申請者は、ラット長期がん原性試験で認められた網膜の小動脈の拡張及び蛇行について、当該所見の非発現用量における曝露量は、ヒトでの臨床最大用量における曝露量に対して、本薬で5.52倍（IP受容体に対する作用の種差を補正した際には0.190倍）、MRE-269では34.5倍（IP受容体に対する作用の種差を補正した際には1.92倍）であり、十分な安全域が存在しないが、当該所見は薬理作用に起因する変化であり、網膜を含めて関連する病理学的異常を伴わないことから、本変化自体が直ちに視覚機能に対して障害を引き起こすものでないことを説明した。

機構は、非臨床試験で類似の変化がみられた他の薬剤に関する公表文献等での情報も考慮して、本薬のヒトにおける安全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。PGI₂はラットの眼球における血行の制御に関与していること（Eur J Pharmacol 2007; 570: 135-41、J Pharmacol Sci 2007; 103: 103-12）、本薬投与による小動脈の拡張は投与翌日には消失していることから、網膜の小動脈の拡張は本薬の薬理作用である血管拡張作用に起因した変化と考えられる。また、網膜の小動脈の蛇行は、網膜の動脈が生涯にわたり拡張と収縮を繰り返したことによる二次的な影響と考えられるが、網膜の形態的变化は伴っていなかった。さらに、各種データベース（医学中央雑誌、JMEDPlus、JAPICDOC、MEDLINE、DDFU、EMBASE、PharmaPendium等）において、非臨床試験で網膜の小動脈の拡張及び蛇行に類似した変化が認められた薬剤を検索した結果、抗ヒスタミン作用及び血管収縮作用を有する acrivastine 及びプソイドエフェドリン塩酸塩の配合剤、抗凝固作用を有する cangrelor 及びヘパリンナトリウム、血管拡張作用を有する levcromakalim の非臨床試験で類似の変化が確認されたが、ヒトにおいて、これらの薬剤の投与により、当該変化に関連した有害事象が認められたとの報告はなかった。したがって、本薬投与により認められた変化は、直ちにヒトでのリスクを示唆するものではないと考える。なお、臨床試験での眼底検査では、本薬投与に関連する変化は認められていない。

機構は、以下のように考える。ラット長期がん原性試験で認められた網膜の小動脈の拡張及び蛇行について、ヒトでの臨床用量投与時の曝露量に対する安全域（IP受容体に対する作用の種差に基づく補正値）は2倍未満であるが、網膜の形態的变化を随伴しておらず、非臨床試験で類似の変化が報告されている他剤において、臨床上問題となる有害事象は報告されていない。以上を考慮すると、当該所見の検出を理由にした特段の注意喚起は不要と考えるが、本薬投与時のヒトでの眼への影響及び注意喚起の必要性については、臨床試験における関連する有害事象の発現状況等を踏まえて判断する必要がある（「7.R.4.4 網膜障害を含む眼障害について」の項参照）。

5.R.4 腸重積について

イヌ単回及び反復投与毒性試験で腸重積が認められたことについて、申請者は、 PGI_2 製剤でも腸重積がイヌで認められていることから、IP 受容体を介した作用によるものと考えられるが、これらの薬剤のイヌ以外の動物種を用いた毒性試験及び臨床試験において腸重積の報告がないことから、イヌは PGI_2 製剤による腸重積への感受性が高いと考えられる旨を説明している。

機構は、本薬及び PGI_2 製剤について、腸重積の非発現用量における安全域や IP 受容体に対する各薬剤の親和性に関する動物種差を説明した上で、本薬投与時のヒトにおける腸重積リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬、ベラプロストナトリウム、イロプロスト及びトレプロスチニルについて、イヌを用いた毒性試験で認められた腸重積（イロプロストでは腸捻転）に対する安全域及び IP 受容体を介した作用の効力比で補正した安全域を算出した結果は表 10 のとおりであり、本薬及び MRE-269 の補正後の安全域は約 1～3 倍、イロプロストの補正後の安全域は約 4～7 倍、トレプロスチニルの安全域は約 0.08 倍（ヒト及びイヌ IP 受容体への効力比が不明のため、血漿中濃度を元に算出）であった。なお、ベラプロストナトリウムの安全域は約 35 倍であったが、毒性試験における曝露量が確認できず、体重当たりの投与用量をもとに安全域を算出したため、正確な比較は困難である。

表 10：本薬、MRE-269 及び PGI_2 製剤の腸重積^a非発現用量及び臨床最大用量の曝露量比

	血漿中濃度 ^b に対する安全域	AUC _{0-24h} に対する安全域	体重当たりの用量に対する安全域
本薬	99.4 [1.31] ^c	74.3 [0.978] ^c	
MRE-269	218 [2.66] ^c	213 [2.60] ^c	
ベラプロストナトリウム			34.7
イロプロスト	4.90 [3.50] ^c	10.3 [7.34] ^c	
トレプロスチニル	0.0753 ^d		

最小値 [補正後の最小値]

a：イロプロストでは腸捻転を発現

b：本薬及びイロプロストは $C_{\max}$ 、トレプロスチニルは定常状態における血漿中濃度

c：IP 受容体を介した cAMP 生成量増加作用を指標とした効力比（本薬：76、MRE-269：82、イロプロスト：1.4）を除いて補正した値

d：イヌ及びヒトのいずれも持続投与のため、定常状態の血漿中濃度における安全域と AUC_{0-24h} における安全域を同値と推定して算出

PGI_2 製剤におけるイヌの腸重積若しくは腸捻転に対する安全域は様々であるが、毒性試験で認められた変化はヒトでは認められておらず、ベラプロストナトリウム、イロプロスト及びトレプロスチニルの添付文書において腸重積又は腸捻転に対する注意喚起はなされていない。以上より、本薬のイヌを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験で認められた腸重積は、ヒトでのリスクは低い変化と考える。

機構は、 PGI_2 製剤のイヌにおける腸重積の発現状況やヒトでの報告等から、本薬の腸重積リスクは PGI_2 製剤を上回る可能性は低く、他剤と同様に本薬投与時のヒトにおける腸重積のリスクは高くないものと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の市販予定製剤は 0.2 及び 0.4 mg 錠であり、0.2 mg 錠については、PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験）、海外第Ⅱ相試験（NS-304/-02 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AC-065A302 試験）で用いられた製剤と同一である。また、市販予定製剤である 0.4 mg 錠については、含量違い BE ガイドラインに則り、溶出試験により 0.2 mg 錠と生物学的に同等であることが示されている。

本薬及び本薬の活性代謝物である MRE-269 の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 0.01 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±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的 BA 試験（AC-065-110 試験、CTD 5.3.1.1-1）

外国人健康成人 16 例を対象に、2 群 2 期のクロスオーバー法（休薬期間：7～10 日間）により、本薬 0.2 mg を単回静脈内投与及び本薬 0.4 mg を単回経口投与したとき、絶対的 BA（用量補正した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（経口投与/静脈内投与））の点推定値 [90%CI] は 0.494 [0.426, 0.572] であった。また、本薬 0.2 mg を単回静脈内投与したときの本薬の CL 及び V_{ss} の幾何平均値 [95%CI] はそれぞれ 17.93 [14.95, 21.50] L/h 及び 11.73 [10.55, 13.04] L であった。

6.1.2 食事の影響試験

6.1.2.1 標準食摂取の影響に関する検討（NS304/P1/01 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人健康成人 6 例を対象に、本薬 0.2 mg 錠 2 錠を空腹時又は標準食（総カロリーに占める脂肪の割合：33%）摂取後に単回経口投与し、本薬及び MRE-269 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

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%CI] は、本薬ではそれぞれ 0.676 [0.557, 0.818] 及び 0.853 [0.721, 1.01]、MRE-269 ではそれぞれ 0.929 [0.818, 1.05] 及び 0.879 [0.766, 1.01] であった。また、本薬及び MRE-269 の t_{max} はいずれも空腹時投与と比較して食後投与で 0.8 時間遅延した。

6.1.2.2 高脂肪食摂取の影響に関する検討（QGUY/2006/NS-304/-01 試験、CTD 5.3.3.1-2）

外国人健康成人 12 例を対象に、本薬 0.4 mg 錠 1 錠を空腹時又は高脂肪食（総カロリーに占める脂肪の割合：55%）摂取後に単回経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物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：7 日間以上）。

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%CI] は、本薬ではそれぞれ 0.65 [0.48, 0.88] 及び 1.10 [0.92, 1.30]、MRE-269 ではそれぞれ 0.52 [0.41, 0.65] 及び 0.73 [0.65, 0.81] であった。また、本薬及び MRE-269 の t_{max} は空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ 1.8 及び 1.5 時間遅延した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行（CTD 5.3.2.1-1、5.3.2.1-2）

ヒトの血清に本薬及び MRE-269 の ^{14}C -標識体（0.1 及び 1 μ g/mL（最終濃度））を添加したとき、本薬及び MRE-269 いずれについても、血清タンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、本薬及び MRE-

269 のタンパク結合率はそれぞれ 98.7～98.9 及び 98.3～98.7%であった。また、4%ヒト血清アルブミン及び 0.08%ヒト α_1 -酸性糖タンパクに本薬及び MRE-269 の ^{14}C -標識体 (0.1 及び 1 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度)) を添加したとき、本薬及び MRE-269 いずれについても、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1 -酸性糖タンパクとの結合率に濃度依存的な変化は認められず、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1 -酸性糖タンパクとの結合率は、本薬ではそれぞれ 97.5～97.7 及び 96.3～96.6%、MRE-269 ではそれぞれ 97.3～97.6 及び 95.9～96.4%であった。

ヒトの血漿に本薬及び MRE-269 の ^{14}C -標識体 (0.1～50 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度)) を添加したとき、本薬及び MRE-269 いずれについても、血漿タンパク結合率に濃度依存的な変化は認められず、本薬及び MRE-269 のタンパク結合率はそれぞれ 99.7～99.8 及び 99.4～99.8%であった。

ヒトの血液に本薬及び MRE-269 の ^{14}C -標識体 (0.1 及び 20 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度)) を添加したとき、本薬及び MRE-269 の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.56～0.58 及び 0.58～0.59 であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬及び MRE-269 の代謝 (CTD 5.3.2.2-1)

ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37℃で 60 分間 (肝ミクロソーム) 又は 24 時間 (肝細胞) インキュベートしたとき、代謝物として MRE-269 が最も多く生成し (総放射能に対する割合として、肝ミクロソーム及び肝細胞でそれぞれ 25.4 及び 57.2～71.9%、以下同様)、次いで MRE-6300 (MRE-269 のフェニル基の水酸化体) が多く生成した (4.1 及び 5.5～15.7%)。

ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞に MRE-269 の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37℃で 60 分間 (肝ミクロソーム) 又は 24 時間 (肝細胞) インキュベートしたとき、MRE-269 の代謝速度は本薬と比較して遅かったが、生成した代謝物は本薬を用いた検討で認められた代謝物と類似していた。

6.2.1.2.2 本薬及び MRE-269 の代謝に関与する代謝酵素の検討 (CTD 5.3.2.2-2～5.3.2.2-6、5.3.2.2-8)

ヒトの血漿、肝ミクロソーム及び小腸ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37℃でインキュベートし、本薬の加水分解による MRE-269 の生成を検討した。血漿中及び小腸ミクロソーム中において、MRE-269 の生成はほとんど認められなかったが、肝ミクロソーム中では NADPH 生成系の非存在下においても MRE-269 の生成が認められた。

ヒトの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、加水分解酵素阻害薬の存在下 37℃でインキュベートし、本薬の加水分解による MRE-269 の生成に関与する代謝酵素を検討した。加水分解酵素阻害薬として、リン酸ビス (*p*-ニトロフェニル) 及びフッ化フェニルメチルスルフォニル (CES 阻害薬)、エチレンジアミン四酢酸 (パラオキシナーゼ阻害薬)、並びにエゼリン (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬) をいずれも 0.01～1 mmol/L の濃度で用いた。リン酸ビス (*p*-ニトロフェニル) 及びフッ化フェニルメチルスルフォニルはいずれも 0.01 mmol/L 以上の濃度で MRE-269 の生成を阻害し、1 mmol/L では完全に阻害した。エゼリンは 1 mmol/L において MRE-269 の生成を 31%阻害したが、エチレンジアミン四酢酸は検討された最高濃度においても MRE-269 の生成をほとんど阻害しなかった。

以上の検討結果に加え、肝臓に特異的に発現する CES として CES1 が報告されていること (Biochem Pharmacol. 2009; 77: 238-47) を踏まえ、申請者は、ヒトにおける MRE-269 の生成には主に CES1 が関与すると考察した。

ヒト肝ミクロソームに本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の阻害薬存在下、37°C でインキュベートし、本薬の代謝に関わる CYP 分子種を検討した。モンテルカスト (CYP2C8 阻害薬、3 $\mu\text{mol/L}$) は P8 (本薬のフェニル基の水酸化体) 及び P39 (本薬のイソプロピル基の水酸化体) の生成を阻害し、アザムリン及びケトコナゾール (CYP3A 阻害薬、5 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) は P36 (本薬のピラジン環の水酸化体)、P40 (本薬のアミノピリミジン基の *N*-脱アルキル化体) 及び P14 (P41 (本薬の *N*-脱アルキル化体) の *N*-脱アルキル化体) の生成を阻害した。また、P14 の生成はフラフィリン (CYP1A2 阻害薬、20 $\mu\text{mol/L}$) 存在下においても阻害された。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 発現ミクロソームに本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、P8 及び P39 は CYP2C8 発現系においてのみ生成し、P14、P36 及び P41 は CYP3A4 発現系においてのみ生成した。P40 の生成は CYP2C9 及び 3A4 発現系において認められた。CYP3A4 単独発現系と比較して、P41 の生成量は CYP3A4 及び 1A2 の共発現系で減少した一方、P14 の生成量は CYP3A4 及び 1A2 の共発現系で増加した。その他の CYP 分子種発現系において本薬の代謝は認められなかった。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 発現ミクロソームに MRE-269 の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、ヒトにおける主な糞中代謝物である MRE-6300 の生成は CYP2C8 発現系においてのみ認められた。その他の代謝物の生成には CYP3A4 及び 2C8 が関与し、その他の CYP 分子種発現系において MRE-269 の代謝は認められなかった。MRE-269 の代謝速度は CYP2C8 発現系、CYP3A4 発現系の順に速く、MRE-269 の代謝には主に CYP2C8 が関与し、次いで CYP3A4 が関与することが示唆された。

ヒトの各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) 発現ミクロソームに MRE-269 の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、MRE-6001 (MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体) の生成速度は UGT1A3 発現系において最も速く、次いで UGT2B7 発現系、UGT1A1 発現系の順で速く、その他の UGT 分子種発現系において MRE-6001 の生成は認められなかった。

6.2.1.2.3 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-10～5.3.2.2-12)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬及び MRE-269 (0.5～50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)) の阻害作用を検討した。本薬及び MRE-269 はパクリタキセル 6 α -水酸化 (CYP2C8) 活性及びジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9) 活性に対する阻害作用を示し、 K_i は、本薬ではそれぞれ 2.0 及び 3.5 $\mu\text{mol/L}$ 、MRE-269 ではそれぞれ 11 及び 15 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対して本薬及び MRE-269 は阻害作用をほとんど示さなかった。また、本薬及び MRE-269 は CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

6.2.1.2.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-13、5.3.2.2-14)

CV-1 細胞に本薬又は MRE-269 (0.01～100 又は 0.01～50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)) を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたときのヒト 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 MRE-269 はヒト PXR を活性化し、 EC_{50} は 1.9～3.3 及び 2.3～3.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝細胞に本薬 (0.1～200 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)) 又は MRE-269 (0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)) を添加し、37°C で 68 時間インキュベートしたときの本薬及び MRE-269 の CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4

に対する誘導作用を検討した。CYP2B6 の mRNA の発現量は本薬及び MRE-269 を 30～60 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で添加したときに最大となり、その増加率は陽性対照（フェノバルビタール）を添加した場合の 20～60%であった。また、本薬及び MRE-269 はともに CYP2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させ、CYP2C9 及び 3A4 の mRNA 発現誘導の EC_{50} は、本薬でそれぞれ 0.8 及び 1.2～5.0 $\mu\text{mol/L}$ 、MRE-269 でそれぞれ 2.6 及び 3.1～12.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。検討された最高濃度においても、本薬及び MRE-269 は CYP1A2 に対する誘導作用を示さなかった。

ヒト肝細胞に本薬及び MRE-269（0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加し、37℃で 72 時間インキュベートしたときの CYP1A2 及び CYP3A の誘導作用を検討した。本薬及び MRE-269 はテストステロン 6 β 水酸化（CYP3A4）活性を濃度依存的に増加させ、本薬及び MRE-269 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加した場合の増加率は、陽性対照であるリファンピシンのそれぞれ 37.8 及び 26.1%であった。本薬及び MRE-269 は CYP1A2 に対して誘導作用を示さなかった。

6.2.1.2.5 トランスポーターに関する検討（CTD 5.3.2.3-1～5.3.2.3-3）

MDR1 を発現させた MDCK II 細胞に本薬（1～10 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））又は MRE-269（0.05～5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加したとき、P-gp 阻害薬非存在下及び存在下における膜透過係数比は、本薬ではそれぞれ 1.9～5.6 及び 1.0～2.0、MRE-269 ではそれぞれ 0.7～4.3 及び 0.7～3.0 であった。

BCRP を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞に本薬（0.01～7.5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加したとき、ATP 非存在下に対する ATP 存在下の本薬の取込み量比は 0.8～1.4 であった。また、BCRP を発現させた MDCK II 細胞に MRE-269（0.05～5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加したとき、BCRP 阻害薬非存在下及び存在下における膜透過係数比はそれぞれ 2.5～4.2 及び 0.8～1.0 であった。

BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞に MRE-269（0.01～7.5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加したとき、ATP 非存在下に対する ATP 存在下の本薬及び MRE-269 の取込み量比はそれぞれ 0.9～1.4 及び 0.5～1.0 であった。

OATP1B1 又は 1B3 を発現させた CHO 細胞に本薬（0.01～10 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））又は MRE-269（0.005～5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加したとき、野生型細胞と比較して、本薬の取込みは OATP1B1 及び 1B3 発現細胞で高く、MRE-269 の取込みは OATP1B3 発現細胞で高かった。OATP1B1 及び 1B3 に対する本薬の K_m はそれぞれ 2.0 及び 2.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、OATP1B3 に対する MRE-269 の K_m は 2.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

MATE1 を発現させた HEK293 細胞に MRE-269（0.01～0.1 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））を添加したとき、野生型細胞に対する MATE1 発現細胞の MRE-269 の取込み量比は 0.9～1.5 であった。

MDR1 を発現させた MDCK II 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの ^3H -標識体及びローダミン 123 の輸送に対する本薬及び MRE-269（0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））の阻害作用を検討したところ、検討した最高濃度においても、本薬及び MRE-269 はジゴキシンの ^3H -標識体及びローダミン 123 の輸送に対して阻害作用を示さなかった。

