目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 製品及び目標とする適応症 4
2.5.1.2 NS-304 の臨床試験を行った科学的背景 8
2.5.1.3 臨床開発計画の概要 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 臨床薬理試験の概要 13
2.5.3.2 健康成人での薬物動態 14
2.5.3.3 PAH 患者での薬物動態 15
2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 15
2.5.3.5 薬物相互作用 17
2.5.3.6 薬力学 18
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 有効性の評価方法 22
2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 27
2.5.4.3 被験者の内訳 29
2.5.4.4 治験薬の曝露 29
2.5.4.5 主な有効性の結果 30
2.5.4.6 用量-有効性反応に関する総合的な検討 47
2.5.4.7 治療効果の持続性 47
2.5.4.8 有効性の要約 48
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性情報を収集した臨床試験 49
2.5.5.2 セレキシパグの非臨床安全性情報及び IP 受容体作動薬における既知の安全性情報 50
2.5.5.3 有害事象 51
2.5.5.4 特に注目すべき有害事象 57
2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 64
2.5.5.6 特別な患者集団における安全性 65
2.5.5.7 長期投与時の安全性プロファイル 65
2.5.5.8 用量と安全性の検討 66
2.5.5.9 安全性の要約 66
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 68
2.5.6.1 ベネフィット 68
2.5.6.2 リスク 70
2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論 71
2.5.7 参考文献 72

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
6MWD	6-minute walk distance：6 分間歩行距離
ADP	adenosine diphosphate：アデノシンニリン酸
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	all treated set：治験薬が投与されたすべての被験者
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-t}：0 時点から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$：0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}：1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{\tau,ss}$：定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
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 monophosphate：環状アデノシン一リン酸
CES	carboxyl esterase：カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady-state：定常状態における最高血漿中濃度
CO	cardiac output：心拍出量
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
EC	European commission：欧州委員会
EC_{50}	50% effective concentration：50%効果濃度
ECG	electrocardiogram：心電図
EOS	end of study：試験終了
EOT	end of treatment：最終投与
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	European society of cardiology/ European respiratory society：欧州の心臓病学会及び呼吸器病学会
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	heritable pulmonary arterial hypertension：遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HR	hazard ratio：ハザード比
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IMD	individual maintenance dose：個々の維持用量
IMTD	individual maximum tolerated dose：個々の最大耐用量
IP 受容体	prostacyclin receptor：プロスタサイクリン受容体
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension：特発性肺動脈性肺高血圧症
ITT	intention to treat：治療意図の原理による解析
ISS	integrated safety analyses：安全性統合解析
JACC	journal of the American college of cardiology：米国心臓病学会誌
MACE	major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント
MED	minimal erythema dose：最小紅斑用量
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：国際医薬規制用語集

MM	morbidity/mortality：罹病及び死亡
MSM	marginal structural model：周辺構造モデル
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
NNT	number-needed-to-treat：治療必要数
NT-proBNP	N-terminal prohormone of 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
NYHA	New York heart association：ニューヨーク心臓協会
OATP	human organic anion-transporting polypeptides：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド
OSB	ophthalmology safety board：眼科安全性評価委員会
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PAP（mPAP）	pulmonary arterial pressure：肺動脈圧（mean PAP：平均肺動脈圧）
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
PGI_2	prostacyclin, prostaglandin I_2：プロスタサイクリン
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PI	phototoxic index：光毒性指数
PPS	per-protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term：基本語
PVR	pulmonary vascular resistance：肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index：肺血管抵抗係数
QOL	quality of life：生活の質
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula：Fridericia 補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected using the individualized formula：被験者ごとに補正した QT 間隔
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
SvO_2	mixed venous oxygen saturation：混合静脈血酸素飽和度
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TPR	total pulmonary resistance：全肺血管抵抗
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	ultraviolet：紫外線
WHO	world health organization：世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製品及び目標とする適応症

2.5.1.1.1 NS-304（セレキシパグ）

NS-304（有効成分：セレキシパグ）は、日本新薬株式会社が創製した、経口投与が可能な非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬である。

セレキシパグは、ヒトでは肝臓でカルボキシルエステラーゼ（CES）により加水分解され、消失半減期がより長い活性代謝物 MRE-269 に変換される。セレキシパグ及び MRE-269 は *in vitro* で IP 受容体に選択的であり、セレキシパグより MRE-269 の方が 13 倍高い結合親和性を示した。また、ヒト初代培養肺動脈平滑筋細胞を用いて調べたところ、MRE-269 は IP 受容体作動薬としてセレキシパグより 37 倍高い効力を示した。さらに、MRE-269 はヒトに反復投与後の定常状態でセレキシパグより 3～4 倍高い曝露量となることから、本剤投与において重要な役割を果たしている。

2.5.1.1.2 適応症：肺動脈性肺高血圧症（PAH）

PAH は、肺動脈内腔の狭窄などにより、肺血管抵抗（PVR）が増大し、肺動脈圧（PAP）が上昇する疾患である。疾患の進行に伴い、右室から肺への血液拍出能が制限されることによる息切れや身体能力の低下などの症状があらわれ、最終的には右心不全を生じて死に至る。PAH の病態生理は完全には解明されていないが、肺動脈の血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の異常な相互作用による血管収縮、血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞の異常増殖並びに血栓の付着などが肺動脈内腔の狭窄を生じる要因と考えられている。プロスタサイクリン（PGI_2）合成酵素及び IP 受容体の発現低下、エンドセリン-1 の過剰発現、一酸化窒素合成酵素の発現低下は、これら病的な変化に関連していると考えられ、現在使用されている PAH 治療薬の治療標的となっている[1, 2)]。

現在の PAH 疾患分類には、2013 年の第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（ニース会議）において改訂された肺高血圧症臨床分類（ニース分類）が国際的に用いられており、Group 1 に分類される PAH には、特発性 PAH（IPAH）、遺伝性 PAH（HPAH）、薬物・毒物誘発性 PAH、各種疾患［結合組織病、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、門脈肺高血圧、先天性心疾患及び住血吸虫症］に伴う PAH が含まれる[3, 4)]。

また、PAH の重症度分類は、PAH を含む肺高血圧症の治療方針を決定するために必須であり、右心カテーテルによる肺血行動態評価や心エコーによる TAPSE（三尖弁輪面収縮期振幅）及び心膜液貯留の確認、New York Heart Association（NYHA）又は World Health Organization（WHO）の機能分類など、様々な指標を総合して重症度評価を行うことが主流となってきている。評価指標の一つである NYHA/WHO 肺高血圧症機能分類（表 2.5.1.1.2-1）は、評価者間で変動があるものの、非侵襲的かつ簡便であることから、臨床症状に基づく重症度分類として、重症度評価及び治療効果の判定に国内外で広く用いられている[3)]。

PAH は希少疾患であり、国内で特定疾患医療受給者証の交付を受けている PAH 患者は平成 25 年度で 2587 人であった[5)]。

表 2.5.1.1.2-1 肺高血圧症機能分類

	NYHA 心機能分類	WHO 肺高血圧症機能分類
I 度	通常の身体活動では無症状	身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。
II 度	通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
III 度	通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
IV 度	どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難及び／又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

［5.4-2 p.11 表 5 を引用］

2.5.1.1.3 PAHの治療

現在、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（ニース会議）での議事録を集約した米国心臓病学会誌（Journal of the American College of Cardiology：JACC）のガイドライン [6] や欧州の心臓病学会（European Society of Cardiology：ESC）及び呼吸器病学会（European Respiratory Society：ERS）が作成した肺高血圧症診断・治療ガイドライン [7, 8] に基づいて PAH の治療が行われている。国内では、これら欧米のガイドライン及びニース会議での発表内容を基本とし、国内未承認の治療薬を除いて作成された肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[3] に基づいて PAH の治療が行われており、概ね国内外の治療環境に大きな違いはないと考えられる。国内の肺高血圧症治療ガイドラインにおける PAH に対する治療手順を図 2.5.1.1.3-1 に、国内で承認されている PAH 治療薬を表 2.5.1.1.3-1 に示す。

無治療の場合、IPAH/HPAH の平均生存期間について、診断時の NYHA/WHO 機能分類クラスが IV の患者では 6 ヵ月、III の患者では 2.5 年、I 又は II の患者では 6 年との報告がある [7]。そのため、PAH と確定診断されると、一般的処置（避妊、過度の身体活動の禁止、感染予防など）や支持療法（抗凝固療法、酸素療法、利尿薬やジゴキシンの投与など）が行われると同時に、速やかに PAH 治療薬を用いた薬物療法を開始することが推奨されている。現在使用されている PAH 治療薬は、PAH の発症機序に関連するとされる以下の 3 つの経路を標的にしており、血管拡張作用及び細胞増殖抑制作用を有している。

- PGI_2 を介する経路：IP 受容体作動薬（PGI_2 製剤及び PGI_2 誘導体製剤等）
- エンドセリンを介する経路：エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）
- 一酸化窒素を介する経路：ホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬及び可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬

PAH 治療薬を用いた薬物療法では、これら作用機序の異なる PAH 治療薬のいずれかを用いて、図 2.5.1.1.3-1 に示した推奨度を考慮して単剤治療を開始する。単剤で十分な効果が得られない場合には、作用機序の異なる薬剤を組み合わせた 2 剤又は 3 剤の併用療法が行われる。また、患者ごとの病態を考慮して、治療初期から積極的な多剤併用療法も試みられている。

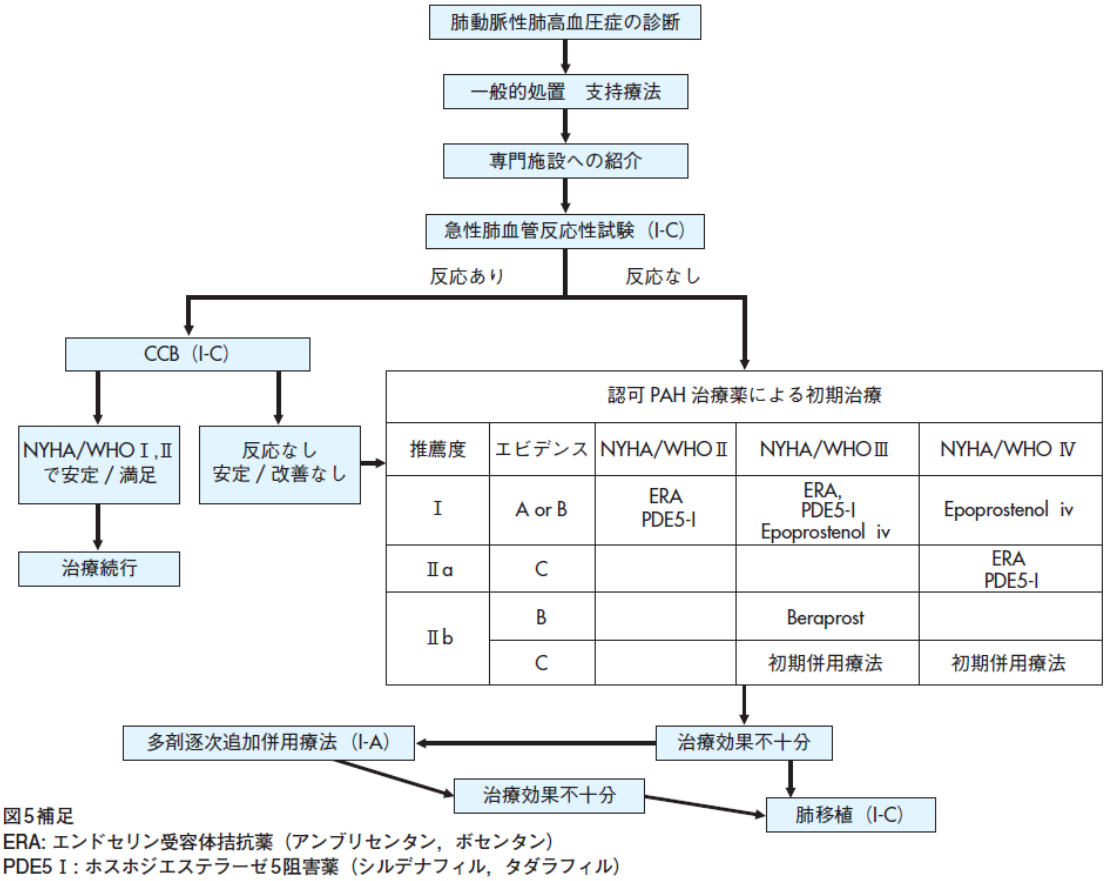


図 2.5.1.1.3-1　PAHに対する治療手順（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版）

CCB：カルシウム拮抗薬、I-C：推奨度 I－エビデンス C、I-A：推奨度 I－エビデンス A

［5.4-2 p.21 図 5 を引用］

表 2.5.1.1.3-1　国内で承認されているPAH治療薬（2015 年 10 月現在）

標的経路	薬効分類	薬剤一般名	投与経路
プロスタサイクリン（PGI_2）を介する経路	プロスタサイクリン受容体（IP受容体）作動薬	エポプロステノール	持続静脈内
		トレプロスチニル	持続静脈内・持続皮下
		イロプロスト	吸入
		ベラプロスト	経口
エンドセリンを介する経路	エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）	ボセンタン	経口
		アンブリセンタン	経口
		マシテンタン	経口
一酸化窒素を介する経路	ホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬	シルデナフィル	経口
		タダラフィル	経口
	可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬	リオシグアト	経口

エポプロステノールナトリウムはエポプロステノール、ベラプロストナトリウムはベラプロストと略す。

このような一般的な治療や PAH 治療薬を用いた薬物療法を行った場合でも、PAH は依然として進行性で予後不良な疾患であり[9, 10]、生命予後を改善する治療薬の開発が望まれている。

PAH 治療薬の評価において、疾患進行と関連する長期の臨床転帰（morbidity/ mortality）に対して有効性を示すことは、非常に意義がある[11, 12, 13]。しかしながら、PAH 治療薬として承認された

薬剤の大部分は、限られた患者集団を対象に、運動耐容能を主要評価項目とした比較的短期間の臨床試験で評価されており、これまでに長期の臨床転帰に対して有効性が証明された PAH 治療薬は、ERA のマシテンタンのみである[14]。PGI_2 を介する経路を標的とする PAH 治療薬では、エポプロステノールが、重度の原発性肺高血圧症患者を対象とした小規模なオープンラベル試験において、既存療法群を対照に 12 週間投与での延命効果を示しているのみで[15, 16]、臨床転帰に着目した長期投与での比較試験は行われていない。

また、PGI_2 を介する経路を標的とする PAH 治療薬には、経口投与可能で十分な有効性のエビデンスを持つ薬剤は存在していない。以下に国内で承認されている PGI_2 製剤及び PGI_2 誘導体製剤について記載する。

エポプロステノールは 1999 年に承認された PGI_2 製剤である。国内の治療ガイドラインでは WHO 機能分類クラス IV の PAH 患者に対して、唯一最高の推奨度 I（強い推奨）を有している。一方、エポプロステノールは PGI_2 そのものであるため、血中からの消失半減期が極めて短い。そのため、埋め込み型カテーテルによる持続静脈内投与が必要であり、医療設備が整った医療機関で経験のある医師の下、投与可能な薬剤である。また、溶解後の安定性が低いため用時調製を要し、利便性の低さが患者の QOL を低下させている。さらに、重大な副作用として過度の血圧低下及び肺水腫があり、カテーテル留置による感染症のリスク、持続注入に用いるポンプの故障といった問題もある。それゆえ、有効性は高いものの、エポプロステノールの導入を受容できる患者は多くない。

トレプロスチニルは、2014 年に承認された PGI_2 誘導体製剤である。エポプロステノールと比較して安定性が高く半減期が長いため、持続静脈内投与に加え持続皮下投与も可能である。海外の治療ガイドライン（ESC/ERS 治療ガイドライン 2015 年）[8] では、WHO 機能分類クラス III の患者に対して持続皮下投与は推奨度 I-B（強い推奨）、持続静脈内投与は IIa-C（中程度の推奨）、WHO 機能分類クラス IV の患者に対して持続静脈内投与及び持続皮下投与ともに IIb-C（中程度の推奨）で推奨されている。一方、持続静脈内投与ではエポプロステノールと同様に感染症のリスクがあり、持続皮下投与（自己挿入型皮下カテーテル）では局所の疼痛が問題となる。なお、海外においてトレプロスチニルの経口剤が開発され、PAH 患者を対象としたランダム化多施設共同プラセボ対照二重盲検試験が実施されたが、有効性は確認されなかった[17, 18]。

イロプロストは 2015 年に承認された PGI_2 誘導体製剤である。海外の治療ガイドライン[8] では、イロプロストの吸入投与は WHO 機能分類クラス III の患者に対して推奨度 I-B、WHO 機能分類クラス IV の患者に対して IIb-C で推奨されている。なお、上述の注射剤と同様に半減期は短く、1 日に 6～9 回の吸入が必要である。

ベラプロストは 1999 年に承認された経口投与可能な PGI_2 誘導体製剤である。国内では、ベラプロスト即放錠を用いた臨床試験にて、肺血行動態と WHO 機能分類の改善が報告され[19]、予後も改善する可能性があることから[20]、比較的軽症の PAH 患者で広く処方されている。また、近年使用可能になった徐放錠についても、短期の運動耐容能と肺血行動態の改善が報告されている[21]。しかし、海外で実施されたプラセボ対照比較試験の結果、運動耐容能の短期的な改善効果は認められたものの、12 ヵ月後には改善効果が減弱したことから[22, 23]、欧米においては PAH 治療薬と

しては承認されていない。国内の治療ガイドラインでも、WHO 機能分類クラス III に対してのみ「推奨度 IIb-B（弱い推奨）」とされるにとどまっている（図 2.5.1.1.3-1 参照）。

このように、PGI_2 を介する経路を標的とする PAH 治療薬には、利便性が高い経口剤で、かつ臨床転帰を指標とした長期有効性のエビデンスを持つ推奨度の高い薬剤が存在しておらず、新たな治療選択肢が望まれている。

以上を踏まえ、経口投与可能な IP 受容体作動薬である NS-304 について、PAH の疾患進行や入院に関わる臨床転帰を評価項目として長期投与での有効性を検証することは、PAH 治療にとって大きな進歩になると考えられ、NS-304 の臨床開発に着手することとした。

2.5.1.2 NS-304 の臨床試験を行った科学的背景

PGI_2 を介する経路を標的とすることが PAH 治療に有用であることは、エポプロステノールで明らかにされ [15, 16]、プロスタノイド構造を有する PGI_2 誘導体製剤（トレプロスチニル、ベラプロスト、イロプロスト）を評価した臨床試験で支持されている [24]。NS-304 が既存の IP 受容体作動薬と比較して、PAH 治療に有用であることを支持する科学的根拠を以下に示す。

- セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 は、*in vitro* においてヒト IP 受容体に選択的であり、IP 受容体を介した cAMP 生成量の増加作用では、ベラプロスト及びトレプロスチニルと遜色のない最大反応を示した（2.6.2.2.1 項参照）。
- セレキシパグ及び MRE-269 は、*in vitro* で脱感作につながるヒト IP 受容体の細胞内移行を示さなかった。また、肺高血圧モデルラットにおいてセレキシパグの反復投与による作用の低下は認められなかった（2.6.2.2.1 項及び 2.6.2.2.6 項参照）。
- NS-304 を健康成人に経口投与すると、速やかに吸収され、MRE-269 に変換される。MRE-269 は長い消失半減期を示すため、NS-304 は 1 日 2 回経口投与が可能である。また、この薬物動態プロファイルは健康成人、特別な患者集団並びに PAH 患者で大きな違いは認められなかった（2.7.2.3 項参照）。
- セレキシパグ及び MRE-269 は、シトクロム P450（CYP）及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を起こす可能性が低い（2.7.2.3.3.2 項参照）。

2.5.1.3 臨床開発計画の概要

2.5.1.3.1 ガイドライン及び規制当局による助言

2.5.1.3.1.1 海外ガイドライン及び海外規制当局の助言

第 III 相試験（AC-065A302）のデザインと評価項目は、morbidity/mortality イベント（MM イベント）の減少を考慮しており、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）による PAH 治療薬の試験に関するガイドライン（2009 年）[12] の要件を満たしていた。[redacted]、[redacted]及び[redacted]については米国食品医薬品局（FDA）とも協議し、[redacted]により事前に同意を得た。

また、2005 年に欧州委員会（EC）、2010 年には FDA が、セレキシパグを PAH 治療の希少疾病用医薬品と認定した。

セレキシパグは、ライセンス契約先の Actelion Pharmaceuticals 社によって、欧州、米国及びその他の国において PAH を適応症として承認申請されている。現在審査中又は承認取得済みであり、米国では 2015 年 12 月に、欧州では 2016 年 5 月に承認された。

2.5.1.3.1.2 日本の規制当局の助言

日本人 PAH 患者を対象とした臨床開発を計画した時点で、国内第 I 相試験（NS304/P1/01）及び海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）の単回・反復投与試験の成績により、日本人と外国人の健康成人における薬物動態及び忍容性に大きな違いはないことが確認されていた。また、外国人 PAH 患者を対象とした臨床試験では、海外第 II 相試験（NS-304/-02）が終了しており、有効性及び安全性を検証するための海外第 III 相試験（AC-065A302）が進行中であった。

そこで、日本新薬株式会社及びアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社は、医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行い、その際の助言を踏まえ、日本人 PAH 患者を対象とした第 II 相試験（AC-065A201）を計画、実施した。治験相談記録を 1.13.2 項に、主な内容を表 2.5.1.3.1.2-1 に示す。

また、国内では 2014 年 9 月 17 日に PAH 治療の希少疾病用医薬品として指定を受けた。

表 2.5.1.3.1.2-1 医薬品[redacted]相談（[redacted]）の主な内容

相談事項	機構の見解
[redacted]にて、[redacted]を[redacted]として[redacted]を検討することについて	[redacted]の[redacted]から、本薬の[redacted]及び[redacted]の説明の際に[redacted]が設定された[redacted]の[redacted]を[redacted]できることを前提として、[redacted]を[redacted]のみの[redacted]とすることは受け入れ可能と考える。[redacted]を[redacted]とすることは否定しないが、[redacted]は[redacted]の[redacted]により[redacted]を[redacted]であるため、[redacted]を[redacted]で[redacted]した[redacted]を用いて[redacted]の[redacted]を比較する必要がある。
[redacted]を[redacted]とし、[redacted]に基づいて[redacted]して[redacted]を[redacted]することについて	[redacted]において[redacted]は、[redacted]を[redacted]と同じ[redacted]とする等、検討する必要がある。また、[redacted]において本薬の[redacted]及び[redacted]に[redacted]が認められていることから、[redacted]に関する[redacted]の設定を検討する必要がある。
[redacted]を[redacted]として[redacted]、又は[redacted]により[redacted]を評価することについて	[redacted]を[redacted]として[redacted]、又は[redacted]は可能と考える。[redacted]も含めた[redacted]の[redacted]を[redacted]から[redacted]とする必要がある。また、試験期間中に[redacted]が必要となるときは[redacted]する必要がある。
[redacted]の[redacted]について	[redacted]の[redacted]を[redacted]の[redacted]に含めるためには、[redacted]と[redacted]及び[redacted]の[redacted]に基づいて本薬の[redacted]及び[redacted]の[redacted]の[redacted]を示す必要がある。また、[redacted]を[redacted]の[redacted]に用いるためには、[redacted]において、[redacted]の[redacted]を行う必要がある。 さらに、[redacted]の[redacted]、[redacted]を[redacted]ことが望ましい。

2.5.1.3.2 臨床データパッケージ

全ての臨床試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施した。

本申請に用いた臨床データパッケージは、表 2.5.1.3.2-1 に示すように、日本人を対象とした第 I 相及び第 II 相試験成績に外国人を対象とした臨床試験成績を含めて構築した。

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（NS304/P1/01）及び海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）の成績を、日本人と外国人の薬物動態比較に用いた。

PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）及び海外第 II 相試験（NS-304/-02）では、同じ主要評価項目（PVR）を用いて有効性を評価し、外国人 PAH 患者を対象とした第 III 相試験（AC-065A302）では、イベント駆動型のプラセボ対照比較試験にて、最初の MM イベントが発現するまでの時間に対する NS-304 の長期投与における有効性を検証した。

NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験のオープンラベル継続投与試験である NS-304/-03 試験及び AC-065A303 試験、並びに AC-065A201 試験は、製造販売承認時まで試験を継続することから、申請にはデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られた成績を含めた。

また、安全性情報の参考資料として、日本人の慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者を対象とした第 II 相試験 2 試験（AC-065B201、AC-065B202）を含めた。

以下に、国内申請の臨床データパッケージに海外臨床成績を利用することが可能と判断した根拠を示す。

- 国内第 I 相試験（NS304/P1/01）及び海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）の単回・反復投与試験の成績により、日本人と外国人の健康成人における薬物動態及び忍容性に大きな違いはないことが確認された。
- 国内外で PAH の診断基準、疾患分類、重症度分類に相違は認められず、PAH に対する治療環境、治療手順に国内外で大きな違いはない。
- PAH 患者を対象とした国内外の第 II 相試験（AC-065A201、NS-304/-02）及び海外第 III 相試験（AC-065A302）の用法・用量は、いずれの試験も NS-304 を 200 μg 1 日 2 回から開始し、被験者ごとの最大耐用量まで漸増する方法を用いた。
- PAH 患者を対象とした国内外の第 II 相及び第 III 相試験の試験間で、試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性、並びに安全性に大きな違いはなかった。
- 国内外の第 II 相試験（AC-065A201、NS-304/-02）の主要評価項目である PVR の変化量を指標とした評価において、同程度の改善効果が確認された。
- PAH 患者を対象とした国内外の第 II 相及び海外第 III 相試験で、6 分間歩行距離及び NYHA/WHO 機能分類クラスを指標とした評価において、いずれの試験も改善傾向が認められた。

表 2.5.1.3.2-1 臨床データパッケージ

		日本人	外国人
第 I 相	早期探索的臨床試験（参考資料）	－	【PS003 試験】 早期探索的臨床試験
	臨床薬理試験（評価資料）	【NS304/P1/01 試験】 単回･反復投与試験、年齢の影響、食事の影響	【QGUY/2006/NS-304/-01 試験】 単回・反復投与試験、食事の影響、ワルファリンとの相互作用
		－	【AC-065-101 試験】：用量漸増反復投与試験 【AC-065-110 試験】：BA 試験 【186933 試験】：吸収・代謝・排泄試験 【AC-065-104 試験】：肝障害患者対象試験 【AC-065-105 試験】：腎障害患者対象試験 【AC-065-109 試験】：薬物相互作用試験 【AC-065-102 試験】：光安全性試験 【AC-065-106 試験】：QT/QTc 評価試験
第 II 相	探索的試験（評価資料）	【AC-065A201 試験】[a] PAH 対象、オープンラベル試験（長期投与データを含む）	【NS-304/-02 試験】 PAH 対象、Acute hemodynamic study 及びプラセボ対照二重盲検試験
	長期投与試験		【NS-304/-03 試験】[b] 上記試験のオープンラベル継続投与試験
	他適応症対象の探索的試験（参考資料）	【AC-065B201 試験】 CTEPH 対象、プラセボ対照二重盲検試験 【AC-065B202 試験】 上記試験のオープンラベル継続投与試験	－
第 III 相	検証試験（評価資料）	－	【AC-065A302 試験】 PAH 対象、プラセボ対照二重盲検試験
	長期投与試験		【AC-065A303 試験】[c] 上記試験のオープンラベル継続投与試験

BA：バイオアベイラビリティ

a：実施中の試験であり、データカットオフまでの成績を含めた中間報告書を評価資料とした。

b：実施中の試験であり、データカットオフまでの安全性データの併合解析を安全性統合解析報告書（ISS）に含めた。

c：実施中の試験であり、データカットオフまでの成績を AC-065A302 試験の総括報告書に含め、安全性データの併合解析を ISS に含めた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

NS-304 はセレキシパグを有効成分とするフィルムコーティング錠である。

国内の市販予定製剤は、0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠であり、0.2 mg 錠は国内外の臨床試験で使用した 200 μg 製剤と同一である。0.4 mg 錠については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 2）に従い溶出試験を実施し、0.2 mg 錠と生物学的に同等であることを確認した（2.3.P.2.2 項参照）。

海外第 I 相試験（AC-065-110）において、セレキシパグ 200 μg の静脈内投与に対する NS-304 400 μg の経口投与におけるセレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は 49.4%（42.6%～57.2%）であった（2.7.1.2.1 項参照）。