BCRP、MRP2 若しくは BSEP を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞、OATP1B1、OATP1B3 若しくは OAT1 を発現させた CHO 細胞、又は OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質（BCRP：メトトレキサート 100 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2：エストラジール-17- β -グルクロン酸抱合体 50 $\mu\text{mol/L}$ 、BSEP 及び OATP1B3：タウロコール酸 5 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1：アトルバスタチンカルシウム 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1：*p*-アミノ馬尿酸 1 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3：フロセミド 5 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT1 及び OCT2：MPP 5 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1：メトホルミン 50 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE2-K：ASP

1 $\mu\text{mol/L}$ の輸送に対する本薬及び MRE-269 (0.003～1000 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度)) の阻害作用を検討した。本薬は OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OAT1、OAT3、MATE1 及び BSEP に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 2.4、1.7、1.9、1.4、1.7、22 及び 11 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、MRE-269 は、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OAT1、OAT3、MATE1、MRP2 及び BSEP に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 3.5、4.1、5.6、25、2.1、30、37 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人における単回及び反復投与試験 (NS304/P1/01 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人健康成人 18 例に本薬 0.2、0.4 又は 0.6 mg を空腹時に単回経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。また、投与 48 時間後までの本薬及び代謝物 (MRE-269 及び MRE-6001) の尿中排泄量はいずれの群においても極めて少なく、各用量群における投与後 48 時間後までの本薬及び代謝物の尿中排泄率 (投与量に対する割合) は 0.22～0.27% であった。

表 11：本薬を単回投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
本薬					
0.2	6	7.14 ± 3.53	1	0.917 ± 0.156	15.5 ± 8.7
0.4	6	11.5 ± 3.1	1	1.52 ± 0.65	20.5 ± 5.5
0.6	6	17.3 ± 4.7	1	2.36 ± 0.99	38.9 ± 12.3
MRE-269					
0.2	6	9.05 ± 5.23	3	8.68 ± 1.11	54.1 ± 27.7
0.4	6	11.2 ± 2.7	3.25	6.44 ± 1.48	70.6 ± 18.1
0.6	6	17.1 ± 3.8	3	6.18 ± 1.92	124 ± 50

a：中央値

健康成人 18 例に、本薬 0.2 又は 0.4 mg を 1 及び 10 日目に 1 日 1 回、3～9 日目に 1 日 2 回食後に反復経口投与、並びに本薬 0.4 mg を 1 日目に 1 日 1 回、3～4 日目に 1 日 2 回食後に反復経口投与した後、本薬 0.6 mg を 5～11 日目に 1 日 2 回、12 日目に 1 日 1 回食後に反復経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

本薬及び MRE-269 の尿中排泄量はいずれの群においても極めて少なく、各用量群における投与後 48 時間後までの本薬及び代謝物の尿中排泄率 (1 回投与量に対する割合) は、投与 1 日目では 0.17～0.21%、反復投与最終日では 0.18～0.28% であった。

表 12：本薬を反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	例数	測定時期 (day)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ^b (ng·h/mL)
本薬						
0.2	6	1	3.30 ± 0.81	1.75	0.849 ± 0.133	8.59 ± 2.64
	6	5	2.52 ± 0.75	1.5	0.852 ± 0.190	6.37 ± 2.19
	6	10	2.98 ± 0.85	1.5	0.855 ± 0.204	6.53 ± 2.36
0.4	6	1	8.55 ± 1.33	1.5	1.03 ± 0.26	18.8 ± 2.9
	6	5	6.05 ± 0.75	2	1.15 ± 0.21	17.8 ± 2.8
	6	10	8.71 ± 0.79	1.5	1.38 ± 0.62	17.5 ± 3.5
0.6 ^c	6	1	6.09 ± 2.13	1.5	0.815 ± 0.129	14.6 ± 3.1
	6	5	8.61 ± 1.39	2	1.34 ± 0.21	21.3 ± 2.9
	6	12	10.7 ± 3.0	1.5	1.89 ± 0.53	24.8 ± 3.7

1 回投与量 (mg)	例数	測定時期 (day)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^b (ng·h/mL)
MRE-269						
0.2	6	1	4.06±0.94	4.5	10.5±4.0	24.0±5.5
	6	5	5.06±1.23	3	4.96±1.92	28.8±6.7
	6	10	4.24±0.81	3	10.7±3.7	22.8±5.8
0.4	6	1	7.40±1.23	3.5	7.84±2.43	45.7±8.9
	6	5	9.66±1.74	3.5	4.49±0.76	60.7±9.9
	6	10	10.2±1.6	2.75	11.2±4.0	60.5±8.0
0.6 ^c	6	1	6.97±1.27	3	6.28±2.15	39.4±10.3
	6	5	9.61±2.29	4.5	3.55±0.70	57.4±14.5
	6	12	12.4±2.0	3	7.89±2.36	69.7±12.3

a：中央値

b：1 日目では AUC_{0-∞}、5、10 及び 12 日目では AUC_{0-12h}

c：1～4 日目は 0.4 mg

6.2.2.2 外国人健康成人における単回及び反復投与試験（QGUY/2006/NS-304/-01 試験、CTD 5.3.3.1-2）

外国人健康成人 30 例に本薬 0.1、0.2、0.4、0.6 又は 0.8 mg を絶食時に単回経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

いずれの群においても、投与 48 時間後までの尿中に本薬は検出されなかった。MRE-269 は 0.2 mg 以上の群で検出されたが、投与 48 時間後までの MRE-269 の尿中排泄量はいずれの群においても極めて少なく、MRE-269 の尿中排泄率（投与量に対する割合）は 0.08～0.12%であった。

表 13：本薬を単回投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
本薬					
0.1	6	2.28±0.70	1.26	0.71±0.08	4.85±1.83
0.2	6	3.79±2.16	1	0.81±0.11	7.40±3.84
0.4	6	6.50±2.99	1	1.06±0.42	13.2±5.5
0.6	6	11.6±3.1	1	1.98±0.67	23.5±3.2
0.8	6	11.6±1.8	1	2.48±0.78	25.7±6.6
MRE-269					
0.1	6	2.02±0.39	2.5	9.97±1.75	12.8±2.40
0.2	6	4.18±0.86	2.75	12.7±1.6	26.9±5.9
0.4	6	8.89±4.02	2.25	9.88±1.23	60.8±36.0
0.6	6	12.7±2.5	2.5	9.40±1.09	81.7±24.6
0.8	6	14.6±3.0	2.25	10.9±2.4	96.6±28.3

a：中央値

外国人健康成人 18 例に、本薬 0.2 又は 0.4 mg を 1 及び 8 日目に 1 日 1 回、3～7 日目に 1 日 2 回食後に反復経口投与、並びに本薬 0.4 mg を 1 日目に 1 日 1 回、3～4 日目に 1 日 2 回食後に反復経口投与した後、本薬 0.6 mg を 5～7 日目に 1 日 2 回、8 日目に 1 日 1 回食後に反復経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

いずれの群においても尿中に本薬は検出されなかった。MRE-269 は主に投与 12 時間後までに尿中に排泄され、最終投与 12 時間後までの MRE-269 の尿中排泄率（投与量に対する割合）は 0.085～0.095%であった。

表 14：本薬を反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	例数	測定時点 (day)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^b (ng·h/mL)
本薬						
0.2	6	1	2.58±1.07	2	0.99±0.27	6.21±2.47
	6	8	1.99±0.89	2.25	1.17±0.27	5.63±1.85
0.4	12	1	4.61±1.54	2.5	1.32±0.35	11.5±3.11
	6	8	4.27±1.19	2.26	1.43±0.28	9.83±1.75
0.6 ^c	6	8	5.47±1.43	2	1.35±0.64	14.0±2.77
MRE-269						
0.2	6	1	3.51±0.75	4	12.0±0.74	25.5±6.51
	6	8	3.45±1.21	4	14.5±3.31	23.6±8.50
0.4	12	1	6.23±2.06	4	10.6±1.62	39.4±12.1
	6	8	4.92±1.87	4	13.8±1.86	30.6±10.8
0.6 ^c	6	8	8.83±1.45	4	10.8±2.88	47.6±8.99

a：中央値

b：Day 1 では AUC_{0-∞}、Day 8 では AUC_τ

c：1～4 日目は 0.4 mg

6.2.2.3 外国人健康成人における用量漸増反復投与試験（AC-065-101 試験、CTD 5.3.3.1-3）

外国人健康成人 12 例に本薬を 1 回 0.4 mg から開始して 3 日ごとに 1 回 0.2 mg ずつ増量し、1 日 2 回食後に反復経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（各用量で 3 日間投与後）は、表 15 のとおりであった。

表 15：本薬を漸増して反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _τ (ng·h/mL)
本薬					
0.4	12	2.94±1.17	2	—	9.78±4.60
0.6	11	3.57±1.43	2	—	12.2±6.72
0.8	10	6.92±3.47	2	—	20.5±10.7
1.0	9	8.76±4.72	2	—	26.3±14.9
1.2	9	10.4±5.63	2	—	30.4±15.1
1.4	9	11.2±4.15	2	—	31.7±12.2
1.6	9	11.0±5.16	2	—	34.8±14.9
1.8	8	13.8±6.71	2	1.47±0.29	44.6±17.4
MRE-269					
0.4	12	5.59±2.20	4	—	41.4±17.1
0.6	11	7.73±2.81	4	—	54.7±22.0
0.8	10	11.1±5.14	4	—	74.1±29.6
1.0	9	13.7±5.79	4	—	98.8±43.6
1.2	9	16.0±7.55	4	—	111±48.8
1.4	9	16.3±6.23	4	—	117±45.6
1.6	9	17.9±8.17	4	—	137±58.8
1.8	8	22.9±9.55	4	8.74±1.25	166±77.1

—：算出せず

a：中央値

6.2.2.4 マスバランス試験（186933 試験、CTD 5.3.3.1-4）

外国人健康成人男性 6 例に本薬の ¹⁴C-標識体 0.4 mg を食後に単回経口投与したとき、全血中及び血漿中放射能の t_{max} 及び t_{1/2} は同様であった。血漿中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値はそれぞれ全血中の 1.7 及び 1.9 倍であり、放射能は血球にほとんど移行しないことが示唆された。

投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）はそれぞれ 11.9 及び 92.7%であり、放射能は主に糞中に排泄された。主な糞中代謝物として MRE-6300 及び MRE-6302（MRE-6300 のイソプロピル基の水酸化体）が検出され、存在比率（糞中放射能に占める割合）はそれぞれ 28.2～30.7 及び 15.1～25.9%であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験、CTD 5.3.5.2-1）

日本人 PAH 患者 37 例を対象に、本薬を 1 回 0.2 mg から開始して最大 1 回 1.6 mg まで漸増して、投与 12 週目までに患者ごとの維持用量（用量維持期（投与 12～16 週目）に投与される用量）を決定し、その用量を 1 日 2 回食後に反復経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16：本薬を維持用量で反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

測定時期	1 回投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
本薬					
1 日目	0.2	37	2.52±2.74	2.5	7.57±7.98 ^b
維持用量 投与後 (16 週目)	0.2	1	1.12	2.5	2.60
	0.4	2	3.33	2.5	7.91
	0.6	5	4.73±6.28	2.5	16.0±13.3 ^c
	0.8	6	8.84±5.03	2.5	33.7±24.6 ^d
	1.0	6	6.67±3.44	3.25	27.3±13.4
	1.2	3	12.5±5.8	2.5	44.1 ^e
	1.4	2	10.3	4.0	37.7
	1.6	7	16.9±6.8	2.5	54.0±21.3
MRE-269					
1 日目	0.2	37	2.81±1.29	2.5	11.6±4.9 ^b
維持用量 投与後 (16 週目)	0.2	1	3.17	4.0	14.3
	0.4	2	11.7	2.5	37.7
	0.6	5	8.15±5.59	2.5	35.5±22.5
	0.8	7	13.8±9.0	2.5	59.3±43.2 ^f
	1.0	6	12.7±6.1	2.5	65.8±40.7
	1.2	3	19.7±10.6	4.0	86.8±40.8
	1.4	2	21.7	4.0	111
	1.6	7	28.8±14.8	2.5	136±73

a：中央値、b：36 例、c：4 例、d：5 例、e：2 例、f：6 例

6.2.3.2 海外第Ⅱ相試験（NS-304/-02 試験、CTD 5.3.5.1-1）

外国人 PAH 患者 33 例を対象に、本薬を 1 回 0.2 mg から開始して最大 1 回 0.8 mg まで漸増して、投与開始 35 日目までに患者ごとに維持用量（投与 13～17 週目に投与される用量）を決定し、その用量を 1 日 2 回食後に反復経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17：本薬を維持用量で反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	例数	測定時点 (週)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)
本薬					
0.2	2	5	0.74	2.5	2.4
	1	17	0.84	2.5	2.4
0.4	4	5	3.2±1.0	2.5	8.8±3.0
	4	17	4.4±3.4	2.5	11.4±9.0
0.6	7	5	12.5±10.1	2.5	36.5±27.4
	7	17	6.9±7.5	2.5	17.9±17.5
0.8	8	5	5.5±4.0	2.5	14.2±10.9
	7	17	7.9±8.4	2.5	20.1±21.2
MRE-269					
0.2	2	5	3.5	3.2	18.3
	1	17	3.3	2.5	16.5
0.4	4	5	13.7±9.6	2.5	71.7±60.4
	4	17	16.7±18.0	2.5	80.7±89.8
0.6	7	5	17.0±7.6	4	76.8±34.7
	7	17	10.8±5.4	2.5	50.1±25.5
0.8	8	5	12.0±3.8	2.5	50.4±24.6
	7	17	13.9±6.3	2.5	55.5±27.4

a：中央値

6.2.4 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2)

海外第Ⅲ相試験 (AC-065A302 試験) における PAH 患者 512 例から得られた 2398 点の本薬及び MRE-269 の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。薬物動態モデルは、吸収ラグタイム、一次吸収及び消失過程、並びに MRE-269 への一次代謝速度定数を伴う本薬の 2-コンパートメントモデルと、一次消失過程を伴う MRE-269 の 2-コンパートメントモデルにより記述された。

薬物動態パラメータ (V_p/F 、 V_m/F 、 CL/F 、 k_{met} 、 k_m 及び k_a) の共変量の候補は、年齢、性別、体重、人種/民族、クレアチニンクリアランス、肝機能パラメータ (AST、ALT 及び総ビリルビン)、PAH 治療薬の併用、NYHA/WHO 機能分類クラス、ジゴキシンの併用、CYP3A4 及び 2C8 阻害薬の併用とされた。最終 PPK モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、 V_p 及び V_m に対して体重が、 CL に対して体重及び総ビリルビンが、 k_m に対して性別及び PAH 治療薬の併用が選択された。

6.2.5 内因性要因の検討

6.2.5.1 年齢による影響の検討 (NS304/P1/01 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人健康高齢者 6 例 (年齢 65～74 歳) に本薬 0.2 mg を絶食時に単回経口投与、及び日本人健康高齢者 6 例 (年齢 67～74 歳) に本薬 0.4 mg を 1 及び 10 日目に 1 日 1 回、3～9 日目に 1 日 2 回食後に反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。健康高齢者における本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、健康若年成人に本薬 0.4 mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与したとき (「6.2.2.1 日本人健康成人における単回及び反復投与試験」の項参照) と類似していた。

表 18：本薬を高齢者に単回又は反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

	1 回投与量 (mg)	測定時点 (day)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^b (ng・h/mL)
本薬							
単回投与（空腹時）	0.2	—	6	5.71±1.09	1	0.875±0.117	11.5±2.0
反復投与（食後）	0.4	1	6	7.75±1.59	1.25	0.971±0.271	20.5±7.0
		10	6	7.17±3.21	1.75	1.01±0.20	18.1±7.4
MRE-269							
単回投与（空腹時）	0.2	—	6	5.44±0.90	2.5	6.73±2.06	32.1±7.2
反復投与（食後）	0.4	1	6	7.79±2.32	3.5	6.88±1.24	44.0±16.5
		10	6	8.65±1.61	4	12.3±6.2	50.2±13.4

a：中央値、b：単回投与では AUC_{0-∞}、反復投与では AUC_{0-12h}

6.2.5.2 肝機能障害者を対象とした試験（AC-065-104 試験、CTD 5.3.3.3-1）

外国人の肝機能の正常な被験者 8 例、軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh score：5～6）8 例及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh score：7～9）8 例に本薬 0.4 mg、並びに重度肝機能障害被験者（Child-Pugh score：10～15）2 例に本薬 0.2 mg をいずれも食後に単回経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであった。なお、本試験に組み入れられた重度肝機能障害被験者 2 例のうち 1 例において、投与 2 日目に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の肝性脳症が認められたことから、重度肝機能障害被験者を対象とした以降の投与は中止された。

表 19：本薬を正常肝機能被験者及び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

	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	Cu/C (%)
本薬							
正常肝機能被験者	0.4	8	1.9 [1.5, 2.4]	1	1.1 [0.8, 1.4]	5.3 [4.5, 6.2]	0.56 [0.43, 0.74]
軽度肝機能障害被験者	0.4	8	3.9 [2.8, 5.3]	1	1.6 [1.3, 2.1]	10.9 [8.6, 13.8]	0.55 [0.46, 0.65]
中等度肝機能障害被験者	0.4	8	5.4 [3.9, 7.3]	2	2.2 [1.6, 3.0]	23.5 [17.0, 32.4]	0.73 [0.53, 1.02]
重度肝機能障害被験者	0.2	2	2.2 [NA]	2	1.43 ^b	7.91 ^b	1.00 [NA]
MRE-269							
正常肝機能被験者	0.4	8	3.8 [3.0, 5.0]	4	12.6 [9.1, 17.5]	25.3 [21.9, 29.3]	0.64 [0.49, 0.84]
軽度肝機能障害被験者	0.4	8	4.5 [3.1, 6.7]	5	6.5 [4.9, 8.6]	29.6 [20.6, 42.6]	0.63 [0.54, 0.73]
中等度肝機能障害被験者	0.4	8	5.3 [4.6, 6.0]	6	15.9 [10.1, 25.0]	56.1 [42.8, 73.5]	0.86 [0.63, 1.18]
重度肝機能障害被験者	0.2	2	2.3 [NA]	5.5	7.3 [NA]	36.9 [NA]	1.30 [NA]

幾何平均値 [95%CI]、NA：評価不能、a：中央値、b：1 例

6.2.5.3 腎機能障害者を対象とした試験（AC-065-105 試験、CTD 5.3.3.3-2）

外国人の腎機能の正常な被験者（MDRD 式を用いて算出した eGFR90～141 mL/min/1.73 m³、以下同様）及び重度腎機能障害被験者（15～29 mL/min/1.73 m³）各 8 例に、本薬 0.4 mg を食後に単回経口投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20：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

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	Cu/C (%)
本薬						
正常腎機能被験者	8	3.1 [2.1, 4.5]	1.5	1.4 [0.8, 2.2] ^b	9.9 [7.4, 13.2] ^b	0.17 [0.002, 13.9] ^c
重度腎機能障害被験者	8	5.4 [3.9, 7.4]	2	1.03 [0.71, 1.51] ^d	17.1 [13.4, 21.6] ^d	0.12 [0.04, 0.43] ^e
MRE-269						
正常腎機能被験者	8	5.1 [3.2, 8.2]	4.5	8.3 [7.0, 9.9] ^e	43.7 [14.6, 131] ^e	0.17 [0.12, 0.23] ^d
重度腎機能障害被験者	8	7.3 [6.1, 8.7]	4	13.4 [7.1, 25.4] ^f	70.6 [29.3, 170] ^f	0.17 [0.11, 0.29]

幾何平均値 [95%CI]、a：中央値、b：6 例、c：2 例、d：7 例、e：5 例、f：4 例

6.2.6 薬物相互作用の検討

6.2.6.1 ワルファリン (QGUY/2006/NS-304/-01 試験、CTD 5.3.3.1-2)

外国人健康成人 19 例を対象に、本薬 0.4 mg 又はプラセボを食後に 12 日間反復経口投与（1 日目は 1 日 1 回、2～12 日目は 1 日 2 回）し、8 日目にワルファリン 20 mg を併用単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。

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%CI] は、R-ワルファリンではそれぞれ 0.99 [0.95, 1.03] 及び 1.00 [0.96, 1.03]、S-ワルファリンでは 1.01 [0.97, 1.06] 及び 1.02 [0.99, 1.05] であった。また、本薬単独投与時（投与 7 日目）に対するワルファリン併用投与時（投与 8 日目）の $C_{\max}$ 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬ではそれぞれ 0.94 [0.77, 1.16] 及び 0.93 [0.86, 1.01]、MRE-269 では 0.90 [0.83, 0.99] 及び 0.97 [0.92, 1.03] であった。

INR、APTT 及び PT に関する薬力学パラメータについて、ワルファリン単独投与時と本薬併用投与時で明らかな差異は認められなかった。

6.2.6.2 ロピナビル・リトナビル配合錠 (AC-065-109 試験、CTD 5.3.3.4-1)

外国人健康成人 20 例を対象に、本薬 0.4 mg を単回経口投与、又はロピナビル・リトナビル配合錠（400 mg/100 mg）を 1 日 2 回 12 日間反復経口投与し、10 日目に本薬 0.4 mg を空腹時に併用単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14～22 日間）。

本薬単独投与時に対するロピナビル・リトナビル配合錠併用投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬ではそれぞれ 2.07 [1.66, 2.58] 及び 2.23 [1.86, 2.69]、MRE-269 では 1.33 [1.12, 1.58] 及び 1.08 [0.91, 1.27] であった。

6.2.7 QT 評価試験 (AC-065-106 試験、CTD 5.3.4.1-2)

外国人健康成人 159 例を対象に、本薬 0.4 mg から開始して 3 日ごとに 0.2 mg ずつ 1.6 mg まで漸増し、1 日 2 回食後に反復経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg 若しくはプラセボを食後に単回経口投与し、本薬を反復投与したときの QT 間隔への影響を検討した。なお、QT 間隔への影響については、本薬 0.8 及び 1.6 mg の 3 日間投与後、並びにモキシフロキサシン単回投与後に評価した。

本薬投与 3 日目における本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21：本薬を反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	測定対象	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)
0.8	本薬	84	8.20 [7.45, 9.03]	2	20.1 [18.3, 22.1]
	MRE-269	84	13.4 [12.3, 14.7]	4	69.3 [63.3, 76.0]
1.6	本薬	58	18.0 [16.0, 20.2]	2	44.0 [39.7, 48.8]
	MRE-269	58	26.9 [24.3, 29.7]	4	138 [124, 154]

幾何平均値 [95%CI]、a：中央値

本薬 0.8 及び 1.6 mg 投与 3 日目における QTcI 間隔（被験者ごとに補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ $\Delta\Delta QTcI$ 間隔）の平均値は、それぞれ最大で 1.4 及び -0.7 ms であり、 $\Delta\Delta QTcI$ 間隔の 90%CI の上限はいずれの測定時点においても 10 ms を超えなかった。Fridericia 法により補正した QTc 間隔（QTcF 間隔）を用いて検討した場合も同様の結果であった。また、本薬及び MRE-269 の血漿中濃度と $\Delta\Delta QTcI$ 間隔との関係を検討したところ、いずれも明らかな関係は認められなかつ

た。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta Q_{TcI}$ 間隔の平均値 [90%CI] は最大で 7.5 [4.8, 10.2] ms であり、90%CI の下限が 5 ms を超えなかったが、申請者は、当該結果は本試験におけるモキシフロキサシンの血漿中濃度が予測より低かったことに起因するものと考えられ、モキシフロキサシンの血漿中濃度と $\Delta\Delta Q_{TcI}$ 間隔の関係を検討したところ、モキシフロキサシンの血漿中濃度の増加に伴い $\Delta\Delta Q_{TcI}$ 間隔が有意に延長したことを踏まえると、本試験は十分な分析感度を有すると考察した。

6.2.8 光安全性試験 (AC-065-102 試験、CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 (Fitzpatrick skin type がⅡ及びⅢ) 52 例を対象に、本薬を反復投与したときの光安全性を検討する目的で、本薬 1 回 0.4 mg から開始して 3 日ごとに 1 回 0.2 mg ずつ 0.8 若しくは 1.2 mg まで漸増し、1 日 2 回食後に反復経口投与、プラセボを 1 日 2 回食後に反復経口投与、又はシプロフロキサシン (陽性対照) 1 回 500 mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与する並行群間比較試験が実施された。

その結果、本薬は UV-A 及び UV-B に対して軽度の光毒性ありと判定されたが、申請者は、照射に対する感受性が低い被験者が多く存在したことにより、見かけ上光毒性ありと判定された可能性があることを説明し、臨床上問題となる光毒性を本薬が示す可能性は低いと説明した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

本薬の申請用法・用量において、本薬の投与と食事のタイミングに関する規定は設定されていなかったが、機構は、本薬の用法・用量における食事の規定について、以下のように考える。食事の影響試験 (NS304/P1/01 試験及び QGUY/2006/NS-304/-01 試験) において、空腹時投与と比較して、食後投与で本薬及び MRE-269 の曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) は低下する傾向が認められており、食事が本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示されている (「6.1.2 食事の影響試験」の項参照)。また、PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (AC-065A201 試験)、海外第Ⅱ相試験 (NS-304/-02 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (AC-065A302 試験) では、いずれも本薬の用法として食後投与が規定され、PAH に対する本薬の有効性及び安全性が示されている。以上を踏まえると、本薬の用法は食後投与とすることが適切である。

6.R.2 日本人及び外国人における薬物動態の異同について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明した。健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (NS304/P1/01 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (QGUY/2006/NS-304/-01 試験) の結果に基づき、本薬の薬物動態に関する民族差を検討した。日本人健康成人における本薬の C_{max} 及び AUC は外国人健康成人のそれぞれ 1.49~2.04 及び 1.16~2.09 倍、MRE-269 の C_{max} 及び AUC は外国人健康成人のそれぞれ 1.23~2.17 及び 0.97~2.01 倍であり、外国人と比較して日本人で本薬及び MRE269 の曝露量が高い傾向が認められた (表 22)。また、PPK 解析の結果、体重が本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータに対する有意な共変量であることが示されており (「6.2.4 PPK 解析」の項参照)、比較検討に用いた臨床試験 (NS304/P1/01 試験及び QGUY/2006/NS-304/-01 試験) では日本人及び外国人で体重差が認められたことから、本薬及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC を体重あたりの投与量で補正した値を用いて検討を行った。その結果、日本人健康成人における体重補正した本薬の C_{max} 及び AUC は外国人健康成人の 1.09~1.79 及び 0.84~1.63 倍、MRE-269 の C_{max} 及び AUC は外国人健康成人のそれぞれ 0.93~1.77 及び 0.72~1.68 倍であり、補正前と比較して、日本人と外国人での本薬及び MRE-269 の曝露量の差は小さくなった。以上のように、日本人と外国人で体重差に起因すると考えられる曝露量の差異が認められたものの、

その差異は顕著ではなく、臨床的に影響はないものとする。なお、日本人と外国人での本薬及び MRE-269 の曝露量の差異の要因として、体重以外の要因は明確にはならなかった。

表 22：本薬を単回又は反復投与したときの本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)		例数	日本人		外国人	
			C _{max} (ng/mL)	AUC ^a (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ^a (ng・h/mL)
本薬						
0.2	単回投与	6	7.14±3.53	15.5±8.7	3.79±2.16	7.40±3.84
	反復投与	6	2.98±0.85	6.53±2.36	1.99±0.89	5.63±1.85
0.4	単回投与	6	11.5±3.1	20.5±5.5	6.50±2.99	13.2±5.5
	反復投与	6	8.71±0.79	17.5±3.5	4.27±1.19	9.83±1.75
0.6	単回投与	6	17.3±4.7	38.9±12.3	11.6±3.1	23.4±3.2
	反復投与	6	10.7±3.0	24.8±3.7	5.47±1.43	14.0±2.8
MRE-269						
0.2	単回投与	6	9.05±5.23	54.1±27.7	4.18±0.86	26.9±5.9
	反復投与	6	4.24±0.81	22.8±5.8	3.45±1.21	23.6±8.5
0.4	単回投与	6	11.2±2.7	70.6±18.1	8.89±4.02	60.8±36.0
	反復投与	6	10.2±1.6	60.5±8.0	4.92±1.87	30.6±10.8
0.6	単回投与	6	17.1±3.8	124±50	12.7±2.5	81.7±24.6
	反復投与	6	12.4±2.0	69.7±12.3	8.83±1.45	47.6±9.0

a：単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-12h}

機構は、以下のように考える。NS304/P1/01 試験及び QGUY/2006/NS-304/-01 試験の結果から、本薬及び MRE-269 の曝露量は、外国人と比較して日本人で高い傾向が認められており、また、体重あたりの投与量で補正した値を比較した場合においても、日本人で高い傾向が認められている。日本人と外国人での本薬及び MRE-269 の曝露量の差異の要因として体重以外の要因は不明であることを踏まえると、現時点において、日本人と外国人で本薬の薬物動態に差異がある可能性は否定できない。日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性の評価にあたって海外の臨床試験成績を利用することの妥当性については、国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験）並びに海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験）における有効性及び安全性の成績も踏まえて、「7.R.2 海外の臨床試験成績の利用について」の項で引き続き検討する。

6.R.3 肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（AC-065-104 試験）において、軽度肝機能障害被験者では正常肝機能被験者と比較して、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞}はいずれも約 2 倍に増加したが、MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{0-∞}はいずれも同程度であった。本薬の IP 受容体への効力は MRE-269 の約 1/37 であり、本薬投与による薬理作用は主に MRE-269 によるものと考えられることから、軽度肝機能障害被験者において本薬の曝露量のみが増加したことは臨床で大きな問題とはならないと考える。また、軽度肝機能障害被験者では本薬及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は正常肝機能被験者と同程度であった。以上を考慮すると、軽度肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合に用量調節を行う必要はないと考える。

一方、中等度肝機能障害被験者では正常肝機能被験者と比較して、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 2.8 及び 4.5 倍、MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 1.4 及び 2.2 倍に増加し、本薬及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は約 1.3 倍に増加した。AC-065-104 試験における有害事象の発現率は、中等度肝

機能障害被験者で 50.0% (4/8 例：筋肉痛 3 例、下痢、冷感及び四肢痛が各 1 例)、正常肝機能被験者で 25.0% (2/8 例) であり、中等度肝機能障害被験者で認められた事象は本薬投与による既知の安全性プロファイルと一致した。なお、中等度の下痢が 1 例で認められたことを除き、いずれの事象も軽度であった。以上の結果を踏まえ、中等度肝機能障害患者に対する本薬の用法として 1 日 1 回投与を検討する目的で、正常肝機能被験者に本薬 0.4 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与した場合と中等度肝機能障害被験者に本薬 0.4 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した場合の定常状態での本薬及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC をシミュレーションにより予測した結果、正常肝機能被験者と比較して、中等度肝機能障害患者では定常状態での本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 3 及び 2 倍であったが、MRE-269 の C_{max} 及び AUC は同程度であった。本薬の薬理作用は主に MRE-269 によるものであることを踏まえると、中等度肝機能障害患者で本薬の曝露量のみが増加したことは臨床上大きな問題とはならないと考える。したがって、中等度肝機能障害患者に対しては、本薬 0.2 mg の 1 日 1 回経口投与から開始して、通常、7 日間間隔で 0.2 mg ずつ増量し、最高用量は 1.6 mg の 1 日 1 回経口投与とすることが適切と判断した。

また、AC-065-104 試験では、重度肝機能障害被験者に対する本薬の用量は、他の投与群と比較して半量であったことを考慮すると、重度肝機能障害被験者では中等度肝機能障害被験者と同程度の本薬及び MRE-269 の曝露量の増加を示すと考えられる。また、重度肝機能障害被験者では、本薬及び MRE-269 の血漿中非結合型分率が正常肝機能被験者の約 2 倍に増加した。AC-065-104 試験においては、重度肝機能障害被験者 2 例のうち 1 例で、投与翌日に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の肝性脳症が認められたが、肝性脳症の原因として尿路感染症の可能性が考えられ、投与 8 日後には後遺症なしで回復した。他の 1 例については本薬投与による有害事象の発現は認められなかった。以上のように、重度肝機能障害患者では中等度肝機能障害患者と同様に、本薬及び MRE-269 の曝露量が増加することが推察されることから、重度肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、中等度肝機能障害患者と同様の用量調節が必要と考える。さらに、重度肝機能障害患者に対する本薬の使用経験が限られることについては添付文書において注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。肝機能障害被験者を対象とした AC-065-104 試験の成績及び申請者の説明を考慮すると、軽度肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合に用量調節は不要とする申請者の判断は妥当と考えるが、正常肝機能患者と比較して軽度肝機能障害患者で本薬の曝露量が増加し、その結果有害事象が発現する可能性は否定できないことから、軽度肝機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する必要がある旨を注意喚起することが適切である。

正常肝機能患者と比較して本薬及び MRE-269 の曝露量が増加する懸念がある中等度肝機能障害患者への投与について、申請者は、本薬及び MRE-269 の血漿中濃度に関するシミュレーションの結果に基づき、本薬の用法として 1 日 1 回投与が適切と説明している。しかしながら、このような用量調節法で中等度肝機能障害患者に本薬を反復投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、シミュレーションのみから申請者の提示する用量調節法が適切とは判断できない。したがって、AC-065-104 試験の結果について添付文書等において医療現場へ適切に情報提供した上で、中等度肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意するとともに、増量を慎重に行うよう注意喚起することが適切と判断する。

重度肝機能障害患者への投与については、AC-065-104 試験の結果に基づくと、MRE-269 の血漿中総濃度は重度肝機能障害被験者と中等度肝機能障害被験者で同程度であった。しかしながら、MRE-269 の血

漿中非結合型分率は中等度肝機能障害被験者と比較して重度肝機能障害被験者で高いことを考慮すると、中等度肝機能障害患者と比較して重度肝機能障害患者では、本薬の血漿中非結合型濃度が高値を示し、リスクが高くなることが推察される。また、被験者の安全性を考慮し、AC-065-104 試験への重度肝機能障害被験者の組入れが試験途中で中止されたこと（「6.2.5.2 肝機能障害者を対象とした試験」の項参照）、本薬の国内外臨床試験において重度肝機能障害患者は除外されており、当該患者に対する本薬の安全性は不明であることも踏まえると、重度肝機能障害患者に対する本薬の投与は禁忌とすることが妥当と考える。重度肝機能障害患者に対する本薬の投与の可否については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 腎機能障害患者に対する投与について

腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（AC-065-105試験）において、正常腎機能被験者と比較して重度腎機能障害被験者では本薬及びMRE-269の曝露量が増加することが示されていることから、機構は、重度腎機能障害患者における本薬の開始用量及び最大用量を減量する必要性、並びに軽度又は中等度腎機能障害患者に対する本薬の投与に関して注意喚起を行う必要性について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-065-105 試験において、正常腎機能被験者と比較して、重度腎機能障害被験者では本薬の C_{max} 及び AUC はいずれも約 1.7 倍に増加し、MRE-269 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.4 及び 1.6 倍に増加した。なお、本薬及び MRE-269 の血漿中非結合型分率は、重度腎機能障害被験者と正常腎機能被験者で類似していた。以上の結果について、本薬の薬理作用は主に MRE-269 によるものであることを踏まえると、重度腎機能障害被験者で認められた本薬の曝露量の増加は臨床上大きな問題とはならないと考える。また、重度腎機能障害被験者では MRE-269 の曝露量の増加が認められたものの、その増加の程度は大きくなく、用量調節の際に個々の患者の忍容性を確認することにより対処可能と考える。AC-065-105 試験における有害事象の発現率は、重度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者ともに 62.5%（5/8 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。本薬に特徴的な有害事象である頭痛は、重度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者ともに 50.0%（4/8 例）で認められ、重度腎機能障害被験者のみに特徴的な有害事象の発現は認められなかった。以上のように、重度腎機能障害被験者における安全性プロファイルは、正常腎機能被験者と比較して明らかな差異は認められておらず、本薬投与による既知の安全性プロファイルとも一致していた。

以上の結果を踏まえると、重度腎機能障害が本薬の薬物動態及び安全性に臨床的重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、重度腎機能障害患者に対する本薬の開始用量及び最大用量を減量する必要はないと考える。

軽度又は中等度腎機能障害患者に対する本薬の投与については、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいこと（「6.2.2.4 マスバランス試験」の項参照）、並びに PPK 解析の結果、クレアチニンクリアランスは本薬及び MRE-269 の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（「6.2.4 PPK 解析」の項参照）を踏まえると、軽度又は中等度腎機能障害が本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、海外第Ⅲ相試験（AC-065A302 試験）における本薬投与群（正常腎機能患者 276 例、軽度腎機能障害患者 215 例、中等度腎機能障害患者 81 例）について、腎機能程度別に有害事象の発現状況を比較したところ、正常腎機能患者と比較して、軽度又は中等度腎機能障害患者で有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。以上より、軽度又は中等度腎機能障害患者に対する本薬の投与について特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。AC-065-105 試験成績及び申請者の説明を考慮すると、軽度又は中等度腎機能障害患者に対して特段の注意喚起は不要とする申請者の判断は妥当と考える。また、重度腎機能障害患者に対して本薬の開始用量及び最大用量を減量する必要性は認められていないと考えられるものの、正常腎機能患者と比較して重度腎機能障害患者で本薬及び MRE-269 の曝露量が増加し、その結果有害事象が発現する可能性は否定できないこと、PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験からは重度腎機能障害患者が除外されていたことを踏まえると、当該患者に対しては本薬を慎重に投与する必要がある旨を添付文書等において注意喚起することが適切と判断する。

6.R.5 薬物動態学的相互作用について

In vitro における検討結果より、本薬及び MRE-269 の代謝には、CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の寄与が大きいことが示されている（「6.2.1.2.2 本薬及び MRE-269 の代謝に関与する代謝酵素の検討」の項参照）。