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するために、日本人健康成人で標準食による影響（NS304/P1/01 試験）及び外国人健康成人で高脂肪食による影響（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）を検討した。その結果、NS-304 400 μg 単回投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} は、標準食ではいずれも 0.8 時間遅延し、高脂肪食ではそれぞれ 1.8 時間及び 1.5 時間遅延した。また、セレキシパグの $AUC_{0-\infty}$は、食後投与により絶食時と比較して標準食で 15%減少、高脂肪食で 10%増加し、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$は標準食で 12%減少、高脂肪食で 27%減少した。以上より、食後投与では吸収速度の低下が認められ、標準食と高脂肪食でその程度に差がみられたが、標準食及び高脂肪食のいずれにおいても、食後投与による AUC の減少の程度は小さく、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に対する食事の影響は大きくないと考えられた（2.7.1.2.2 項参照）。一方、有害事象の発現状況においては、NS304/P1/01 試験では食事による影響は認められなかったが、QGUY/2006/NS-304/-01 試験では、食後投与群より絶食時投与群で有害事象の報告例が多かった（2.7.6.3.6.2 項参照）。そのため、国内外の第 II 相試験（AC-065A201、NS-304/-02）では食後投与とし、海外第 III 相試験（AC-065A302）では NS-304 の食後投与を奨励した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概要

NS-304 の薬物動態及び薬力学の評価には、日本人を対象とした臨床薬理試験 1 試験及び外国人を対象とした臨床薬理試験 10 試験（表 2.5.3.1-1）、並びに日本人 PAH 患者を対象とした臨床試験 1 試験、外国人 PAH 患者を対象とした臨床試験 2 試験及び日本人 CTEPH 患者を対象とした臨床試験 1 試験を用いた（表 2.5.3.1-2）。

表 2.5.3.1-1 薬物動態・薬力学を検討した臨床薬理試験

試験名 資料番号（評価／参考）	試験の目的	投与例数	投与量
日本人を対象とした臨床薬理試験			
NS304/P1/01 5.3.3.1-1（評価資料）	単回・反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性、年齢の影響、食事の影響	64	単回 200, 400, 600 μg 反復 200, 400, 400～600 μg（1 日 2 回）
外国人を対象とした臨床薬理試験			
QGUY/2006/NS-304/-01 5.3.3.1-2（評価資料）	単回・反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性、食事の影響、ワルファリンとの相互作用	96	単回 100, 200, 400, 600, 800 μg 反復 200, 400, 400～600 μg（1 日 2 回）
AC-065-101 5.3.3.1-3（評価資料）	用量漸増反復投与時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	16	反復 400～1800 μg（1 日 2 回）
AC-065-110 5.3.1.1-1（評価資料）	絶対的バイオアベイラビリティ	16	単回 200 μg*（静脈内投与）， 単回 400 μg（経口投与）
186933 5.3.3.1-4（評価資料）	単回投与時の吸収、代謝及び排泄	6	単回 400 μg**（^{14}C-セレキシパグ）
PS003 5.3.3.1-5（参考資料）	単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	5	単回 100 μg**
AC-065-104 5.3.3.3-1（評価資料）	肝障害の影響	26	単回 200, 400 μg
AC-065-105 5.3.3.3-2（評価資料）	腎障害の影響	16	単回 400 μg
AC-065-109 5.3.3.4-1（評価資料）	ロピナビル・リトナビル配合錠との薬物相互作用	20	単回 400 μg
AC-065-102 5.3.4.1-1（評価資料）	光安全性	52	反復 400～1200 μg（1 日 2 回）
AC-065-106 5.3.4.1-2、5.3.3.5-1（評価資料）	QT/QTc 評価、性別の影響、母集団薬物動態解析	159	反復 400～1600 μg（1 日 2 回）

*：注射剤、**：経口液剤

表 2.5.3.1-2 患者における薬物動態・薬力学を検討した臨床試験

試験名 資料番号（評価／参考）	試験の目的	投与例数	NS-304 投与量
日本人 PAH 患者を対象とした臨床試験			
AC-065A201 5.3.5.2-1（評価資料）	PAH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態	37	反復 200～1600 μg（1 日 2 回）
外国人 PAH 患者を対象とした臨床試験			
NS-304/-02 5.3.5.1-1（評価資料）	PAH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態	43	単回 200, 400 μg 反復 200～800 μg（1 日 2 回）
AC-065A302 5.3.5.1-2、5.3.3.5-2（評価資料）	PAH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態、母集団薬物動態/薬力学解析	1156	反復 200～1600 μg（1 日 2 回）
日本人 CTEPH 患者を対象とした臨床試験			
AC-065B201 5.3.5.4-1（参考資料）	CTEPH 患者に対する有効性、安全性、薬物動態	[redacted]	[redacted]

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

2.5.3.2.1 吸収及び分布

NS-304 100～800 μg の単回投与後の薬物動態プロファイル（NS304/P1/01、QGUY/2006/NS-304/-01）では、セレキシパグは速やかに吸収され、投与後約 1 時間で C_{max} に到達し、各試験の $t_{1/2}$（平均値）は約 0.7～2.5 時間であり、活性代謝物である MRE-269 の各試験の $t_{1/2}$ は約 6～13 時間であった（2.7.2.3.1.2 項参照）。また、AC-065-110 試験では、セレキシパグの絶対的バイオアベイラビリティは 49.4%であった（2.7.2.3.1.1 項参照）。

NS-304 400～1800 μg 1 日 2 回反復投与（AC-065-101 試験）では、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は、いずれの用量においても各用量漸増後の 3 日目までに定常状態に達した。セレキシパグの AUC_{τ} 及び C_{max} は用量比例性が認められた。MRE-269 の AUC_{τ} 及び C_{max} には、用量の増加に伴って用量比例性をわずかに下回る傾向が認められたが、パワーモデルを用いた解析でそれらの傾きの許容域の下限が 0.5、上限 2.0 の範囲内にあったことから、ほぼ線形と考えられた。これらの結果は、健康成人に NS-304 を反復投与すると、セレキシパグ及び MRE-269 の AUC 及び C_{max} が用量に比例して増加することを示している。定常状態で、NS-304 1600 μg 1 日 2 回投与後の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値は、セレキシパグ 10.11 ng/mL 及び 32.32 ng·hr/mL、MRE-269 16.40 ng/mL 及び 127.74 ng·hr/mL で、MRE-269 の AUC_{τ} はセレキシパグの約 4 倍であった（2.7.2.2.2.4 項参照）。

セレキシパグ及び MRE-269 はヒト血漿タンパクとの結合率が高く（99%以上）、主に血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクと高い結合率を示した。また、セレキシパグの定常状態での分布容積の幾何平均値は 11.73 L であった（2.7.2.3.1.1 項参照）。

2.5.3.2.2 代謝及び排泄

非臨床試験によると、セレキシパグは主に CES 1 による MRE-269 への加水分解に続き、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT1A3、UGT2B7、UGT1A1）の関与により MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）へと代謝される。また、CYP3A4、CYP2C8、CYP1A2 が関与する酸化的代謝により、水酸化体と脱アルキル化体が生成する。アシルグルクロン酸抱合体は反応性代謝物で、特異体質性薬物毒性を誘発する可能性があるため [25]、MRE-6001（P11）の共有結合について検討した結果、MRE-6001（P11）と血清タンパク質及び肝臓組織との共有結合率は低かった。^{14}C-セレキシパグを用いたヒト吸収・代謝・排泄試験（186933 試験）では、血漿試料の放射能濃度が低く血漿中代謝物の評価ができなかったため、海外第 I 相試験（AC-065-101）で最大 1800 μg 1 日 2 回投与まで反復投与した後の血漿中代謝物の有無を評価した。その結果、血漿中から計 9 種類の代謝物が検出されたが、総曝露量の 10%以上の曝露量で存在した物質はセレキシパグ（14%）及び MRE-269（78%）のみであった。ヒト血漿中 MRE-6001（P11）の曝露量は総曝露量の 3%未満であること、1 日用量 10 mg 未満の薬物で特異体質性毒性を生じないことが報告されていること [26]から、この代謝物が安全性において重大な問題を起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.1.2 項参照）。

186933 試験では、投与後 168 時間までに投与放射能の約 93%が糞中に排泄された。尿及び糞中にセレキシパグは検出されなかった。MRE-269 は糞中放射能の約 9%～23%を占め、主に胆汁中に

排泄された MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）が加水分解されたものと推察された。MRE-269 を含む多数の代謝物が糞中より回収されたことから、セレキシパグは主に MRE-269 に代謝され、その他にも広範な代謝を受けて胆汁中に排泄されると考えられた。放射能の尿中排泄率は、投与放射能の約 12%であった。国内外の第 I 相試験（NS304/P1/01、QGUY/2006/NS-304/-01）では、尿中からセレキシパグは検出されず、微量の MRE-269 が検出された（Day 1 で投与量の 0.2%未満）。したがって、胆汁排泄を介した糞中排泄が主要な排泄経路と考えられた（2.7.2.3.1.1 項参照）。

2.5.3.3 PAH患者での薬物動態

日本人 PAH 患者を対象として、NS-304 200～1600 μg を 1 日 2 回反復経口投与した第 II 相試験（AC-065A201）では、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態は用量比例性を示した。

日本人健康成人（NS304/P1/01 試験）と日本人 PAH 患者（AC-065A201 試験）、あるいは外国人健康成人（AC-065-106 試験）と外国人 PAH 患者（NS-304/-02 試験）の比較では、採血ポイントが異なること、PAH 患者で被験者間変動が大きいことから、健康成人と PAH 患者の薬物動態を比較することは困難であった。

外国人健康成人（AC-065-106 試験）及び外国人 PAH 患者（AC-065A302 試験）の母集団薬物動態解析では、健康成人と比べて PAH 患者で MRE-269 の $C_{trough,SS}$ の推定値が高い傾向を認めたものの、$C_{max,SS}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値はセレキシパグ及び MRE-269 のいずれも、健康成人と PAH 患者で大きな差は認められなかった。したがって、被験者ごとの忍容性に基づいて投与する場合、健康成人と PAH 患者の間でセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に大きな差はないと考えられた（2.7.2.3.1.3 項参照）。

2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.5.3.4.1 年齢、性別、体重及び疾患重症度

国内外の第 I 相試験（NS304/P1/01、AC-065-106）の結果より、健康成人において年齢又は性別がセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に与える影響は小さいと考えられた。また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析では、PAH 患者において年齢又は性別はセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に臨床的に重大な影響を示さなかった。

AC-065-106 試験の母集団薬物動態解析では、健康成人において体重がセレキシパグ及び MRE-269 の中心コンパートメントの分布容積に有意な共変量であることが明らかになった。また、AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析では、PAH 患者において体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに有意な共変量であった。体重別に血漿中濃度推移をシミュレーションしたところ、体重 51 kg での曝露量は体重 70 kg の場合と比べて、セレキシパグが 30%、MRE-269 が 20%高くなると予測された。しかし、被験者間変動（30%超）に比べて小さく、臨床的な影響は小さいと考えられた。

AC-065A302 試験の母集団薬物動態解析では、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラスは、薬物動態において有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.2 項参照）。

2.5.3.4.2 人種

国内外の第 I 相試験（NS304/P1/01、QGUY/2006/NS-304/-01）で、日本人と外国人の健康成人における単回及び反復投与後の薬物動態を比較したところ、日本人の方がセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は 1.23～2.17 倍、AUC は 0.97～2.09 倍、高い傾向を示した。日本人と外国人では体重差があり、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積及び薬物クリアランスの有意な共変量であることが確認されていることから、体重当たりの投与量で補正して比較した。補正後では、日本人の C_{max} は外国人と比較して 0.93～1.79 倍、AUC は 0.72～1.68 倍となり、補正前と比較してその差は減少した。また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、人種はセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に対して有意な共変量ではなかった。

以上より、日本人と外国人の健康成人の血漿中濃度及び曝露量は、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、その差は顕著ではなく、臨床的な影響はないと考えられた（2.7.2.3.2.6 項参照）。

2.5.3.4.3 肝障害

海外第 I 相試験（AC-065-104）にて、軽度又は中等度の肝障害患者 16 例に NS-304 400 μg を、高度肝障害患者 2 例に NS-304 200 μg を単回投与したところ、肝障害患者では血漿中セレキシパグ濃度が高くなり、セレキシパグ曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は健康成人と比べて軽度肝障害患者で 2 倍、中等度又は高度の患者で 4 倍以上となった。MRE-269 曝露量は健康成人と比べて軽度肝障害患者では同程度であったが、中等度の肝障害患者では 2 倍に増加した。高度肝障害患者 2 例は中等度の肝障害患者と同様の傾向を示した。また、肝障害の重症度により増加する有害事象は認められなかった。

以上の結果に基づき、中等度以上の肝障害患者で増量する場合には注意すべきと考えられた。特に高度肝障害患者は 2 例でしか検討していないため、NS-304 の臨床使用経験は十分ではなく、注意すべきと考える（2.7.2.3.2.7 項参照）。これらの情報は添付文書案に適切に記載する。なお、第 II 相試験（AC-065A201、NS-304/-02）及び第 III 相試験（AC-065A302）では中等度及び高度の肝障害患者を除外基準に設定し、対象患者としなかった。

2.5.3.4.4 腎障害

海外第 I 相試験（AC-065-105）にて、高度腎障害患者（推定クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）に NS-304 400 μg を単回投与後、セレキシパグ及び MRE-269 の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、健康成人より 1.7 倍及び 1.6 倍高くなった。しかし、この曝露量増加によって予測できない有害事象は発現しなかった。また、海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析において、ベースラインのクレアチニンクリアランスは、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態の有意な共変量ではなかった。

以上の結果に基づき、高度腎障害患者で開始用量の調整は不要であるが、慎重に増量すべきと考えられた。また、透析を受けている患者への使用経験はない（2.7.2.3.2.8 項参照）。これらの情報は添付文書案に適切に記載する。なお、国内第 II 相試験（AC-065A201）では中等度以上の腎障

害患者を、海外第 II 相及び第 III 相試験（NS-304/-02、AC-065A302）では高度腎障害患者を除外基準に設定し、対象患者としなかった。

2.5.3.4.5 遺伝子多型

セレキシパグの主要な代謝酵素である CES1 は遺伝子多型による影響が報告されておらず、セレキシパグ及び MRE-269 の代謝に関与する CYP 分子種には重要な遺伝子多型を有する分子種は含まれていないことから、遺伝子多型がセレキシパグ及び MRE-269 の曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（2.7.2.3.2.10 項参照）。

2.5.3.5 薬物相互作用

2.5.3.5.1 *In vitro* 薬物相互作用試験

セレキシパグ及び MRE-269 はヒト肝細胞を用いた試験で CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増加させた。セレキシパグ及び MRE-269 はいずれも *in vitro* でヒトプレグナン X 受容体を活性化させ、それが CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導のメカニズムと考えられた。両化合物は CYP1A2 を誘導しなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、セレキシパグ及び MRE-269 は CYP2C8 及び CYP2C9 活性を阻害し、その阻害定数（Ki）値は、2～15 µmol/L の範囲であった。その他の CYP 分子種に対しては、セレキシパグ及び MRE-269 ともに 50 µmol/L 未満の濃度では阻害を示さなかった。

セレキシパグはヒト多剤耐性タンパク質である P 糖タンパク（P-gp）の弱い基質であるが、阻害作用はなかった。MRE-269 は P-gp の基質ではなく阻害作用も示さなかった。セレキシパグ及び MRE-269 は *in vitro* で他のトランスポーター、例えば、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B1 及び OATP1B3）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OAT1 及び OAT3）、及び胆汁酸トランスポーター（BSEP）を阻害した。海外第 I 相試験（AC-065-106）では、1600 µg 1 日 2 回投与でセレキシパグ及び MRE-269 の幾何平均値（95%信頼区間）は、それぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL、すなわち 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）µmol/L であった。この濃度は CYP2C8 及び CYP2C9 の活性に対する K_i 値並びにヒト肝細胞に処置した最低濃度（0.1 µmol/L）に比べて低いため、セレキシパグ及び MRE-269 が臨床で CYP 阻害に基づく薬物相互作用を示す可能性は低く、CYP 酵素を顕著に誘導する可能性も低いと考えられた。また、この臨床濃度は OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OAT1 及び OAT3 に対する IC_{50} に比べて低いため、セレキシパグ及び MRE-269 が臨床で各種トランスポーターを顕著に阻害する可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.1.3 項参照）。

2.5.3.5.2 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の選択及びデザインは、非臨床試験の結果を考慮し、PAH 患者で併用される可能性のある薬物（ワルファリン、ロピナビル・リトナビル配合錠、PAH 治療薬）との潜在的な相互作用に関する情報を入手することを目的とした。これらの試験結果を以下に示す。なお、CES

に関する薬物相互作用は報告されていないので、これに関する薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.3.5.2.1 ワルファリンとの相互作用

NS-304 400 μg 1 日 2 回反復投与とワルファリン 20 mg 単回投与の薬物相互作用の検討（QGUY/2006/NS-304/-01）により、NS-304 は R-ワルファリン（CYP3A4 基質）又は S-ワルファリン（CYP2C9 基質）の曝露量に影響を与えず、ワルファリンの薬力学的効果を示すプロトロンビン時間の国際標準比（INR）にも影響を与えなかった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態はワルファリンの影響を受けなかった（2.7.2.3.3.3（1）項参照）。したがって、NS-304 は用量を調整することなくワルファリンとの併用が可能と考えられた。

2.5.3.5.2.2 ロピナビル・リトナビル配合錠との相互作用

海外第 I 相試験（AC-065-109）にて、CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の強力な阻害薬であるロピナビル・リトナビル配合錠（ロピナビル 400 mg・リトナビル 100 mg）の 1 日 2 回投与に NS-304 400 μg を単回併用投与したところ、セレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が約 2 倍に増加し、MRE-269 の C_{max} は 1.3 倍に増加したが、$AUC_{0-\infty}$は 1.1 倍であり、ほとんど変化しなかった（2.7.2.3.3.3（2）項参照）。

セレキシパグの IP 受容体に対する親和性は MRE-269 よりも低いことを考慮すると、この試験結果により、NS-304 は肝トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬や CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬と併用可能であることが示唆された。

2.5.3.5.2.3 PAH治療薬

海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態解析で、ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬の併用はセレキシパグの血漿中濃度には影響を示さなかった。MRE-269 の曝露量（AUC_{τ}）への影響は被験者間変動に比べて小さく、ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬を使用中の患者では、臨床的な影響は小さいと考えられた（2.7.2.3.3.3（3）項参照）。

2.5.3.5.3 薬物相互作用の結論

In vitro 試験及び臨床試験の結果に基づくと、NS-304 による薬物相互作用の可能性は低い。しかし、ロピナビル・リトナビルのほか、強力な CYP2C8 の阻害薬（シクロスポリン、デフェラシロクスなど）、UGT1A3 及び UGT2B7 の阻害薬（バルプロ酸ナトリウムなど）、並びに CYP2C8、UGT1A3 及び UGT2B7 の誘導剤（リファンピシンなど）が、セレキシパグ又は MRE-269 の薬物動態に影響する可能性を無視できないことから、添付文書案に併用に関する注意を記載する。

2.5.3.6 薬力学

2.5.3.6.1 用量選択に重要な薬力学的情報

IP 受容体作動薬を投与開始時から高用量で投与すると、低血圧、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅、悪心などの有害事象を誘発する場合があり、忍容性を低下させることがある。そのため、

IP 受容体作動薬では一般的に低用量から投与を開始し、患者ごとの最大耐用量まで徐々に漸増する用法が用いられている。

QGUY/2006/NS-304/-01 試験で、NS-304 単回用量 400 μg までは良好な忍容性が認められたが、単回用量 600 μg では有害事象の発現率が増加した。しかし、400 μg 1 日 2 回投与から 600 μg 1 日 2 回投与まで漸増する用法では良好な忍容性が認められた。AC-065-101 試験では、NS-304 を 400 μg 1 日 2 回投与から開始し、3 日ごとに 200 μg/回ずつ最大用量 1800 μg 1 日 2 回まで漸増した。この漸増方法により、1600 μg 1 日 2 回以下の投与で良好な忍容性が認められた。これら第 I 相試験の結果は、NS-304 を低用量から開始し漸増することにより忍容性が高まり、より高用量を使うことができるという、既に知られている IP 受容体作動薬の投与方法と一致していた。また AC-065-101 試験では、1800 μg 1 日 2 回投与時に 1600 μg 以下の 1 日 2 回投与と比べて、薬物治療が必要な中等度の有害事象（頭痛、筋肉痛、悪心）の発現率が増加した。

以上の結果及び海外第 II 相試験（NS-304/-02）の用法・用量、忍容性の成績に基づき、AC-065A302 及び AC-065A201 試験で用いる用法用量を、200 μg 1 日 2 回投与から開始し、最高 1600 μg 1 日 2 回まで被験者ごとの最大耐用量となるまで漸増投与し、その用量を維持用量とすることとした。

増量幅は 200 μg/回ずつとした。増量間隔については、AC-065A302 試験では、遠方からの来院患者が多く、来院スケジュールの調整がしやすいことから通常 1 週間と設定した。一方、AC-065A201 試験では、IP 受容体作動薬は治療開始初期に忍容性に基づいて積極的に増量することが治療上重要であるとの報告[20, 27]に基づき、増量間隔を 3 日以上と設定した。セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度は、いずれの用量においても漸増後 3 日までに定常状態に達すること、NS-304/-02 試験で発現した中等度以上のプロスタサイクリン関連有害事象は、主に投与開始初期及び増量後初期に発現したことから、投与開始後及び増量後、最低 3 日で忍容性を確認出来る患者が存在すると考えた。ただし、日本人における最短 3 日の増量間隔での忍容性は、CTEPH 患者を対象とした第 II 相試験（AC-065B201）で[redacted]ため、AC-065A201 試験では 1000～1600 μg 1 日 2 回投与時は 7 日以上の間隔で増量することとした。

2.5.3.6.2 血小板凝集能と出血リスクに及ぼす影響

IP 受容体作動薬は血小板凝集抑制作用を有する。この作用について検討するため、ラット及びヒトの全血に MRE-269 を添加した多血小板血漿を調製し、アデノシンニリン酸（ADP）で凝集反応を惹起した。その結果、MRE-269 は血小板凝集抑制作用を示し、ヒトでの IC_{50} は 69 nmol/L であった（2.6.2.2.5 項参照）。単回投与（安全性薬理）試験では出血時間及び凝固能に影響は及ぼさなかった。反復投与（毒性）試験では血小板数の変化が認められたが、いずれも明らかな出血病変を伴わない軽微な変化であった（2.6.6.9.2 項参照）。

海外第 I 相試験（AC-065-101）では、NS-304 を最大 1800 μg 1 日 2 回投与まで漸増し、血小板凝集能に与える影響を ADP 誘発血小板凝集抑制率で評価した。その結果、NS-304 投与による血小板凝集能に対する影響は認められなかった（2.7.2.3.5.1 項参照）。

海外第 III 相試験（AC-065A302）では、出血症状を慎重に調査し、独立した専門家により判定を行った。抗凝血薬／抗血小板薬等との併用時において、NS-304 群とプラセボ群の出血に関連する有害事象の発現率は同程度であった（2.5.5.4.2 項参照）。

2.5.3.6.3 光毒性の可能性

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）に紫外線 A（UV-A）を照射する *in vitro* 光毒性試験において、セレキシパグ及び MRE-269 は光毒性を有すると判定された（2.6.6.8.6 項参照）。また、有色ラットと白色ラットの組織分布試験の結果、セレキシパグがメラニンと弱い親和性を有することが示唆された（2.6.4.4.2 項参照）。

光安全性試験（AC-065-102）では、NS-304（800 µg 及び 1200 µg、1 日 2 回）の光感作作用を、プラセボ及びシプロフロキサシン（陽性対照とした弱い光感作物質）と比較した。NS-304 の光感作作用として、投与前と投与期間中に UV 照射（UV-A は 320～400 nm、UV-B は 290～320 nm）に対する被験者の皮膚反応を評価した。光毒性指数（PI）をベースライン（UV 照射後 24 時間目）の最小紅斑用量（MED）に対する投与後 MED の比率として定義し、全ての波長で PI が 1.66 を超える場合、光感受性があると見なした。その結果、全ての処置群で UV-A の平均 PI は 1.66 未満となり、UV-B の PI は 1.66 を超えた。各用量の NS-304 群とプラセボ群又はシプロフロキサシン群の間で UV-A 又は UV-B の PI に統計的有意差は認められなかった。UV-B で光感作性を示した被験者数は、各用量の NS-304 群、プラセボ群、シプロフロキサシン群の間で有意差を認めなかった。NS-304 800 µg 及び 1200 µg 1 日 2 回投与は、UV-A と UV-B 照射のいずれにおいても、プラセボ又はシプロフロキサシンより臨床的に問題となる光毒性の可能性を示さなかった（2.7.2.3.5.4 項参照）。

2.5.3.6.4 心室再分極に及ぼす影響

健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（AC-065-106）で、NS-304 の 1 日 2 回漸増反復投与により、QT 間隔及び QTc（心拍数補正 QT 値）に与える影響を、プラセボ又は陽性（モキシフロキサン）を対照としたクロスオーバー試験で検討した。

その結果、NS-304 は軽度の心拍数増加をもたらし、プラセボで補正したベースラインからの心拍数変化量（最大値）は、投与 1.5～3 時間後に NS-304 800 µg 群で 6～7 bpm、1600 µg 群で 9～10 bpm となった。平均血圧には影響しなかった。

NS-304 1600 µg 1 日 2 回までの漸増投与後、QTcI（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（ΔQTcI）は全測定時点で小さかった。ΔQTcI のプラセボとの差（ΔΔQTcI）は、NS-304 800 µg 投与で最高値 1.4 ms（90%信頼区間の上限値 3.9 ms）、NS-304 1600 µg で最高値 -0.7 ms（90%信頼区間の上限値 2.1 ms）であった。いずれの用量においても NS-304 投薬期間の全測定時点で、ΔΔQTcI の両側 90%信頼区間の上限（片側 95%信頼区間と同等）が規制上の閾値の 10 ms を超えなかった。QTcF も同様の結果であった。

400 mg モキシフロキサンの平均 ΔΔQTcI の最高値は 7.5 ms で、90%信頼区間の下限は 4.8 ms であった。90%信頼区間の下限は投与後の全測定時点で規制上の閾値の 5.0 ms を超えなかったが、濃度-QTc 解析では、モキシフロキサンの濃度と ΔΔQTcI との関係の傾きが 1 ng/mL あたり 0.005 ms であり統計学的に有意（P<0.0001）であったことから、分析感度を有すると判断した。

NS-304 で QTcI が 480 ms を超えた被験者、又は ΔQTcI が 30 ms を超えた被験者は認められなかった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度に依存した ΔΔQTcI の変化は認められなかった。

以上より、ICH E14 ガイドラインに準じて行った QT/QTc 試験において、NS-304 は陰性であり、心室再分極に影響しないことが示唆された（2.7.2.3.5.5 項参照）。

2.5.3.6.5 薬物動態／薬力学的解析

海外第 III 相試験（AC-065A302）の PAH 患者において、母集団薬物動態解析を用いて薬物動態／薬力学の関係性を検討した（2.7.2.3.6.2 項参照）。有効性との関係性の検討結果は 2.5.4.5.4 項、安全性との関係性の検討結果は 2.5.5.4 項、2.5.5.5 項に記載する。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価には、PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201：5.3.5.2-1）、海外第 II 相試験（NS-304/-02：5.3.5.1-1）及び海外第 III 相試験（AC-065A302：5.3.5.1-2）の有効性成績を用いた。

2.5.4.1 有効性の評価方法

2.5.4.1.1 試験デザイン

各試験の試験デザイン及び根拠の詳細は 2.7.3.1.1 項に示した。

（1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）

AC-065A201 試験は、日本人 PAH 患者 37 例を対象とした非対照、オープンラベル試験である。本試験では、NS-304 を単剤治療又は ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬との併用治療により投与したときの、有効性、安全性及び薬物動態を検討した。主要評価項目は、ベースラインから投与 16 週目までの PVR の変化量とした。

NS-304 の用量は 200 μg 1 日 2 回投与から開始し、800 μg までは 3 日間以上の間隔で、1000～1600 μg までは 1 週間以上の間隔で 200 μg/回ずつ漸増し、12 週間以内に被験者ごとの最大耐用量となるよう調節し維持用量を決定した。その後、16 週目の評価前 4 週間以上は一定用量を投与した。投与 16 週目以降は 1600 μg 1 日 2 回を上限として増量（又は減量）を可能とした。