申請者は、CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害剤又は誘導剤と本薬の併用について、以下のように説明した。ヒト肝ミクロソームを用いた本薬及び MRE-269 の代謝に関する検討結果に基づき、本薬及び MRE-269 の消失における CYP2C8、並びに UGT1A3 及び UGT2B7 による代謝の寄与を推定した。なお、UGT1A3 及び UGT2B7 については、両分子種の寄与を合わせた値として推定した。その結果、本薬の消失における CYP2C8 による代謝の寄与は 28%であり、MRE-269 の消失における CYP2C8、並びに UGT1A3 及び UGT2B7 による代謝の寄与はそれぞれ 46 並びに 42%と推定された。以上の推定に基づき、CYP2C8 又は UGT1A3 及び UGT2B7 による本薬並びに MRE-269 の代謝が完全に阻害された場合の本薬及び MRE-269 の曝露量を予測した結果、CYP2C8 が阻害された場合は、本薬及び MRE-269 の曝露量はそれぞれ 1.4 及び 2.6 倍に上昇し、UGT1A3 及び UGT2B7 の両方が阻害された場合には本薬の曝露量は変化せず、MRE-269 の曝露量が 1.7 倍に上昇することが推定された。同様に、CYP2C8 又は UGT1A3 及び UGT2B7 の誘導剤により、各代謝酵素による本薬及び MRE-269 の肝固有クリアランスが 5 倍に上昇した場合の本薬及び MRE-269 の曝露量を予測した結果、CYP2C8 が誘導された場合には本薬及び MRE-269 の曝露量はそれぞれ 0.47 及び 0.17 倍となり、UGT1A3 及び UGT2B7 が誘導された場合には本薬の曝露量は変化せず、MRE-269 の曝露量が 0.37 倍となることが推定された。以上のように、CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害剤又は誘導剤との併用は、本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性があると考えられる。国内外の臨床試験において、CYP2C8 阻害剤であるテリフルノミド（1 例）、UGT 阻害剤であるバルプロ酸ナトリウム（7 例）、又は CYP2C8 及び UGT 誘導剤であるリファンピシン（1 例）を本薬と併用した患者が認められており、当該患者における有効性及び安全性を検討したところ、これらの薬剤との併用に起因する有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。しかしながら、臨床試験において、これらの薬剤を併用した場合の情報は限定的であることから、CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害剤又は誘導剤と本薬の併用に関して注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬及び MRE-269 の消失における、CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 による代謝の寄与に関する申請者の説明を踏まえると、これらの代謝酵素に対する阻害剤又は誘導剤との併用が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。臨床試験における本薬との併用に関する情報は限られていることも考慮すると、CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害剤又は誘導剤との併用に関して注意喚起を行うことが適切とする申請者の判断は妥当である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験 9 試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計 13 試験の成績が提出された（薬物動態については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。主な試験成績を以下に示す。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 国内第Ⅰ相試験（NS304/P1/01 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本薬単回投与時及び反復投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人（本薬群 36 例、プラセボ群 12 例）及び健康高齢者（本薬群 12 例、プラセボ群 4 例）を対象に、無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、単回投与試験では、治験薬を空腹時又は朝食後に単回経口投与し、反復投与試験では、1 日目の朝食後、3～9 日目の朝夕食後、及び 10 日目の朝食後に治験薬を経口投与することとされた。なお、反復投与試験の 0.6 mg 群は、1～4 日目までは 1 回 0.4 mg を投与し、5～12 日目までは 1 回 0.6 mg を投与した。無作為化された 64 例（本薬群 48 例、プラセボ群 16 例）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現状況は、表 23（単回投与時）及び表 24（反復投与時）のとおりであった。

表 23：日本人健康成人及び高齢者に本薬を単回投与したときの主な有害事象（安全性解析対象集団）

	健康成人						高齢者	
	空腹時投与				食後投与		空腹時投与	
	プラセボ群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	0.6 mg 群	プラセボ群	0.4 mg 群	プラセボ群	0.2 mg 群
例数	6	6	6	6	2	4	2	6
有害事象	33.3 (2)	50.0 (3)	66.7 (4)	83.3 (5)	50.0 (1)	50.0 (2)	0 (0)	50.0 (3)
頭痛	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	66.7 (4)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	16.7 (1)
悪心	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)	83.3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)	50.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	83.3 (5)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	16.7 (1)
頭痛	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	66.7 (4)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	16.7 (1)
悪心	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	83.3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

いずれかの群で複数例に認められた有害事象
% (例数)

表 24：日本人健康成人及び高齢者に本薬を反復投与したときの主な有害事象（安全性解析対象集団）

	健康成人				高齢者	
	プラセボ群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	0.6 mg 群	プラセボ群	0.4 mg 群
例数	6	6	6	6	2	6
有害事象	0 (0)	33.3 (2)	100 (6)	66.7 (4)	50.0 (1)	83.3 (5)
頭痛	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	50.0 (1)	66.7 (4)
緊張性頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
下痢	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	33.3 (2)	0 (0)	50.0 (3)
関節痛	0 (0)	0 (0)	100.0 (6)	50.0 (3)	0 (0)	83.3 (5)
筋痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
ALT 増加	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)

	健康成人				高齢者	
	プラセボ群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	0.6 mg 群	プラセボ群	0.4 mg 群
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	33.3 (2)	100.0 (6)	66.7 (4)	50.0 (1)	83.3 (5)
頭痛	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)	50.0 (1)	66.7 (4)
下痢	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	33.3 (2)	0 (0)	50.0 (3)
関節痛	0 (0)	0 (0)	100.0 (6)	50.0 (3)	0 (0)	83.3 (5)
筋痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)

いずれかの群で複数例に認められた有害事象
% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、単回投与試験の本薬 0.4 mg 群 1 例（血中 CK 増加・血中 LDH 増加）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～継続中、データカットオフ：20 年 月 日）

PAH 患者における本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 26 施設で実施された（目標症例数：30 例）。

投与開始から 12 週目までが用量調節期、12 週目から 16 週目までが用量維持期、16 週目以降が長期投与期とされた。いずれの期間においても 1 日 2 回食後に本薬を経口投与することとされ、用量調節期においては 1 回量として本薬 0.2 mg から開始し、同一用量を 3 日以上投与して、被験者の忍容性に問題がなければ 1 回量として 0.2 mg ずつ増量することとされた。1 回 0.8 mg に増量以降は、同一用量を 7 日以上投与して、忍容性に問題がなければ 1 回量として 0.2 mg ずつ増量し、可能な限り 1 回量として 1.6 mg まで増量することとされた。長期投与期は維持用量（用量維持期（投与 12～16 週目）に投与された用量）にて投与を継続するが、治験責任（分担）医師の判断により 1 回量として 1.6 mg を上限として増減可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の IPAH、HPAH、薬物又は毒物誘発性肺高血圧症、並びに結合組織病、先天性心疾患又は HIV 感染症に関連する PAH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラス I～IV
- 右心カテーテル検査で以下の基準を満たし、PAH と診断されている
 - ・ mPAP が 25 mmHg 以上
 - ・ PCWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満
- 右心カテーテル検査による PVR のベースライン値が $400 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ を超える

ERA、PDE-5 阻害薬、カルシウム拮抗薬を併用する場合は、治験薬投与開始 90 日以上前から治験薬投与期間を通して一定用量とすることとされた。なお、PGI₂ 製剤の投与は治験薬投与開始 4 週間以上前から、またベラプロストナトリウムの投与は治験薬投与開始 1 週間以上前から禁止された。

治験薬が投与された 37 例全例が安全性解析対象集団とされ、投与 16 週目の PVR が得られなかった 4 例を除く 33 例が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。投与 16 週目までの中止例は 4 例であり、中止理由は、併用制限薬の新たな投与、重篤な有害事象の発現、併用禁止薬の投与及び同意の撤回（各 1 例）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 I が 2 例、クラス II が 21 例、クラス III が 14 例であり、クラス IV の患者は登録されなかった。

本薬の平均 1 日投与量及びカットオフ時（最長 136 週）の 1 日投与量（平均値±標準偏差）は 1.8±0.89 mg/日、2.1±0.89 mg/日であり、維持用量（1 回量）の分布は 0.2 mg 5.4%（2/37 例）、0.4 mg 5.4%（2/37 例）、0.6 mg 13.5%（5/37 例）、0.8 mg 18.9%（7/37 例）、1.0 mg 16.2%（6/37 例）、1.2 mg 8.1%（3/37 例）、1.4 mg 5.4%（2/37 例）、1.6 mg 18.9%（7/37 例）であった。

①有効性評価期間

有効性の主要評価項目であるベースラインから 16 週時までの PVR の変化量、及び副次評価項目であるベースラインから 16 週時までの PVRI の変化量は表 25 のとおりであった。

表 25：16 週時における PVR 及び PVRI のベースラインからの変化量（PPS）

	PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵) (33 例)	PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²) (33 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	683.2±237.3 671.8	1076.7±390.5 1020.9
16 週時 平均値±標準偏差 中央値	560.3±238.7 491.4	881.9±405.2 825.3
変化量 平均値±標準偏差 中央値 p 値 ^a	-122.9±115.2 -120.9 <0.0001	-194.9±182.6 -185.2 —

a: Wilcoxon 符号付順位検定

また、副次評価項目である 6MWD（平均値±標準偏差及び中央値、以下同様）（例数）は、ベースライン時で 445.0±102.2 m 及び 460.5 m（30 例）、16 週時で 459.1±112.8 m 及び 468.0 m（30 例）であり、ベースラインから 16 週時までの変化量は 14.1±44.1 m 及び 19.5 m であった。

安全性について、有効性評価期間中に有害事象は 97.3%（36/37 例）に認められ、10 例以上に認められた有害事象は、頭痛（24 例）、下痢（17 例）、顎痛（16 例）、悪心（13 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 94.6%（35/37 例）に認められ、10 例以上に認められた有害事象は頭痛（23 例）、下痢及び顎痛（各 16 例）、悪心（11 例）であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 4 例（嘔吐、肺動脈性肺高血圧症、低酸素症、及び血圧低下（各 1 例））に認められ、嘔吐、低酸素症及び血圧低下については治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は 1 例（血圧低下）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

②長期投与期間

有効性について、6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差及び中央値、以下同様）（例数）は、24 週時で 8.8±46.2 m 及び 14.0 m（29 例）、48 週時で 15.2±33.4 m 及び 17.0 m（25 例）、72 週時で 30.7±51.0 m 及び 37.0 m（21 例）、96 週時で 38.0±49.1 m 及び 37.0 m（10 例）、120 週時で 61.8±85.8 m 及び 61.5 m（4 例）であった。

安全性について、有害事象は 100%（37/37 例）に認められ、10 例以上に認められた有害事象は、頭痛（29 例）、下痢及び鼻咽頭炎（各 19 例）、顎痛（17 例）、悪心（16 例）、潮紅（12 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、100% (37/37 例) に認められ、10 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (27 例)、下痢及び顎痛 (各 17 例)、悪心 (14 例)、潮紅 (12 例) であった。

死亡は 2 例 (いずれも死亡理由は右室不全) に認められ、1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は 11 例 (肺動脈性肺高血圧症、右室不全、甲状舌管嚢胞、潰瘍性大腸炎、骨壊死、胆道仙痛・結腸腺癌・胆管結石・食道静脈瘤、浮動性めまい・肺動脈性肺高血圧症、呼吸困難・右室不全、胸部不快感、インフルエンザ性肺炎及び帯状疱疹各 1 例) であった。浮動性めまい及び胸部不快感については治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は 8 例 (肺動脈性肺高血圧症 5 例、右室不全 2 例、全身性エリテマトーデス 1 例) に認められ、右室不全 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (NS-304/-02 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2008 年 4 月～2009 年 6 月)

PAH 患者における、本薬単回投与時の薬力学、安全性及び忍容性を検討する目的で非盲検非対照試験 (Acute hemodynamic study)、並びに、それに引き続いて本薬反復投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 7 施設で実施された (目標症例数: 本薬群 33 例、プラセボ群 11 例、計 44 例)。

非盲検非対照試験では、最初の 12 例に本薬 0.2 mg を単回投与後、これらの 12 例の被験者の安全性評価に基づき、残りの被験者に本薬 0.4 mg が単回投与された。

Acute hemodynamic study の翌日から 17 週間が二重盲検期とされ、本薬又はプラセボを 1 日 2 回食後に経口投与することとされた。1 回量として本薬 0.2 mg から開始し、35 日目までに最終至適用量となるよう、被験者の忍容性が良好であれば 1 回あたり 0.2 mg ずつ増量することとされたが、1 回 0.4 mg の投与は 3 日目以降、0.6 mg の投与は 7 日目以降、0.8 mg の投与は 21 日目以降に開始し、最高用量は 1 回 0.8 mg とされた。その後、試験終了まで最終至適用量が投与された。なお、忍容性に問題がある場合は治験責任 (分担) 医師の判断により減量を可能としたが、投与 13 週目以降は一定用量とした。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の IPAH、家族性 PAH、膠原病性血管疾患、修復済みの先天性短絡疾患又は食欲抑制剤の使用に伴う PAH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラス I～III
- 抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入、ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬による治療を受けているにもかかわらず症候性の PAH を有する
- 右心カテーテル検査で以下の基準を満たし、PAH と診断されている
 - ・ mPAP が 25 mmHg を超える
 - ・ PVR が $240 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ を超える
 - ・ PCWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満
- 右心カテーテル検査による PVR のベースライン値が $400 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ を超える
- その他の PAH 治療を受けているにもかかわらず、スクリーニング及びベースラインの 6MWD が 150～500 m であり、2 回の試験結果の差が 15%以内である

ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬は併用必須とし、スクリーニング時から二重盲検期終了時まで、ベースライン時の治療薬に関連する有害事象 (肝機能検査値異常、網膜症、視覚障害) による一時的な中断及び減量を除き、一定用量とすることとされた。PGI₂ 製剤の投与はスクリーニングの 3 カ月以上前から禁止された。

無作為化された 43 例（本薬群 33 例、プラセボ群 10 例）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び All-treated DB set とされた。そのうち、選択基準違反又はベースラインの PVR が測定されていなかった 8 例（本薬群、プラセボ群各 4 例）を除く 35 例（本薬群 29 例、プラセボ群 6 例）が Per-protocol DB set とされ、二重盲検期の有効性の主要な解析対象集団とされた。さらに本薬単回投与 4 時間後の PVR が欠測していた別の 2 例（本薬 0.2 mg 群、0.4 mg 群各 1 例）を除く 33 例（本薬 0.2 mg 群 11 例、0.4 mg 群 22 例）が Per-protocol HD set とされ、Acute hemodynamic study の有効性の主要な解析対象集団とされた。Acute hemodynamic study での中止例は認められなかった。二重盲検期での中止例は 3 例であり、中止理由は、PAH の悪化による入院（本薬群、プラセボ群各 1 例）、有害事象（本薬群 1 例）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Ⅱが 16 例（本薬群 14 例、プラセボ群 2 例）、クラスⅢが 26 例（本薬群 18 例、プラセボ群 8 例）であり、クラスⅠ及びⅣの患者は登録されなかった。

①Acute hemodynamic study

有効性の主要評価項目であるベースラインから本薬単回投与 4 時間後までの PVR の変化量は表 26 のとおりであった。

表 26：単回投与 4 時間後における PVR ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) の
ベースラインからの変化量 (Per-protocol HD set)

	本薬 0.2 mg 群 (11 例)	本薬 0.4 mg 群 (22 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	883.6±369.4 751.0	895.8±352.5 836.5
4 時間後 平均値±標準偏差 中央値	1025.0±478.4 978.0	921.7±350.0 921.0
変化量 平均値±標準偏差 中央値	141.4±184.2 75.0	25.9±163.2 46.5

安全性について、有害事象の発現割合は本薬 0.2 mg 群 66.7% (8/12 例)、0.4 mg 群 54.8% (17/31 例)（以下同順）であり、いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象は、頭痛 (58.3%、41.9%) 及び四肢痛 (25.0%、0%) 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本薬 0.2 mg 群 66.7% (8/12 例)、0.4 mg 群 51.6% (16/31 例)（以下同順）に認められ、いずれかの群で 20%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は頭痛 (58.3%、38.7%) 及び四肢痛 (25.0%、0%) であった。

死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本薬 0.4 mg 群 1 例（頭痛）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

②二重盲検期

本薬群の維持用量（投与 13～17 週目に投与された用量）の分布（1 回量）は 0.2 mg 12.1% (4/33 例)、0.4 mg 18.2% (6/33 例)、0.6 mg 21.2% (7/33 例)、0.8 mg 42.4% (14/33 例) であった。

有効性の主要評価項目であるベースラインから 17 週時までの PVR の変化量は表 27 のとおりであった。

表 27：17 週時における PVR ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) のベースラインからの変化量 (Pre-protocol DB set)

	本薬群 (29 例)	プラセボ群 (6 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	951.9±434.5 832.0	826.8±195.8 844.0
17 週時 平均値±標準偏差 中央値	783.8±393.2 692.0	964.0±247.9 985.0
変化量 平均値±標準偏差 中央値 p 値 ^a	-168.1±241.6 -166.0 0.0045	137.2±84.9 124.0 —

a：Wilcoxon 順位和検定

LOCF (欠測値があった場合、直前の値により補完された)

また、副次評価項目である 6MWD (平均値±標準偏差及び中央値、以下同様) (例数) は、ベースライン時で本薬群 394.7±72.0 m 及び 409.5 m (32 例)、プラセボ群 350.3±123.5 m 及び 390.5 m (10 例) (以下、同順)、17 週時で 419.3±106.3 m 及び 407.5 m (32 例)、350.7±139.6 m 及び 378.5 m (10 例) であり、ベースラインから 17 週時までの変化量は 24.7±72.8 m 及び 25.0 m (32 例)、0.4±28.1 m 及び 6.0 m (10 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は本薬群 93.9% (31/33 例)、プラセボ群 100.0% (10/10 例) であり、いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28：いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (33 例)	プラセボ群 (10 例)
頭痛	66.7 (22)	20.0 (2)
顎痛	36.4 (12)	0 (0)
四肢痛	30.3 (10)	0 (0)
悪心	27.3 (9)	0 (0)
鼻咽頭炎	24.2 (8)	20.0 (2)
肺動脈性肺高血圧症	3.0 (1)	20.0 (2)
失神	0 (0)	20.0 (2)
骨格筋痛	0 (0)	20.0 (2)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 90.9% (30/33 例)、プラセボ群 30.0% (3/10 例) (以下同順) に認められ、いずれかの群で 20%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は頭痛 (66.7%、20.0%)、顎痛 (36.4%、0%)、四肢痛 (30.3%、0%)、悪心 (24.2%、0%) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 18.2% (6/33 例)、40.0% (4/10 例) に認められ、いずれかの群で複数例に発現した重篤な有害事象は頭痛 (6.1%、0%) であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は頭痛 (2 例、0 例)、悪心、嘔吐、筋肉痛、呼吸困難及び胸痛 (各 1 例、0 例) であり、頭痛 (本薬群 1 例) のみ転帰は未回復であった。

投与中止に至った有害事象は本薬群 1 例 (無力症・筋肉痛)、プラセボ群 2 例 (肺動脈性肺高血圧症・呼吸困難、肺動脈性肺高血圧症各 1 例) に認められ、無力症・筋肉痛は治験薬との因果関係が否定されず、筋肉痛のみ未回復であった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（AC-065A302 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2009 年 12 月～2014 年 4 月）及び継続投与試験（AC-065A303 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～継続中、データカットオフ：20 年 月 日）

PAH 患者における、本薬の有効性、安全性、忍容性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（AC-065A302 試験）が海外 181 施設で実施された（目標症例数：計 1150 例、各群 575 例）。なお、有効性の主要評価項目は、当初は 6MWD のベースラインから 16 週までの変化量及び最初の morbidity/mortality イベントの発現までの期間（morbidity/mortality イベントの定義は表 29 参照）とされたが、第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでエンドポイントとして臨床転帰の重要性が提唱されたことから（J Am Coll Cardiol 2009; 54(1): S97-107）、試験実施中（20 年 月 日）に最初の morbidity/mortality イベントの発現までの期間のみに変更され、6MWD のベースラインから 16 週までの変化量は副次評価項目とされた。目標イベント数及び目標症例数について、試験計画時はそれぞれ計 203 例及び計 544 例とされたが、組み入れられた被験者の背景因子の分布が事前の想定と異なり、1 剤又は 2 剤の PAH 治療薬の併用投与を受けていたこと、WHO 機能分類が主にクラスⅡ及びⅢであったことが試験実施中に判明し、本薬によるイベント発現率低下が事前の想定よりも小さくなることが見込まれたことから、盲検下で、目標イベント数が計 332 例、目標症例数が計 1150 例に変更された。変更に伴う評価に対する影響の可能性を排除するため、当該変更（2011 年 8 月 16 日）までに発現していた morbidity/mortality イベント（計 45 例、本薬群 15 例、プラセボ群 30 例）については、打切りとして取り扱うこととされ、併せて本薬の有効性または無益性を早期に確認するために中間解析が計画された。AC-065A302 試験を完了した被験者又は morbidity イベント発現後に EOS 来院を実施した被験者のうち、選択・除外基準に合致した被験者を対象とし、本薬の長期投与時における安全性及び忍容性を評価することを目的として、非盲検非対照試験（AC-065A303 試験）が海外 171 施設で実施された。

AC-065A302 試験では、本薬又はプラセボを 1 日 2 回食後に経口投与するとされ、本薬群では 1 回 0.2 mg から開始し、被験者の忍容性に問題がなければ 7 日毎に 1 回量として 0.2 mg ずつ漸増することとされ、1 回最大用量は 1.6 mg とされた。漸増によって IP 受容体作動薬に特異的な有害事象（頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅、悪心等）が発現し、忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、それ以上の増量は行わず、1 回量として 0.2 mg ずつ減量できるとされ、投与 12 週目までに各被験者の最大耐用量を決定し、以降 26 週目までその用量が投与された。投与 26 週目以降は、治験責任（分担）医師の判断により、最大耐用量が 1 回 1.6 mg 未満であった被験者については、1.6 mg まで 1 回量として 0.2 mg ずつ漸増可能とされ、忍容性に問題がある被験者については減量可能とされた。morbidity/mortality イベント（表 29）が全体で 331 例に発現した時点から 4 週間以内に EOS 来院することとされ、ベースライン来院日から EOS 来院日までが治験薬投与期間とされた。

AC-065A303 試験では、AC-065A302 試験での投与群にかかわらず、本薬を 1 日 2 回食後に経口投与するとされ、本薬 1 回 0.2 mg から開始することとされた。忍容性に問題がなければ 7 日毎に 1 回量として 0.2 mg ずつ漸増することとされ、1 回最大用量は 1.6 mg とされた。忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合、1 回量として 0.2 mg ずつ減量できるとされ、投与 12 週目までに各被験者の最大耐用量を決定し、以降 26 週目までその用量が投与された。投与 26 週目以降は 1 回量として 1.6 mg を上限として増減可能とされた。

表 29 : morbidity/mortality イベントの定義

ランダム化（治験薬投与開始日）から治験薬の最終投与の 7 日後までに以下のいずれかのイベントが発現したことが確認された場合、morbidity/mortality イベントが発現したとされた。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（原因不問）	
②PAH 悪化（右心室不全の徴候及び症状を含む）による入院	
③肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH の悪化	
④PAH 悪化による非経口的プロスタノイド療法又は長期酸素療法の開始	
⑤以下に定義する疾患進行（ベースラインにおいて WHO 機能分類クラスⅡ～Ⅲの被験者）	
・ 6MWD のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6MWD のうち 2 回においてベースラインからの 15%以上の短縮）	
・ WHO 機能分類クラスの悪化	
⑥以下に定義する疾患進行（ベースラインにおいて WHO 機能分類クラスⅢ～Ⅳの被験者）	
・ 6MWD のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6MWD のうち 2 回においてベースラインからの 15%以上の短縮）	
・ PAH 治療薬の追加	

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 75 歳以下の IPAH、HPAH、薬物又は毒物誘発性の PAH、及び結合組織病、修復済みの先天性短絡疾患又は HIV 感染症に関連する PAH 患者とされた。

- ・ WHO 機能分類クラスⅠ～Ⅳ
- ・ mPAP が 25 mmHg 以上
- ・ PCWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- ・ PVR 値が $400 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上
- ・ 6MWD が 50 m 以上 450 m 以下

AC-065A302 試験では、ERA、PDE-5 阻害薬は、投与開始 3 カ月以上前から治験薬投与 26 週目まで一定用量が投与される場合は併用可能とされた。PGI₂ 製剤は、右心カテーテル検査手順中の単回投与を除き、投与開始 1 カ月前から EOS 来院まで併用禁止とされた。AC-065A303 試験では、ERA、PDE-5 阻害薬は併用可能とされ、PGI₂ 製剤は、右心カテーテル検査手順中の単回投与を除き、AC-065A303 試験における EOS 来院まで併用禁止とされた。

①AC-065A302 試験

無作為化された 1156 例（本薬群 574 例、プラセボ群 582 例、以下同順）が FAS 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 4 例を除く 1152 例（575 例、577 例）が安全性解析対象集団とされた。FAS におけるベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、表 30 のとおりであった。

また、本薬群における維持用量（各被験者が最も長期間服用した用量）（1 回量）の分布は、0.2 mg 11.8%（68/575 例）、0.4 mg 11.3%（65/575 例）、0.6 mg 10.8%（62/575 例）、0.8 mg 14.3%（82/575 例）、1.0 mg 6.1%（35/575 例）、1.2 mg 7.3%（42/575 例）、1.4 mg 7.1%（41/575 例）、1.6 mg 28.3%（163/575 例）であった。

表 30 : ベースライン時の WHO 機能分類（FAS）

	本薬群 (574 例)	プラセボ群 (582 例)
クラスⅠ	0.7 (4)	0.9 (5)
クラスⅡ	47.7 (274)	43.8 (255)
クラスⅢ	51.0 (293)	54.0 (314)
クラスⅣ	0.5 (3)	1.4 (8)
% (例数)		

目標イベント数の変更までに発現した最初の morbidity/mortality イベント（45 例）を除いて、最初の morbidity/mortality イベント 202 例が独立したイベント評価委員会によって確認された時点で中間解析を実施することが計画され、中間解析に伴う第一種の過誤の調整には Haybittle-Peto 法が使用された。

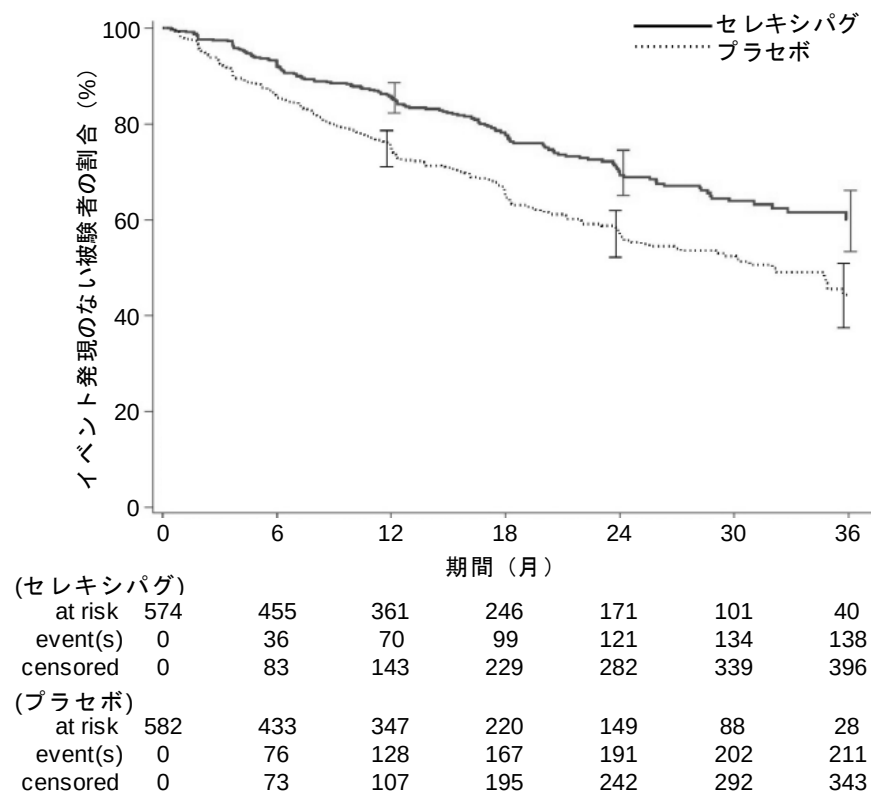
FAS における、有効性の主要評価項目である最初の morbidity/mortality イベントの発現までの期間についての結果は表 31 及び図 1 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に有意差がみられた（片側 log rank 検定、 $p < 0.0001$ 、有意水準は片側 0.005）。なお、打ち切りとして取り扱った 45 例を morbidity/mortality イベント発現として取り扱った場合でも、同様の結果であった。

表 31：発現した morbidity/mortality イベント（FAS）

	本薬群	プラセボ群
例数	574	582
morbidity/mortality イベントを発現した被験者数 (%)	140 (24.4)	212 (36.4)
ハザード比 ^a [99%CI]	0.61 [0.46, 0.81]	
p 値 ^b	$p < 0.0001$	

a：投与群を因子とした比例ハザードモデル

b：片側 log rank 検定、有意水準片側 0.005



バーは 95%CI を示す

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

副次評価項目である投与 26 週後の 6MWD のベースラインからの変化量は表 32 のとおりであった。

表 32：ベースラインから投与 26 週後までの 6MWD (m) の変化量 (FAS)

	本薬群 (574 例)	プラセボ群 (582 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	358.5±76.3 376.0	348.0±83.2 369.0
投与 26 週時 平均値±標準偏差 中央値	306.5±170.0 370.0	281.7±173.8 346.0
変化量 平均値±標準偏差 中央値	-52.00±150.24 4.00	-66.26±148.23 -9.00

安全性について、有害事象は本薬群 98.3% (565/575 例)、プラセボ群 96.9% (559/577 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 33 のとおりであった。

表 33：いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (575 例)	プラセボ群 (577 例)
頭痛	65.2 (375)	32.8 (189)
下痢	42.4 (244)	19.1 (110)
悪心	33.6 (193)	18.5 (107)
顎痛	25.7 (148)	6.2 (36)
肺動脈性肺高血圧症	21.9 (126)	35.7 (206)
嘔吐	18.1 (104)	8.5 (49)
四肢痛	16.9 (97)	8.0 (46)
呼吸困難	16.0 (92)	21.0 (121)
筋肉痛	16.0 (92)	5.9 (34)
浮動性めまい	15.0 (86)	14.7 (85)
末梢性浮腫	13.9 (80)	18.0 (104)
上気道感染	13.0 (75)	13.9 (80)
鼻咽頭炎	13.0 (75)	10.9 (63)
潮紅	12.2 (70)	5.0 (29)
関節痛	10.8 (62)	7.6 (44)
咳嗽	9.7 (56)	11.6 (67)
疲労	8.0 (46)	10.2 (59)
右室不全	8.0 (46)	10.1 (58)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 89.6% (515/575 例)、プラセボ群 56.7% (327/577 例) に認められ、いずれかの群で 10%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は表 34 のとおりであった。

表 34：いずれかの群で 10%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 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (575 例)	プラセボ群 (577 例)
頭痛	61.4 (353)	26.2 (151)
下痢	36.0 (207)	10.2 (59)
悪心	27.0 (155)	11.4 (66)
顎痛	24.9 (143)	5.0 (29)
筋肉痛	13.9 (80)	3.8 (22)
嘔吐	13.6 (78)	3.3 (19)
四肢痛	13.4 (77)	4.0 (23)
潮紅	11.7 (67)	4.3 (25)

% (例数)

死亡は本薬群 8.5% (49/575 例)、プラセボ群 7.1% (41/577 例) に認められ、いずれかの群で 0.5% 以上に認められた死亡理由は、肺動脈性肺高血圧症 (本薬群 3.3%、プラセボ群 2.8%、以下同順)、右室不全 (1.2%、1.0%)、突然死 (0.9%、0.7%)、心肺不全 (0.5%、0.2%)、急性右室不全 (0.3%、0.5%)、急性腎不全 (0.3%、0.5%) であった。そのうち本薬群の 1 例 (敗血症性ショック) 及びプラセボ群の 2 例 (肺動脈性肺高血圧症・右室不全、急性腎不全) で治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は本薬群 39.0% (224/575 例)、プラセボ群 43.7% (252/577 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (11.3%、19.4%)、右室不全 (5.0%、6.1%)、呼吸困難 (2.8%、2.1%)、肺炎 (2.6%、4.0%)、失神 (1.7%、3.5%) であった。3 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は失神 (4 例、3 例) であり、転帰は本薬群の 1 例 (未回復) を除きすべて回復であった。

投与中止に至った有害事象は本薬群 31.7% (182/575 例)、プラセボ群 37.1% (214/577 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 (本薬群 13.6%、プラセボ群 23.4%、以下同順)、頭痛 (3.3%、0.7%)、右室不全 (2.4%、4.0%)、下痢 (2.3%、0%) であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛 (本薬群 19 例、プラセボ群 3 例、以下同順)、下痢 (13 例、0 例)、右室不全 (1 例、1 例)、肺動脈性肺高血圧症 (4 例、8 例) であった。

②AC-065A303 試験

AC-065A303 試験に移行した 218 例全例が安全性解析対象集団とされた。

維持用量 (1 回量) の分布は、0.2 mg が 9.2% (20/218 例)、0.4 mg が 11.9% (26/218 例)、0.6 mg が 10.6% (23/218 例)、0.8 mg が 9.6% (21/218 例)、1.0 mg が 9.6% (21/218 例)、1.2 mg が 9.6% (21/218 例)、1.4 mg が 10.6% (23/218 例)、1.6 mg が 26.6% (58/218 例) であった。

安全性について、有害事象は 95.9% (209/218 例) に認められ、10% 以上に認められた有害事象は、頭痛 54.6%、下痢 35.8%、肺動脈性肺高血圧症 25.7%、顎痛 21.1%、悪心 20.2%、右室不全 16.5%、嘔吐 14.2%、末梢性浮腫及び四肢痛 11.5%、筋肉痛 10.1% 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 80.3% (175/218 例) に認められ、10% 以上に認められた有害事象は、頭痛 52.8%、下痢 28.4%、顎痛 20.6%、悪心 16.1% であった。

死亡は 25.2% (55/218 例) に認められ、複数例に認められた死亡理由は肺動脈性肺高血圧症 (24 例)、右室不全 (19 例)、急性右室不全 (5 例)、心肺不全 (4 例)、心停止、肺塞栓症及び敗血症 (各 3 例)、心原性ショック及び突然死 (各 2 例) であった。本薬群の 1 例 (血液量減少性ショック・肺動脈性肺高血圧症) は治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は 40.4% (88/218 例) に認められ、5 例以上に認められた重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症 (32 例)、右室不全 (18 例)、肺炎 (6 例)、失神 (5 例) であった。複数例に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は下痢 (3 例) であり、転帰は回復、後遺症ありで回復、及び未回復が各 1 例であった。

投与中止に至った有害事象は 23.9% (52/218 例) に認められ、5 例以上に発現した有害事象は肺動脈性肺高血圧症 (19 例)、右室不全 (10 例) であり、3 例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は下痢及び頭痛 (各 3 例) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.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、類薬との比較及び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。国内外臨床試験において PAH の基礎疾患及び WHO 機能分類によらず、本剤の有効性及び許容可能な安全性が認められたことから、肺高血圧症臨床分類（ニース分類）における第 1 群に属する IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性 PAH 及び各種疾患に伴う PAH 及びすべての WHO 機能分類クラスの患者が対象と考える。

PAH に対する単剤での薬物治療としては、WHO 機能分類クラス II 及び III に対しては ERA、PGI₂ 製剤、PDE-5 阻害薬、sGC 刺激薬が国内外の治療ガイドラインで推奨されているが、特定の薬剤が第一選択薬として推奨されているわけではなく、医療現場では、治療薬の効能・効果、有効性及び安全性プロファイル、患者の背景情報や症状等を総合的に判断し、その患者に適した治療薬が選択されており、本薬も単剤での治療において、第一選択薬の 1 つになるものと考えられる。WHO 機能分類クラス II に対しては、ESC/ERS ガイドラインにおいて、本薬は IP 受容体に作用する薬剤として唯一推奨されていることから、IP 受容体に作用する薬剤を第一選択とする場合、最優先に選択できる薬剤と考える。また、WHO 機能分類クラス III に対しては、本薬は IP 受容体に作用する経口剤として最も推奨度が高いことから、IP 受容体に作用する経口剤を第一選択とする場合、最も優先度が高い薬剤と考える。

類薬からの切替えについては、エポプロステノールナトリウムやトレプロスチニルは注射剤であり、カテーテル刺入や留置による疼痛や感染症の恐れがあるため、それらを回避するために本薬に切り替えることが想定される。一方で、これらの注射剤は ESC/ERS ガイドラインにおいて、WHO 機能分類クラス IV に対して推奨されていることから、重症度が高く、本薬で十分な治療効果が得られない場合、本薬から注射剤への切替えも想定される。吸入剤（イロprost）及び経口剤（ベラprost）については、本薬への切替えは想定されるが、治療ガイドラインの位置付け及び推奨度を考慮すると、本薬からの切替えの可能性は低いものと考ええる。

併用療法について、ESC/ERS ガイドラインでは、本薬は、経口剤の 2 剤併用では最も推奨度の高い組み合わせ（本薬と ERA、本薬と PDE-5 阻害薬、マシテンタンとシルデナフィル、リオシグアトとボセンタン）のうちの 1 つとして、また、経口剤の 3 剤併用では唯一の高い推奨度の組み合わせとして記載されており、併用治療においても本薬は優先して使用されると考える。