本申請では、主な有効性評価項目の投与 16 週目までの成績と探索的評価項目のデータカットオフまでの成績を有効性評価に用いた。

（2） 海外第 II 相試験（NS-304/-02）

NS-304/-02 試験は、欧州 7 ヵ国の PAH 患者 43 例を対象としたオープンラベルで実施の Acute hemodynamic study とそれに続くプラセボ対照二重盲検試験である。ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬で治療中の PAH 患者を対象として、Acute hemodynamic study では、NS-304 200 又は 400 μg の単回投与後の肺血行動態パラメータに対する作用と忍容性を検討した。二重盲検試験では NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例にランダムに割り付け、17 週間投与による有効性、安全性及び薬物動態を検討した。主要評価項目は、ベースラインから投与 17 週目までの PVR の変化量とした。

二重盲検試験では、NS-304 200 μg 又はプラセボの 1 日 2 回投与から開始し、最大 800 μg 1 日 2 回まで 200 μg/回ずつ漸増して 35 日目までに被験者ごとの最大耐用量となるよう用量を調節し維持用量を決定した（忍容性が良好であれば、3 日目に 400 μg、7 日目に 600 μg、21 日目に 800 μg に増量）。その後、維持用量にて 17 週まで投与した。なお、忍容性に問題がある場合は減量を可能としたが、投与 17 週目の評価前 4 週間以上は一定用量とした。

試験終了後、投与の継続を希望し医師により本剤の投与が有益と判断された被験者は、オープンラベルの継続投与試験（NS-304/-03）に移行し、安全性を継続検討した。

（3） 海外第 III 相試験（AC-065A302）

AC-065A302 試験は、39 ヵ国 181 施設の PAH 患者 1156 例を対象とした第 III 相、多施設、ランダム化、二重盲検並行群間イベント駆動型のプラセボ対照比較試験である。単剤治療又は ERA 及

び／又は PDE-5 阻害薬との併用治療により NS-304 を長期間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。PAH は最終的に死亡に至る進行性の疾患であるため、疾患の症状悪化を指標に治療効果を示すことは重要な意義があると考え、MM イベントリスクへの NS-304 の効果を明らかにすることを主目的とした。主要評価項目は MM イベント発現までの時間とした。

試験デザインの概略を図 2.5.4.1.1-1 に示す。試験デザイン検討時に PAH の長期での臨床転帰に対して有効性を証明した治療薬がなかったことから、患者が既に PAH 治療薬を使用している場合には、PAH 治療薬に NS-304 を追加するデザインとした。さらに、イベントの発現後は NS-304 又は他の PAH 治療薬投与に切り替えることを可能とした。このように、AC-065A302 試験の試験デザインは、異なる作用機序の PAH 治療薬を逐次追加していく現在の PAH 治療法を反映した形で実施した。

用法・用量は、NS-304 200 μg 又はプラセボの 1 日 2 回投与から開始し、忍容性を確認しながら 1 週間ごとに 200 μg/回ずつ漸増して、投与 12 週目までに被験者ごとの最大耐用量（最大 1600 μg 1 日 2 回）となるよう用量調節し、その後、投与 26 週目までは一定用量を投与した。投与 26 週目以降は 1600 μg 1 日 2 回を上限として増量（又は減量）を可能とした。

MM イベント数が目標値に達したとイベント評価委員会により確認された時点で、治験依頼者が試験終了を宣言した。イベントを発現した被験者、又は試験終了前に治験薬投与を早期に中止した被験者は、MM データの収集を継続する後観察期間に入ることを可能とした。また、AC-065A303 試験が当該国で承認されていれば、イベントを発現した被験者は、EOS 来院後にオープンラベルの継続投与試験（AC-065A303）に参加可能とした。AC-065A303 試験に移行する際は、盲検を解除することなく、AC-065A302 試験の用量調節期と同様に NS-304 200 μg 1 日 2 回投与から治療を開始し、被験者ごとの最大耐用量に到達するまで用量を調節した。なお、試験終了時には、すべての被験者（同意撤回した被験者を除く）の生存確認を実施した。

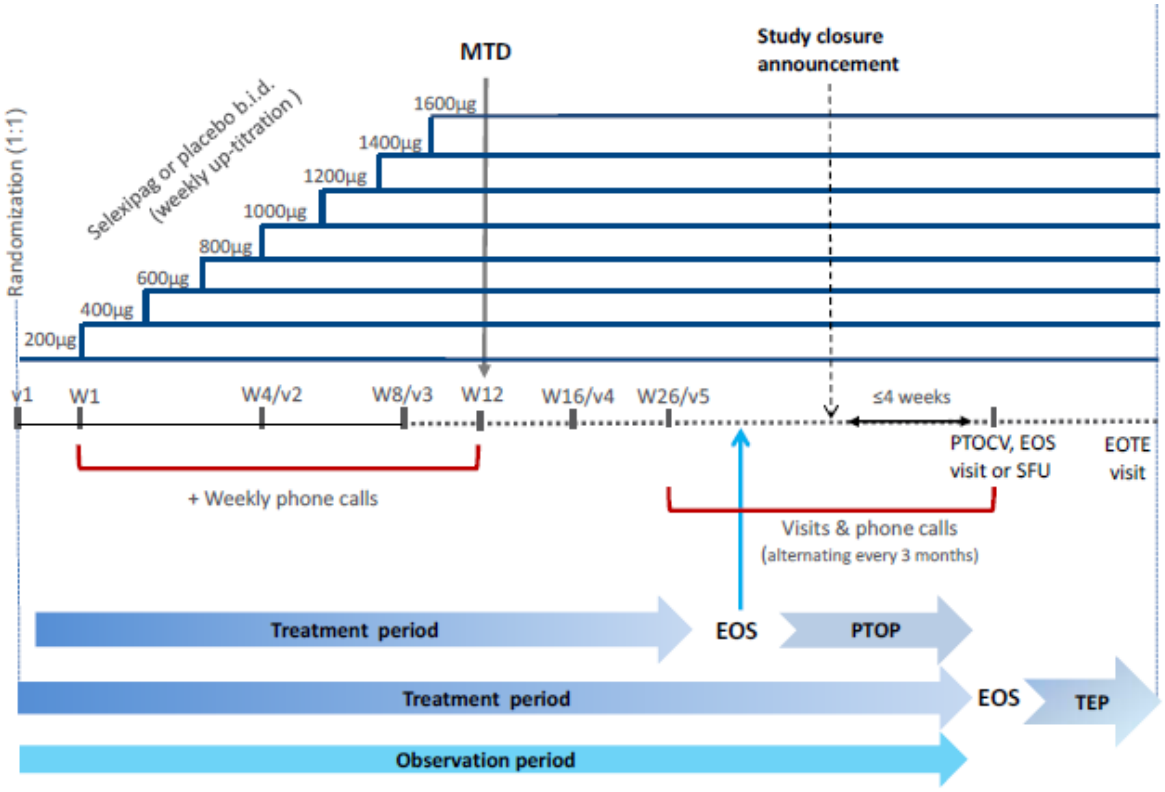


図 2.5.4.1.1-1 AC-065A302 試験のデザイン

MTD：最大耐用量、EOS：試験終了（中止）時来院、PTOCV：後観察期の終了時来院、EOTE：延長投与期の終了時来院、SFU：生存確認、PTOP：後観察期間、TEP：延長投与期間

［5.3.5.1-2 p.82 Figure 9-1 を改変］

2.5.4.1.2 対象患者

各試験の対象患者の選択については、詳細を 2.7.3.1.2 項に示した。

AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験のいずれも、PAH の確定診断の基準［平均肺動脈圧（mPAP）25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧 15 mmHg 以下］を満たし、ダナポイント分類（NS-304/-02 試験はベニス分類）の Group I 群に含まれる IPAH、HPAH、薬物又は毒物誘発性 PAH、あるいは結合組織病、シャント修復術実施済みの先天性心疾患、又は HIV 感染に伴う PAH のいずれかに分類される PAH 患者を対象とした。NS-304/-02 試験では、過去 3 ヵ月間に NYHA 心機能分類クラス IV の臨床的に不安定な右心不全が認められた患者を除外したが、それ以外の 2 試験では、NYHA/WHO 機能分類クラスに関する規定は特に設けなかった。年齢は、いずれの試験も 18 歳以上とし、AC-065A302 試験のみ 75 歳までとした。

また、スクリーニング時の PVR はいずれの試験も 400 dyn·sec/cm^5 以上（又は超）とした。スクリーニング時の 6 分間歩行距離（6MWD）は、NS-304/-02 試験では 150 m 以上 500 m 以下（2 回測定差が 15%以内）、AC-065A302 試験では 50 m 以上 450 m 以下とし、AC-065A201 試験では基準を設けなかった。

PGI_2 製剤及び PGI_2 誘導体製剤は、いずれの試験も併用を禁止した。ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬は AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験では、投与開始の 3 ヵ月以上前から一定用量で使用されていれば、同一用量での併用を可能とし、NS-304/-02 試験では併用を必須とした。また、PAH 治療で使用される経口利尿薬及びその他の治療薬（抗凝血薬／抗血栓薬等）については、AC-065A201 試験ではカルシウム拮抗薬、AC-065A302 試験では利尿薬を一定用量であれば併用可能と制限したが、その他の薬剤は制限を設けず併用を可能とした。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

各試験で評価した有効性評価項目については、詳細を 2.7.3.1.3 項に示した。

本申請の有効性評価に用いた主な評価項目及び評価時期を表 2.5.4.1.3-1 に示す。

表 2.5.4.1.3-1 有効性評価に用いた主な評価項目及び評価時期

	AC-065A201		NS-304/-02		AC-065A302		
	有効性評価期間（16 週目）	長期投与期間（136 週目まで）	Acute hemodynamic study	二重盲検試験（17 週目）	26 週目	EOT+7 日後まで	EOS まで
MM イベント又は PAH の悪化に関連した評価	△		－	○	－	● ○[a]	△
PVR	●	－	●	●	－	－	－
肺血行動態（PVR 以外）	○	－	－	○	－	－	－
6MWD	○	△[b]	－	○	○	－	△[d]
NYHA/WHO 機能分類クラス	○	△[c]	－	△	○	－	△[e]
NT-proBNP	○	△[c]	－	△	－	－	△[e]

EOT：最終投与、EOS：試験終了、MM：morbidity/mortality、PVR：肺血管抵抗、6MWD：6 分間歩行距離、NT-proBNP：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

●：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的又はその他の評価項目

a：EOT+7 日後又は試験終了時まで

b：24～136 週目まで 24 週ごと

c：20～136 週目まで 4 週ごと

d：8、16、26 週目、12、18、24、30、36 ヵ月目及び EOS

e：4、8、16、26 週目、12、18、24、30、36 ヵ月目及び EOS

2.5.4.1.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では PVR の変化量、AC-065A302 試験では、ランダム化から最終投与後 7 日以内（EOT+7 日後）までに、イベント評価委員会により確認された最初の MM イベントが発現するまでの時間とした。

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験で用いた PVR は、右心カテーテル検査にて測定された mPAP と PCWP の差を心拍出量（CO）により除して算出される、右心負荷を反映する客観的なパラメータである。エポプロステノールの 3 ヵ月持続静注による臨床試験により、PVR 値の改善の程度と PAH 患者の予後は相関することが報告され、PAH 治療薬の効果判定に用いられている[28, 29, 30]。また、PVR を体表面積で補正した肺血管抵抗係数（PVRI）は、国内外の有効性を比較する上で、体格差の影響が少なく重要な指標であると考える。

AC-065A302 試験で用いた MM イベントは、生命予後と関連する複合的な臨床的転帰として、第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム（ダナポイント会議）での PAH 治療薬の評価に関する推奨事項を含む欧州規制当局のガイドライン [12] や既報のコンセンサス文書 [13] に従い、以下のいずれかと定義した。

・死亡（原因不問）
・PAH 悪化による入院 [a]
・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
・PAH 悪化による非経口プロスタノイド療法 [b] 又は長期酸素療法 [c] の開始
・疾患進行（ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラスが II 又は III の患者の場合）；
　－6MWD のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6 分間歩行試験のうち 2 回においてベースラインから 15%以上の 6MWD の短縮が認められる）、及び
　－NYHA/WHO 機能分類クラスの悪化
・疾患進行（ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラスが III 又は IV の患者の場合）；
　－6MWD のベースラインからの減少（2 週間以内に実施された 6 分間歩行試験のうち 2 回においてベースラインから 15%以上の 6MWD の短縮が認められる）、及び
　－PAH 治療薬の追加が必要

a：PAH 悪化による入院とは、PAH 悪化による非待機的入院（24 時間以上）として定義した。PAH の悪化には、右心室不全の徴候及び症状（例、失神又は失神寸前、チアノーゼ、息切れ増加、臨床的に意義のある運動耐容能の悪化、酸素飽和度低下、末梢性浮腫増強、肝肥大及び腹水）が含まれた。
b：皮下又は静脈内
c：長期酸素療法とは、療法を長期に維持するための酸素の持続的使用（24 時間、週 7 日）として定義した。

これらの定義の中で、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。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 NYHA/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 McLaughlin らが奨励した定義 [13] と一致している。

なお、全ての MM イベントは、独立したイベント評価委員会で判定することで、一貫性と厳密性が確保された。

観察期間は EOT+7 日後までと定義した。これは、薬物動態特性に基づき、また、morbidity イベントが確認された後、被験者が AC-065A303 試験の NS-304 投与を含む他の PAH 治療に変更される可能性があることを考慮し、治療効果を最も良く表す期間と考え設定した。

以上より、AC-065A302 試験で主要評価項目として設定した MM イベントは、疾患の状態をより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持つものであった。

また、ランドマーク解析の結果、morbidity イベントの発現と死亡リスクとの間に相関性が示唆されたことから（2.7.3.3.2.3（8）項参照）、本試験の MM イベントは真のエンドポイントとして妥当であったと考えられる。

2.5.4.1.3.2 その他の評価項目

AC-065A201、NS-304/-02 及び AC-065A302 の 3 試験で共通して用いた副次又は探索的評価項目は、6MWD と NYHA/WHO 機能分類クラスのベースラインからの変化であった。6MWD と NYHA/WHO 機能分類クラスは、PAH の薬物治療の臨床試験では汎用されてきた評価項目である。NYHA/WHO 機能分類クラスの変化は、PAH の長期臨床転帰の予測因子として認識されている[31)]。一方、治療による 6MWD の延長と臨床転帰の改善との関係については様々な見解がある[32, 33)]。また、比較的軽症の患者や他の PAH 治療薬を併用している患者では、治療効果が 6MWD の延長として明確には反映されないとの報告もある[34, 35, 36)]。

副次評価項目の測定ポイントは、AC-065A201 試験では投与 16 週後、NS-304/-02 試験では投与 17 週後、AC-065A302 試験では投与 26 週後とした。ESC/ERS の治療ガイドラインでは単剤の治療効果は 3～6 ヵ月ごとに評価することとされている。AC-065A302 試験の 26 週は、他の PAH 治療薬の短期臨床試験で使用された評価期間の中で最長であった。

AC-065A302 試験では、主要評価項目の重要な補足情報として、EOT+7 日後までの PAH による死亡又は入院、試験終了までの全ての死亡についても評価した。試験終了までの全ての死亡の評価は、致死的な転帰のリスクが高い疾患の重要な副次評価項目であり、主要評価項目の死亡イベントに含まれない死亡を補足的に評価するものである。Intention-to-treat（ITT）解析を遵守し、試験終了時に治験薬を投与されていたか否か、MM イベント又はその他の理由により試験終了前に治験薬を中止していたか否か、後観察期間に入っていたか否か、及び／又は AC-065A303 試験で NS-304 を継続投与していたか否かに関係なく、全てのランダム化した被験者の生存状況を試験終了まで集計した。

2.5.4.1.4 統計解析のデザインと方法

各試験の統計解析のデザイン及び方法については、詳細を 2.7.3.1.4 項に示した。

2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

各試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表 2.5.4.2-1 に示す。

試験間及び群間で被験者背景に大きな偏りはなかった。いずれも女性が多く（70.3%～81.8%）、スクリーニング時の年齢平均値は 44.5～54.8 歳、最も多い PAH 疾患分類は IPAH、次いで結合組織疾患に伴う PAH、HPAH 又は先天性心疾患に伴う PAH であった。ベースライン時の被験者の NYHA/WHO 機能分類クラスは II と III が多く、AC-065A201 試験では IV、NS-304/-02 試験では I 及び IV の被験者の組み入れはなかった。海外で実施した 2 試験では、被験者の大半が白人であった。いずれの試験でもベースライン時に PAH 治療薬の基礎治療を受けていた被験者の割合は高く、PAH 治療薬を併用していない被験者は、AC-065A201 試験で約 16%、AC-065A302 試験で約 20%であった。基礎治療としては、AC-065A201 試験では ERA 及び PDE-5 阻害薬の 2 剤併用が 70.3%と多く、AC-065A302 試験では、PDE-5 阻害薬の単剤療法（NS-304 群 32.9%、プラセボ群 31.8%）、ERA 及び PDE-5 阻害薬の 2 剤併用（NS-304 31.2%、プラセボ群 33.8%）が多かった。AC-065A302 試験では、ベースライン時の PAH 治療薬による基礎治療には地域差があり、北米、西欧／オース

トラリア、中南米では、ベースライン時に PAH 治療薬を受けている被験者は、90%超であったのに対し、アジアでは約 70%、東欧では約 55%であった（2.7.3.3.1.1 項参照）。

全体的に、対象患者集団は現在の臨床現場で見られる PAH 患者母集団を良好に反映していた[37)]。

表 2.5.4.2-1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

	AC-065A201	NS-304/-02		AC-065A302	
		NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
N [a]	37	33 [b]	10	574 [c]	582
女性	26 (70.3%)	27 (81.8%)	8 (80.0%)	457 (79.6%)	466 (80.1%)
年齢 Mean±SD	44.5 ± 13.3	54.8 ± 16.8	53.8 ± 16.3	48.2 ± 15.2	47.9 ± 15.6
(Min, Max)(歳)	(23, 72)	(19, 80)	(25, 80)	(18, 78)	(18, 80)
体重 Mean±SD (kg)	57.5 ±15.2	68.7 ± 12.4	70.6 ± 13.9	71.6 ± 18.6	70.7 ± 17.7
BMI Mean±SD	22.5 ± 4.3	26.0 ± 4.0	27.1 ± 5.6	26.9 ± 6.4	26.7 ± 6.1
疾患分類					
IPAH	25 (67.6%)	24 (72.7%)	7 (70.0%)	312 (54.4%)	337 (57.9%)
HPAH	5 (13.5%)	1 (3.0%)	1 (10.0%)	13 (2.3%)	13 (2.2%)
薬物・毒物誘発	0	2 (6.1%)	0	17 (3.0%)	10 (1.7%)
結合組織病	6 (16.2%)	4 (12.1%)	2 (20.0%)	167 (29.1%)	167 (28.7%)
先天性心疾患	1 (2.7%)	2 (6.1%)	0	60 (10.5%)	50 (8.6%)
HIV 感染	0	0	0	5 (0.9%)	5 (0.9%)
NYHA/WHO 機能分類					
I	2 (5.4%)	0	0	4 (0.7%)	5 (0.9%)
II	21 (56.8%)	15 (45.5%)	2 (20.0%)	274 (47.7%)	255 (43.8%)
III	14 (37.8%)	18 (54.5%)	8 (80.0%)	293 (51.0%)	314 (54.0%)
IV	0	0	0	3 (0.5%)	8 (1.4%)
人種					
コーカサス人／白人	0	29 (87.9%)	9 (90.0%)	376 (65.5%)	375 (64.4%)
アジア人	37 (100.0%)	2 (6.1%)	0	125 (21.8%)	120 (20.6%)
黒人	0	0	0	13 (2.3%)	14 (2.4%)
ヒスパニック	0	2 (6.1%)	0	51 (8.9%)	63 (10.8%)
その他	0	0	1 (10.0%)	9 (1.6%)	10 (1.7%)
Baseline 時 PVR					
(dyn·sec/cm^5)	680.9	829.0	771.5	777.0 [d]	800.0 [d]
Median	(408, 1564)	(394, 2167)	(524, 1827)	(228, 2400)	(113, 3214)
(Min,Max)					
Baseline 時 6MWD (m)					
Median	444.0	409.5	390.5	376.0	369.0
(Min, Max)	(125, 620)	(243, 498)	(150, 492)	(90, 482)	(50, 515)
PAH 治療薬の併用					
併用なし	6 (16.2%)	—	—	112 (19.5%)	124 (21.3%)
併用あり	31 (83.8%)	33 (100.0%)	10 (100.0%)	462 (80.5%)	458 (78.7%)
ERA のみ	2 (5.4%)	12 (36.4%)	4 (40.0%)	94 (16.4%)	76 (13.1%)
PDE-5 阻害薬のみ	3 (8.1%)	9 (27.3%)	3 (30.0%)	189 (32.9%)	185 (31.8%)
ERA+PDE-5 阻害薬	26 (70.3%)	12 (36.4%)	3 (30.0%)	179 (31.2%)	197 (33.8%)

a：AC-065A201 及び NS-304/-02 試験は ATS、AC-065A302 試験は FAS

b：NS-304/-02 試験の「BL 時 PVR」「BL 時 6MWD」は N=32

c：AC-065A302 試験の「体重」「BMI」は N=573

d：ランダム化前 6 ヵ月間以内の測定値（NS-304 群 N=282、プラセボ群 N=299）

［5.3.5.2-1 p.87 表 8, p.88 表 9, p.89 表 10, p.305 表 72、5.3.5.1-1 p.75 Table 5, p.76 Table 6, p.82 Table 9, p.84 Table 10, p.132 Table 28、5.3.5.3-4 p.6609 Table WTSDS_PAH_TDB、5.3.5.3-2 p.111 Table 1-1, p.117 Table 1-3, p.124 Table 1-6, p.128 Table 1-7 を改変］

2.5.4.3 被験者の内訳

（1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）

AC-065A201 試験では、治験薬を投与された 37 例中 33 例が投与 16 週目（有効性評価期間）の調査を終了した。早期中止例 4 例（10.8%）の中止理由は、重篤な有害事象（血圧低下）の発現、併用制限薬の新規投与、併用禁止薬（PGI_2）の投与、同意撤回が各 1 例（2.7%）であった。16 週以降、データカットオフ時までに 10 例（27.0%）が中止し、23 例が投与を継続した。中止理由は併用禁止薬（PGI_2）の投与 5 例（13.5%）、PAH の悪化 2 例（5.4%）、重篤な有害事象（右室不全）の発現、併用制限薬の新規投与、同意撤回が各 1 例（2.7%）であった。

（2） 海外第 II 相試験（NS-304/-02）

NS-304/-02 試験では NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例の被験者に治験薬が投与された。試験終了前に中止したのは、NS-304 群 2 例（6.1%）、プラセボ群 1 例（10.0%）であり、中止理由は NS-304 群で PAH の悪化、有害事象の発現が各 1 例、プラセボ群で PAH の悪化 1 例であった。

（3） 海外第 III 相試験（AC-065A302）

AC-065A302 試験では、ランダム化された 1156 例（NS-304 群 574 例、プラセボ群 582 例）のうち、1152 例（NS-304 群 574 例、プラセボ群 578 例）に治験薬を投与した。ランダム化した被験者のうち、NS-304 群 285 例、プラセボ群 330 例は試験終了前に中止した。そのうち、MM イベントの発現により中止した被験者は NS-304 群 155 例（27.0%）、プラセボ群 242 例（41.6%）、MM イベントの発現なしに中止した被験者は NS-304 群 130 例（22.6%）、プラセボ群 88 例（15.1%）であった。中止後、250 例（NS-304 群 113 例、プラセボ群 137 例）が後観察期間を実施した。また、218 例（NS-304 群 63 例、プラセボ群 155 例）が AC-065A303 試験へ移行した。試験終了時に生存状態の追跡調査ができなかった被験者は両群ともに 5%未満であった。

2.5.4.4 治験薬の曝露状況

各試験において、最大用量を 1600 μg（NS-304/-02 試験は 800 μg）1 日 2 回として、忍容性を考慮しながら被験者ごとの最大耐用量に到達するまで漸増し、被験者ごとの維持用量を決定した。

試験ごとの維持用量別被験者割合を表 2.5.4.4-1 に示す。AC-065A302 試験では、各被験者が用量維持期間で最長期間投与された NS-304 用量又は NS-304 に相当するプラセボ用量を個々の維持用量（IMD）と定義し、用量維持期に入らなかった被験者については、用量調節期に投与された最大耐用量を IMD とした。

NS-304 の維持用量（又は IMD）が各試験で設定した最大用量となった被験者の割合は、AC-065A201 試験で 18.9%、NS-304/-02 試験で 42.4%、AC-065A302 試験で 28.4%であった。

総投与期間中央値は、AC-065A201 試験（データカットオフまで）で約 85 週（最長 136 週）、NS-304/-02 試験で、NS-304 群約 21 週（最長 25 週）、プラセボ群約 21 週（最長 22 週）であった。AC-065A302 試験の総投与期間中央値は NS-304 群約 71 週（最長 217 週）、プラセボ群約 64 週（最長 192 週）で、累積投与期間が 1 年以上になった被験者は NS-304 群 63.8%、プラセボ群 62.6%、2 年以上の被験者は、NS-304 群 31.3%、プラセボ群 27.4%であった（2.7.3.3.1.3 項参照）。

表 2.5.4.4-1 維持用量別被験者数

維持用量（1 日 2 回）	AC-065A201	NS-304/-02		AC-065A302	
		NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
N [a]	37	33	10	574	582
0 µg	3 (8.1%)	0	0	14 (2.4%)	9 (1.5%)
200 µg	2 (5.4%)	4 (12.1%)	0	68 (11.8%)	15 (2.6%)
400 µg	2 (5.4%)	6 (18.2%)	0	65 (11.3%)	18 (3.1%)
600 µg	5 (13.5%)	7 (21.2%)	0	62 (10.8%)	20 (3.4%)
800 µg	7 (18.9%)	14 (42.4%)	9 (90.0%)	82 (14.3%)	21 (3.6%)
1000 µg	6 (16.2%)	-	-	35 (6.1%)	27 (4.6%)
1200 µg	3 (8.1%)	-	-	42 (7.3%)	20 (3.4%)
1400 µg	2 (5.4%)	-	-	41 (7.1%)	55 (9.5%)
1600 µg	7 (18.9%)	-	-	163 (28.4%)	393 (67.5%)
その他	-	2 (6.1%)	1 (10.0%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)

AC-065A201 は維持用量、NS-304/-02 試験は最終至適用量、AC-065A302 試験は個々の維持用量（IMD）を示す
0 µg：200 µg 投与時に中止し維持用量に至らなかった被験者
その他：プロトコールの用量規定以外、欠測又は不明
a：AC-065A201 及び NS-304/-02 試験は ATS、AC-065A302 試験は FAS

［5.3.5.2-1 p.131 表 28、5.3.5.1-1 p.93 Section12.1.1、5.3.5.1-2 p.198 Table11-1 を改変］

AC-065A302 試験では、用量維持期に入った NS-304 群 509 例中 416 例（81.7%）で、用量調節期に到達した個々の最大耐用量（IMTD）と IMD が一致した。いずれの IMD においても、IMD での投与期間は全投与期間の 80%を超えており、IMD が NS-304 の維持用量と曝露量を表す合理的な指標であることが確認された。また、用量維持期間中の減量及び増量の頻度（約 24%及び約 21%）は同様で、用量維持期の用量はほぼ一定であった（2.7.3.3.1.3（3）項参照）。

2.5.4.5 主な有効性の結果

AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A303 試験の主な有効性評価の結果を表 2.5.4.5-1 に示す。

AC-065A302 試験で NS-304 長期投与により MM イベント発現リスクの統計学的に有意な低下が認められた。AC-065A201 試験と NS-304/-02 試験の PVR 変化量において、NS-304 は同程度の効果を示した。また、6MWD や NYHA/WHO 機能分類クラスのベースラインからの推移において、いずれの試験においても一貫して改善傾向が認められた。

表 2.5.4.5-1 有効性成績の概略（1/2）

	AC-065A201	NS-304/-02		AC-065A302	
		NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
PVR [a]					
N (PPS)	33	29	6	—	—
変化量 Mean±SD Median(dyn·sec/cm^5)	-122.9 ± 115.2 -120.9	-168.1 ± 241.6 -166.0	137.2 ± 84.9 124.0	—	—
変化率　幾何平均値 (95%CI) [d] (%)	79.7 (74.0 , 86.0)	80.7 (72.8 , 89.6)	115.9 (106.5 , 126.1)	—	—
プラセボに対する 治療効果 [d]	—	-30.3 (-44.7 , -12.2) P=0.0045		—	

表 2.5.4.5-1 有効性成績の概略（2/2）

	AC-065A201	NS-304/-02		AC-065A302	
		NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
PVRI [a]					
N (PPS)	33	29	6	—	—
変化量 Mean±SD	-194.9 ± 182.6	-284.7 ± 405.7	242.0 ± 158.0	—	—
Median(dyn·sec·m^2/cm^5)	-185.2	-267.3	230.5		
変化率 幾何平均値	79.4	80.7	115.9	—	—
(95%CI) [d] (%)	(73.6 , 85.5)	(72.8 , 89.6)	(106.5 , 126.1)		
プラセボに対する	—	-30.3 (-44.7 , -12.2)		—	
治療効果 [d]		P=0.0045			
MM イベント [b]					
N [c]	37	33	10	574	582
発現率（例数）	21.6% (8 例)	3.0% (1 例)	20.0% (2 例)	27.0% (155 例)	41.6% (242 例)
ハザード比(99%CI)	—	—	—	0.60 (0.46, 0.78)	
				P<0.0001	
PAH による死亡又は入院 [b]					
N [c]	—	—	—	574	582
発現率（例数）	—	—	—	17.8% (102 例)	23.5% (137 例)
ハザード比(99%CI)	—	—	—	0.70 (0.50, 0.98)	
				P=0.0031	
全ての死亡 [b]					
N [c]	37	33	10	574	582
発現率（例数）	5.4% (2 例)	(0 例)	(0 例)	17.4% (100 例)	18.0% (105 例)
ハザード比(99%CI)	—	—	—	0.97 (0.68, 1.39)	
				P=0.4214	
6MWD [a]					
N [e]	30	32	10	574	582
変化量 Median	19.5	25.0	6.0	4.00	-9.00
(Min,Max) (m)	(-121, 130)	(-173.0 , 230.0)	(-62.8 , 28.0)	(-448.0, 260.0)	(-438.0, 262.0)
プラセボに対する	—	18.0 (-12.4 , 61.4)		12.0 (1 , 24)	
治療効果 [f]		P=0.2218		P=0.0027	
NYHA/WHO 機能分類クラス [a]					
N [g]	33	32	10	570	577
改善率（例数）	12.1% (4 例)	15.6% (5 例)	10.0% (1 例)	13.5% (77 例)	8.7% (50 例)
(95%CI)	(3.4, 28.2)	(5.3, 32.8)	(0.3, 44.5)	—	—

a：ベースラインから AC-065A201 は 16 週目、NS-304/-02 は 17 週目、AC-065A302 は 26 週目までの変化

b：AC-065A201（データカットオフまで）及び NS-304/-02 はイベント発現率、AC-065A302 はイベント発現率及び EOT+7 日後までに最初のイベントを発現するまでの期間におけるプラセボに対するハザード比（99%信頼区間：CI）片側 log rank 検定、全ての死亡は試験終了時までに全ての原因により死亡するまでの期間

c：AC-065A201 及び NS-304/-02 は ATS、AC-065A302 は FAS

d：変化率=100×投与後値/ベースライン値、治療効果：プラセボに対する変化率=（幾何平均値の比 – 1）× 100（95%CI）及び Wilcoxon 順位和検定

e：AC-065A201 は PPS（3 例除外）、NS-304/-02 は ATS（1 例除外）、AC-065A302 は FAS

f：NS-304/-02 は Median（95%CI）及び Wilcoxon 順位和検定、AC-065A302 は Hodges-Lehmann 推定量（99%CI）及び片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定

g：AC-065A201 は PPS、NS-304/-02 は ATS（1 例除外）、AC-065A302 は FAS（NYHA/WHO 機能分類クラス I を除外)

［5.3.5.2-1 p.93 表 11, p.105 表 17, p.111 表 20, p.113 表 22、5.3.5.1-1 p.80 Table 8, p.82 Table 9, p.84 Table 10、5.3.5.3-4 p.6551 Table PVRIDS_PDB、5.3.5.1-2 p.205 Figure 11-3, p.206 Table 11-4, p.233 Figure 11-11, p.237 Figure 11-13, p.224 Table 11-7, p.736 Table 15-104, p.747 Table 15-111、5.3.5.3-2 p.446 Table 1-122 を改変］

2.5.4.5.1 PVR及びPVRI

国内外の第 II 相試験（AC-065A201、NS-304/-02）において、NS-304 が肺血行動態（PVR 及び PVRI）に与える影響を評価した（表 2.5.4.5.1-1）。

AC-065A201 試験では、ベースラインから投与 16 週目までの PVR 変化量の中央値（95%信頼区間）は -120.9（-184.5～-59.5）dyn·sec/cm^5 であり、ベースラインと比較して有意に低下した（P<0.0001、Wilcoxon 符号付順位検定）。また、投与 16 週目の PVR 幾何平均値（95%信頼区間）はベースラインの 79.7%（74.0%～86.0%）であった。

NS-304/-02 試験では、ベースラインにおける PVR の中央値は両群間で同程度であった。ベースラインから投与 17 週目までの PVR 変化量の中央値（95%信頼区間）は、NS-304 群で -166.0（-208.0～-45.0）dyn·sec/cm^5、プラセボ群 124.0（34.0～251.0）dyn·sec/cm^5 で、PVR 幾何平均値（95%信頼区間）は、NS-304 群がベースラインの 80.7%（72.8%～89.6%）、プラセボ群が 115.9%（106.5%～126.1%）であった。NS-304 群のプラセボに対する PVR の変化率（95%信頼区間）は -30.3%（-44.7%～-12.2%）であり、統計学的に有意に低下した（P=0.0045、Wilcoxon 順位和検定）。

PVRI に対しても、PVR 同様、低下作用が示唆された。また、維持用量別解析では、両試験とも NS-304 の全ての維持用量で PVR 及び PVRI の低下が認められた（2.7.3.3.2.1 項、2.7.3.3.2.2 項参照）。サブグループ解析（性別、年齢、PAH 疾患分類、NYHA/WHO 機能分類クラス、PAH 治療薬）では、両試験ともいずれのサブグループでも PVR 及び PVRI の低下が認められ、治療効果が示唆された（2.7.3.3.3 項参照）。

以上より、NS-304 は PAH の肺血行動態の改善に効果があり、臨床的に有効性を示唆するものといえる。

表 2.5.4.5.1-1 PVR及びPVRIのベースラインからの変化－PPS－

			AC-065A201	NS-304/-02	
				NS-304 群	プラセボ群
PVR (dyn·sec/cm^5)	N		33	29	6
	Baseline 時	Mean±SD	683.2 ± 237.3	951.9 ± 434.5	826.8 ± 195.8
		Median	671.8	832.0	844.0
	変化量 [a]	Mean±SD	-122.9 ± 115.2	-168.1 ± 241.6	137.2 ± 84.9
		Median	-120.9	-166.0	124.0
	変化率 [b]	幾何平均値(%)	79.7	80.7	115.9
		(95%信頼区間)	(74.0 , 86.0)	(72.8 , 89.6)	(106.5 , 126.1)
	治療効果 [c]		-	-30.3 (-44.7 , -12.2) P=0.0045	
PVRI (dyn·sec·m^2/cm^5)	N		33	29	6
	Baseline 時	Mean±SD	1076.7 ± 390.5	1638.3 ± 772.5	1423.7 ± 326.4
		Median	1020.9	1402.2	1579.2
	変化量 [a]	Mean±SD	-194.9 ± 182.6	-284.7 ± 405.7	242.0 ± 158.0
		Median	-185.2	-267.3	230.5
	変化率 [b]	幾何平均値(%)	79.4	80.7	115.9
		(95%信頼区間)	(73.6 , 85.5)	(72.8 , 89.6)	(106.5 , 126.1)
	治療効果 [c]		_	-30.3 (-44.7 , -12.2) P=0.0045	

a：ベースラインから AC-065A201 試験は投与後 16 週目まで、NS-304/-02 試験は投与後 17 週目までの変化量
b：変化率=100 × 投与後値 / ベースライン値
c：プラセボに対する変化率=（幾何平均値の比 －1）× 100、（95%信頼区間）及び Wilcoxon 順位和検定

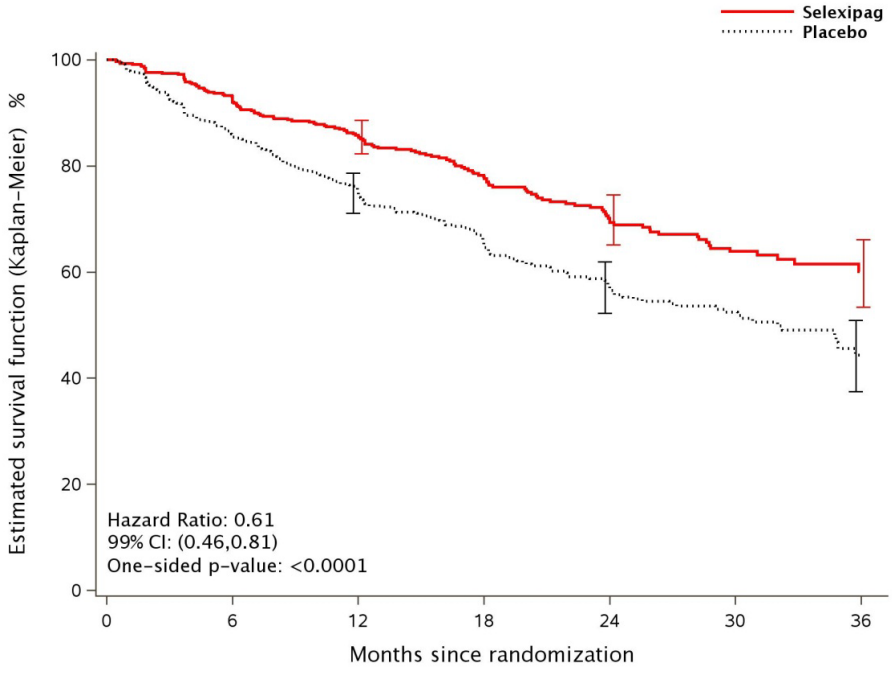
［5.3.5.2-1 p.93 表 11, p.105 表 17、5.3.5.1-1 p.80 Table 8、5.3.5.3-4 p.6551 Table PVRIDS_PDB を改変］

2.5.4.5.2 最初のMMイベント発現までの時間

2.5.4.5.2.1 主解析

（1） 主解析

AC-065A302 試験で、EOT+7 日後までにイベント評価委員会により確認された最初の MM イベント発現における、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.61（99%信頼区間：0.46～0.81）であり、NS-304 群はプラセボ群と比較して MM イベントの発現を有意に低下させた（P<0.0001、片側 log rank 検定）。プラセボ群に対し NS-304 群のリスクは 39%低下し、3 年目のリスク差は 15.8%であった。NS-304 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は初期に分離し、NS-304 の治療効果は治療期間中、すなわち 3 年以上継続した（図 2.5.4.5.2.1-1）。EOT+7 日後までに最初に発現した MM イベントは、NS-304 群 140 例（24.4%）、プラセボ群 212 例（36.4%）で認められた（表 2.5.4.5.2.1-1）。最も高頻度で発現した MM イベントは PAH 悪化による入院であり、NS-304 群 12.4%及びプラセボ群 16.5%であった。疾患進行は NS-304 群 5.6%及びプラセボ群 14.4%、死亡はそれぞれ 4.4%及び 2.7%であった。



Selexipag patients:

at risk	574	455	361	246	171	101	40
event(s)	0	36	70	99	121	134	138
censored	0	83	143	229	282	339	396

Placebo patients:

at risk	582	433	347	220	149	88	28
event(s)	0	76	128	167	191	202	211
censored	0	73	107	195	242	292	343

図 2.5.4.5.2.1-1 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線（AC-065A302 試験）－FAS－

2011 年 8 月 16 日までのイベントは打ち切りとし、MM イベントとしない
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.200 Figure 11-1 を引用］

表 2.5.4.5.2.1-1 EOT+7 日後までに最初に発現したMMイベントの内訳
（AC-065A302 試験）－FAS－

	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
M/M イベントを発現した被験者数	140 (24.4%)	212 (36.4%)
最初に起こった M/M イベント		
死亡	25 (4.4%)	16 (2.7%)
PAH 悪化による入院	71 (12.4%)	96 (16.5%)
肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH 悪化	1 (0.2%)	2 (0.3%)
PAH 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	11 (1.9%)	14 (2.4%)
疾患進行	32 (5.6%)	84 (14.4%)

2011 年 8 月 16 日までのイベントは打ち切りとし、MM イベントとしない

［5.3.5.1-2 p.201 Table 11-2 を引用］

（2） 全てのイベントを用いた主要評価項目の解析

AC-065A302 試験の主解析では、治験実施計画書の推定ハザード比と症例数を改訂した 2011 年 8 月 16 日より前に確認された 45 件（NS-304 群 15 件、プラセボ群 30 件）の MM イベントは、打ち切りとして扱った。この主解析の結果（図 2.5.4.5.2.1-1）は、以下に示す全ての MM イベントを用いた解析の結果（図 2.5.4.5.2.1-2）とほぼ同一であった。そのため、主要評価項目の感度分析及びサブグループ解析、並びに MM イベントを用いた副次評価項目及び探索的評価項目では、45 件を含む全イベントを用いて解析を行った（2.7.3.3.2.3 項参照）。

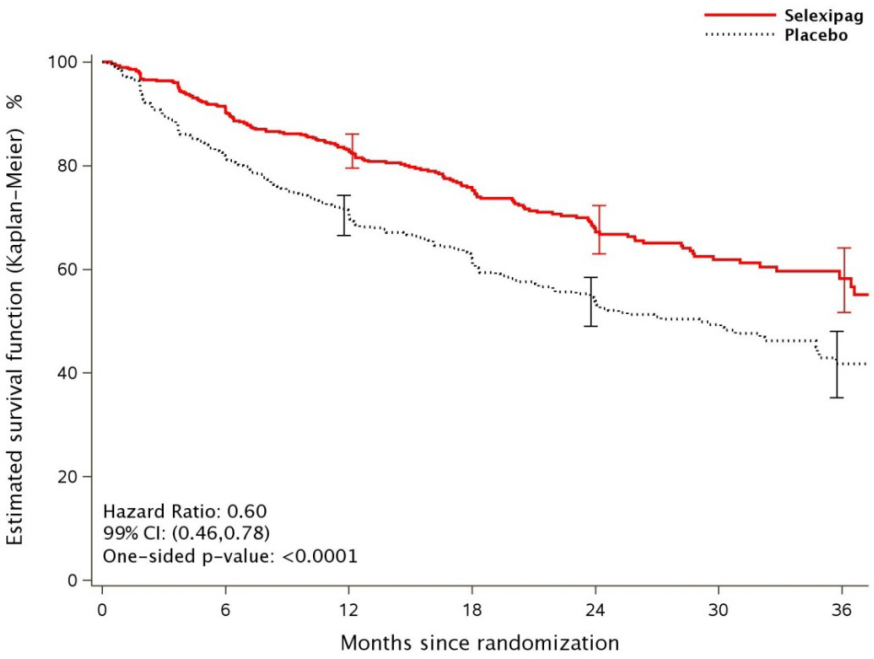
全てのイベントを用いた場合、AC-065A302 試験で、EOT+7 日後までにイベント評価委員会により確認された最初の MM イベント発現における、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.60（99%信頼区間：0.46～0.78）であり、NS-304 群はプラセボ群と比較して MM イベントの発現を有意に低下させた（P<0.0001、片側 log rank 検定）。プラセボ群に対し NS-304 群のリスクは 40%低下し、3 年目のリスク差は 16.5%であった。NS-304 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は初期に分離し、NS-304 の治療効果は治療期間中、すなわち 3 年以上継続した（図 2.5.4.5.2.1-2）。

プラセボ群に対する絶対的リスク低下を NNT（治療必要数）で表したところ（2.7.3.3.2.3（5）項参照）、2 年間で MM イベントを発現する患者を 1 例減らすために必要な NS-304 治療の NNT が 7.1（95%信頼区間 4.8～13.5）であった。これは、PAH をマシテンタンで治療した長期試験の NNT 値（2 年時点で 6）[38]と同程度であった。なお、試験開始時の PAH 治療薬の併用割合と程度はマシテンタンの試験より AC-065A302 試験の方が高かった。

EOT+7 日後までに最初に発現した MM イベントは、NS-304 群 155 例（27.0%）、プラセボ群 242 例（41.6%）で認められた（表 2.5.4.5.2.1-2）。最も高頻度で発現した MM イベントは PAH 悪化による入院であり、NS-304 群 13.6%及びプラセボ群 18.7%であった。疾患進行は NS-304 群 6.6%及びプラセボ群 17.2%、死亡はそれぞれ 4.9%及び 3.1%であった。

競合リスク解析において、疾患進行及び PAH 悪化による入院のリスクは、NS-304 群がプラセボ群より有意に低かったが（P<0.0001 及び P=0.0402、Gray 検定）、死亡及び PAH 悪化のリスクに有意差は認められなかった（P=0.0827 及び P=0.5342、Gray 検定）（2.7.3.3.2.3（7）項参照）。

PAH による死亡又は入院が最初のイベントとして発現するまでの期間に NS-304 が与える影響は 2.5.4.5.2.5 項に、生存に及ぼす影響の総括的な検討は 2.5.4.5.2.6 項に示す。



Selexipag patients:							
at risk	574	455	361	246	171	101	40
event(s)	0	46	85	114	136	149	153
censored	0	73	128	214	267	324	381

Placebo patients:							
at risk	582	433	347	220	149	88	28
event(s)	0	101	158	197	221	232	241
censored	0	48	77	165	212	262	313

図 2.5.4.5.2.1-2 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線（AC-065A302 試験）－FAS－

2011 年 8 月 16 日までのイベントを含む
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.205 Figure 11-3 を引用］

表 2.5.4.5.2.1-2 EOT+7 日後までに最初に発現したMMイベントの内訳（AC-065A302 試験）－FAS－

	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
MM イベントを発現した被験者数	155 (27.0%)	242 (41.6%)
最初に起こった MM イベント		
死亡	28 (4.9%)	18 (3.1%)
PAH 悪化による入院	78 (13.6%)	109 (18.7%)
肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH 悪化	1 (0.2%)	2 (0.3%)
PAH 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	10 (1.7%)	13 (2.2%)
疾患進行	38 (6.6%)	100 (17.2%)

2011 年 8 月 16 日までのイベントを含む

［5.3.5.1-2 p.206 Table 11-4 を引用］

2.5.4.5.2.2 感度分析と補足的解析

AC-065A302 試験では、非層別化及び層別化手法を使い、評価項目の定義、ベースラインの共変数、及び／又は解析した母集団の変動に基づいて、多くの主要評価項目の感度分析と補足的解析を行った（2.7.3.3.2.3（4）項参照）。全ての結果は主解析（全 MM イベントを用いた解析）の頑健性を支持した。特記事項を以下に示す。

- Per-protocol set（PPS）で、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.58（99%信頼区間 0.44～0.76）であった。
- EOT+7 日後までに治験責任医師が報告した（イベント評価委員会の判定に関わらず）全イベントの解析で、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.64（99%信頼区間 0.50～0.82）であった。
- 地域、PAH 疾患分類、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス、ベースライン時の PAH 治療薬併用有無別にそれぞれ層別解析した結果、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.59～0.61 の範囲であった。
- NS-304 群とプラセボ群の中止率の違いに対して、イベント前の全ての有害事象による投与中止例をイベントとして解析に加えたところ、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.78（99%信頼区間 0.62～0.99）であった。

また、欠測している観察期間に関する解析を実施し、主要評価項目に関するデータ収集の網羅性を検討した。主要評価項目が観察されていた可能性がある理論上最長の観察期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群で 1.7 年（0、4.2 年）、プラセボ群で 1.5 年（0、3.9 年）であった。この理論上の最長観察期間に対する MM イベントを発現せず中止した被験者で欠測していた観察期間の割合は、NS-304 群が 18.3%、プラセボ群が 16.3%であった。

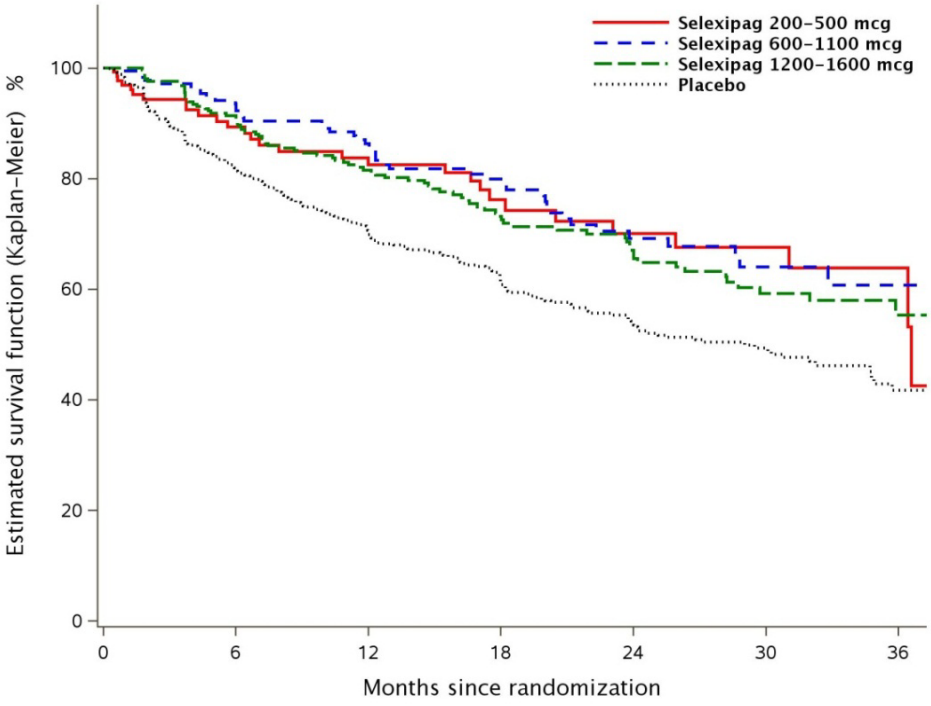
試験終了までの全ての被験者の生存状態観察のための最長観察期間中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群で 1.9 年（0、4.2 年）、プラセボ群で 2.0 年（0、4.0 年）であった。この理論上の最長観察期間に対する試験終了時生存状況が不明であった被験者（NS-304 群 25 例、プラセボ群 30 例）で欠測していた観察期間の割合は、NS-304 群で 2.4%、プラセボ群で 3.7%であり、試験終了までの生存解析は実質的には ITT 解析に相当した。

2.5.4.5.2.3 維持用量別解析

AC-065A302 試験の最初の MM イベントが発現するまでの期間を IMD カテゴリ別に解析した。その結果、NS-304 の治療効果は NS-304 の IMD カテゴリ間で類似したことから（図 2.5.4.5.2.3-1）、被験者ごとに最大耐用量まで漸増する用法で治療効果が認められることが明らかとなった。

NS-304 の IMD カテゴリ別に、プラセボ群と比較した MM イベント発現のハザード比（95%信頼区間、片側 log rank 検定）を以下に示す。

- IMD200～500 μg 1 日 2 回：0.60（0.41～0.88、P=0.0038）
- IMD600～1100 μg 1 日 2 回：0.53（0.38～0.72、P<0.0001）
- IMD1200～1600 μg 1 日 2 回：0.64（0.49～0.82、P=0.0002）



Selexipag IMD 200-500 mcg patients:							
at risk	133	84	68	41	29	19	9
event(s)	0	12	17	22	25	26	27
Selexipag IMD 600-1100 mcg patients:							
at risk	180	152	116	84	52	28	12
event(s)	0	11	22	30	40	43	44
Selexipag IMD 1200-1600 mcg patients:							
at risk	246	219	177	121	90	54	19
event(s)	0	21	44	60	69	78	80
Placebo patients:							
at risk	582	433	347	220	149	88	28
event(s)	0	101	158	197	221	232	241

図 2.5.4.5.2.3-1 IMDごとのEOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線（AC-065A302 試験）－FAS[a]－

a：IMD が「0 μg」又は「その他」であった被験者を除く

［5.3.5.3-2 p.759 Figure 1-122 を引用］

2.5.4.5.2.4 サブグループ解析

AC-065A302 試験の主要評価項目を、ベースライン時の PAH 治療薬、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス、性別、人種、スクリーニング時の年齢、PAH 疾患分類、地域別に解析した（図 2.5.4.5.2.4-1）。交互作用検定に基づくと、サブグループ間で統計的に有意な治療効果の偏りは認められず、サブグループ解析の結果は全般的に全体解析と一致していた。

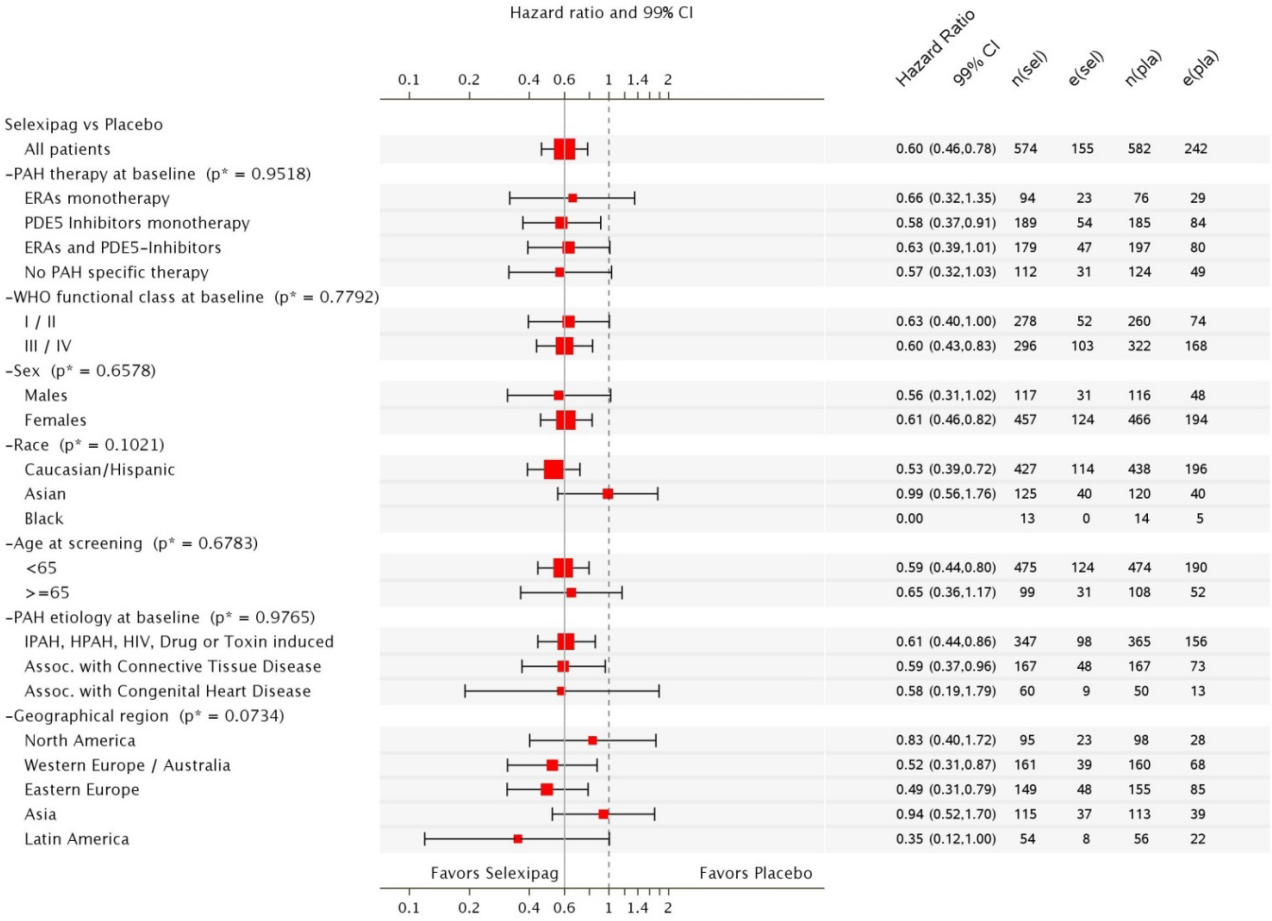


図 2.5.4.5.2.4-1 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のサブグループ解析フォレストプロット（AC-065A302 試験）－FAS－