本邦における PAH 治療の際に参照され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）は、欧米の肺高血圧症診断・治療ガイドラインに準拠して作成され、実践されていることから、国内外で治療法は基本的に同様と考えられ、他の PAH 治療薬の承認状況を考慮しても、PAH 治療における本薬の位置付けは海外と同様と考える。

機構は、以下のように考える。第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでの議論を受けて改訂された治療アルゴリズム（J Am Coll Cardiol 2013; 62(25 Suppl D): D60-72）において、PGI₂ 製剤の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、本剤は、ESC/ERS ガイドラインにおいて、WHO 機能分類クラス II 及び III の患者に対して推奨度 I（Is recommended, Is indicated）、エビデンスレベル B（Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies）とされている。また近年、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（J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60-72）、

クラスⅢ及びⅣの患者や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、 PGL_2 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は sGC 刺激薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されている。本邦における治療ガイドラインは、従来これら欧米の最新ガイドラインに準拠した形で作成又は改訂されていることを考慮すると、本邦の PAH 治療における本剤の位置付けも、海外のガイドラインと同様になるものと推察される。本剤と PGL_2 製剤の有効性及び安全性を厳密に比較することは困難であるが、エポプロステノールナトリウムやトレプロスチニルは持続的な静脈内又は皮下投与が必要な注射剤であるため持続注入ポンプの携帯が必要であること、疼痛やカテーテル刺入部位の感染の問題があること、吸入剤であるイロprostは局所刺激症状を呈すること、1 日の吸入回数が多いため服薬コンプライアンスの維持が困難な患者もいること等を考慮すると、経口薬である本剤を選択することにより患者の生活の質が向上する可能性があることが期待できる。したがって、本剤が本邦の医療現場に提供された場合、本剤は ERA 及び PDE-5 阻害薬と同様に PAH 治療の第一選択薬の 1 つ、又は ERA 及び PDE-5 阻害薬との併用療法で用いることが可能な薬剤として、新たな PAH 治療の選択肢となるものとする。

なお、既存の PGL_2 製剤からの切替え、及び本剤と他の PAH 治療薬を併用した場合における情報は限られていることから、日本人 PAH 患者において既存の PGL_2 製剤から本剤に切り替えたとき、又は本剤と既存の PAH 治療薬を併用したときの有効性及び安全性については、製造販売後に適切な情報収集を行うとともに、得られた情報を医療現場へ提供する必要がある。

7.R.2 海外の臨床試験成績の利用について

7.R.2.1 PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について

機構は、日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を説明するにあたり、海外臨床試験成績を利用していることから、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因について、ESC/ERS ガイドラインでは、PAH 患者数は、少なくとも成人 100 万人あたり 15 人とされている。一方、本邦の PAH に関する調査結果（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業の呼吸不全に関する調査研究（平成 25 年度）平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014: 49-53）において、平成 23 年の人口統計をもとにした全国平均の有病率は人口 100 万人あたり 15.6 人と報告されている。以上より、本邦と欧米で有病率に大きな差はないと考える。また、患者の性別割合及び平均年齢に差は認められておらず、基礎疾患についても、国内外ともに IPAH 又は HPAH の割合が高い。重症度については、国内外ともに WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの患者が大半を占めており、患者における PVR のベースライン値は国内外でほぼ同程度であった。一方、AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験に組み入れられた被験者のベースライン時の患者背景のうち、年齢、体重及び PVR に国内外差が認められたが（表 35）、患者背景別の部分集団解析を実施したところ、これらの背景因子の差異は本薬の有効性及び安全性の評価に大きく影響しないことが示唆された。以上より、国内外の PAH 患者について、本薬の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼすような内因性民族的要因の差異はないものとする。

表 35：国内外臨床試験における患者背景

	AC-065A201 試験	NS304/-02 試験		AC-065A302 試験	
	本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	37	33	10	574 ^a	582
年齢（歳）					
平均値±標準偏差	44.5±13.3	54.8±16.8	53.8±16.3	48.2±15.2	47.9±15.6
中央値	42.0	58.0	54.0	49.0	49.0
最小値、最大値	23、72	19、80	25、80	18、78	18、80
体重（kg）					
平均値±標準偏差	57.5±15.2	68.7±12.4	70.6±13.9	71.6±18.6	70.7±17.7
中央値	53.6	65.0	69.2	69.4	68.0
最小値、最大値	34.3、102.8	51.0、100.0	51.6、90.0	39.1、150.0	38.9、134.5
PVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)					
平均値±標準偏差	725.3±292.5	948.6±428.0	867.2±379.3	882.0±437.4 ^b	939.4±535.5 ^b
中央値	680.9	829.0	771.5	777.0	800.0
最小値、最大値	408、1564	394、2167	524、1827	228、2400	113、3214

a：体重については 573 例

b：ランダム化前 6 カ月間以内の測定値（本薬群 282 例、プラセボ群 299 例）

外因性民族的要因について、欧米では 2013 年の第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムを集約したガイドライン（J Am Coll Cardiol 2013; 62(25 Suppl D): D60-72）や、ESC/ERS ガイドラインに基づいて治療が行われており、本邦においてもこれらの欧米のガイドラインを参考にした治療ガイドラインに基づき PAH の治療が行われている。したがって、国内外で PAH の診断基準、基礎疾患、重症度分類、診断アルゴリズムに大きな相違は認められず、国内外で診断・治療方法に大きな違いはないと考える。

PAH 治療薬の使用状況について、海外のレジストリー研究（Circulation 2010; 122: 164-72）と本邦での平成 25 年度総括・分担研究報告書での調査結果を比較すると、本邦で ERA の使用割合がやや高く、静脈内投与する PGI₂ 製剤の使用割合がやや低いものの、他の薬剤の使用割合は海外とほぼ同様であり、大きな違いはないと考える。

以上より、PAH の医療環境を含め、国内外の外因性民族的要因に大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因について、PAH の病態に民族差はないものと考えられるが、AC-065A201 試験と NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験の被験者におけるベースラインの年齢、体重及び PVR に国内外差が認められた。これらの患者背景の差異について、年齢別及び体重別に各試験における国内外の有効性及び安全性を比較した結果、背景別の有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことを考慮すると、これらの患者背景の差異が有効性評価に及ぼした影響は大きくないものと判断する。また、ベースラインの PVR については、国内外における本薬の臨床試験の実施時期の違いにより、臨床試験での経口 PAH 治療薬の併用状況に国内外差が生じていること、近年では、本邦の PAH 治療においては早期からの PAH 治療薬の積極的な併用療法や短期間での治療薬の増量が行われていることから、AC-065A201 試験に組み入れられた被験者では ERA 及び PDE-5 阻害薬の 2 剤の併用割合が高くなっており、一定の治療効果が得られていたためにベースラインの PVR に影響を及ぼした可能性がある。しかしながら、臨床試験で認められた本薬投与後の各指標の変化率は国内外で大きく異なるものではなく、ベースラインの値が有効性評価に影響を与えた可能性は低いと判断する。なお、薬物動態の観点からは本薬の曝露量に国内外差がある可能性が否定できないが（「6.R.2 日本人及び外国人における薬物動態の異同について」の項参照）、PGI₂ 製剤のプロファイルや曝露量の差異の程度について

の検討内容（「7.R.6 用法及び用量について」の項参照）を踏まえると、AC-065A201 試験で AC-065A302 試験と同様の用法・用量を設定したことは妥当である。

外因性民族的要因に関しては、AC-065A201 試験と NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験において、ERA 及び PDE-5 阻害薬の併用割合に地域差がみられたが、併用する ERA 及び PDE-5 阻害薬は、治験薬投与開始前の少なくとも 90 日間、種類及び 1 日量に変更のないよう規定されており、本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えるものではないと判断する。以上より、本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすような内因性及び外因性民族的要因の差異は認められていないものと判断する。

7.R.2.2 海外臨床試験成績を利用することの妥当性について

機構は、国内臨床試験の実施にあたり、本薬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、基本的には実施された海外臨床試験と同一の試験デザインの国内試験を実施すべきであったと考えることから、AC-065A201 試験と NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験を異なる試験デザインとした理由、及び試験デザインの違いがあっても海外試験成績と国内試験成績が比較可能と判断した理由について説明した上で、海外臨床試験成績を利用して日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を説明することの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験はプラセボ対照試験であったが、患者数を考慮すると、日本人症例のみで大規模な試験を実施することは困難と考え、国内臨床試験を非盲検非対照試験として実施した。主要評価項目の PVR は客観的指標であり、ベースラインからの PVR の変化量で有効性を評価及び比較することは可能と考える。

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では、非盲検非対照試験とプラセボ対照二重盲検試験であることという違いに加え、投与量の上限や選択・除外基準及び併用薬の規定についても異なる試験デザインであった。しかしながら、それぞれの試験計画時の診断・治療ガイドラインに基づいて行われていた PAH の治療アルゴリズムには大きな違いはないこと、いずれの試験においても PAH の診断基準は満たしており、同じ肺血行動態に関する選択基準を使用していたことから、対象となる患者集団に大きな違いはないと考える。また、同じ投与量から開始し患者の忍容性に応じて増量するという用量調節方法は共通であり、いずれの試験においてもベースライン時と比較して有効性評価終了時に PVR が低下しており、維持用量毎の有効性及び安全性評価では、用量の違いによる影響は認められなかった。

主要評価項目は AC-065A201 試験では PVR、AC-065A302 試験では morbidity/mortality イベントであり、試験間で異なるが、PVR は PAH の病態と予後を反映するとの報告もあることから（Eur Heart J 2007; 9 (Suppl H): H68-74）、PVR の改善と morbidity/mortality イベントの発生には強い関連性があると考え。また、副次評価項目で 6MWD がベースライン時より改善したこと、WHO 機能分類クラスの改善効果が認められたこと、NT-proBNP についてもベースライン時からの改善効果が認められたことから、両試験の結果の類似性を検討することは可能と考える。

なお、実際に組み入れられた患者集団について、患者背景別の部分集団解析の結果から、各背景因子が有効性及び安全性の評価に大きく影響しないことが示唆された。

以上より、海外臨床試験成績を日本人の有効性及び安全性評価に利用することは妥当であり、国内で探索的な非対照試験として AC-065A201 試験を実施し、その結果をプラセボ対照試験として実施された海外臨床試験の成績と比較した上で、AC-065A302 試験等の海外臨床試験成績を利用して日本人における本薬の有効性及び安全性を説明することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。AC-065A201 試験の実施にあたり、本薬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-065A201 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検証的試験である AC-065A302 試験と可能な限り同一とするべきであった。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-065A302 試験においては PVR の評価項目は設定されなかったが、NS-304/-02 試験では主要評価項目として本薬投与 17 週後の PVR のベースラインからの変化量が設定された。PVR については AC-065A201 試験と NS-304/-02 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 16 週後に血行動態を評価したことは妥当である。国内臨床試験に組み入れることができる日本人 PAH 患者の症例数が実施可能性の観点から限られていること、内因性及び外因性民族的要因に関する検討(7.R.2.1 「PAH 治療における内因性及び外因性民族的要因の異同について」の項参照)及び国内外で有効性及び安全性に違いが認められなかったこと(「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照)も考慮すると、海外臨床試験の成績も参考に日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

機構は、AC-065A302 試験における複合エンドポイントの設定根拠、AC-065A302 試験において主要評価項目として設定した「最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間」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-065A302 試験の主要評価項目の妥当性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH 治療の真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、評価には多くの症例及び長期の試験期間を必要とするため、希少疾病である PAH においては困難と考える。第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム(J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107)及び欧州医薬品庁のガイドラインで、エンドポイントとして臨床転帰の重要性が提唱され、第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、PAH 治療薬の第Ⅲ相試験は無作為化試験として行い、エンドポイントを morbidity/mortality イベントとすることが推奨されている(J Am Coll Cardiol 2013; 62: D82-91)。以上より、生命予後と関連する臨床転帰を複合的に評価できる「最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間」を、AC-065A302 試験の主要評価項目としたことは妥当と考える。

morbidity/mortality イベントの定義のうち、死亡(原因不問)、PAH 悪化による入院、肺移植、バルーン心房中隔裂開術は、PAH の悪化を示す客観的なイベントとして設定した。また、非経口プロスタノイド療法や長期酸素療法の開始は、臨床症状がある程度不可逆又は重症であることを示唆しており、PAH 悪化を示す重要なイベントとして設定した。さらに、6MWD の 15%以上の短縮と同時に WHO 機能分類クラスの悪化又は PAH 治療薬の追加を必要とすることは、臨床的に PAH の重大な進行を示すものであるため、「疾患進行」としてイベントに設定した。これら全ての要素は第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで推奨された定義と一致している。なお、全ての morbidity/mortality イベントは、一貫性及び厳密性を確保するため、独立したイベント評価委員会で判定された。

以上より、AC-065A302 試験で主要評価項目として設定した morbidity/mortality イベントは、疾患の状態を的確に表すエンドポイントであり、臨床的に重要な意味をもつものとする。また、各ランダム

ク時点（3、6、12、18 カ月目）で morbidity イベントを発現した被験者と発現していない被験者の全生存期間を比較するために行われたランダム解析の結果、morbidity イベントの発現と死亡リスクとの間に関連性が示唆されたことから、「最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間」は真のエンドポイントである生命予後の改善を念頭においた本試験の主要評価項目として妥当と考える。

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きた。6MWD は、PAH の重症度や生命予後と相関があるとの報告（Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-92）があったことから、2004 年に改訂された ACC のガイドライン（J Am Coll Cardiol 2004; 43: 48-55S）、及び 2009 年に改訂された ACC のガイドライン（J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107）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 回肺高血圧症ワールド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（J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107）、さらに第 5 回肺高血圧症ワールド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（J Am Coll Cardiol 2013; 62(25): D82-91）。

以上の状況及び申請者の説明を踏まえると、AC-065-302 試験において最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間を主要評価項目としたことは妥当である。

一方、試験実施中に主要評価項目を変更することは基本的に避けるべきであるが、第 4 回及び第 5 回の肺高血圧症ワールドシンポジウムでの議論も踏まえると、計画時より AC-065A302 試験の主要評価項目とされていた最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間のみを主要評価項目とする計画に変更したことは理解できる。なお、当初主要評価項目の一つであった 6MWD については副次評価項目として評価され、ベースラインから 26 週までの変化量（平均値±標準偏差及び中央値）は、本薬群で -52.00 ± 150.24 m 及び 4.0 m、プラセボ群で -66.26 ± 148.23 m 及び -9.0 m であった。また、同試験において試験実施中に目標イベント数を変更し、中間解析を計画したことについて、試験に組み入れられる被験者の背景等は事前に十分に調査すべきであり、事前に計画していない目標イベント数の変更を試験実施中に行うことは適切ではなく、中間解析の必要性に関しても事前に検討した上で計画すべきである。しかしながら、本薬の対象疾患は PAH であり、試験実施中に第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでの検討結果を踏まえた治療アルゴリズムが公表されたことや新たな治療薬が上市されたこと等も考慮すると、十分な事前調査や情報に基づいた臨床試験計画の立案には限界があったこともやむを得ないと考えられる。本変更については盲検下でなされており、変更に伴う評価に対する影響の可能性を排除するために目標イベント数の変更前に発現した morbidity/mortality イベント（計 45 例）については打切りとして取り扱うこととし、さらに 45 例をイベント発現として取り扱った場合でも、感度解析として主要評価項目である最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間について評価を行うこととされていたことから、本試験成績から本薬の有効性を評価することは可能と判断する。

AC-065A302 試験では、主要評価項目である最初の morbidity/mortality イベント発現までの時間について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [99%CI] は 0.61 [0.46, 0.81] であり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が示されたことから、本薬の有効性が示されたと判断する。また、重要かつ客観的なパラメータである PVR のベースラインからの変化量に関して、本薬群について NS-304/-02 試験では投与開始 17 週後に -168.1 ± 241.6 、 -166.0 dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ （平均値±標準偏差、中央値、以下同様）、AC-

065A201 試験では投与開始 16 週時に -122.9 ± 115.2 、 $-120.9 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ と同程度の改善傾向を示していることは、海外臨床試験と同様に日本人 PAH 患者における本薬の有効性を支持するものと判断する。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 低血压について

機構は、国内外臨床試験における低血压に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与回数、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。低血压に関連する有害事象（MedDRA 基本語の「外来血压低下」、「血压低下」、「拡張期血压低下」、「起立血压低下」、「収縮期血压低下」、「拡張期低血压」、「低血压」、「平均動脈压低下」、「起立性低血压」及び「処置による低血压」に該当する有害事象）について、国内外臨床試験における発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36：低血压に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
	本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	37	33	10	575	577
低血压に関連する有害事象	16.2 (6)	6.1 (2)	0 (0)	5.9 (34)	3.8 (22)
低血压	8.1 (3)	3.0 (1)	0 (0)	5.0 (29)	3.1 (18)
血压低下	10.8 (4)	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)
起立性低血压	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (5)	0.5 (3)

% (例数)

長期投与時の発現状況（NS-304/-02 試験と NS-304/-03 試験（NS-304/-02 試験を完了した被験者を対象とした非盲検非対照継続投与試験）の併合、AC-065A302 試験と AC-065A303 試験の併合）について、低血压に関連する有害事象の発現率は、NS-304/-02+NS-304/-03 試験では 17.1%（7/41 例）、AC-065A302+AC-065A303 試験では 6.0%（44/730 例）であり、主な事象は低血压であった。また、長期投与により発現率が増加する傾向は認められなかった。

いずれの試験においても、用量調節期での評価時期毎の投与量別及び用量維持期での維持用量別の有害事象の発現状況に用量依存的な傾向は認められなかった。また、血压値の推移について、各試験で治験薬の投与に伴う大きな変化は認められなかった。さらに、患者背景別（年齢、性別、体重、WHO 機能分類、PAH 基礎疾患）及び PAH 治療薬の併用有無別に検討を行った結果、明らかなリスク因子は認められなかった。

以上より、本薬による低血压のリスクは低いと考えるが、低血压や起立性低血压に伴う転倒や、自動車運転への支障を生じる等が懸念されることから、類薬と同様に添付文書において低血压の患者を慎重投与と設定し、注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。本薬は血管拡張作用を有しており、他の肺血管拡張薬と同様、臨床試験において低血压に関連する有害事象が認められていることから、そのリスクを適切に管理する必要がある。低血压に関するリスクについては、申請者が説明しているように、添付文書において降圧作用を有する薬剤を併用注意とした上で、低血压の患者を慎重投与とすることに加えて、本薬の血管拡張作用

により病態が増悪する可能性のある特定の基礎疾患（体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経障害等）を有する患者では慎重に投与する旨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と判断する。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。

7.R.4.2 出血及び血小板減少並びに凝固障害について

機構は、国内外臨床試験における出血及び血小板減少や凝固障害に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。出血に関連する有害事象（MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」及び「消化管の出血」に該当する有害事象）、血小板減少に関連する有害事象（MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」及び「造血障害による2種以上の血球減少症」又は「Thrombocytopenia」を含む MedDRA 基本語に該当する有害事象）、凝固障害に関連する有害事象（MedDRA SMQ の「肝臓に関連する凝固及び出血障害」に該当する有害事象）について、国内外臨床試験における発現状況を検討した。