99%CI：99%信頼区間、n(sel)：NS-304 群解析対象例数、e(sel)：NS-304 群イベント数、
n(pla)：プラセボ群解析対象例数、e(pla)：プラセボ群イベント数

［5.3.5.1-2 p.219 Figure 11-7 を引用］

以下に、主なサブグループについて記載する。

1） PAH 治療薬

ベースライン時の PAH 治療薬別では、ERA 又は PDE-5 阻害薬に本剤を追加投与した被験者、ERA 及び PDE-5 阻害薬の 2 剤併用療法に本剤を追加投与した被験者、本剤単独で投与した被験者のいずれにおいても同等の治療効果が認められた。この結果より、現在の PAH 治療において NS-304 を幅広く使用できることが示唆された。

2） PAH の疾患分類

PAH 疾患分類別では、いずれの疾患分類においても同等の治療効果が認められた。特記すべきは、結合組織病に伴う PAH において、IPAH/HPAH と同等の治療効果が得られたことである。反応性の低いとされる結合組織病に伴う PAH において、これまでにこのような有効性を示した結果はほとんどない[39, 40]。

3） NYHA/WHO 機能分類クラス

ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス別では、I/II カテゴリと III/IV カテゴリで同等の治療効果が認められた。

また、各機能分類クラス（I～IV）別の解析では、クラス I では MM イベントは発現せず、それ以外のクラスでは、NS-304 群が 3 例のクラス IV を含め、ベースライン時の重症度にかかわらず MM イベントの発現リスクが低下した（2.7.3.3.3.4 項参照）。

4） 人種／地域別（アジアでの有効性）

人種／地域別では、アジア人／アジア集団における治療効果は小さかった。この結果について検討するため、アジア集団と非アジア集団間の比較を行った（2.7.3.3.3.6 項参照）。

結果の概略を以下に示す。

- アジア集団と非アジア集団間では被験者背景及びベースライン時の疾患特性に違いが認められた。全般的にアジア集団の方が若く、NYHA/WHO 機能分類クラスでの疾患重症度は低かった。疾患分類では結合組織病に伴う PAH がアジア集団の方が多かった。ベースライン時の PAH 治療薬未治療の被験者はアジア集団の方が多かった。
- アジア集団と他の地域集団で、用量調節期及び用量維持期における IMTD、IMD の平均値や分布に大きな差は認められなかった。有害事象による中止率は、非アジア集団に比べてアジア集団の方が低かった。
- NS-304 群の MM イベント発現率はアジア集団と非アジア集団で同程度であったが、プラセボ群の MM イベント発現率はアジア集団の方が非アジア集団より低かった。

被験者背景に若干の地域差は認められたものの、非アジア集団と比較してアジア集団における NS-304 の有効性の差異を説明できる要因は特定されず、偶発的な差の可能性が高いと考えられた。他の評価項目（6MWD 及び NT-proBNP）に及ぼす治療効果は、アジア集団と非アジア集団で同程度であった。また、日本人 PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験では、PVR、6MWD、WHO 機能分類クラスの評価で NS-304 の有効性が認められている（2.5.4.5.1 項、2.5.4.5.3 項参照）。

なお、セレキシパグの主要な代謝酵素である CES の遺伝子多型による影響は報告されていない。

2.5.4.5.2.5 PAHによる死亡又はPAH悪化による入院の初発までの期間

AC-065A302 試験では、副次評価項目として EOT+7 日後までに PAH による死亡又は PAH の悪化による入院が最初に発現するまでの時間を評価した。PAH による死亡又は PAH 悪化による入院イベント数は、NS-304 群で 102 例（17.8%）、プラセボ群で 137 例（23.5%）であった。プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.70（99%信頼区間：0.50～0.98、片側 log rank 検定：P=0.0031）であり、プラセボ群に対し NS-304 群のリスクは 30%低下した（2.7.3.3.2.4 項参照）。

2.5.4.5.2.6 生存に及ぼす影響の総括的な検討

AC-065A302 試験の主要評価項目の解析で、EOT+7 日後までに最初に発現したイベントが死亡であった被験者数は NS-304 群 28 例(4.9%)、プラセボ群 18 例(3.1%)であった(表 2.5.4.5.2.1-2)。AC-065A302 試験では、イベントを発現した被験者は試験を中止するデザインとしており、プラセボ群の方が NS-304 群よりも morbidity イベントの発現（主に疾患進行）が、より早期に、より多く発現したことが影響していると考えられた(EOT+7 日後までに morbidity イベント発現により試験を中止した被験者数は、NS-304 群 109 例、プラセボ群 205 例 : 5.3.5.3-2 ISE Appendix 5 参照）。以下、NS-304 が生存に及ぼす影響について検討した。

（1） AC-065A302 試験の試験終了までの全死亡

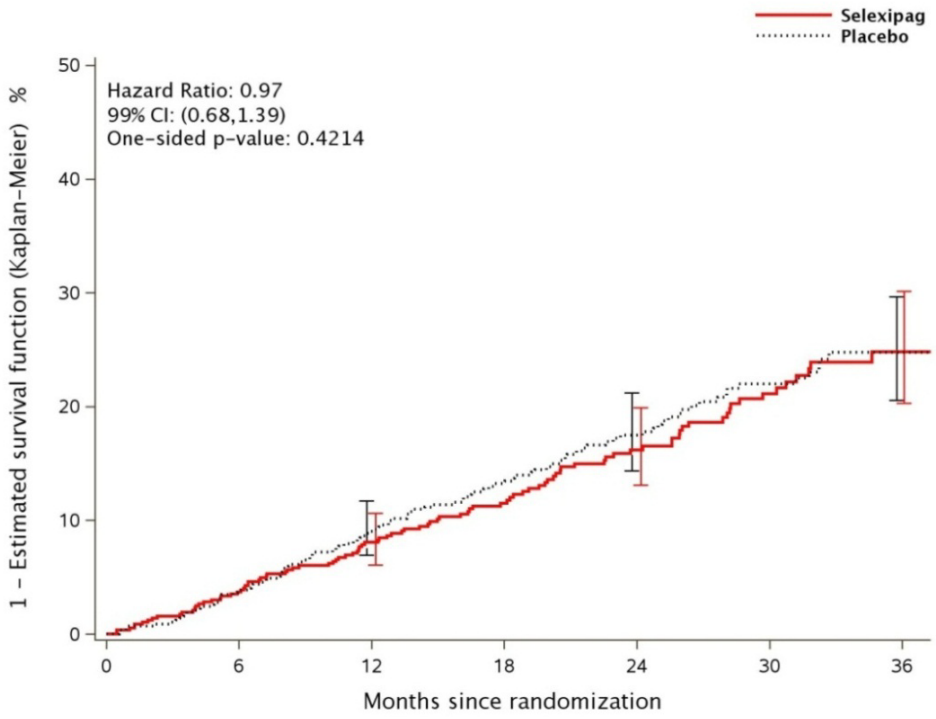
AC-065A302 試験における試験終了までの全ての原因による死亡までの期間を図 2.5.4.5.2.6-1 に示す。この副次評価項目の解析は、二重盲検期間と後観察期間の全ての死亡（AC-065A303 試験中か試験外か、プラセボ投与から NS-304 投与に切り替えたか否か、その他の PAH 治療を追加したか否かを問わない）、及び試験終了時の生存状況確認で得られた死亡を対象としており、実質的に AC-065A302 試験の ITT 解析に相当する。

試験終了までに死亡（全ての原因による）した被験者は NS-304 群 100 例（17.4%）、プラセボ群 105 例（18.0%）であった。試験終了までの全ての原因による死亡までの期間に関して、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.97（99%信頼区間：0.68～1.39、片側 log rank 検定：P=0.4214）であった（図 2.5.4.5.2.6-1）。なお、試験終了時に生存状況が不明であった少数の被験者を死亡イベントに含めた感度分析においても結論は変わらなかった。また、試験終了までに PAH により死亡した被験者は NS-304 群 70 例（12.2%）、プラセボ群 83 例（14.3%）で、試験終了時までに PAH による死亡が発現するまでの期間に関して、プラセボに対する NS-304 群のハザード比は 0.86（95%信頼区間：0.63～1.18、片側 log rank 検定：P=0.1763）であった（2.7.3.3.2.5（1）項参照）。

試験終了までの生存解析には、morbidity イベント発現後に、AC-065A303 試験に移行又は他の PAH 治療薬による治療に切り替えたことによる影響がある。AC-065A303 試験で NS-304 投与を行った被験者の内訳は、AC-065A302 試験でのプラセボ群が 155 例、NS-304 群が 63 例であった。プラセボ群の被験者が AC-065A303 試験で NS-304 投与に切り替えた場合、治療内容は改善される。一方、NS-304 群の被験者が AC-065A303 試験に移行した場合は、再度 200 μg 1 日 2 回から漸増することとなる（新たな漸増により減量となる場合もある）。したがって、AC-065A303 試験での NS-304 投与は、AC-065A302 試験での投与群により異なる意味を持ち、臨床的な結果も異なる。また、morbidity イベント発現から試験終了までの間、NS-304 と同じ PGI_2 を介する経路に作用する薬剤（エポプロステノール、トレプロスチニル、イロプロストなど）による治療に切り替えた被験者もいる。

治療の切替が試験終了までの生存に与える影響について、2 種類の統計手法、RPSFT（rank-preserving structural accelerated failure time）モデル及び IPCW（inverse probability of censoring weighting）法を用いた周辺構造モデル（MSM）を用いて評価した。RPSFT モデルでは、PAH 治療法の切替を調整すると、NS-304 治療に留まった被験者は NS-304 治療を全く受けなかった被験

者と比べて、1.19 倍（95%信頼区間 0.56～2.05）長く生存できると推定された。6 ヵ月間隔で IPCW を適用した MSM モデルでは、ハザード比のスケールに及ぼす推定治療効果が 0.75（95%信頼区間：0.47～1.18；P=0.2115）であることが明らかになった。点推定は、プラセボでなく NS-304 で治療した場合、総死亡率が 25%減少することを示唆した。これらの所見をまとめると、試験期間中、ランダム化割付した投薬治療に留まった場合、試験終了までの死亡イベントが発現するまでの期間における治療効果は、プラセボ群より NS-304 群の方が高いと考えられた（5.3.5.3-2 ISE Appendix 5 参照）。



Selexipag patients:							
at risk	574	543	473	350	257	161	64
event(s)	0	21	45	61	78	91	97
censored	0	10	56	163	239	322	413

Placebo patients:							
at risk	582	546	491	356	273	168	70
event(s)	0	22	51	71	87	100	105
censored	0	14	40	155	222	314	407

図 2.5.4.5.2.6-1 試験終了時までの全ての死亡が発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線－FAS－

［5.3.5.1-2 p.237 Figure 11-13 を引用］

1） 試験終了までの全死亡のサブグループ解析

試験終了までの全ての原因による死亡までの期間のサブグループ解析において、予め定めたサブグループ別の所見は、ばらつきはあるものの全試験母集団の所見と一致していた（2.7.3.3.2.5 (2) 項参照）。

NYHA/WHO 機能分類クラスが I/II の被験者においては、ハザード比の点推定で、プラセボ群より NS-304 群の方が死亡率が高いことが示唆された。しかしながら、機能分類クラス III/IV の被験者、高齢者、あるいは結合組織病に伴う PAH 患者のような、より脆弱な又は治療困難な被験者集団では、プラセボ群より NS-304 群の方が生存者数が多かったことから、機能分類クラス I/II の被験者における結果は医学的妥当性に欠け偶発的な結果であったと考える。

以上より、試験終了までのサブグループ解析では、サブグループの生存に NS-304 が異なる影響を及ぼすという明らかなエビデンスは認められなかった。

（2） 生存に関するその他の検討

IMD が生存に及ぼす影響、死亡原因、PAH 治療薬使用の地域差を検討した（5.3.5.3-2 ISE Appendix 5 参照）。

その結果、IMD は生存に影響を及ぼさなかった。また、死亡原因を関連づけて分類することはできなかった。国別の EOT+7 日後までの死亡率においては、ロシア［NS-304 群 6/46 例（13.0%）、プラセボ群 2/45 例（4.4%）］及びオーストラリア［NS-304 群 5/30 例（16.7%）、プラセボ群 2/32 例（6.3%）］で特に不均衡が認められ、特定の試験実施施設に死亡が多く認められた。この原因として PAH 治療薬の承認状況及び／又は試験実施施設が遠距離であることの影響が考えられた。

これら全ての所見からは、NS-304 が生存に有害な影響を及ぼすことを示す妥当なエビデンスは認められなかった。

2.5.4.5.2.7 AC-065A302 の主要評価項目に関する総合的な考察

AC-065A302 試験の主要評価項目である MM イベントは、不可逆的な疾患進行を意味し、morbidity 及び mortality に関連する臨床的に非常に重要なイベントである。この主要評価項目において NS-304 はプラセボと比較して有意な治療効果を示し、補足的解析で統計的に頑健性が確認された。群間の差は、主に PAH による入院イベントと疾患進行の複合的なイベントの発現に起因していた。

この治療効果は、既に 1 剤以上の PAH 治療薬を投与している患者、高齢者及び結合組織病に伴う PAH 患者を含む重要なサブグループ間で一貫していた。

非致死的なイベントの臨床／予後における重要性を確認するため、ランドマーク解析[41]を実施した。その結果、全てのランドマーク時点（3、6、12、18 ヵ月目）で morbidity イベントを発現した被験者と発現しなかった被験者間で、生存曲線に有意な差が認められ、試験終了までの死亡リスクのハザード比は 3～4 の範囲であった（2.7.3.3.2.3（8）項参照）。この結果は、morbidity イベントの回避／遅延が予後に対して重要な意味をもつことを示唆しており、主要評価項目における NS-304 の治療効果の臨床的意義を支持するものであった。

EOT+7 日後までに最初に発現した MM イベントが死亡であった被験者は NS-304 群の方が多かった（NS-304 群 4.9%、プラセボ群 3.1%）。プラセボ群の方が morbidity イベント発現が早く、発現による中止が多かったことが、影響すると考えられた。試験終了までの生存についての ITT 解析において、プラセボ群ではかなりの被験者が EOT 後に NS-304 又はその他の実薬治療に切り替えたにも関わらず、プラセボ群に対する NS-304 群の死亡リスクはわずかに低かった。死亡原因を

関連づけて分類できないこと、用量反応関係がないこと、サブグループ解析の結果が医学的に妥当と考えられないこと、及び特定の国／試験実施施設で死亡例が集中していることなどは、NS-304が生存に有害な影響を与えることを支持するものではなかった。

これら全ての所見を考慮すると、NS-304 が生存に有害な影響を与えることを示す妥当なエビデンスはなく、主要評価項目の死亡イベントに関する所見は、NS-304 で証明されたベネフィットに影響するものではないと考えられる。

以上、一貫した成績から、NS-304 は PAH 患者に対して良好なベネフィットを示すことが明らかとなった。MM イベント発現に対する頑健かつ明確な有効性は、NS-304 のベネフィットを支持する臨床的に意義のある強力なエビデンスである。

2.5.4.5.2.8 第II相試験のMMイベント発現率

第 II 相試験（AC-065A201、NS-304/-02）における MM イベントの定義は 2.7.3.1.3.4 項に示した。

AC-065A201 試験では、データカットオフまでに MM イベントが発現した被験者の割合は 21.6%（8/37 例）であった。内訳は死亡、PAH の悪化による入院が各 5.4%（2 例）、PAH の悪化による非経口 PGI_2 製剤又は長期酸素療法の開始が 10.8%（4 例）であり、これらの被験者は試験を中止した。

NS-304/-02 試験では、試験期間中に MM イベントに該当する事象を発現した被験者の割合は、NS-304 群 3.0%（1/33 例）、プラセボ群 20.0%（2/10 例）であった。これらの被験者はすべて PAH の悪化により入院し、試験を中止した。

2.5.4.5.3 その他の有効性評価項目

2.5.4.5.3.1 6MWD

AC-065A201 試験では、ベースラインから 16 週目までに 6MWD の変化量中央値（95%信頼区間）が 19.5（0.0～37.0）m 増加した。NS-304/-02 試験では、ベースラインから 17 週目までの 6MWD の変化量中央値（95%信頼区間）は、プラセボ群 6.0（-33.0～23.0）m より NS-304 群 25.0（-2.0～42.0）m の方が大きく増加した。プラセボ群と比較した NS-304 群の治療効果の中央値（95%信頼区間）は 18.0（-12.4～61.4）m であった。

AC-065A302 試験では、ベースラインから 26 週目までのトラフ値での 6MWD の変化量中央値は NS-304 群 4.0 m、プラセボ群 -9.0 m であり、ベースライン時の 6MWD を共変量としたノンパラメトリック共分散分析を用いた主解析では、統計学的に有意であった（P=0.0027）。プラセボ群に対する NS-304 群の治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は、12.0（99%信頼区間 1～24）m であった。

また、AC-065A302 試験の探索的解析において、ベースラインからの絶対変化量の中央値を各定期来院時に評価した。その結果、投与 30 ヵ月目まで NS-304 群はプラセボ群と比較して持続的なベネフィットが観察された（表 2.5.4.5.3.1-1）。AC-065A201 試験においても、6MWD 変化量は 120 週目（データカットオフ）まで持続的に増加した。

サブグループ解析（ベースライン時の PAH 治療薬、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス、性別、人種、スクリーニング時の年齢、PAH の疾患分類及び地域別）では、NS-304 の治療

効果は全てのサブグループ間で一貫していた。そのうち、ベースラインに PAH 治療薬を投与していなかった未治療患者では、プラセボ群と比較した NS-304 群の治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 34.0 m であった（99%信頼区間：10～63 m、片側 Wilcoxon- Mann-Whitney 検定：P=0.0002）（2.7.3.3.2.7 項参照）。

表 2.5.4.5.3.1-1 6MWDのベースラインから定期来院日までの変化 AC-065A302 試験－FAS－

		8 週	16 週	26 週	12 ヵ月	18 ヵ月	24 ヵ月	30 ヵ月	36 ヵ月
NS-304 N=574	Baseline	n=529	n=495	n=460	n=397	n=297	n=204	n=137	n=75
	Mean	361.3	364.4	365.2	368.6	367.3	366.6	369.7	366.5
	SD	74.2	71.2	71.9	70.7	73.8	77.3	77.8	83.8
	Median	379.0	380.0	380.0	385.0	385.0	387.0	390.0	390.0
	変化量	n=529	n=495	n=460	n=397	n=297	n=204	n=137	n=75
	Mean	8.51	10.64	15.30	17.37	17.53	10.42	17.20	7.76
	SD	49.56	53.65	59.28	67.24	72.87	76.97	77.96	72.12
	Median	8.00	10.00	16.00	16.00	18.00	18.50	26.00	6.00
プラセボ N=582	Baseline	n=547	n=507	n=446	n=387	n=279	n=183	n=122	n=61
	Mean	349.1	354.1	360.2	364.5	365.1	369.4	367.1	374.2
	SD	82.2	79.5	75.1	73.9	71.6	69.6	75.3	76.7
	Median	370.0	372.0	377.5	380.0	378.0	381.0	379.5	399.0
	変化量	n=547	n=507	n=446	n=387	n=279	n=183	n=122	n=61
	Mean	1.54	-0.03	4.91	-0.57	1.27	8.16	18.56	11.28
	SD	57.52	68.30	65.49	77.49	74.15	80.74	77.37	82.99
	Median	7.00	4.00	6.00	5.00	3.00	5.00	13.50	15.00

6MWD（m）

［5.3.5.3-2 p.422 Table 1-116 を引用］

これらの結果の評価においては、いずれの試験も歩行テストを評価するための試験デザインではない点に留意が必要である。いずれの試験も被験者の約 80%以上が、試験登録時に少なくとも 1 種類の PAH 治療薬による治療を受けており、30%以上は ERA と PDE-5 阻害薬の 2 剤併用治療を受けていた。同様の患者母集団で運動能力への影響を証明する試験は過去に実施されておらず、運動能力に及ぼす治療効果は現れにくいと考えられている。PDE-5 阻害薬による治療患者が母集団の約 60%を占めたマシテンタンの臨床試験では、マシテンタンの治療効果の中央値は 6 ヵ月目で 15 m であった [14, 38]。また、AC-065A302 試験のベースライン時 PAH 治療薬未治療患者における NS-304 の治療効果（34.0 m）は、トラフ値で評価されたにも関わらず、既承認 PAH 治療薬の臨床試験メタ解析 [32]で報告された単剤療法時の治療効果（平均値）25.7 m と同程度であった。

以上より、いずれの試験においても NS-304 は運動能力に改善効果を示し、この効果は経時的に持続することが示唆された。

2.5.4.5.3.2 NYHA/WHO機能分類クラス

AC-065A201 試験では、ベースラインから 16 週目までの間に 12.1%（4/33 例）の被験者で WHO 機能分類クラスが改善し（III から II が 3 例、II から I が 1 例）、87.9%（29/33 例）は不変で、悪化した被験者はいなかった。NS-304/-02 試験では、ベースラインから 17 週目までの NYHA 心機能分類クラスの改善率が、NS-304 群 15.6%（5/32 例）、プラセボ群 10.0%（1/10 例）で、悪化率は NS-304 群 6.3%（2/32 例）、プラセボ群 20.0%（2/10 例）であった。AC-065A302 試験では、ベ

ースラインから 26 週目までの NYHA/WHO 機能分類クラスの改善率は NS-304 群 13.5%（77/570 例）、プラセボ群 8.7%（50/577 例）であった（2.7.3.3.2.8 項参照）。

また、AC-065A302 試験での経時的評価では、ベースラインと比較して NYHA/WHO 機能分類クラスが改善した被験者の割合は、投与 8 週目から 24 ヵ月目まで、プラセボ群より NS-304 群の方が高かった（図 2.5.4.5.3.2-1）。

以上より、NS-304 は NYHA/WHO 機能分類クラスで評価した PAH 症状に改善効果を示し、この効果は経時的に持続することが示唆された。

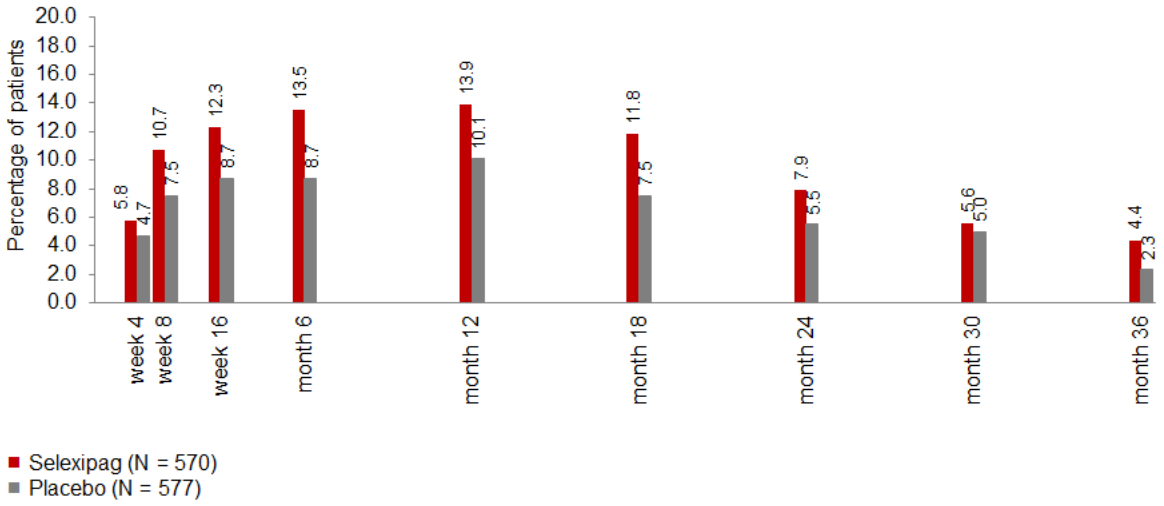


図 2.5.4.5.3.2-1 経時的なWHO 機能分類クラスの改善 AC-065A302 試験－FAS－

ベースライン時にクラス I であった被験者を除く

［5.3.5.3-2 p.446 Table 1-122 を改変］

2.5.4.5.3.3 NT-proBNP濃度

血漿中 NT-proBNP 濃度は心臓過負荷のバイオマーカーで、PAH 患者の重要な予後指標と考えられていることから [42, 43, 44]、NS-304 の NT-proBNP 濃度への影響を評価した。

AC-065A201 試験では、ベースラインから投与 16 週目までの血漿中 NT-proBNP 濃度の変化量平均値（95%信頼区間）は -44.4（-188.4～99.5）pg/mL、中央値は -13.0 pg/mL であった。NS-304/-02 試験では、ベースラインから投与 17 週目までの変化量は、群間で統計学的に有意差はなかった。AC-065A302 試験では、NS-304 群の NT-proBNP 中央値はベースライン後のほとんどの評価時点で減少したのに対し、プラセボ群はベースライン後の全来院で一貫して増加傾向が認められた（図 2.5.4.5.3.3-1）。このデータは、NS-304 はプラセボに比べ肺血行動態に対して長期間効果があるという見解を支持すると考える（2.7.3.3.2.9 項参照）。

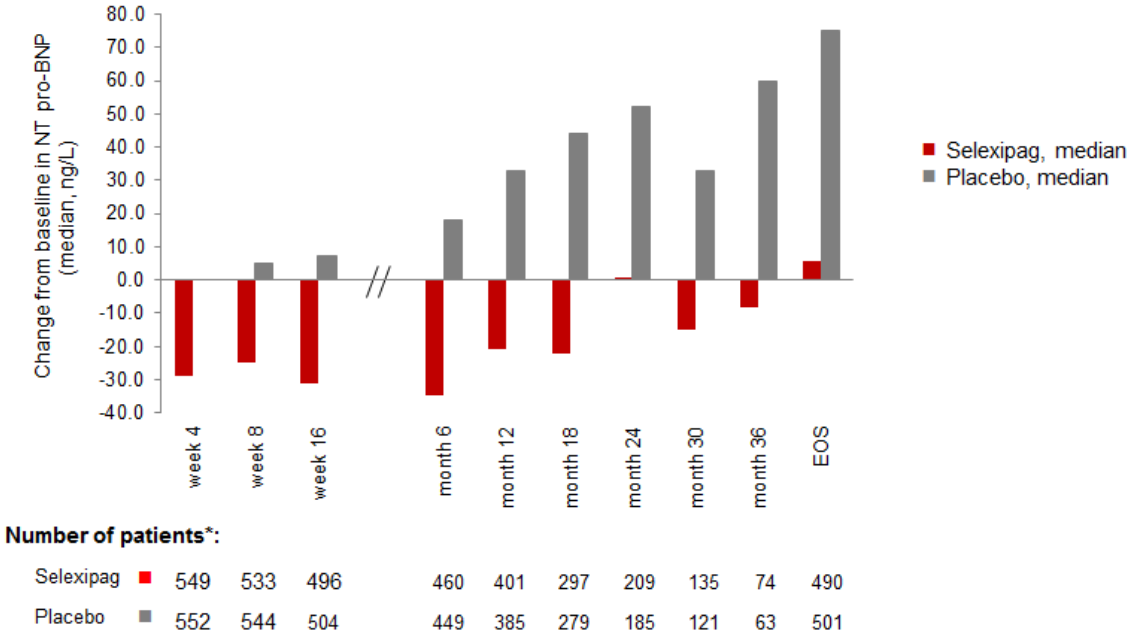


図 2.5.4.5.3.3-1 血漿中NT-proBNP濃度のベースラインから定期来院までの変化量
AC-065A302 試験－FAS－

*：ベースライン及び来院時のいずれも欠測のない被験者のみ。

［5.3.5.1-2 p.248 Figure 11-15 を引用］

2.5.4.5.3.4 肺血行動態パラメータ（PVR及びPVRI以外）

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では、PVR、PVRI 以外の肺血行動態パラメータとして、mPAP、平均右房圧（mRAP）、CO、心係数、全肺血管抵抗（TPR）及び混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）のベースラインからの変化を評価した。

AC-065A201 試験では、投与 16 週目の mPAP、CO、心係数及び TPR においてベースラインからの統計学的に有意な変化が認められた。NS-304/-02 試験では、ベースラインから投与 17 週目までの変化において、プラセボ群と比較して NS-304 群では心係数を上昇させたが、他のパラメータでは、明らかな治療効果は認められなかった（2.7.3.3.2.10 項参照）。

2.5.4.5.4 薬物動態／薬力学解析

AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析にて、複数の有効性及び安全性変数に及ぼす効果について薬物動態／薬力学モデルを作成し、評価した。その結果、AUC と有効性（6MWD 及び血漿中 NT-proBNP 濃度）の相関性が認められた（2.7.2.3.6.2（2）項参照）。

2.5.4.5.5 特別な患者集団における有効性

有効性評価項目のサブグループ解析について 2.5.4.5.1 項、2.5.4.5.2.4 項、2.5.4.5.2.6（1）1）項、2.5.4.5.3.1 項に示すように、NS-304 の治療効果は性別、年齢、PAH 治療薬の併用状況及び PAH 疾患分類といった重要なサブグループ間で一貫していた。

特に AC-065A302 試験の EOT+7 日後までの最初の MM イベントの発現リスクに及ぼす NS-304 の治療効果をプラセボと比較した結果において、結合組織病に伴う PAH 患者群で強い治療効果を示したことは注目に値する（ハザード比 : 0.59、99%信頼区間 : 0.37～0.96）。また、ERA 及び PDE-5 阻害薬により治療中の患者に併用して、治療効果を示したことは重要と考える（ハザード比 : 0.63、99%信頼区間 : 0.39～1.01）。

人種／地域別の解析において、アジア集団で効果の推定値が低くなったことについては、2.5.4.5.2.4 項で検討した。アジア集団の被験者背景や、プラセボ群での成績が他地域と若干異なる傾向は認められたが、アジア集団で治療効果に差異がみられた要因は特定されなかった。副次評価項目である 6MWD のサブグループ解析ではアジア集団で有効性が確認された。また、日本人を対象とした AC-065A201 試験では PVR 及び 6MWD において NS-304/-02 試験の成績と同等の有効性が認められた。以上のことから、アジア集団に対してのみ治療効果が低くなることは考えにくく、偶発的な結果である可能性が高いと結論づけた。

2.5.4.6 用量-有効性反応に関する総合的な検討

NS-304 の用法・用量は、他の IP 受容体作動薬と同様に、被験者ごとの最大耐用量を維持用量として投与した。その結果、維持用量別有効性解析において（2.5.4.5.1 項、2.5.4.5.2.3 項参照）、いずれの用量でも同等の有効性が確認されたことから、被験者ごとの最大耐用量と有効用量の間には関係があると考えられた。

用法・用量としては、臨床試験と同様に、200 μg 1 日 2 回投与から開始し、患者の忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 200 μg/回ずつ増量し、最大耐用量まで増量して患者ごとの維持用量を決定することとし、最高用量は 1600 μg 1 日 2 回とする。

2.5.4.7 治療効果の持続性

AC-065A302 試験の用量維持期では、NS-304 群の 80%以上の被験者において用量調節期に到達した被験者ごとの最大耐用量で長期間投与された。用量維持期では、26 週目以降に最大用量 1600 μg 1 日 2 回投与まで漸増又は忍容性のために漸減することができ、用量維持期間中、NS-304 群の被験者の約 21%で 1 回以上の増量、約 24%で 1 回以上の減量が行われ、用量維持期での NS-304 群の用量は、ほぼ一定であった（2.7.3.3.1.3 項参照）。

AC-065A302 試験の主要評価項目である MM イベント発現までの期間では、NS-304 の治療効果は初期に確立し、試験期間を通して 3 年以上持続した。また、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験の 6MWD、NYHA/WHO 機能分類クラス及び血漿中 NT-proBNP 濃度の評価においても、NS-304 の改善効果は試験期間を通して長期間維持された。

これらの結果は、エポプロステノールや PGI_2 誘導体製剤で認められるような効果の減弱を示すことなく、NS-304 の治療効果が持続することを示唆している。

2.5.4.8 有効性の要約

PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験（AC-065A201、NS-304/-02、AC-065A302）において NS-304 の有効性を評価した。

- AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験で、PAH 患者における NS-304 の肺血行動態への効果（PVR 及び PVRI の低下）が証明され、AC-065A302 試験の NT-proBNP 濃度の変化量推移データにより支持された。
- 海外のイベント駆動型二重盲検試験（AC-065A302）では、生命予後と関連する複合的な臨床転帰として MM イベントを厳密に定義し、イベント発現までの期間を評価した。試験母集団の約 80%は試験開始時に 1 種類以上の PAH 治療薬を投与されており、約 30%は ERA と PDE-5 阻害薬の 2 剤併用治療を受けていた。投与期間中央値は 1.4 年、最大 4.2 年であった。最初の MM イベント発現において、プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.60（99%信頼区間：0.46～0.78、片側 log rank 検定：P<0.0001）と有意な低下がみられ、臨床的に非常に意義のあるリスクの減少を示した。NS-304 の治療効果は、他の PAH 治療薬併用、NYHA/WHO 機能分類クラス、年齢、PAH 疾患分類などのサブグループ間で一貫して認められた。また、IMD 間でも一貫した有効性が認められた。全ての解析で NS-304 の効果は早期に現れ、試験期間中持続した。
- AC-065A302 試験のアジア人／アジア地域集団は、MM イベント発現における治療効果が小さかったが、明確な理由はわからなかった。
- AC-065A302 試験の NS-304 群で最初の MM イベントが死亡であった被験者の割合が高かったが、試験デザイン固有の問題により、EOT+7 日後までの死亡イベントの発現については、プラセボ群で過少評価されることが明らかとなった。試験成績を総括的に検討した結果、NS-304 が生存に有害な影響を及ぼすことを示す妥当なエビデンスは認められなかった。
- いずれの試験においても、NS-304 群で 6MWD の延長が認められた。AC-065A302 試験では、プラセボ群と比較した 26 週後の治療効果は 12.0（99%信頼区間：1～24）m の延長であった。試験母集団の 80%が他の PAH 治療薬を併用しており、ベースライン時に PAH 治療薬を投与していなかった患者集団の治療効果 34.0（99%信頼区間：10～63）m は、既承認 PAH 治療薬の単剤療法試験メタ解析における結果と同様であった。また、30 ヵ月目まで NS-304 群の 6MWD 延長の効果はプラセボ群より優れていた。AC-065A201 試験ではベースラインから 16 週後までに 6MWD が 19.5（95%信頼区間：0.0～37.0）m 延長した。この効果は 120 週目（データカットオフ）まで持続した。
- いずれの試験においても WHO 機能分類クラスの改善効果が認められた。

以上、日本人 PAH 患者の肺血行動態、運動耐容能及び PAH の機能分類において、NS-304 の治療効果が認められた。また、海外の大規模な長期投与試験において、PAH 患者の疾患進行リスクを減少させる効果が信頼性の高い臨床試験で検証された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性情報を収集した臨床試験

本申請の安全性評価に用いた臨床試験及び曝露期間を以下に示す。各試験の詳細については、2.7.4.1.1.2 項及び 2.7.2.2.2 項に示す。

PAH 患者を対象とした AC-065A302 試験及び NS-304/-02 試験は完了した試験である。AC-065A201 試験、AC-065A303 試験及び NS-304/-03 試験は実施中の試験であるため、本申請の安全性評価には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフまでの安全性中間データを用いた（表 2.5.5.1-1）。AC-065A201 試験の中間データは治験総括報告書の中間報告書（5.3.5.2-1）にて、他の試験は中間データを Integrated Safety Analyses（ISS、5.3.5.3-3）にて要約した。また、日本人患者での安全性情報の参考資料として、CTEPH 患者を対象とした 2 試験を用いた（表 2.5.5.1-2）。

さらに、実施中の試験については、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフまでに入手した安全性情報を 120 day Safety Update（5.3.5.3-7）にて要約し、参考とした。

（1） PAH 患者を対象とした試験

合計 810 例の PAH 患者に NS-304 を投与した。日本人 PAH 患者 37 例のデータカットオフまでの曝露期間（中央値）は 84.6 週、最長 136 週（2.6 年）であった。

表 2.5.5.1-1 PAH患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験

試験名 資料番号		対象	投与群	安全性解析 対象例数	投与量	曝露期間 中央値
AC-065A201 5.3.5.2-1	第 II 相	日本人 PAH 患者	NS-304	37	200～1600 μg 1 日 2 回	84.6 週 [a] （最長 136 週）
NS-304/-02 5.3.5.1-1 5.3.5.3-3 (ISS)	第 II 相	外国人 PAH 患者	Acute hemodynamic period			
			NS-304	12 31	200 μg 単回 400 μg 単回	1 日
			プラセボ対照二重盲検期			
			NS-304 プラセボ	33 10	200～800 μg 1 日 2 回	21.3 週 20.9 週
NS-304/-03 5.3.5.3-3 (ISS)	第 II 相	外国人 PAH 患者	NS-304	39	200～1600 μg 1 日 2 回	— [a] （最長 5.4 年）
AC-065A302 5.3.5.1-2 5.3.5.3-3 (ISS)	第 III 相	外国人 PAH 患者	NS-304 プラセボ	575 577	200～1600 μg 1 日 2 回	70.6 週 [b] 63.9 週 [b]
AC-065A303 5.3.5.3-3 (ISS)	第 III 相	外国人 PAH 患者	NS-304	218	200～1600 μg 1 日 2 回	37.2 週 [a] （最長 160 週）

a：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフまで（NS-304/-03 試験の曝露期間中央値は算出していない）
b：Pool 1 のデータ

（2） その他の適応症を対象とした試験

日本人の CTEPH 患者、合計[redacted] 例に NS-304 を投与した。

表 2.5.5.1-2 CTEPH患者を対象とした国内第II相臨床試験（参考資料）

試験名 資料番号		試験の目的	投与群	安全性解析 対象例数	投与量	曝露期間 中央値
AC-065B201 5.3.5.4-1 5.3.5.3-3 (ISS)	第 II 相	日本人 CTEPH 患者	NS-304 プラセボ	25 9	[redacted]	[redacted]
AC-065B202 5.3.5.4-2 5.3.5.3-3 (ISS)	第 II 相	日本人 CTEPH 患者	NS-304	26 [a]	[redacted]	[redacted]

a : [redacted]

（3） 臨床薬理試験

第 I 相試験 11 試験で計 347 例に NS-304 を投与した。NS-304 単回投与の最高用量は 800 μg で、NS-304 漸増反復投与の最高用量は 1800 μg 1 日 2 回、最長曝露期間は 23.5 日間であった（2.7.4.1.2.5 項参照）。

2.5.5.1.1 併合解析

日本人を対象とした試験は試験ごとに評価した。海外第 III 相試験（AC-065A302）は Pool 1 として解析を行い、長期投与の安全性を評価するため、AC-065A302 試験、AC-065A303 試験、NS-304/-02 試験及び NS-304/-03 試験の 4 試験の安全性データを併合し Pool 2 とした（2.7.4.1.1.3 項参照）。Pool 1 及び Pool 2 の解析結果は ISS（5.3.5.3-3）に示した。

Pool 2 の併合結果、773 例の NS-304 群の曝露期間は中央値で約 70 週間、最大値で約 308 週間（5.9 年間）、2 年以上曝露した被験者は 244 例（31.2%）であった。曝露患者-年は Pool 1 で NS-304 群 842 患者-年、プラセボ群 786 患者-年、Pool 2 で NS-304 群 1178 患者-年であった。

2.5.5.2 セレキシパグの非臨床安全性情報及びIP受容体作動薬における既知の安全性情報

マウス、ラット、イヌにおけるセレキシパグの非臨床安全性評価の結果及び IP 受容体作動薬における既知の安全性情報に基づき、臨床的安全性評価を行った。

ラットで IP 受容体を介した血管拡張作用に伴い、血圧低下作用があらわれた。このため臨床試験の安全性で注目する項目として、低血圧を調査した（2.5.5.4.6 項参照）。また、ラット長期がん原性試験の投与終了時に認められた網膜細動脈の蛇行も長期間の血管拡張の結果生じたと考えられる。そのため、AC-065A302 試験でサブスタディとして眼科検査を取り入れ、国内の臨床試験においても眼底検査を実施した（2.5.5.4.1 項参照）。

他の IP 受容体作動薬と同様に、MRE-269 は *in vitro* で多血小板血漿を用いた ADP 惹起凝集反応を抑制したが、ラットに高用量を経口投与した場合でも出血や凝固能への影響は認められなかった（2.5.3.6.2 項参照）。出血の有害事象は臨床試験で観察し、AC-065A302 試験では独立判定委員が判定した（2.5.5.4.2 項参照）。

24 ヵ月がん原性試験で、マウス甲状腺の濾胞細胞の腺腫及び腺癌の増加傾向が認められた。げっ歯類では甲状腺機能が定常的に高く、肝薬物代謝酵素の誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進と、それに伴う視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）刺激を介した下垂体からの甲状腺刺激ホルモン（TSH）の分泌亢進が関連すると考えられた。そのため、げっ歯類特異

的な反応と考えられるが、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験では甲状腺機能を調査した（2.5.5.4.7 項参照）。

イヌでは腸重積が認められ、セレキシパグの投与に関連した消化管蠕動運動の不調和が原因と推察された。イヌは腸重積を発症することが知られている動物種であるが、ヒトの腸重積は消化管腫瘍などの基礎疾患が原因となることが多い稀な疾患であり、本変化が直ちにヒトのリスクに直結することはないと推察された（2.6.6.9.1 項参照）。

また、イヌでは骨膜の骨形成と柱骨の厚さと数の増加を特徴とする、用量及び時間依存的な骨化の発現／重症度の増加が認められた。イヌでは IP 受容体に対する感受性は低く高濃度を要し、その濃度域では EP_4 受容体に対してもアゴニスト作用を示した。ヒトや他の動物種では EP_4 受容体に作用しないため、イヌで認められた骨及び骨髄に対する作用はヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた（2.6.6.9.2 項参照）。そのため、ヒトでは問題にはならないと思われるが、臨床試験では骨障害の有害事象と骨代謝マーカーを調査した（2.5.5.4.11 項参照）。

以上のような非臨床所見、IP 受容体作動薬の既知事象のほか、NS-304 群でプラセボ群と比較して発現率に差が認められるなどの情報をもとに、特に注目すべき有害事象として以下を検討した。特に注目する有害事象は、MedDRA の SOC や SMQ など、又は Actelion Pharmaceuticals 社の MedDRA 検索式（AIMQ）に基づいて定義した（5.3.5.3-3 ISS Appendix 7 参照）。

- 眼及び網膜の障害
- 出血
- 主要な心血管イベント（MACE）
- 貧血
- 血小板減少
- 低血圧
- 甲状腺機能亢進症及びその他の甲状腺障害
- 肝障害
- 腎機能障害
- 発疹及び皮膚障害
- 骨障害
- 悪性腫瘍
- プロスタサイクリン関連の有害事象

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 主な有害事象

日本人 PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験（Pool 1）で高頻度（10%以上）に発現した有害事象を表 2.5.5.3.1-1 及び表 2.5.5.3.1-2 に示す。

AC-065A201 試験では、全例で有害事象が発現し、プロスタサイクリン関連の有害事象（頭痛、下痢、顎痛、悪心、潮紅、背部痛、関節痛など）のほか、肺動脈性肺高血圧症（以降は「PAH 悪化」と記載）及び右室不全などの原疾患関連事象、鼻咽頭炎、血圧低下、貧血などが高頻度に発現した。

AC-065A302 試験（Pool 1）において、NS-304 群の全有害事象発現率はプラセボ群と同程度であったが、プロスタサイクリン関連の有害事象はプラセボ群より NS-304 群の方が発現率が高かった。それ以外にプラセボ群より NS-304 群で発現率の高い有害事象として、貧血、食欲減退、鼻咽頭炎、低血圧、消化不良、体重減少が認められた。有効性主要解析の成績と同様に PAH 悪化及び右室不全の発現率は NS-304 群の方がプラセボ群より低かった。同様に、原疾患に付随する症状（呼吸困難、末梢性浮腫）の発現率もプラセボ群より NS-304 群の方が低かった。Pool 2（AC-065A302、AC-065A303、NS-304/-02、NS-304/-03 試験の併合解析）においても、Pool 1 と同じ傾向を示し、頭痛の発現率（65.2%）が最も高かった（2.7.4.2.1.1 項参照）。

表 2.5.5.3.1-1 日本人PAH患者を対象としたAC-065A201 試験で 10%以上発現した有害事象

PT（MedDRA ver17.0）	NS-304 (N = 37)			
	因果関係を問わない有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
有害事象発現例数	37	100.0%	37	100.0%
頭痛	29	78.4%	27	73.0%
下痢	19	51.4%	17	45.9%
鼻咽頭炎	19	51.4%	0	
顎痛	17	45.9%	17	45.9%
悪心	16	43.2%	14	37.8%
潮紅	12	32.4%	12	32.4%
背部痛	9	24.3%	4	10.8%
筋肉痛	8	21.6%	7	18.9%
倦怠感	8	21.6%	6	16.2%
関節痛	7	18.9%	6	16.2%
ほてり	7	18.9%	6	16.2%
肺動脈性肺高血圧症	7	18.9%	0	
四肢痛	6	16.2%	5	13.5%
嘔吐	5	13.5%	4	10.8%
胸痛	5	13.5%	1	2.7%
右室不全	5	13.5%	1	2.7%
血圧低下	4	10.8%	4	10.8%
貧血	4	10.8%	3	8.1%
疼痛	4	10.8%	2	5.4%
腹痛	4	10.8%	2	5.4%
感覚鈍麻	4	10.8%	2	5.4%
鼻出血	4	10.8%	2	5.4%
網膜出血	4	10.8%	2	5.4%
食欲減退	4	10.8%	2	5.4%
上腹部痛	4	10.8%	1	2.7%
上気道感染	4	10.8%	0	
挫傷	4	10.8%	0	

［5.3.5.2-1 p.133 表 29, p.374 表 110 を改変］

表 2.5.5.3.1-2 外国人PAH患者を対象としたAC-065A302 試験（Pool 1）で 10%以上発現した有害事象及びNS-304 群の方が 1%以上発現率が高い有害事象

PT（MedDRA ver16.0）	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)		発現率の差（NS-304 群－プラセボ群）
有害事象の発現例数	565	98.3%	559	96.9%	1.4%
頭痛	375	65.2%	182	31.5%	33.7%
下痢	244	42.4%	106	18.4%	24.1%
悪心	192	33.4%	105	18.2%	15.2%
顎痛	148	25.7%	33	5.7%	20.0%
肺動脈性肺高血圧症	125	21.7%	206	35.7%	-14.0%
嘔吐	104	18.1%	49	8.5%	9.6%
四肢痛	97	16.9%	44	7.6%	9.2%
筋肉痛	92	16.0%	34	5.9%	10.1%
呼吸困難	91	15.8%	121	21.0%	-5.1%
浮動性めまい	86	15.0%	85	14.7%	0.2%
末梢性浮腫	79	13.7%	103	17.9%	-4.1%
鼻咽頭炎	75	13.0%	63	10.9%	2.1%
上気道感染	75	13.0%	79	13.7%	-0.6%
潮紅	70	12.2%	28	4.9%	7.3%
関節痛	62	10.8%	44	7.6%	3.2%
咳嗽	56	9.7%	67	11.6%	-1.9%
貧血	48	8.3%	31	5.4%	3.0%
腹痛	48	8.3%	33	5.7%	2.6%
疲労	46	8.0%	59	10.2%	-2.2%
右室不全	46	8.0%	58	10.1%	-2.1%
食欲減退	34	5.9%	19	3.3%	2.6%
無力症	31	5.4%	23	4.0%	1.4%
低血圧	29	5.0%	18	3.1%	1.9%
発疹	26	4.5%	16	2.8%	1.7%
消化不良	25	4.3%	14	2.4%	1.9%
発熱	23	4.0%	17	2.9%	1.1%
腹部不快感	20	3.5%	14	2.4%	1.1%
インフルエンザ	20	3.5%	14	2.4%	1.1%
筋骨格痛	18	3.1%	12	2.1%	1.1%
疼痛	18	3.1%	3	0.5%	2.6%
鼻閉	17	3.0%	11	1.9%	1.1%
体重減少	16	2.8%	8	1.4%	1.4%
頚部痛	15	2.6%	6	1.0%	1.6%
ほてり	14	2.4%	8	1.4%	1.0%
急性腎不全	14	2.4%	7	1.2%	1.2%
骨痛	9	1.6%	2	0.3%	1.2%
眼痛	9	1.6%	2	0.3%	1.2%
甲状腺機能亢進症	8	1.4%	0		1.4%
腹水	7	1.2%	1	0.2%	1.0%
灼熱感	6	1.0%	0		1.0%

［5.3.5.3-3 p.744 Table 109 より引用］

2.5.5.3.2 死亡

AC-065A201 試験では、データカットオフまでに致死的転帰に至った有害事象が 5.4%（2/37 例）認められた。いずれも右室不全であり、原疾患の悪化に伴う症状であった。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、EOT+30 日後までに致死的転帰に至った有害事象が、NS-304 群で 9.6%（55/575 例）、プラセボ群で 7.3%（42/577 例）認められた。死因は群間で類似しており、主に原疾患の悪化に関連する事象［PAH 悪化（NS-304 群 3.5%、プラセボ群 2.8%）、右心不全（各群 1.2%）］であった。AC-065A303 試験では、EOT+3 日後までに致死的転帰に至った有害事象が、25.2%（55/218 例）認められ、主に原疾患の悪化に関連する事象（PAH 悪化 11.0%、右心不全 8.7%）であった。NS-304/-02 試験では死亡例は認められず、NS-304/-03 試験では、データカットオフまでに 17.9%（7/39 例）が死亡した。また、日本人 CTEPH 患者を対象とした試験では、AC-065B201 試験で 4.0%（1/26 例）がうっ血性心不全で死亡した。国内外の第 I 相試験では死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.2 項参照）。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

AC-065A201 試験で、重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は、40.5%（15/37 例）に認められた。最も発現率が高かったのは、PAH 悪化及び右室不全 各 3 例（8.1%）であった。NS-304 との因果関係が否定されなかったのは、嘔吐、浮動性めまい、低酸素症、血圧低下、胸部不快感 各 1 例（2.7%）であった。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は、NS-304 群 43.7%（251/575 例）、プラセボ群 47.1%（272/577 例）で認められた。最も発現率が高かったのは、PAH 悪化及び右室不全で、いずれもプラセボ群（それぞれ 22.0%及び 7.1%）より NS-304 群（14.3%及び 5.9%）の方が発現率が低かった。プラセボ群に比べて NS-304 群で発現率が高かったのは、呼吸困難（NS-304 群 3.0%、プラセボ群 2.3%）、心房細動（1.2%、0.7%）、全身性エリテマトーデス（0.7%、0.2%）、急性腎盂腎炎（0.5%、0%）、心室細動（0.5%、0%）であった。

海外比較試験及び継続試験（AC-065A302、NS-304/-02、AC-065A303、NS-304/-03）の併合（Pool 2）で、重篤な有害事象の発現率（致死的転帰を含む）は、NS-304 群 46.6%（364/781 例）、プラセボ群 47.0%（276/587 例）であった。NS-304 群で 2%以上発現した事象は、PAH 悪化 17.8%、右室不全 8.6%、肺炎 3.3%、呼吸困難 2.7%、失神 2.2%であった。

また、日本人 CTEPH 患者を対象とした試験では、AC-065B201 試験で 8.0%（2/25 例）、AC-065B202 試験で 34.6%（9/26 例）に重篤な有害事象が発現し、そのうち右室不全 2 例、うっ血性心不全・ストレス心筋症・播腫性血管内凝固、喀血、良性単クローン性高 γ グロブリン血症、大腸出血、上部消化管出血 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

全体的に、NS-304 群の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群を上回らず、発現した重篤な有害事象は主に PAH に関連した事象であった（2.7.4.2.1.3 項参照）。

2.5.5.3.4 中止に至った有害事象

AC-065A201 試験で、中止に至った有害事象の発現率は 24.3%（9/37 例）で、内訳は PAH 悪化 13.5%（5 例）、右室不全 5.4%（2 例）、血圧低下、全身性エリテマトーデスが各 2.7%（1 例）であった。

AC-065A302 試験（Pool 1）で、中止に至った有害事象の発現率は NS-304 群で 31.5%（181/575 例）、プラセボ群で 36.9%（213/577 例）であった。最も発現率が高かったのは PAH 悪化で、NS-304 群 13.4%、プラセボ群 23.4%であった。中止に至った、プロスタサイクリン関連の有害事象発現率は、プラセボ群 1.7%よりも NS-304 群 7.5%の方が高かった（2.5.5.4.13 項参照）。海外比較試験及び継続試験（AC-065A302、NS-304/-02、AC-065A303、NS-304/-03）の併合（Pool 2）で、中止に至った有害事象の発現率は NS-304 群で 29.8%（233/781 例）、プラセボ群で 36.5%（214/587 例）であった。

全体的に、NS-304 群で発現した中止に至った有害事象は、プロスタサイクリンに関連する有害事象、又は PAH や合併症に関連した事象であった（2.7.4.2.1.4 項参照）。

2.5.5.3.5 国内外の有害事象発現状況の比較

日本人を対象とした第 II 相試験（AC-065A201）と、外国人を対象とした第 II 相試験（NS-304/-02）及び第 III 相試験（AC-065A302）の有害事象発現状況を表 2.5.5.3.5-1 で比較した。

いずれの試験でも、全有害事象発現率は同程度に高く、主に発現した有害事象は他の IP 受容体作動薬で認められている既知事象であった。いずれの試験でも、重篤な有害事象（致死的転帰も含む）及び中止に至った有害事象は、主に PAH の悪化に関連する事象であり（2.5.5.3.3 項、2.5.5.3.4 項参照）、比較試験では、プラセボ群の方が NS-304 群よりも発現率が高かった。また、特に発現率の高い頭痛及び下痢に関しては、重篤度、中止率、重症度においても試験間で同様の傾向を示した。発現時期別の解析では、いずれの試験でも PAH の悪化に関連する事象以外で長期投与時に発現率の高まる事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1（4）項参照）。その他、注目すべき有害事象のうち主な事象名（PT）についても、発現傾向に試験間で大きな違いはなかった。

以上より、国内外の有害事象の発現状況に、大きな違いはないと考える。

表 2.5.5.3.5-1 国内外の有害事象発現状況比較

	AC-065A201	NS-304/-02（二重盲検期）		AC-065A302（Pool 1）	
		NS-304 群	プラセボ群	NS-304 群	プラセボ群
安全性解析対象例数	37	33	10	575	577
曝露期間（日）中央値（最小値、最大値）	592.0 (1.0, 952.0)	149.0 (17.0 , 176.0)	146.0 (61.0 , 152.0)	494.5 (1.5, 1516.5)	447.5 (4.5, 749.0)
有害事象発現例数	37 (100.0%)	31 (93.9%)	10 (100.0%)	565 (98.3%)	559 (96.9%)
死亡に至った有害事象発現例数	2 (5.4%)	0	0	55 (9.6%)	42 (7.3%)
重篤な有害事象発現例数（死亡含む）	15 (40.5%)	6 (18.2%)	4 (40.0%)	251 (43.7%)	272 (47.1%)
中止に至った有害事象発現例数	9 (24.3%)	1 (3.0%)	2 (20.0%)	181 (31.5%)	213 (36.9%)
主な有害事象（PT）					
頭痛	29 (78.4%)	22 (66.7%)	2 (20.0%)	375 (65.2%)	182 (31.5%)
下痢	19 (51.4%)	6 (18.2%)	1 (10.0%)	244 (42.4%)	106 (18.4%)
鼻咽頭炎	19 (51.4%)	8 (24.2%)	2 (20.0%)	75 (13.0%)	63 (10.9%)
顎痛	17 (45.9%)	12 (36.4%)	0	148 (25.7%)	33 (5.7%)
悪心	16 (43.2%)	9 (27.3%)	0	192 (33.4%)	105 (18.2%)
潮紅	12 (32.4%)	6 (18.2%)	0	70 (12.2%)	28 (4.9%)
背部痛	9 (24.3%)	1 (3.0%)	0	35 (6.1%)	35 (6.1%)
筋肉痛	8 (21.6%)	4 (12.1%)	0	92 (16.0%)	34 (5.9%)
倦怠感	8 (21.6%)	0	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
関節痛	7 (18.9%)	1 (3.0%)	0	62 (10.8%)	44 (7.6%)
ほてり	7 (18.9%)	1 (3.0%)	0	14 (2.4%)	8 (1.4%)
肺動脈性肺高血圧症	7 (18.9%)	1 (3.0%)	2 (20.0%)	125 (21.7%)	206 (35.7%)
四肢痛	6 (16.2%)	10 (30.3%)	0	97 (16.9%)	44 (7.6%)
嘔吐	5 (13.5%)	3 (9.1%)	0	104 (18.1%)	49 (8.5%)
浮動性めまい	3 (8.1%)	5 (15.2%)	0	86 (15.0%)	85 (14.7%)
呼吸困難	3 (8.1%)	2 (6.1%)	1 (10.0%)	91 (15.8%)	121 (21.0%)
詳細比較（PT）					
頭痛	29 (78.4%)	22 (66.7%)	2 (20.0%)	375 (65.2%)	182 (31.5%)
重篤な頭痛	0	2 (6.1%)	0	2 (0.3%)	0
中止に至った頭痛	0	0	0	19 (3.3%)	3 (0.5%)
高度の頭痛	0	0	0	65 (11.3%)	11 (1.9%)
中等度の頭痛	12 (32.4%)	14 (42.4%)	1 (10.0%)	168 (29.2%)	62 (10.7%)
軽度の頭痛	17 (45.9%)	8 (24.2%)	1 (10.0%)	142 (24.7%)	109 (18.9%)
下痢	19 (51.4%)	6 (18.2%)	1 (10.0%)	244 (42.4%)	106 (18.4%)
重篤な下痢	0	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
中止に至った下痢	0	0	0	13 (2.3%)	0
高度の下痢	0	0	0	27 (4.7%)	9 (1.6%)
中等度の下痢	9 (24.3%)	3 (9.1%)	0	94 (16.3%)	29 (5.0%)
軽度の下痢	10 (27.0%)	3 (9.1%)	1 (10.0%)	123 (21.4%)	68 (11.8%)
低血圧	3 (8.1%)	1 (3.0%)	0	29 (5.0%)	18 (3.1%)
重篤な低血圧	0	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
中止に至った低血圧	0	0	0	0	2 (0.3%)
高度の低血圧	0	0	0	5 (0.9%)	1 (0.2%)
中等度の低血圧	1 (2.7%)	1 (3.0%)	0	15 (2.6%)	13 (2.3%)
軽度の低血圧	2 (5.4%)	0	0	9 (1.6%)	4 (0.7%)