出血に関連する有害事象の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37：出血に関連する主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
	本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	37	33	10	575	577
出血に関連する有害事象	43.2 (16)	6.1 (2)	20.0 (2)	15.5 (89)	15.8 (91)
鼻出血	10.8 (4)	3.0 (1)	10.0 (1)	5.2 (30)	5.0 (29)
咯血	2.7 (1)	0 (0)	10.0 (1)	2.4 (14)	3.1 (18)
挫傷	10.8 (4)	0 (0)	0 (0)	1.2 (7)	1.2 (7)
網膜出血	10.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

長期投与時の発現状況について、出血に関連する有害事象は、NS-304/-02+NS-304/-03 試験では 31.7%（13/41 例）、AC-065A302+AC-065A303 試験では 15.8%（115/730 例）に認められ、主な事象は鼻出血及び咯血であった。

血小板減少に関連する有害事象は、NS-304/-02 試験では認められず、AC-065A201 試験では本薬群 2.7%（1/37 例、血小板減少症）、AC-065A302 試験では本薬群 1.7%（10/575 例、血小板減少症 6 例、血小板数減少 2 例、汎血球減少症及び特発性血小板減少性紫斑病各 1 例）、プラセボ群 1.9%（11/577 例、血小板減少症 9 例、血小板数減少及び汎血球減少症各 1 例）に認められた。長期投与時における血小板減少に関連する有害事象は、NS-304/-02+NS-304/-03 試験では発現せず、AC-065A302+AC-065A303 試験では 2.2%（16/730 例）に認められ、主な事象は血小板減少症であった。

凝固障害に関連する有害事象は、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では認められず、AC-065A302 試験では本薬群 1.4%（8/575 例、INR 増加 7 例、凝固低下状態 1 例）、プラセボ群 1.4%（8/577 例、INR 増加 7 例、PT 延長 1 例）に認められた。長期投与時における凝固障害に関連する有害事象は、NS-304/-02+NS-304/-03 試験では発現せず、AC-065A302+AC-065A303 試験では 1.4%（10/730 例）に認められ、主な事象は INR 増加であった。

これらの有害事象について、いずれの試験においても、用量調節期での評価時期毎の投与量別及び用量維持期での維持用量別の有害事象の発現状況に用量依存的な傾向は認められず、血小板数、INR 及び APTT の推移について、各試験で治験薬の投与に伴う大きな変化は認められなかった。

患者背景別（年齢、性別、体重、WHO 機能分類、PAH 基礎疾患）及び PAH 治療薬やワルファリンの併用有無別に検討を行った結果、明らかなリスク因子は認められなかった。また、長期投与することにより有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験において、本薬投与により临床上大きな問題となるような出血、血小板減少及び凝固障害の発現リスクは認められなかった。しかしながら、*in vitro* では本薬の血小板凝集抑制作用が認められていることも踏まえ、類薬と同様に添付文書において出血傾向並びにその素因のある患者を慎重投与と設定し、注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。PAH 患者では抗凝固薬や抗血小板薬が併用される場合が想定されることから、本薬は、そのような薬剤を併用する患者では出血リスクをさらに高める可能性がある。抗凝固薬や抗血小板薬と血小板凝集抑制作用のある本薬が併用されることにより、出血傾向が助長され、重篤な有害事象が発現する可能性があることから、出血の危険性と対処法等については添付文書において注意喚起するとともに、患者に対しても、十分な説明と注意喚起が必要である。

7.R.4.3 甲状腺機能異常について

機構は、国内外臨床試験における甲状腺機能異常に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外臨床試験における甲状腺機能異常に関連する有害事象（MedDRA SMQ の「甲状腺機能亢進症」又は「甲状腺機能低下症」に該当する有害事象）の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38：甲状腺機能異常に関連する主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
	本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	37	33	10	575	577
甲状腺機能異常に関連する有害事象	5.4 (2)	3.0 (1)	0 (0)	4.0 (23)	3.3 (19)
甲状腺機能低下症	5.4 (2)	3.0 (1)	0 (0)	1.4 (8)	1.9 (11)
甲状腺機能亢進症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (8)	0 (0)
血中 TSH 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (3)	0.9 (5)
眼球突出症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)

% (例数)

長期投与時の発現状況について、甲状腺機能異常に関連する有害事象の発現率は、NS-304/-02+NS-304/-03 試験では 7.3% (3/41 例)、AC-065A302+AC-065A303 試験では 3.8% (28/730 例) であり、主な事象は甲状腺機能低下症であった。長期投与により有害事象の発現率が増加する事象はなかった。

いずれの試験においても、用量調節期での評価時期毎の投与量別及び用量維持期での維持用量別の有害事象の発現状況に用量依存的な傾向は認められなかった。また、TSH、T₃ 及び T₄ について、各試験で

治験薬の投与に伴う大きな変化は認められず、患者背景別（年齢、性別、体重、WHO 機能分類、PAH 基礎疾患）及び PAH 治療薬の併用有無別に検討を行った結果、明らかなリスク因子は認められなかった。

以上より、臨床試験においては、本薬投与による甲状腺機能異常の発現リスクは認められなかった。しかしながら、PAH と甲状腺機能異常が頻繁に併発することが報告されていることを考慮し（Panminerva Med 2013; 55: 93-7）、類薬と同様に添付文書において、本薬使用中は甲状腺機能の検査を行う等十分な観察を行うよう、注意喚起を行うこととしており、これにより甲状腺機能異常については適切に管理できるものとする。

機構は、以下のように考える。類薬（エポプロステノールナトリウム）においては、甲状腺機能亢進症が副作用として注意喚起されており、本薬の国内外臨床試験においても甲状腺機能異常に関連する有害事象が発現している。国内外臨床試験において用量の増加又は投与期間が長くなることに伴って甲状腺機能異常の発現率が高まる傾向は認められず、リスク因子となるような患者背景や併用薬は特定されていないものの、そのリスクを適切に管理する必要がある。甲状腺機能異常については、申請者が説明しているように、添付文書において適切な注意喚起を行うことで一定の管理が可能と判断するが、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。

7.R.4.4 網膜障害を含む眼障害について

機構は、非臨床試験において網膜の小動脈の拡張及び蛇行が認められていることから（「5.R.3 網膜の小動脈の拡張及び蛇行について」の項参照）、国内外臨床試験における眼障害（網膜障害を含む）に関連する有害事象の発現状況について説明し、投与量との関係、患者背景や併用薬等によるリスク因子についても考察した上で、添付文書における注意喚起の必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。眼障害（MedDRA SOC の「眼障害」に該当する有害事象）及び網膜障害（MedDRA SMQ の「網膜障害」に該当する有害事象）の発現状況は、表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 39：眼障害に関連する主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
	本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	37	33	10	575	577
眼障害に関連する有害事象	24.3 (9)	12.1 (4)	0 (0)	11.0 (63)	7.8 (45)
網膜出血	10.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼痛	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.6 (9)	0.3 (2)
白内障	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (8)	1.0 (6)

% (例数)

表 40：網膜障害に関連する主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
	本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	37	33	10	575	577
網膜障害に関連する有害事象	13.5 (5)	3.0 (1)	0 (0)	3.5 (20)	1.9 (11)
網膜出血	10.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
霧視	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	0.9 (5)	0.7 (4)
視力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (4)	0.7 (4)
羞明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (4)	0.2 (1)

% (例数)

長期投与時の発現状況について、眼障害に関連する有害事象の発現率は NS-304/-02+NS-304/-03 試験では 14.6% (6/41 例)、AC-065A302+AC-065A303 試験では 9.7% (71/730 例) であり、主な事象は眼痛及び白内障であった。網膜障害に関連する有害事象の発現率は NS-304/-02+NS-304/-03 試験では 2.4% (1/41 例)、AC-065A302+AC-065A303 試験では 3.3% (24/730 例) であり、主な事象は霧視であった。長期投与することにより発現率が増加する事象は認められなかった。

いずれの試験においても、用量調節期での評価時期毎の投与量別及び用量維持期での維持用量別の有害事象の発現状況に用量依存的な傾向は認められなかった。また、患者背景別（年齢、性別、体重、WHO 機能分類、PAH 基礎疾患）及び PAH 治療薬の併用有無別に検討を行った結果、明らかなリスク因子は認められなかった。

以上より、本薬投与により临床上問題となるような眼障害（網膜障害を含む）が発現するリスクは低く、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験において、投与量に比例して又は長期投与により眼障害（網膜障害を含む）の発現率が高まる傾向は認められず、リスク因子となるような患者背景や併用薬は特定されていない。しかしながら、AC-065A201 試験では、因果関係が否定されていない網膜出血の有害事象が 5.4% (2/37 例) に認められており、本薬は長期にわたって服用する可能性がある薬剤であることも踏まえると、網膜障害を含む眼障害の発現リスクについては、添付文書の副作用の項で情報提供を行う必要がある。本薬の眼障害に関する注意喚起の必要性及び具体的な内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.5 その他の安全性について

上述した出血、血小板減少、凝固障害、低血圧、甲状腺機能異常、網膜障害を含む眼障害以外の安全性について、機構は以下のように考える。本薬投与により発現した頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心等は既存の PGI₂ 製剤で発現することが報告されている既知の事象であり、PGI₂ の薬理作用に起因すると考えられる。本薬の有効性（「7.R.3 有効性について」の項参照）も踏まえると、本薬投与によるこれら全身性の副作用に係る安全性プロファイルは臨床的に許容できるものとするが、これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能又は効果について

7.R.5.1 基礎疾患について

機構は、本剤の投与対象を PAH の基礎疾患によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外臨床試験における PAH の基礎疾患別の有効性は表 41 及び表 42 のとおりであり、基礎疾患によらず本薬投与により改善傾向が認められた。

表 41：PAH 基礎疾患別の最初の morbidity/mortality イベントが発現するまでの期間（AC-065A302 試験：FAS）

	本薬群	プラセボ群	ハザード比 [99%CI]
IPAH 又は HPAH	325 例	350 例	0.62 [0.43, 0.89]
CTD に伴う PAH	167 例	167 例	0.59 [0.36, 0.98]
その他 (先天性心疾患に伴う PAH、薬物・毒物誘発性 PAH、HIV 感染に伴う PAH)	82 例	65 例	0.74 [0.27, 1.99]

表 42 : PAH 基礎疾患別の PVRI ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$) のベースラインからの変化
(AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験)

		AC-065A201 試験 (PPS)	NS-304/-02 試験 (Per-protocol DB set)	
		本薬群	本薬群	プラセボ群
IPAH 又は HPAH	例数	29	22	5
	ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	1087.9±382.1 1064.4	1607.9±734.4 1368.0	1552.1±97.8 1594.9
	変化量 平均値±標準偏差 中央値	-180.5±178.6 -166.6	-321.4±350.8 -301.1	280.3±142.2 312.2
CTD に伴う PAH	例数	3	4	1
	ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	755.5±189.3 719.7	1014.9±372.9 954.1	781.7 781.7
	変化量 平均値±標準偏差 中央値	-259.8±229.5 -335.9	-15.5±254.1 -90.1	50.7 50.7
その他 (先天性心疾患に 伴う PAH、薬物・ 毒物誘発性 PAH、 HIV 感染に伴う PAH)	例数	1	3	0
	ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	1715.7 1715.7	2692.2±174.9 2765.3	— —
	変化量 平均値±標準偏差 中央値	-417.9 -417.9	-374.3±862.0 -262.0	— —

6MWD については、ベースラインから各評価時までの変化量で改善が認められない基礎疾患の集団もあったが、いずれも少数例での検討であり、大部分の集団では一貫して改善が認められた。また、AC-065A302 試験では、ベースラインから 26 週までに 6MWD が改善した被験者の割合は、いずれの基礎疾患においても、プラセボ群と比較して本薬群で高かった。

安全性について、PAH 基礎疾患別の有害事象の発現状況は表 43 のとおりであり、基礎疾患により有害事象の発現傾向に大きな差異は認められなかった。

表 43 : PAH 基礎疾患別の主な有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

		AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
		本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
IPAH 又は HPAH	例数	30	25	8	326	347
	有害事象	100.0 (30)	92.0 (23)	100.0 (8)	98.8 (322)	96.8 (336)
	低血圧 ^a	13.3 (4)	4.0 (1)	0 (0)	4.6 (15)	4.0 (14)
	出血 ^b	46.7 (14)	4.0 (1)	12.5 (1)	15.6 (51)	17.3 (60)
	血小板減少 ^c	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.9 (3)	1.7 (6)
	凝固障害 ^d	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (5)	2.0 (7)
	甲状腺機能異常 ^e	6.7 (2)	0 (0)	0 (0)	4.0 (13)	2.3 (8)
	眼障害 ^f	26.7 (8)	8.0 (2)	0 (0)	8.9 (29)	6.6 (23)
CTD に伴う PAH	網膜障害 ^g	13.3 (4)	0 (0)	0 (0)	3.7 (12)	2.3 (8)
	例数	6	4	2	167	165
	有害事象	100.0 (6)	100.0 (4)	100.0 (2)	98.2 (164)	97.0 (160)
	低血圧 ^a	33.3 (2)	25.0 (1)	0 (0)	7.2 (12)	4.8 (8)
	出血 ^b	33.3 (2)	0 (0)	50.0 (1)	13.8 (23)	15.8 (26)
	血小板減少 ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.0 (5)	1.8 (3)
	凝固障害 ^d	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (3)	0.6 (1)
	甲状腺機能異常 ^e	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	5.4 (9)	4.2 (7)
	眼障害 ^f	16.7 (1)	25.0 (1)	0 (0)	15.0 (25)	9.1 (15)
	網膜障害 ^g	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	3.0 (5)	0.6 (1)

		AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
		本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
その他 (先天性心疾患に伴う PAH、薬物・毒物誘発性 PAH、HIV 感染に伴う PAH)	例数	1	4	0	82	65
	有害事象	100.0 (1)	100.0 (4)	—	96.3 (79)	96.9 (63)
	低血圧 ^a	0 (0)	0 (0)	—	8.5 (7)	0 (0)
	出血 ^b	0 (0)	25.0 (1)	—	18.3 (15)	7.7 (5)
	血小板減少 ^c	0 (0)	0 (0)	—	2.4 (2)	3.1 (2)
	凝固障害 ^d	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)
	甲状腺機能異常 ^e	0 (0)	0 (0)	—	1.2 (1)	6.2 (4)
	眼障害 ^f	0 (0)	25.0 (1)	—	11.0 (9)	10.8 (7)
	網膜障害 ^g	0 (0)	25.0 (1)	—	3.7 (3)	3.1 (2)

% (例数)

a : MedDRA 基本語の「外来血圧低下」、「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「起立血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「拡張期低血圧」、「低血圧」、「平均動脈圧低下」、「起立性低血圧」及び「処置による低血圧」に該当する有害事象

b : MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」及び「消化管の出血」に該当する有害事象

c : MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」及び「造血障害による 2 種以上の血球減少症」又は「Thrombocytopenia」を含む MedDRA 基本語に該当する有害事象

d : MedDRA SMQ の「肝臓に関連する凝固及び出血障害」に該当する有害事象

e : MedDRA SMQ の「甲状腺機能亢進症」又は「甲状腺機能低下症」に該当する有害事象

f : MedDRA SOC の「眼障害」に該当する有害事象

g : MedDRA SMQ の「網膜障害」に該当する有害事象

以上の試験成績に加え、欧米の肺高血圧症診断・治療ガイドラインの Group 1 は PAH という共通した疾患を分類したものであり、欧州の同ガイドラインにおいて本剤が PAH の治療薬として推奨されていることも踏まえると、本剤の効能・効果を基礎疾患にかかわらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムで示されたニース分類 (J Am Coll Cardiol 2013; 62(25): D34-41) 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-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 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 に対する本薬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-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 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 IPAH 又は HPAH、結合組織病に伴う PAH、先天性心疾患に伴う PAH、薬物・毒物誘発性 PAH、及び HIV 感染に伴う PAH に対する本薬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。既存の PGI₂ 製剤が基礎疾患によらず PAH 全般に対して使用されており、臨床で大きな問題が認められていないことも考慮すると、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」とすることが妥当であると判断する。

7.R.5.2 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。国内外臨床試験における WHO 機能分類別の有効性は表 44 及び表 45 のとおりであった。

表 44：WHO 機能分類別の最初の morbidity/mortality イベントが
発現するまでの期間（AC-065A302 試験：FAS）

	本薬群	プラセボ群	ハザード比 [99%CI]
クラス I	4 例	5 例	—
クラス II	274 例	255 例	0.66 [0.41, 1.06]
クラス III	293 例	314 例	0.60 [0.42, 0.86]
クラス IV	3 例	8 例	0.50 [0.03, 9.02]

表 45：WHO 機能分類別の PVRI ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$) のベースラインからの変化
(AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験)

		AC-065A201 試験 (PPS)	NS-304/-02 試験 (Per-protocol DB set)	
		本薬群	本薬群	プラセボ群
クラス I	例数	2	0	0
	ベースライン			
	個別値	617.8, 911.2	—	—
	中央値	764.5	—	—
クラス II	変化量			
	個別値	—408.1, —213.7	—	—
	中央値	—310.9	—	—
	変化量			
クラス III	例数	20	12	2
	ベースライン			
	平均値±標準偏差	1002.7±355.4	1715.1±971.9	1493.2±159.1
	中央値	1000.9	1307.1	1493.2
クラス IV	変化量			
	平均値±標準偏差	—154.6±160.8	—345.5±328.2	319.3±10.1
	中央値	—130.0	—271.2	319.3
	変化量			
クラス V	例数	11	17	4
	ベースライン			
	平均値±標準偏差	1268.1±415.9	1584.0±622.5	1388.9±405.4
	中央値	1286.1	1484.8	1579.2
クラス VI	変化量			
	平均値±標準偏差	—246.9±216.3	—241.7±457.4	203.4±188.6
	中央値	—253.6	—267.3	142.0
	変化量			

クラス IV はいずれの試験にも組み入れられなかった。

WHO 機能分類クラス II 及び III の被験者において、AC-065A302 試験では主要評価項目である morbidity/mortality イベント発現の抑制、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では PVRI の改善傾向が認められた。6MWD 変化量の中央値は、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験でベースラインからの改善が認められ、AC-065A302 試験では 6MWD のベースラインからの延長は認められなかったが、プラセボ群と比較して大きな短縮ではなく、ベースラインから 26 週までに 6MWD が改善した被験者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。

また、クラス I の被験者は 6 例、クラス IV は 3 例と少数ではあるものの、morbidity/mortality イベント発現の抑制、PVRI 及び 6MWD 変化量で一貫して改善傾向が認められ、長期にわたり投与された。また、クラス IV の 3 例中 2 例では、WHO 機能分類がクラス IV から III へ改善した。

安全性について、WHO 機能分類別の有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、クラスⅡ及びⅢの被験者において有害事象の発現状況に問題となる差異は認められなかった。また、クラスⅠ及びⅣの被験者において忍容性を著しく損なう有害事象の発現は認められなかった。

表 46：WHO 機能分類別の主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

		AC-065A201 試験	NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験	
		本薬群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
クラスⅠ	例数	2	0	0	4	4
	有害事象	100.0 (2)	—	—	100.0 (4)	100.0 (4)
	低血圧 ^a	0 (0)	—	—	0 (0)	0 (0)
	出血 ^b	50.0 (1)	—	—	0 (0)	50.0 (2)
	血小板減少 ^c	0 (0)	—	—	0 (0)	0 (0)
	凝固障害 ^d	0 (0)	—	—	0 (0)	0 (0)
	甲状腺機能異常 ^e	0 (0)	—	—	25.0 (1)	0 (0)
	眼障害 ^f	50.0 (1)	—	—	0 (0)	25.0 (1)
	網膜障害 ^g	50.0 (1)	—	—	0 (0)	0 (0)
クラスⅡ	例数	21	15	2	274	252
	有害事象	100.0 (21)	93.3 (15)	100.0 (2)	97.8 (268)	94.0 (237)
	低血圧 ^a	19.0 (4)	6.7 (1)	0 (0)	4.4 (12)	2.4 (6)
	出血 ^b	42.9 (9)	6.7 (1)	0 (0)	11.3 (31)	16.3 (41)
	血小板減少 ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (5)	2.0 (5)
	凝固障害 ^d	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.8 (2)
	甲状腺機能異常 ^e	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	2.9 (8)	4.0 (10)
	眼障害 ^f	14.3 (3)	13.3 (2)	0 (0)	12.0 (33)	8.7 (22)
	網膜障害 ^g	4.8 (1)	6.7 (1)	0 (0)	4.0 (11)	2.4 (6)
クラスⅢ	例数	14	18	8	294	313
	有害事象	100.0 (14)	94.4 (17)	100.0 (8)	98.6 (290)	99.0 (310)
	低血圧 ^a	14.3 (2)	5.6 (1)	0 (0)	7.5 (22)	5.1 (16)
	出血 ^b	42.9 (6)	5.6 (1)	25.0 (1)	19.4 (57)	14.4 (45)
	血小板減少 ^c	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	1.7 (5)	1.9 (6)
	凝固障害 ^d	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (6)	1.6 (5)
	甲状腺機能異常 ^e	7.1 (1)	5.6 (1)	0 (0)	4.8 (14)	2.9 (9)
	眼障害 ^f	35.7 (5)	11.1 (2)	0 (0)	10.2 (30)	7.0 (22)
	網膜障害 ^g	21.4 (3)	0 (0)	0 (0)	3.1 (9)	1.6 (5)
クラスⅣ	例数	0	0	0	3	8
	有害事象	—	—	—	100.0 (3)	100.0 (8)
	低血圧 ^a	—	—	—	0 (0)	0 (0)
	出血 ^b	—	—	—	33.3 (1)	37.5 (3)
	血小板減少 ^c	—	—	—	0 (0)	0 (0)
	凝固障害 ^d	—	—	—	12.5 (1)	0 (0)
	甲状腺機能異常	—	—	—	0 (0)	0 (0)
	眼障害 ^f	—	—	—	0 (0)	0 (0)
	網膜障害 ^g	—	—	—	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：MedDRA 基本語の「外来血圧低下」、「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「起立血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「拡張期低血圧」、「低血圧」、「平均動脈圧低下」、「起立性低血圧」及び「処置による低血圧」に該当する有害事象

b：MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」及び「消化管の出血」に該当する有害事象

c：MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症」及び「造血障害による 2 種以上の血球減少症」又は「Thrombocytopenia」を含む MedDRA 基本語に該当する有害事象

d：MedDRA SMQ の「肝臓に関連する凝固及び出血障害」に該当する有害事象

e：MedDRA SMQ の「甲状腺機能亢進症」又は「甲状腺機能低下症」に該当する有害事象

f：MedDRA SOC の「眼障害」に該当する有害事象

g：MedDRA SMQ の「網膜障害」に該当する有害事象

以上より、本剤の効能・効果を WHO 機能分類クラスによらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。AC-065A201 試験では、治験薬が投与された被験者 37 例のうち 21 例が WHO 機能分類クラスⅡであり、14 例がクラスⅢであった。NS-304/-02 試験においては、クラスⅡが 17 例（プラセボ群 2 例、本薬群 15 例、以下同順）、クラスⅢが 26 例（8 例、18 例）であり、AC-065A302 試験においては、クラスⅡが 529 例（255 例、274 例）、クラスⅢが 607 例（314 例、293 例）であった。これらの試験成績より、クラスⅡ、Ⅲの患者に対する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断できる。

クラスⅠの患者については、AC-065A201 試験で 2 例、AC-065A302 試験で 9 例（プラセボ群 5 例、本薬群 4 例）が組み入れられた。各臨床試験の組入れ基準においてはクラスⅠの患者も組入れ可能なデザインであったものの、クラスⅠの患者では自覚症状がなく受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外では PAH の確定診断が難しいことから、試験に組み入れられたクラスⅠの患者が少数例であったことは理解できる。AC-065A302 試験においては本薬群に組み入れられたクラスⅠ（4 例）で morbidity/mortality イベントは発現せず、AC-065A201 試験に組み入れられた 2 例においては、16 週目までの PVRI はベースラインと比較して改善が認められた。また、全ての被験者が有効性評価時に WHO 機能分類クラスⅠを維持することが可能であり、morbidity/mortality イベントを発現せずに長期間投与され（334～1098 日）、AC-065A201 試験を継続中又は AC-065A302 試験を完了した。以上より、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。

クラスⅣの患者については、AC-065A302 試験に 11 例（プラセボ群 8 例、本薬群 3 例）が組み入れられたが、重症で既に治療が開始されており、他の PAH 治療薬の併用が制限される臨床試験の選択基準に適合する症例に限られること等を考慮すると、試験に組み入れられたクラスⅣの患者が少数例であったことは理解できる。AC-065A302 試験において、クラスⅣの患者での morbidity/mortality イベント発現のプラセボに対するハザード比 [99%CI] は 0.50 [0.03, 9.02] であり本薬群の morbidity/mortality イベント発現リスクはプラセボと比較して低下していること、本薬群 3 例中 2 例で 26 週時の WHO 機能分類がクラスⅢに改善していることは、クラスⅣの患者に対する有効性を示唆しているものと判断する。

PAH は致死的で進行性の疾患であり、第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、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、PGI₂ 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は sGC 刺激薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されていることや、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Ⅳ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である。

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可否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法及び用量について

本剤の用法・用量について、申請者は以下のように説明した。PAH 治療に用いられる PGI₂ 製剤では、忍容性が認められた患者には患者毎の最大耐用量まで積極的に増量することで有効性が向上することが確認されている。一方で、高用量から治療を開始すると、低血圧、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅、

悪心等、PGL₂に関連した有害事象が起こり、忍容性低下又は不良になることがある。また、その感受性には大きな個人差があることから、低用量から開始し、忍容性を確認しながら患者毎の最大耐用量まで漸増する投与方法が PGL₂ 製剤で一般に行われている。本薬の国内外臨床試験においても、患者の忍容性を確認しながら患者毎の最大耐用量まで調節することとした。本薬の薬物動態プロファイル（単回投与後の本薬の t_{1/2} が約 0.7～2.5 時間、MRE-269 の t_{1/2} が約 6～13 時間）を踏まえ、いずれの試験も 1 日 2 回投与で実施した。海外第 I 相試験において本薬 0.1～0.8 mg を単回投与した結果、0.4 mg まで良好な忍容性が認められたが、0.6 mg 以上では有害事象の発現率が増加した。また、1 回 0.2 mg 又は 0.4 mg を 1 日 2 回反復投与した結果、同程度の忍容性が確認されたことから、NS-304/-02 試験では 1 回あたりの用量を 0.2～0.8 mg と規定した。NS-304/-02 試験において 1 回 0.2～0.8 mg の用量で有効性及び安全性が認められたものの、0.8 mg に到達した 13 例中 5 例で PVR の低下が認められなかったことから、0.8 mg を超える用量を必要とする患者が存在すると考えられた。以上を踏まえ、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験では本薬 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回から投与を開始し、最高 1 回 1.6 mg まで、被験者毎の最大耐用量となるよう 1 回量として 0.2 mg ずつ漸増することとした。また、国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験の単回・反復投与試験の結果より、日本人と外国人の健康成人における薬物動態には体重の違いに基づくと考えられる差が認められたものの、その差は小さく臨床的な影響はないと考えたことから（「6.R.2 日本人及び外国人における薬物動態の異同について」の項参照）、AC-065A201 試験は AC-065A302 試験と同様の用法・用量で実施した。

有効性について、AC-065A302 試験における維持用量別の有効性（最初の morbidity/mortality イベントの発現状況）は表 47 のとおりであり、維持用量により大きく異なることはなかった。また、PVRI は、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験において、いずれの維持用量の集団でも、ベースラインと比較して改善した。

以上より、いずれの維持用量においても本薬の一貫した効果が認められたことから、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験で規定していた 1 回 0.2 mg から 1.6 mg の用量で有効性が認められると考える。

表 47：維持用量別の最初の morbidity/mortality イベントの発現状況（AC-065A302 試験：FAS）

		例数	morbidity/mortality イベント発現 ^a
本薬群		574	140 (24.4)
維持用量 (mg/回)	0.2	68	12 (17.6)
	0.4	65	14 (21.5)
	0.6	62	12 (19.4)
	0.8	82	21 (25.6)
	1.0	35	8 (22.9)
	1.2	42	9 (21.4)
	1.4	41	7 (17.1)
	1.6	163	55 (33.7)
プラセボ群		582	212 (36.4)

a：morbidity/mortality イベントを発現した被験者数（%）

安全性について、AC-065A201 試験における維持用量別の有害事象は表 48 のとおりであり、投与量の違いにより安全性に違いは認められなかった。また、用量調節期の時期別の有害事象発現率を解析した結果、増量に伴い有害事象発現率が増加することはなかった。AC-065A302 試験についても維持用量別の有害事象発現率を解析した結果、投与量の違いにより安全性に違いは認められなかった。したがって、維持用量の違いにより安全性に及ぼす影響は大きくないものとする。

表 48：維持用量別の有害事象発現率（AC-065A201 試験：安全性解析対象集団）

維持用量（1 回量）	0.2 mg	0.4 mg	0.6 mg	0.8 mg	1.0 mg	1.2 mg	1.4 mg	1.6 mg
例数	2	2	5	7	6	3	2	7
有害事象	50.0 (1)	100.0 (2)	100.0 (5)	100.0 (7)	100.0 (6)	100.0 (3)	100.0 (2)	85.7 (6)
鼻咽頭炎	—	—	60.0 (3)	85.7 (6)	50.0 (3)	66.7 (2)	50.0 (1)	42.9 (3)
頭痛	—	100.0 (2)	20.0 (1)	28.6 (2)	33.3 (2)	33.3 (1)	—	57.1 (4)
悪心	—	50.0 (1)	20.0 (1)	—	33.3 (2)	66.7 (2)	—	14.3 (1)
肺動脈性肺高血圧症	—	50.0 (1)	20.0 (1)	14.3 (1)	16.7 (1)	33.3 (1)	—	28.6 (2)
背部痛	—	50.0 (1)	—	14.3 (1)	16.7 (1)	33.3 (1)	—	14.3 (1)
胸痛	—	—	20.0 (1)	28.6 (2)	16.7 (1)	—	50.0 (1)	—
下痢	50.0 (1)	—	40.0 (2)	—	33.3 (2)	—	—	—
鼻出血	—	50.0 (1)	—	28.6 (2)	—	33.3 (1)	—	—
網膜出血	—	—	—	—	33.3 (2)	—	—	28.6 (2)
右室不全	50.0 (1)	—	—	14.3 (1)	33.3 (2)	—	—	—
上気道感染	—	—	—	—	50.0 (3)	—	50.0 (1)	—

%（例数）

以上より、本剤の用法・用量として、1 回 0.2 mg から開始し、患者の忍容性を確認しながら 1 回 1.6 mg までの範囲で患者毎の最大耐用量に調節するとしたことは適切と考える。

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、承認されている範囲内の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。国内外の内因性及び外因性の民族的要因に関する検討結果を踏まえ、AC-065A302 試験と同様の用法・用量で本薬の用量調節が行われた AC-065A201 試験では、日本人 PAH 患者においても各維持用量での有効性が示された。安全性についても、海外臨床試験から想定された範囲内であり、疾患の重篤性や既承認の PAH 治療薬の安全性も考慮すると許容可能である。以上より、日本人 PAH 患者において、外国人 PAH 患者に対する本薬の用法・用量と同様に、成人には本薬を 1 回 0.2 mg、1 日 2 回食後経口投与から開始し、患者の忍容性を確認しながら、段階的に可能な限り増量し、患者毎の最大耐用量に調節することは妥当であると判断する。なお、増量間隔について、申請用法・用量では 3 日間隔での増量が可能とされていた。この点について、AC-065A201 試験においては本薬 1 mg までは 3 日間隔で増量可能とされていたが、国内臨床試験での検討例数は少なく、当該試験でも 4 日間未満で漸増した患者は 40.0%（14/35 例：増量間隔が一度でも 4 日間未満であった被験者）と少ないため、少数の日本人での検討のみをもって当該漸増方法の安全性が示されているとは判断できない。また、AC-065A201 試験でも本薬 1 mg を超える用量への増量を 3 日間隔で行った経験はない。本薬の有効性が検証された AC-065A302 試験では、増量間隔がいずれの用量についても 7 日間以上とされていたことも考慮すると、当該試験における規定と同様、本邦における用法・用量での増量間隔は 7 日間以上とすることが適切と判断する。

7.R.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。海外では、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX。国内での小児 PAH に対する本剤の開発は、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX。

機構は、以下のように考える。IPAH 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、治療選択肢を増やすこと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 IPAH 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（J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573-619、Circulation 2009; 119: 2250-94）。さらに、新生児及び乳幼児の PAH 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。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の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 年間、最長 3 年間）を全例調査方式（目標症例数：安全性解析対象集団として 1000 例）で実施する。本調査では、特に、低血圧、出血等の発現状況について情報収集する。

目標症例数については、以下のように設定した。平成 26 年度の特定疾患医療受給者証交付件数によると、PAH の患者数は 2946 人であり、年間 400 人程度増加していると考ええる。このうち本剤の治療の位置付け等から使用患者数を予測し、1000 例を収集することとした。なお、安全性解析対象症例数を 1000 例とした場合、本剤の重要なリスクと考える低血圧（16.2%（AC-065A201 試験での発現割合））等についても検出は可能と考える。

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、製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施し、実臨床における長期投与時の安全性及び有効性、低血圧、出血等の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団（小児、肝機能障害患者、腎機能障害患者等）での安全性、並びに併用薬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 日付け 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。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は肺動脈性肺高血圧症の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、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。

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。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 15 日

申請品目

〔販 売 名〕	ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg
〔一 般 名〕	セレキシパグ
〔申 請 者〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 1 月 7 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 安全性について

1.1.1 低血圧について

低血圧に関するリスクについて、申請者が予定している注意喚起に加えて、セレキシパグ（以下、「本薬」）の血管拡張作用により病態が増悪する可能性のある特定の基礎疾患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ことにより、一定の管理が可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本薬の血管拡張作用により病態が増悪する可能性のある特定の基礎疾患（体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経障害等）を有する患者では慎重に投与する旨を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。

1.1.2 甲状腺機能異常について

甲状腺機能異常に関するリスクについて、申請者が予定しているように、ウプトラビ錠（以下、「本剤」）を使用中は、甲状腺機能検査を実施する等十分な観察を行うよう注意喚起することにより、一定の管理が可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1.3 網膜障害を含む眼障害について

網膜障害を含む眼障害の発現リスクについて、申請者が予定しているように、添付文書の副作用の項で情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1.4 その他の安全性について

頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心等は既存のプロスタサイクリン製剤でも発現することが報告されている既知の事象であり、これら全身性の副作用に係る安全性プロファイルは臨床的に許容できるとした機構の判断は、専門委員に支持されたが、専門委員より、頭痛や下痢が国内外の臨床試験で高頻度に発現していること、海外臨床試験では因果関係が否定できない重篤な有害事象や投与中止に至った症例も

認められたこと等を考慮し、本剤の投与にあたっては、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に漸増する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、頭痛、下痢等の有害事象が投与初期に多く報告されていることから、患者の状態を十分観察しながら慎重に漸増する旨注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2 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」とすることは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。以上の意見及び国内外の臨床試験成績を踏まえ、機構は、試験に組み入れられたクラス I 及び IV の患者に対する本剤の有効性に関して、添付文書上での注意喚起は特段要しないと判断した。

1.3 用法・用量について

本薬を 1 回 0.2 mg、1 日 2 回食後経口投与から開始し、患者の忍容性を確認しながら、段階的に増量し、患者毎の最大耐用量に調節することは妥当とした機構の判断、及び増量間隔は 7 日間以上とすることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断し、修正するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

[用法及び用量]

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、小児及び肝機能障害患者等、臨床試験でのデータが限られる集団における安全性の迅速な情報収集と提供は重要であり、特に小児については、速やかに有効性及び安全性並びに適切な用法・用量について検討することが適切であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 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、表 50 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、並びに表 51 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。また、小児に対する開発については、日本人小児肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者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、日本人小児 PAH に対する本剤の有効性及び安全性並びに用法・用量について検討するよう指示したところ、申請者は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 旨回答した。

表 49：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
・低血圧 ・出血 ・肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者 ・甲状腺機能異常	・網膜障害を含む眼障害	・小児 ・肝機能障害のある患者 ・腎機能障害のある患者 ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期投与時の有効性		

表 50：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

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） ・製造販売後臨床試験^a	・市販直後調査による情報提供

a：本剤の承認取得後に AC-065A201 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予定。

表 51：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	PAH 患者
観察期間	1 年間（最長 3 年間）
予定症例数	安全性解析対象症例数として 1000 例
主な調査項目	低血圧、出血、頭痛等

2. 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
31	20	日本人健康成人 <u>6</u> 例	日本人健康成人 <u>4</u> 例
51	9-10	クラスⅡが <u>16</u> 例（本薬群 <u>14</u> 例、プラセボ群 2 例）	クラスⅡが <u>17</u> 例（本薬群 <u>15</u> 例、プラセボ群 2 例）
72	表 46	クラスⅡ NS-304/-02 試験 有害事象 本薬群 93.3 (<u>15</u>)	クラスⅡ NS-304/-02 試験 有害事象 本薬群 93.3 (<u>14</u>)
72	表 46	クラスⅣ AC-065A302 試験 凝固障害 本薬群 <u>12.5</u> (<u>1</u>) プラセボ群 <u>0</u> (<u>0</u>)	クラスⅣ AC-065A302 試験 凝固障害 本薬群 <u>0</u> (<u>0</u>) プラセボ群 <u>12.5</u> (<u>1</u>)

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）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。

4. 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、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬、並びに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。

[効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

[用法及び用量]

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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、本剤の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。

以上