MedDRA/PT（AC-065A201 試験：ver17.0、NS-304/-02 試験：ver12.0、AC-065A302 試験：ver16.0）
主な有害事象：いずれかの NS-304 群で 15%以上発現した有害事象

［5.3.5.2-1 p.133 表 29, p.143 表 30, 5.3.5.1-1 p.203 Table 39 p.206 Table 40, p.228 Table 44, p.233 Table 45, 5.3.5.3-3 p.744 Table 109, p.1262 Table 125, p.1391 Table 140, p.1173 Table 124 を改変］

2.5.5.4 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の選定理由は 2.5.5.2 項に示し、各有害事象の定義及び該当する有害事象名（PT）は 5.3.5.3-3 ISS Appendix 7 に示す。

AC-065A302 試験（Pool 1）で発現した特に注目すべき有害事象（カテゴリごと）の概要を表 2.5.5.4-1 に示す。

表 2.5.5.4-1 AC-065A302 試験（Pool 1）で発現した特に注目すべき有害事象の概要

特に注目すべき有害事象	NS-304 群 (N=575)		プラセボ群 (N=577)	
	n	%	n	%
眼及び網膜障害				
眼障害	63	11.0%	45	7.8%
網膜障害	20	3.5%	11	1.9%
出血	89	15.5%	91	15.8%
脳血管出血 [a]	4	0.7%	0	
主要な心血管イベント	14	2.4%	8	1.4%
脳血管虚血	5	0.9%	1	0.2%
貧血	60	10.4%	46	8.0%
血小板減少	10	1.7%	11	1.9%
低血圧	34	5.9%	22	3.8%
症候性低血圧	36	6.3%	23	4.0%
甲状腺機能亢進症 [b]	12	2.1%	3	0.5%
肝障害	42	7.3%	37	6.4%
腎機能障害	42	7.3%	26	4.5%
発疹	64	11.1%	48	8.3%
骨障害	175	30.4%	66	11.4%
悪性腫瘍	11	1.9%	4	0.7%
プロスタサイクリン関連有害事象	523	91.0%	359	62.2%

a：脳血管発作の 1 例は、虚血性（急性塞栓性）脳卒中として報告されたため除外した
b：血中甲状腺刺激ホルモン増加は甲状腺機能低下症のため除外した

［5.3.5.3-3 p.1465 Table 156, p.1466 Table 157, p.1467 Table 158, p.1470 Table 161, p.1471 Table 162, p.1472 Table 163, p.1476 Table 167, p.1477 Table 168, p.1478 Table 169, p.1479 Table 170, p.1482 Table 173, p.1484 Table 174, p.1485 Table 175, p.1486 Table 176, p.1492 Table 182, p.1493 Table 183, p.1494 Table 184 を改変］

2.5.5.4.1 眼及び網膜の障害

眼及び網膜障害の有害事象は、ラット長期がん原性試験で投与終了時に網膜細動脈の蛇行及び拡張が認められたため、注目すべき有害事象とした。AC-065A201 及び AC-065A302 試験では専門医による眼底検査を行い、さらに AC-065A302 試験では眼科サブスタディを行った。眼底検査所見は、盲検下、独立した眼科安全性評価委員会（OSB）により審査された。

眼障害の有害事象は、AC-065A302 試験（Pool 1）では NS-304 群 11.0%（63/575 例）、プラセボ群 7.8%（45/577 例）に、AC-065A201 試験では 24.3%（9/37 例）に発現した。AC-065A302 試験の眼科サブスタディでは NS-304 群にベースライン後の新たな眼底検査所見や、既存の網膜細動脈蛇行の悪化は報告されなかった。また、OSB が第 I～III 相試験の全ての眼科データを審査した結果、眼に関する有害な作用がプラセボ群より NS-304 群で増加するというエビデンスは認められなかった。そのため、OSB は追加の眼安全性試験又は承認後の眼のモニタリングを勧告しなかった（2.7.4.2.1.5（2）項参照）。

以上より、24 ヵ月がん原性試験の終了時に認められたラットの網膜細動脈の蛇行と拡張は、臨床的には問題にならないと考える。

2.5.5.4.2 出血

IP 受容体作動薬は、血小板凝集抑制作用を有する。*In vitro* では、MRE-269 は血小板凝集抑制作用を示したが、*in vivo* では、出血や凝固能への影響は認められなかった。また、健康被験者では、ADP 誘導血小板凝集抑制作用に影響は認められなかった。しかし、PAH 患者では、結合組織疾患の合併症や、抗凝血薬／抗血小板薬の併用により、出血リスクが高い要因を有していると想定されることから、出血に関連する有害事象について検討した。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、出血に関連する有害事象の評価として、MedDRA/SMQ「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の評価と、外部の医学専門家による盲検下での判定に基づく評価を行った。

AC-065A302 試験（Pool 1）で出血に関連する有害事象の発現率は、NS-304 群 15.5%、プラセボ群 15.8%と同程度であった。両群で高頻度に発現した事象は鼻出血、喀血、挫傷であった。致死的、重篤、又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は両群で同程度であった。注目すべき所見として、脳血管出血関連の有害事象は NS-304 群で 4 例（0.7%）認められたが、プラセボ群では認められなかった。いずれも重篤で、大出血イベントと判定されたが、抗凝血薬の使用や交通事故との関連が考えられるため、NS-304 との因果関係は否定された。また、AC-065A302 試験（Pool 1）で経口抗凝血薬／抗血小板薬との併用時において、NS-304 群とプラセボ群の出血に関連する有害事象の発現率は同程度であった。

出血に関連する有害事象を専門家が判定した結果、大出血イベントの発現率は両群で同程度であった（NS-304 群 2.4%、プラセボ群 2.1%）。治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象の発現率は、NS-304 群 4.5%、プラセボ群 3.5%で、この群間差は主に NS-304 群で発現率の高かった鼻出血によるものであった。AC-065A201 試験で発現率が高かった出血に関連する有害事象は、鼻出血、網膜出血、挫傷が各 4 例（10.8%）であり、脳血管出血は認められなかった。CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、3 例に出血に関連する重篤な有害事象（喀血、大腸出血、上部消化管出血）が認められたが、致死的転帰や治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4.2.1.5（3）項参照）。

以上より、出血に関連する有害事象を検討した結果、プラセボ群と比較して、又は経口抗凝血薬／抗血小板薬の併用時に、NS-304 群の出血リスクが増大することは証明されなかった。しかし、類薬において出血や出血傾向が認められていることから、出血を NS-304 の重大な副作用として添付文書案に記載し、注意喚起することとした。

2.5.5.4.3 主要な心血管イベント（MACE）

非臨床試験で心血管系の異常は認められていないが、臨床での NS-304 の MACE 発現への影響を評価した。

AC-065A302 試験（Pool 1）で MACE の発現率は NS-304 群が 2.4%、プラセボ群が 1.4%であった。この群間差は主に、脳血管虚血に関連する有害事象の差であった［NS-304 群 5 例（0.9%）、

プラセボ群 1 例（0.2%）］。NS-304 群で認められた脳血管虚血に関連する有害事象は、先天性心疾患等の脳血管虚血を好発しやすい既往歴を有する被験者で発現しており、NS-304 投与との関連はないと考えられた。また、国内試験では MACE は認められなかった（2.7.4.2.1.5（4）項参照）。

以上より、NS-304 投与と MACE 発現を関連づける結果は認められなかった。

2.5.5.4.4 貧血

一般母集団と比べて PAH 患者では、心不全や結合組織疾患の合併症などの疾患が多く、貧血や出血の原因となる薬剤（ERA など）を使用する頻度も高い。そのため、鉄欠乏性貧血は PAH 患者で頻繁に報告されており、AC-065A302 試験（Pool 1）においても、ベースライン時に貧血を示す既往歴又は合併症があった患者は NS-304 群 11.3%、プラセボ群 11.1%に認められた。そこで、貧血に関連する有害事象について検討した。

AC-065A302 試験（Pool 1）で、NS-304 群はプラセボ群と比べて貧血に関連する有害事象の発現率がわずかに高かった（NS-304 群 10.4%、プラセボ群 8.0%）。PT／貧血の発現率は、NS-304 群 8.3%、プラセボ群 5.4%であったが、慢性出血に関連すると思われる鉄欠乏性貧血は、NS-304 群 0.9%、プラセボ群 2.6%と NS-304 群の方が低かった。貧血の発現により治験薬の投与は中止されなかったことから、臨床的に対応可能であると考えられる。サブグループ解析の結果、併用した PAH 治療薬との間に明確な関連性はなかった。Pool 2 においても、長期治療により貧血が悪化する傾向は認められなかった。AC-065A201 試験では、貧血 4 例（10.8%）、鉄欠乏性貧血 3 例（8.1%）が認められ、AC-065B201 試験で貧血 1 例（4.0%）、AC-065B202 試験で貧血 3 例（11.5%）、鉄欠乏性貧血 4 例（15.4%）が認められた。

AC-065A302 試験（Pool 1）におけるヘモグロビンの量的な変化はわずかで、ベースラインから定期的来院時までの変化量の平均値は、NS-304 群で -3.4～-0.16 g/L、プラセボ群で -0.5～2.5 g/L の範囲であった。また、100 g/L 未満までのヘモグロビン減少は NS-304 群 9.6%、プラセボ群 7.3%であった。輸血を受けた被験者の割合は両群で同程度であった。AC-065A201 試験で臨床検査値のヘモグロビン値減少（100 g/L 未満又は 80 g/L 未満）は 29.7%に認められた（2.7.4.2.1.5（5）項参照）。

IMTD 別の解析では、AC-065A302 試験（Pool 1）の NS-304 群の貧血に関連する有害事象の発現率は、0 µg の 6.7%から、1600 µg 1 日 2 回投与の 13.6%まで用量依存的に増加した（2.7.4.2.1.6（1）項参照）。また、母集団薬物動態／薬力学解析では、セレキシパグ及び MRE-269 の AUC とヘモグロビン減少の間に関連性が予測された（2.7.2.3.6.2（2）項参照）。出血に対する NS-304 の用量依存的な影響は認められていないため、この結果を合理的に説明することはできなかった。

以上より、NS-304 の貧血に対する影響は否定できないが、中止例は認められなかったことから、貧血リスクに対する影響は臨床上許容できると考える。

2.5.5.4.5 血小板減少

非臨床試験において、ラットとイヌで出血病変を伴わない軽微な変化であるものの血小板数が減少したことから、臨床における血小板減少の発現リスクを検討した。

AC-065A302 試験（Pool 1）において、血小板減少に関連する有害事象発現率（NS-304 群 1.7%、プラセボ群 1.9%）及び著しい血小板数減少（75 GI/L 未満までの減少）の発現率（NS-304 群 2.2%、プラセボ群 2.5%）はプラセボ群よりも低かった。国内試験では血小板減少に関連する有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5（6）項参照）。

以上の結果及び出血関連の情報（2.5.5.4.2 項参照）から、NS-304 が血小板数又は血小板機能に与える影響は示唆されなかった。

2.5.5.4.6 低血圧

IP 受容体作動薬には血管拡張作用があるため、低血圧に関連する有害事象について検討した。

第 I 相試験では AC-065-106 試験で 1 例に重篤な症候性低血圧が認められた以外は、健康被験者の血圧に NS-304 による影響はほとんど認められなかった。AC-065A302 試験（Pool 1）では、低血圧に関連する有害事象発現率は、NS-304 群が 5.9%（34/575 例）、プラセボ群が 3.8%（22/577 例）であり、この群間差は PT／低血圧の発現率（それぞれ 5.0%と 3.1%）によるものであった。重篤な有害事象の発現率は、両群で同等であった（各群 4 例、0.7%）。また、起立性低血圧の発現率も NS-304 群 5 例（0.9%）とプラセボ群 3 例（0.5%）で同等であった。低血圧に関連する有害事象の発現率は、ベースライン時に PDE-5 阻害薬を併用していた患者、特に PDE-5 阻害薬+ERA の 2 剤併用患者で高く（NS-304 群 8.4%、プラセボ群 3.0%）、本剤単剤使用患者では低かった（それぞれ 3.6%と 2.5%）。ERA 併用患者では、NS-304 群はプラセボ群より発現率が低かった。低血圧に関連する重篤な有害事象の発現率は、ベースライン時の PAH 治療薬の併用状況により差は認められなかった。12 週間の用量調節期間中、バイタルサインの急激な変化が、致死的転帰に関与した症例は認められなかった。AC-065A201 試験では、6 例に低血圧に関連する有害事象［低血圧 8.1%（3 例）、血圧低下 10.8%（4 例）］に認められ、そのうち血圧低下の 1 例（2.7%）は重篤で投与を中止した（2.7.4.2.1.5（7）項参照）。

用量別の解析では、低血圧に関連する有害事象に用量依存性は認められなかった（2.7.4.2.1.6（1）項参照）。また、母集団薬物動態／薬力学解析で AUC と血圧の間に関係は認められなかった（2.7.2.3.6.2（2）項参照）。

いずれの試験においても血圧の変化量には問題となる影響は認められなかった。また、AC-065A302 試験（Pool 1）では、収縮期血圧が 90 mmHg 未満の被験者は NS-304 群 9.7%、プラセボ群 6.7%であったが、収縮期血圧のベースラインからの低下幅が 40 mmHg 超の被験者は、NS-304 群で 2.3%、プラセボ群で 3.0%と両群で同程度であった（2.7.4.4.1 項参照）。

以上より、NS-304 による低血圧のリスクは小さいと考えるが、注意すべき事象であるため、類薬と同様に、低血圧を NS-304 の重大な副作用として添付文書案に記載し、注意喚起することとした。

2.5.5.4.7 甲状腺機能異常

マウスの 24 ヵ月がん原性試験で、甲状腺腫の発現頻度が増加した。2.5.5.2 項に記載したようにげっ歯類特異的な反応と考えられるが、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験では甲状腺機能検査を実施し、また甲状腺機能異常を特に注目すべき有害事象として検討した。

AC-065A302 試験（Pool 1）で、甲状腺機能亢進症に関連する有害事象は NS-304 群で 12 例（2.1%、うち 2 例は重篤な有害事象）、プラセボ群で 3 例（0.5%）認められた。AC-065A201 試験では、甲状腺機能低下症が 2 例（5.4%）認められた。

AC-065A302 試験では、ベースラインと比べて、ほとんどの来院時で TSH の中央値が NS-304 群ではわずかに減少したが、プラセボ群ではほとんど変化しなかった。トリヨードサイロニン（T_3）とサイロキシン（T_4）の平均値は変化しなかった。AC-065A201 試験においても同様の結果であった（2.7.4.2.1.5（8）項参照）。

IP 受容体作動薬においては甲状腺機能亢進症が報告されており[45, 46, 47, 48, 49]、エポプロステノールでは添付文書に副作用として記載されている[50]。特定のリスクがある患者を示すデータはないが、一般的に甲状腺機能亢進症は PAH の望ましくない予後因子と見なされており、また PAH と甲状腺機能異常が頻繁に併発することから、PAH 患者全員の甲状腺機能検査を奨励する専門家もいる[51]。

以上より、甲状腺機能異常を NS-304 の重大な副作用として添付文書案に記載し、注意喚起することとした。

2.5.5.4.8 肝障害

非臨床試験では肝臓への有害な影響は認められなかったが、臨床試験で肝障害リスクについて検討した。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、肝障害に関連する有害事象の発現率は NS-304 群 7.3%、プラセボ群 6.4%であった。ALT 及び／又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍超を示した被験者割合は、NS-304 群 0.4%、プラセボ群 1.1%であり、ULN の 5 倍超、8 倍超の肝機能検査値の増加はプラセボ群でのみ認められた。また、NS-304 群には Hy's Law case に該当する症例は認められなかった。AC-065A201 試験では、肝障害に関連する有害事象は 2 例（胆道疝痛・胆管結石・胆石症、肝機能異常が各 1 例）で発現したが、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.5（9）項参照）。

以上より、NS-304 が薬物誘導型の肝障害リスクに関連することを示すデータは得られなかった。

2.5.5.4.9 腎機能障害

AC-065A302 試験（Pool 1）では、腎機能障害に関連する有害事象発現率は NS-304 群 7.3%、プラセボ群 4.5%であった。この群間差は主に PT／急性腎不全の発現率（それぞれ 2.4%、1.2%）に起因していた。重篤及び／又は投与中止に至った腎機能障害に関連する有害事象は両群で均等に分布しており、重篤な急性腎不全は、各群 6 例（1.0%）であった。NS-304 群で重篤な急性腎不全を発現した被験者背景に低血圧は認められなかった。血清クレアチニン値の上昇及び中等度又は顕著なクレアチニンクリアランス低下の発現率は、プラセボ群より NS-304 群の方が低かった。AC-065A201 試験では、低カリウム血症 3 例、腎機能障害、蛋白尿が各 1 例発現したが、いずれも非重篤で治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.5（10）項参照）。

以上より、NS-304 が腎機能障害リスクに関連することを示すデータは得られなかった。

2.5.5.4.10 発疹及び皮膚障害

発疹及び皮膚障害は、NS-304 群の発現率がプラセボ群よりも高く、またエポプロステノール療法において発疹の発現が認められていることから、特に注目する有害事象に含めた。

AC-065A302 試験（Pool 1）の発疹及び皮膚障害に関連する有害事象の発現率は、NS-304 群 11.1%、プラセボ群 8.3%であった。特徴的な皮膚反応は認められず、光線過敏性反応の明らかな徴候は見いだせなかった。AC-065A201 試験では、発疹 3 例、蕁麻疹、皮膚炎、紅斑、紫斑・皮膚腫瘤が各 1 例発現したが、いずれも軽度であった（2.7.4.2.1.5（11）項参照）。

以上より、NS-304 により問題となる皮膚障害が発現するデータは得られなかった。臨床試験で発現が認められた発疹、紅斑、そう痒症及び光線過敏性反応は、添付文書案のその他の副作用として記載することとした。

2.5.5.4.11 骨障害

イヌにおける毒性試験で骨形成の亢進が報告されたため、骨障害に関連する有害事象について検討した。この非臨床所見は 2.5.5.2 項に示すとおり、MRE-269 の EP_4 受容体を介したイヌ特異的な作用と考えられるが、この所見の臨床的な重大性を無視できないため、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験で骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド等）を調査した。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、骨障害に関連する有害事象発現率が NS-304 群で 30.4%、プラセボ群で 11.4%であった。この群間差はプロスタサイクリン関連有害事象である PT／顎痛（NS-304 群 25.7%、プラセボ群 5.7%）及び PT／骨痛（NS-304 群 1.6%、プラセボ群 0.3%）によるもので、骨密度の低下と骨折に関連する有害事象は NS-304 群とプラセボ群で均等に分布していた。両群とも骨代謝マーカーに一定の傾向を示す変化は認められなかった。AC-065A201 試験では、顎痛 17 例（45.9%）、顎関節症候群 2 例、頚部痛、骨粗鬆症、骨壊死、圧迫骨折が各 1 例（2.7%）認められた。骨代謝マーカーの異常変動は認められなかった（2.7.4.2.1.5（12）項参照）。

以上より、イヌの毒性試験で認められた骨障害はヒトに該当しないことが示唆された。

2.5.5.4.12 悪性腫瘍

NS-304 群とプラセボ群の悪性腫瘍の発現率にわずかな差が観察されたことから、特に注目する有害事象として悪性腫瘍について検討した。

悪性腫瘍に関連する有害事象発現率は、AC-065A302 試験（Pool 1）で NS-304 群 1.9%（11 例）、プラセボ群 0.7%（4 例）であった。患者-年あたりの発現割合は、NS-304 群で 0.016 であり、この発現割合は PAH 患者で実施されたマシテンタンの長期試験[14, 38]でのプラセボ群の患者-年あたりの発現割合 0.014 と同程度であった（AC-065A302 試験のプラセボ群は 0.005）。AC-065A302 試験で認められた群間差は、皮膚癌（基底細胞癌；NS-304 群 4 例、悪性黒色腫；プラセボ群 1 例）、並びに血液及びリンパ系悪性疾患（B 細胞性リンパ腫及び十分に立証されていない癌性リンパ管症；NS-304 群 3 例、プラセボ群なし）が原因であった。乳癌及びその他の固形臓器腫瘍については、群間に差はなかった。曝露量で補正した皮膚癌（基底細胞癌と扁平上皮癌）の患者-年あたりの発現割合は、AC-065A302 試験で 0.003 であり、マシテンタン試験の 0.002 と同程度であった。

Pool 2 において皮膚癌は追加報告されなかった。また、AC-065A201 試験において皮膚癌の報告はなく、結腸腺癌 2.7%（1 例）が認められた（2.7.4.2.1.5（13）項参照）。なお、興味深い点として、PAH と B 細胞性リンパ腫の併発は、多くの文献で報告されている [52, 53, 54]。

以上、悪性腫瘍の発現率は全体として低く、悪性腫瘍の細胞株又は腫瘍タイプ、発現時期について特異的パターンは認められなかった。また、NS-304 には遺伝毒性や免疫毒性がなく、げっ歯類がん原性試験での腫瘍所見はヒトに関連しないことを考慮すると（2.5.5.2 項参照）、NS-304 の悪性腫瘍に対する影響はないと考える。

2.5.5.4.13 プロスタサイクリン関連の有害事象

プロスタサイクリン関連の有害事象は、エポプロステノールや PGI_2 誘導体製剤などその他の IP 受容体作動薬で一般的に発現する有害事象を指し、通常、治療開始時と増量期間で発現率と重症度が最も高くなる。主な事象は頭痛、潮紅、胃腸症状（下痢、悪心、嘔吐）、疼痛症状（顎痛、筋肉痛、関節痛など）である。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、プロスタサイクリン関連の有害事象の全発現率が NS-304 群 91.0%、プラセボ群 62.2%と高頻度に発現した。AC-065A201 試験においても、94.6%と高かった。AC-065A302 試験（Pool 1）で、プロスタサイクリン関連の有害事象が最初に発現するまでの時間（中央値）は、プラセボ群（57 日）より NS-304 群（11 日）の方が短く、NS-304 では再発事象数も多かった。また、NS-304 群の方がプラセボ群よりも有害事象の重症度が高かった。

サブグループ間別（性別、年齢別、PAH 治療薬併用別）のプロスタサイクリン関連の有害事象の発現率は、事象の種類の分布にはいくらかの違いは見られたものの、全般的に同程度であった。重篤と報告されたプロスタサイクリン関連の有害事象は、NS-304 群 2.3%、プラセボ群 0.5%であり、下痢（両群 0.5%）、嘔吐（両群 0.3%）、頭痛、筋肉痛、四肢痛（NS-304 群 0.3%、プラセボ群 0%）で、NS-304 群で致死的な転帰に至った重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の中止に至った有害事象は、NS-304 群 7.5%、プラセボ群 1.7%であり、頭痛（NS-304 群 3.3%、プラセボ群 0.5%）、下痢（2.3%、0%）、悪心（1.7%、0.5%）、四肢痛（1.0%、0.3%）、筋肉痛（0.9%、0%）、浮動性めまい（0.7%、0.2%）、嘔吐（0.3%、0.2%）であった。

プロスタサイクリン関連の有害事象は、12 週間の用量調節期間中の減量又は投与中止の主な理由であった（NS-304 群 59.5%、プラセボ群 24.4%）。中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象の年齢別解析では、65 歳以上の高齢者の発現率 13.2%の方が 65 歳未満の非高齢者の発現率 6.3%よりも高かった。12 週目まで或いは最初の減量又は中止までに発現した有害事象を NS-304 の投与量別に解析すると、NS-304 800 μg 1 日 2 回投与まではプロスタサイクリン関連の有害事象発現率が用量依存的に増加したが、800 μg 1 日 2 回用量以上は発現率が一定であった。

Andersen-Gill モデルを使って複数の有害事象の発生までの時間を解析し、Nelson-Aalen 推定値を用いて計算した平均累積関数（MCF）データ（図 2.5.5.4.13-1）は、予測された IP 受容体作動薬のパターン、すなわち、治療開始時と用量調節期にプロスタサイクリン関連の有害事象の発現率が高くなることを示した。

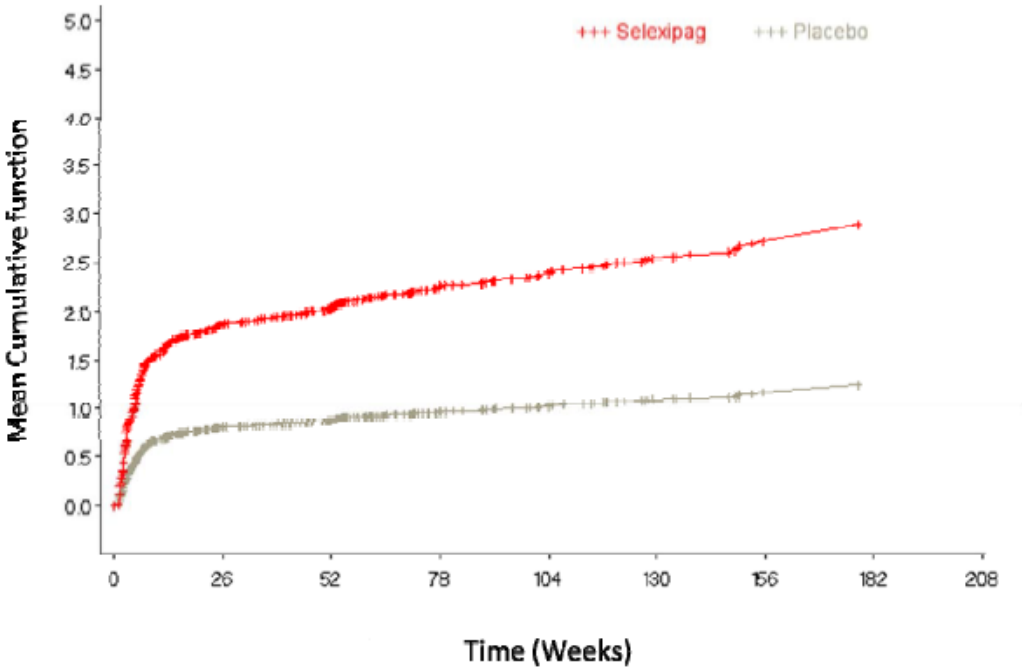


図 2.5.5.4.13-1 プロスタサイクリン関連有害事象の平均累積関数（AC-065A302 試験）

［5.3.5.3-3 p.1523 Figure 24 を引用］

Pool 2 で解析したデータからは、Pool 1 と質的に異なる情報は得られなかった。AC-065A303 試験で新たな増量中に発現したプロスタサイクリンに関連する有害事象の発現率は、NS-304 を継続投与した被験者の方が、プラセボ群から NS-304 群に切り替えた被験者より少なかった。後者の発現率は AC-065A302 試験期間中の NS-304 群の発現率と非常に似ていた（2.7.4.2.1.5（14）項参照）。

また、母集団薬物動態／薬力学解析では、セレキシパグ及び MRE-269 の AUC とプロスタサイクリンに関連する有害事象の発現率の間に関連性が予測された（2.7.2.3.6.2（2）項参照）。

以上、プロスタサイクリン関連の有害事象は、NS-304 投与開始後早期に高頻度に発現し、時間経過とともに発現率は低下した。重篤な有害事象が少なく、致死的な転帰は認められなかった。プロスタサイクリン関連の有害事象は、用量調節期間中の減量及び投与中止の主な原因となった。

2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

2.5.5.5.1 臨床検査値

NS-304 が血液学的検査値（ヘモグロビン値及び血小板数）に与える影響を 2.5.5.4.4 項及び 2.5.5.4.5 項、甲状腺機能検査値に与える影響を 2.5.5.4.7 項、肝機能検査値に与える影響を 2.5.5.4.8 項、腎機能検査値に与える影響を 2.5.5.4.9 項で検討した。その他の検査値に臨床的に重要な影響は認められなかった（2.7.4.3 項参照）。

2.5.5.5.2 バイタルサイン

PAH 患者の血圧（平均値、中央値）に NS-304 が及ぼす影響は非常にわずかであった（2.5.5.4.6 項参照）。その他のバイタルサインに重要な所見はなかった（2.7.4.4.1 項参照）。

2.5.5.5.3 心電図所見

ICH E14 ガイドラインに準じて行った QT/QTc 試験（AC-065-106）では、NS-304 の心室再分極に対する影響は認められなかった（2.5.3.6.4 項参照）。

AC-065A302 試験（Pool 1）では、心拍数及び QTcF の投与前から投与後 2 時間及び 4 時間までの変化は群間で同程度であり、臨床上問題となる変化は認められなかった。AC-065A201 試験では、専門医による評価により、ベースラインから投与 16 週までに認められた QTc 延長は、いずれも臨床的に重要な変化ではないことが確認された（2.7.4.4.3 項参照）。

AC-065A302 試験の母集団薬物動態／薬力学解析では、セレキシパグ及び MRE-269 の AUC と心拍数の間に関係性は証明されなかった（2.7.2.3.6.2（2）項参照）。

2.5.5.6 特別な患者集団における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

AC-065A302 試験でベースライン時の被験者背景（年齢、性別、人種、地域、PAH 疾患分類、BMI）を因子としたサブグループ解析の結果、被験者背景因子により安全性に問題となる影響は認められなかった（2.7.4.5.1 項参照）。

また、AC-065A201、NS-304/-02、AC-065A302 試験で発現した有害事象を、東アジア（日本、中国、韓国、台湾）及び東アジア以外に分類して解析した結果、サブグループ間で発現傾向は類似しており、全体的に問題となる差は認められなかった（2.7.4.5.1.4 項参照）。

なお、75 歳以上の被験者への使用経験は少なく、中等度以上の肝障害患者及び高度以上の腎障害患者は、第 II 相及び第 III 相試験では除外していたため、これらの患者についても慎重に投与するよう添付文書案にて注意喚起を行うこととした。

2.5.5.6.2 外因性要因

2.5.5.6.2.1 ベースライン時のPAH治療

NS-304 単剤療法と他の PAH 治療薬（ERA のみ併用、PDE-5 阻害薬のみ併用、ERA 及び PDE-5 阻害薬を併用）への上乗せ療法の間で、全体的に問題となる差は認められず、PAH 治療薬の併用により安全性リスクが高くなることはなかった。NS-304 がヘモグロビンに与える影響はわずかで、PAH 治療薬との併用時に観察された影響に一定の傾向は認められなかった。低血圧については、PAH 治療薬の併用とは関係なく血圧に対する NS-304 の影響は小さく、また、低血圧の重篤な有害事象はほとんど認められなかった。忍容性に関しては、PAH 治療薬との併用により、併用薬及び NS-304 に関連する一部の有害事象、特に頭痛、下痢、悪心の発現率が増加したが、問題となる影響は認められなかった（2.7.4.5.2.2 項参照）。

2.5.5.7 長期投与時の安全性プロファイル

AC-065A201 試験では、投与期間中央値は 1.6 年、最長 2.6 年（データカットオフ時）、AC-065A302 試験（Pool 1）で NS-304 投与期間中央値は 1.4 年、最長 4.2 年、実施中の AC-065A303 試験及び NS-304/-03 試験も含めた Pool 2 では最長 5.9 年（データカットオフ時）であった。これらの試験の安全性成績より、NS-304 の安全性又は忍容性プロファイルは経時的に変化しないことが示唆さ

れた（2.7.4.2.1.1（4）項参照）。また、実施中の試験の追加安全性情報（120 day Safety Update）においても、予測できない新たな安全性所見は認められず、安全性プロファイルの評価が変わることはなかった（2.7.4.6 項参照）。

2.5.5.8 用量と安全性の検討

PAH を適応症として実施した臨床試験は、IP 受容体作動薬で確立された用法に従い、NS-304 とプラセボを被験者ごとの最大耐用量まで漸増した後、維持用量にて投与を続ける用法であったため、用量に依存する安全性について具体的な検討は困難であった。

用量別の有害事象解析では、IMTD 別、週ごとの最頻用量別、又は発現時用量別の有害事象又は重篤な有害事象の発現割合を、用量調節期間、用量維持期間、全投与期間、又は地域別に検討した。IMTD 別の解析で、用量依存的に貧血に関連する有害事象の発現割合が増加した。その他の有害事象については、明らかな用量依存性は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、いずれの IMTD カテゴリでも同程度であった（2.7.4.2.1.6（1）項参照）。

2.5.5.8.1 過量投与

NS-304/-03 試験で、誤って 1 回 3200 μg を過量投与した症例が認められた。この症例では一時的な軽度の悪心が発現した。また、別の 1 例では、2400 μg 1 日 2 回を 104 日間、1800 μg 1 日 2 回を 30 日間投与し、その後 1600 μg 1 日 2 回投与に減量した。この症例では、1600 μg 1 日 2 回投与を超える用量での投与期間中に新たな有害事象は報告されなかった（2.7.4.5.5 項参照）。

2.5.5.9 安全性の要約

NS-304 の安全性プロファイルは、日本人 PAH 患者 37 例に NS-304 を最長 2.6 年（中央値 1.6 年）、外国人 PAH 患者 773 例に NS-304 を最長 5.9 年（中央値 1.3 年）投与して得た安全性成績並びに臨床薬理試験 11 試験から得た安全性成績を評価した。評価においては、セレキシパグの非臨床安全性データ及び同じ薬理作用の IP 受容体作動薬で報告された安全性上の懸念事項を考慮した。

全体として、NS-304 は良好な忍容性を示した。

- AC-065A302 試験で、NS-304 群の有害事象の全発現率はプラセボ群と同程度であった。プロスタサイクリン関連の有害事象は高頻度に発現し、プラセボ群と比べて NS-304 群で発現率が高かった。
- AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験の成績より、日本人 PAH 患者と外国人 PAH 患者で安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられた。
- AC-065A302 試験で高頻度に発現した重篤な有害事象は、PAH 悪化と右室不全であり、いずれもプラセボ群より NS-304 群の方が発現率が低かった。PAH に関連しない重篤な有害事象には、群間で大きな差はなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、全般的に NS-304 群の方が低かったが、投与中止に至ったプロスタサイクリン関連の有害事象発現率は NS-304 群の方が高かった。

- AC-065A302 試験で、主要な用量又は IMTD 別の有害事象及び重篤な有害事象の発現率には、用量依存性はほとんど認められなかった。
- ラットがん原性試験で観察された網膜細動脈の蛇行及び拡張は、ヒトに関連しないことが確認された。
- AC-065A302 試験で出血に関連する有害事象の発現率は、全被験者、又は抗凝血薬／抗血小板薬を併用した被験者で、NS-304 群とプラセボ群で同程度であった。また、独立した専門家により、両群の重大な出血イベントの発現率は同程度であると判定された。全体として、経口抗凝血薬や抗血小板薬と併用した場合でも、出血リスクが増加しないことが示唆された。
- AC-065A302 試験で主要な心血管イベントの発現率は、NS-304 群 2.4%、プラセボ群 1.4%であった。発現症例には脳血管虚血を生じやすい既往歴があり、NS-304 との関連性は示されなかった。
- AC-065A302 試験では、貧血に関連する有害事象の発現率が NS-304 群でわずかに高かったが、貧血により投与を中止した症例は認められなかった。投与期間中のヘモグロビン値の平均値の変化はわずかであった。また、NS-304 は血小板数に影響しなかった。
- 低血圧は IP 受容体作動薬のクラスエフェクトである。AC-065A302 試験で、NS-304 の血圧に対する影響はわずかであったが、注意すべき事象であり、類薬と同様、重大な副作用として添付文書案に適切に反映させる。
- マウスのがん原性試験で、甲状腺腫に関する非臨床所見が得られたが、ヒトに該当しないことが明らかとなった。NS-304 群で TSH のベースラインからのわずかな減少が認められ、他の IP 受容体作動薬でも甲状腺機能への影響が報告されていることから、甲状腺機能異常は NS-304 の重大な副作用として、添付文書案に適切に反映させる。
- NS-304 群ではプラセボ群と比べて肝機能検査値に増加は認められず、NS-304 による薬物誘導型肝障害のリスクはないと思われる。
- NS-304 群では血清クレアチニン値又はクレアチニンクリアランス推定値に対して、有害な影響を引き起こさなかった。
- AC-065A302 試験では、NS-304 群はプラセボ群と比べて、非特異的な発疹の発現率が高かった。発疹は添付文書案にその他の副作用として記載する。
- イヌの非臨床試験で認められた骨形成は、イヌに特異的な作用と考えられ、NS-304 の臨床使用が骨リモデリングに影響しないことが示唆された。
- AC-065A302 試験で、悪性腫瘍の発現率は全体として低く、悪性腫瘍の細胞株又は腫瘍タイプ、発現時期について特異的パターンは認められなかった。
- NS-304 を個人の忍容性に基づいて増量する用法で投与した場合、IP 受容体作動薬で予測されるとおり、プロスタサイクリン関連の有害事象の発現率が高かったが、重篤な有害事象は少なく、致死的な事象はなかった。プロスタサイクリン関連の有害事象は、用量調節期での投与中止の主な原因となった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

PAH 治療薬により治療中及び未治療の PAH 患者に対し、NS-304 を被験者の忍容性に基づいて漸増し、用量範囲 200～1600 μg 1 日 2 回経口投与したとき、以下のベネフィットが証明された。

（1） PAH の臨床的悪化に対する長期的な有用性

外国人 PAH 患者を対象としたイベント駆動型プラセボ対照二重盲検試験である国際共同第 III 相臨床試験（AC-065A302）で、投与期間中に最初の MM イベントを発現した被験者は NS-304 群 155 例（27.0%）、プラセボ群 242 例（41.6%）であった。プラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 0.60（99%信頼区間：0.46～0.78）であり、NS-304 群はプラセボ群と比較して MM イベントの発現を有意に低下させた（片側 log rank 検定：P<0.0001）。プラセボ群に対し NS-304 群のリスクは 40%低下し、臨床的に意味のある治療効果を示した。NS-304 の治療効果は、NS-304 を PAH 治療薬を未投与の被験者に単剤で使用した場合と ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬を投与している被験者に併用投与した場合のいずれにおいても認められ、また通常反応しにくい結合組織病患者を含む様々な PAH の疾患分類間、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス間、及び維持用量間で一貫していた。全ての解析で、NS-304 の効果は早期に認められ、試験期間を通して 3 年以上持続した。

（2） 肺血行動態及び運動耐容能などの症状の改善効果

日本人 PAH 患者を対象とした第 II 相試験（AC-065A201）では、ベースラインから投与 16 週後までの PVRI 変化量の平均値は -194.9 dyn·sec·m^2/cm^5 であった。また、外国人 PAH 患者を対象とした第 II 相試験（NS-304/-02）では、ベースラインから投与 17 週後までの PVRI 変化量の平均値は、-284.7 dyn·sec·m^2/cm^5（プラセボ群は 242.0 dyn·sec·m^2/cm^5）であった。PGI_2 を介する経路を標的とする PAH 治療薬であるトレプロスチニル（iv 投与）及びベラプロスト徐放剤の投与前後の PVRI 変化量（国内試験、平均値）は、それぞれ -256 及び -96 dyn·sec·m^2/cm^5（-3.2 及び-1.2 mmHg/min/m^2/L）[55, 56]、その他の PAH 治療薬（マシテンタン、アンブリセンタン、シルデナフィル、タダラフィル）の投与前後の PVRI 変化量（国内試験又は国際共同治験、平均値）は、-397.76～-117.05 dyn·sec·m^2/cm^5 である[57, 58, 59, 60]。ベースライン時での PAH 治療薬の併用有無などに相違はあるが、NS-304 は、肺血行動態についてこれらの PAH 治療薬で報告された効果と同程度改善させた。また、NS-304 の長期治療による肺血行動態への効果が、AC-065A302 試験の NT-proBNP データにより支持されている。

6MWD の延長効果は、AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験のいずれにおいても認められた。ベースラインからの 6MWD 変化量（中央値）は AC-065A201 試験で 16 週後に 19.5 m、NS-304/-02 試験で 17 週後に 25.0 m（プラセボ群は 6.0 m）であった。AC-065A302 試験では、トラフ値の 6MWD のベースラインから 26 週目までのプラセボ群と比べた治療効果が 12.0 m であった（99%信頼区間：1～24 m、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定：P=0.0027）。ベースライン時に PAH 治療薬を投与していなかった未治療被験者では、プラセボ群と比べた NS-304 群の治療効果が 34.0 m（99%信頼区間：10～63 m、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定：P=0.0002）

となり、既承認の PAH 治療薬の単剤療法で観察された治療効果のメタ解析報告[32]と同程度であった。また、6MWD における NS-304 の治療効果は経時的に維持された。

NYHA/WHO 機能分類クラスの変化の評価においても、いずれの試験でもベースラインからの改善が認められ、その改善率は、プラセボ群より NS-304 群の方が高かった。また、この治療効果は長期間、経時的に維持された。

（3） 1 日 2 回の経口投与

NS-304 の 1 日 2 回経口投与は、セレキシパグ及びその活性代謝物 MRE-269 の良好な薬物動態プロファイルにより支持されている。また、用法・用量を 200 μg 1 日 2 回投与から開始し、忍容性を確認しながら 200 μg/回ずつ漸増し、最高用量を 1600 μg 1 日 2 回投与として被験者ごとの最大耐用量となるよう調節することにより、安定した個々の維持用量を達成することができた。この用法・用量を用いたいずれの試験においても、主要評価項目における NS-304 の治療効果は、維持用量間で一貫して認められた。

（4） 薬物相互作用

セレキシパグ及び MRE-269 は、CYP 又は薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性が低く、ワルファリンの薬物動態／薬力学に影響しなかった。

（5） 他の PAH 治療薬との併用が可能

第 II 相及び第 III 相試験では、投与開始前に ERA 及び PDE-5 阻害薬の単剤療法又は併用療法を実施している被験者に対しても投与した。これらの被験者の割合は、AC-065A302 試験で約 80%、AC-065A201 試験で約 85%で、NS-304/-02 試験では全例が併用治療の被験者であった。AC-065A302 試験の MM イベントの発現リスク及び AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験の PVR 変化量の評価では、ERA 及び PDE-5 阻害薬の単剤併用又は 2 剤併用被験者においても十分な治療効果が認められ、NS-304 による上乗せ効果が確認された。また、安全性評価では ERA 及び PDE-5 阻害薬の併用被験者で、問題となる影響は認められなかった。

前述のように、NS-304 単剤投与時にも有効性が確認されていること、薬物相互作用の懸念が少ないことも踏まえ、本剤は PAH 治療薬の単剤療法のみならず、現在の PAH 治療ガイドラインで推奨されている多剤併用療法に使用できる薬剤であると考える。

（6） 特別な患者集団

セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態は、高度腎障害、又は軽度の肝障害により重大な影響は受けなかったことから、これらの患者には用量の調整をせずに使用することが可能であると考える。しかし、中等度以上の肝障害患者では曝露量の増加が認められており、用量調節が必要である。また、高度の肝障害患者への使用経験は少ない。これらについては、添付文書案にて注意喚起する。また、食事による薬物動態への影響は小さかった。

2.5.6.2 リスク

リスク評価では非臨床試験からの情報、臨床薬理及び薬物動態に関する情報、IP 受容体作動薬のクラスエフェクト、及び PAH 患者を対象とした臨床試験から入手した安全性情報を検討した。このリスク評価により、NS-304 は概ね良好な忍容性を示した。

2.5.6.2.1 有害事象

以下の有害事象は副作用と見なし、添付文書において適切に注意喚起する。

（1） プロスタサイクリン関連の有害事象

プロスタサイクリン関連の有害事象（頭痛、潮紅、下痢、悪心、嘔吐、顎痛、筋肉痛、関節痛など）は、IP 受容体作動薬に典型的な副作用で、用量調節期に発現頻度が高く、重症度も高かった。ただし、ほとんど重篤なものはなく、致死的な転帰は認められなかった。

（2） 低血圧

NS-304 は血圧にほとんど影響しなかったが、プラセボ群と比べると低血圧に関連する有害事象が若干多く発現していた。IP 受容体作動薬は血管拡張作用を有していることから、低血圧は注意すべき事象と考える。

（3） 出血

NS-304 の非臨床及び臨床データからは、NS-304 による出血リスクへの影響は認められなかった。しかしながら、IP 受容体作動薬は血小板凝集抑制作用を有することが知られており、PAH 患者では抗凝血薬／抗血小板薬を併用する場合が多く、結合組織病に伴う PAH 患者ではコルチコステロイドのような交絡因子となる薬剤の併用も多いため、潜在的に出血リスクが高まることが想定される。

（4） 甲状腺機能異常

甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症の有害事象発現率は低く、甲状腺刺激ホルモンはプラセボ群よりわずかに減少する傾向が認められた。甲状腺機能亢進症は他の IP 受容体作動薬でも報告されていることから、投与中は観察を十分に行う必要があると考える。

（5） その他の副作用

貧血：NS-304 群はプラセボ群と比べて、ヘモグロビン値がわずかに減少し、貧血の発現率が増加した。貧血による中止例はなかった。出血の発現率増加は認められておらず、原因は不明であり、NS-304 との因果関係がないとは言えない。

発疹：非特異的な発疹有害事象の発現率は、プラセボ群より NS-304 群の方が高かった。発疹は他の IP 受容体作動薬でも報告されている。

2.5.6.2.2 リスクに関する不足情報

（1） 有害事象の用量反応性

他の IP 受容体作動薬と同様に、NS-304 は忍容性に基づき漸増し被験者ごとに異なる維持用量を投与しているため、有害事象の用量反応性を検討することは困難であった。しかし、最頻用量、IMTD 及び発現時用量ごとに有害事象及び重篤な有害事象の発現率を解析したところ、200～1600 μg 1 日 2 回投与の範囲で明らかな傾向は認められなかった。IMTD と貧血の間に関連性はあったが、最頻用量又は発現時用量と貧血の間には関連性がなかった。母集団薬物動態／薬力学解析では、AUC とプロスタサイクリン関連の有害事象及びヘモグロビン減少の発現率との間に関連性が示唆された。

（2） 高齢者への投与

AC-065A302 試験では最高 80 歳までの患者が登録されており、65 歳以上の高齢者（NS-304 群 99 例、プラセボ群 108 例）のデータからは、高齢者と非高齢者の間で有効性や安全性に重大な差は認められなかった。しかし、年齢 75 歳以上の患者の使用経験は少ない。

（3） 小児等への投与

小児の PAH 患者で NS-304 の使用経験はなく有効性又は安全性に関するデータはない。

（4） NS-304 の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

薬物動態の *in vitro* 試験から、CYP2C8、UGT1A3、UTG2B7 の強力な阻害薬又は誘導薬の併用は、NS-304 の薬物動態に影響する可能性が示されている。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

NS-304 は、経口投与可能な非プロスタノイド構造の新規 IP 受容体作動薬である。IP 受容体作動薬として初めて、PAH 患者を対象とした長期の臨床転帰（MM イベントの発現）評価で、NS-304 はプラセボよりもイベント発現リスクを有意に低下させることが確認された。また、肺血行動態及び運動耐容能などの症状の改善効果も確認された。この治療効果は、結合組織病に伴う PAH や WHO 機能分類クラス I～IV を含む PAH 患者の幅広い集団で認められた。また、NS-304 単剤投与及び作用機序の異なる PAH 治療薬（ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬）で治療中の患者への上乗せ投与のいずれにおいても証明された。

現在の PAH 治療ガイドラインには、PGI_2 を介する経路を標的とする PAH 治療薬として、推奨度は高いものの QOL 低下や感染症のリスクを伴う非経口剤、もしくは効果持続性の点から推奨度の低い経口剤しか含まれておらず、推奨度の高い経口剤が不足している。本剤は、リスクベネフィットのプロファイルから、高い推奨度の経口剤として PAH 患者にとって意義のある新しい治療の選択肢となりうると考える。すなわち、国内で使用されている ERA や PDE-5 阻害薬と同様に、単剤及び多剤併用療法として用いる経口剤の一つとして位置づけられ、進行性で予後不良の疾患である PAH に対して経口剤のみによる病態の改善もしくは進行の抑制を可能とし、治療の幅を拡大することが期待される。

2.5.7 参考文献

1. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1527-38. ＜資料番号 5.4-1＞

2. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2009;84:191-207. ＜資料番号 4.3-24＞

3. 2011 年度合同研究班. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）：肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）. 2012. ＜資料番号 5.4-2＞

4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:Suppl D34-41. ＜資料番号 5.4-3＞

5. 難病情報センター [homepage on the Internet]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/171 ＜資料番号 5.4-4＞

6. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC,et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:Suppl D60-72. ＜資料番号 5.4-5＞

7. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30:2493-537. ＜資料番号 5.4-6＞

8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Assocoation for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46:903-75. ＜資料番号 5.4-7＞

9. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2010;36:549-55. ＜資料番号 5.4-8＞

10. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. Chest. 2012;142:448-56. ＜資料番号 5.4-9＞

11. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol. 2004;43:48S-55S. ＜資料番号 5.4-10＞

12. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008; 22 October 2009. ＜資料番号 5.4-11＞

13. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S97-107. ＜資料番号 5.4-12＞

14. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369:809-18. ＜資料番号 5.4-13＞

15. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334:296-301. ＜資料番号 5.4-14＞

16. Barst RJ. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin. Heart. 1997;77:299-301. ＜資料番号 5.4-15＞

17. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. Chest. 2012;142:1383-90. ＜資料番号 5.4-16＞

18. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. Chest. 2013;144:952-8. ＜資料番号 5.4-17＞

19. 国枝武義, 粕川禮司, 西間木友衛, 吉良枝郎. TRK-100 の原発性肺高血圧症, 膠原病に合併する肺高血圧症に対する臨床試験. 臨床と研究. 1997;74:205-23. ＜資料番号 5.4-18＞

20. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1188-92. ＜資料番号 5.4-19＞

21. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo F, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Int Heart J. 2009;50:513-29. ＜資料番号 5.4-20＞

22. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1496-502. ＜資料番号 5.4-21＞

23. Barst RJ, McGoon M, Mclaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2003;41:2119-25. ＜資料番号 5.4-22＞

24. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T,et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:2243-78. ＜資料番号 5.4-23＞

25. Uetrecht JP. Is it possible to more accurately predict which drug candidates will cause idiosyncratic drug reactions? Curr Drug Metab. 2000;1:133-41. ＜資料番号 4.3-36＞

26. Uetrecht P, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. Pharmacol Rev. 2013;65:779-808. ＜資料番号 4.3-37＞

27. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1184-7. ＜資料番号 5.4-24＞

28. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115:343-9. ＜資料番号 5.4-25＞

29. Barst R. How has epoprostenol changed the outcome for patients with pulmonary arterial hypertension? Int J Clin Pract. 2010;64:23-32. ＜資料番号 5.4-26＞

30. Peacock AJ, Naeije R, Galiè N, Rubin L. End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress? Eur Respir J. 2009;34:231-42. ＜資料番号 5.4-27＞

31. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. Chest. 2013;144:1521-9. ＜資料番号 5.4-28＞

32. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation. 2012;126:349-56. ＜資料番号 5.4-29＞

33. Farber HW. Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square peg into a round hole? Circulation. 2012;126:258-60. ＜資料番号 5.4-30＞

34. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009;119:2894-903. ＜資料番号 5.4-31＞

35. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. Vascul Pharmacol. 2005;43:36-9. ＜資料番号 5.4-32＞

36. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2006;28:691-4. ＜資料番号 5.4-33＞

37. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. Chest. 2010;137:376-87. ＜資料番号 5.4-34＞

38. オプスミット錠 10 mg（マシテンタン（ACT-064992））CTD2.5 臨床に関する概括評価（平成 27 年 3 月 26 日承認時）. ＜資料番号 5.4-35＞

39. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346:896-903. ＜資料番号 5.4-36＞

40. Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Heart Fail Clin. 2012;8:413-25. ＜資料番号 5.4-37＞

41. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. J Clin Oncol. 1983;1:710-19. ＜資料番号 5.4-38＞

42. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2000;102:865-70. ＜資料番号 5.4-39＞

43. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2009;135:745-51. ＜資料番号 5.4-40＞

44. Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2009;135:21-6.＜資料番号 5.4-41＞

45. Chadha C, Pritzker M, Mariash CN. Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone. Endocr Pract. 2009;15:116-21. ＜資料番号 5.4-42＞

46. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2002;122:1668-73. ＜資料番号 5.4-43＞

47. del Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, Sánchez Román J. Epoprostenol and thyroid disease. Endocr Pract. 2010;16:133-4. ＜資料番号 5.4-44＞

48. Vallabhajosula S, Radhi S, Cevik C, Alalawi R, Raj R, Nugent K. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension: an important association. Am J Med Sci. 2011;342:507-12. ＜資料番号 5.4-45＞

49. Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34:560-7. ＜資料番号 5.4-46＞

50. 静注用フローラン 0.5 mg, 静注用フローラン 1.5 mg 添付文書. 2015 年 3 月改訂（第 15 版）. ＜資料番号 5.4-47＞

51. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? Panminerva Med. 2013;55:93-7. ＜資料番号 5.4-48＞

52. Aouba A, Diop S, Saadoun D, Trebbia G, Vilde F, Patri B, et al. Severe pulmonary arterial hypertension as initial manifestation of intravascular lymphoma: case report. Am J Hematol. 2005;79:46-9. ＜資料番号 5.4-49＞

53. Kotake T, Kosugi S, Takimoto T, Nakata S, Shiga J, Nagate Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma presenting pulmonary arterial hypertension as an initial manifestation. Intern Med. 2010;49:51-4. ＜資料番号 5.4-50＞

54. Owa M, Koyama J, Asakawa K, Hikita H, Kubo K, Ikeda S. Intravascular lymphomatosis presenting as reversible severe pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2000;75:283-4. ＜資料番号 5.4-51＞

55. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. トレプロスト注射液 20 mg, 同注射液 50 mg, 同注射液 100 mg, 同注射液 200 mg 審査報告書. 平成 26 年 2 月 5 日. p.45-47. ＜資料番号 5.4-52＞

56. ケアロード LA 錠 60 μg 添付文書. 2015 年 7 月改訂（第 8 版）. ＜資料番号 5.4-53＞

57. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. オプスミット錠 10 mg 審査報告書. 平成 27 年 2 月 2 日. p.40-42. ＜資料番号 5.4-54＞

58. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ヴォリブリス錠 2.5 mg 審査報告書. 平成 22 年 5 月 26 日. p.54-57. ＜資料番号 5.4-55＞

59. レバチオ錠 20 mg 添付文書. 2015 年 3 月改訂（第 6 版）. ＜資料番号 5.4-56＞

60. アドシルカ錠 20 mg 添付文書. 2015 年 2 月改訂（第 3 版）. ＜資料番号 5.4-57＞