目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概要 3
2.7.3.1.2 対象患者の選択 7
2.7.3.1.3 有効性評価項目 10
2.7.3.1.4 統計解析方法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 国内第 II 相試験（試験番号 AC-065A201、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料） 18
2.7.3.2.2 海外第 II 相比較試験（試験番号 NS-304/-02、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料） 19
2.7.3.2.3 海外第 III 相比較試験（試験番号 AC-065A302、資料番号 5.3.5.1-2、評価資料） 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.3.1 試験対象集団 24
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較 56
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 67
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 67
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 69
2.7.3.6 付録 71

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
CAMPHOR	cambridge pulmonary hypertension outcome review
CEC	critical event committee：イベント評価委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CTD	connective tissue disease：結合組織病
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
dPAP	diastolic pulmonary arterial pressure：肺動脈拡張期圧
EOS	end-of-study：試験終了
EOT	end of treatment：最終投与
EOTE	end of treatment extension：延長投与期の終了時
ERA	endothelin receptor antagonist：エンドセリン受容体拮抗薬
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	food and drug administration：米国食品医薬品局
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
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
LOCF	last observation carry-forward
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure：左室拡張末期圧
MM	morbidity/mortality：罹病及び死亡
mPAP	mean pulmonary artery pressure：平均肺動脈圧
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
NNT	number-needed-to-treat：治療必要数
NT-proBNP	N-terminal pro-btype 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
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure：肺動脈楔入圧
PDE-5	phosphodiesterase type 5：ホスホジエステラーゼ-5
PGI_2	prostacyclin prostaglandin I_2：プロスタサイクリン
PPS	per-protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PTOCV	post-treatment observation closure visit：後観察期の終了時来院
PTOP	post-treatment observation period：後観察期間
PVR	pulmonary vascular resistance：肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index：肺血管抵抗係数
RAP	right atrial pressure：右房圧
SaO_2	saturation of arterial oxygen：動脈血酸素飽和度
sPAP	systolic pulmonary arterial hypertension：肺動脈収縮期圧
SvO_2	mixed venous oxygen saturation：混合静脈血酸素飽和度
TEP	treatment extension period：延長投与期間
TPR	total pulmonary resistance：全肺血管抵抗
WHO	world health organization：世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

NS-304 の肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する有効性は、国内で日本人を対象として実施した第 II 相試験（AC-065A201）、海外 7 ヵ国（日本人を含まない）で実施した第 II 相試験（NS-304/-02）及び海外 39 ヵ国（日本人を含まない）で実施した第 III 相試験（AC-065A302）の 3 試験で評価した。これらの試験の概要を表 2.7.3.6-1 に示す。

2.7.3.1.1 試験デザインの概要

海外で実施した NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験は、プラセボを対照とした二重盲検比較試験であった。国内で実施した AC-065A201 試験は、対面助言（P[redacted]、1.13.2 参照）の結果も踏まえ、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を国内で実施することは倫理面等の実施可能性の観点から困難と考え、非対照オープンラベル試験とした。

用法・用量は、いずれの試験も 200 μg/回を 1 日 2 回から開始し、忍容性を確認しながら被験者ごとの最大耐用量となるよう 200 μg/回ずつ漸増した。PAH 患者に初めて本剤を投与した NS-304/-02 試験では最高用量を 800 μg/回とした。その際、NS-304/-02 試験で更に高い用量を必要とする被験者が存在する可能性が認められた。また、PAH に対してプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬の類薬では、忍容性が認められた患者においてはできるだけ高用量を投与することで有効性の向上が臨床的に認められており [1, 2]、本薬も同様の特性を有する可能性がある。さらに、海外第 I 相試験（AC-065-101）の結果より 1600 μg/回までの忍容性が確認されていたことから、AC-065A201 及び AC-065A302 試験では最高用量を 1600 μg/回とした。

増量間隔は、NS-304/-02 試験では最短で 3 日目に 400 μg/回、7 日目に 600 μg/回、21 日目に 800 μg/回に増量できることとし、5 週間後までに最大耐用量となるよう調整した。AC-065A201 試験では、800 μg/回までは 3 日間以上の間隔、1000～1600 μg/回までは 1 週間以上の間隔で 200 μg/回ずつ漸増し、投与 12 週目までに最大耐用量となるよう調整した。AC-065A302 試験では 1 週間間隔で 200 μg/回ずつ漸増して、投与 12 週目までに最大耐用量となるよう調整した。また、NS-304/-02 試験及び AC-065A201 試験では、各試験の有効性評価時期である投与 17 週目及び 16 週目の前 4 週間以上、AC-065A302 試験では投与 26 週目の前 14 週間以上は一定用量で維持した。

AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験の試験デザインの概要を以下に記載する。

2.7.3.1.1.1 国内第II相試験（試験番号AC-065A201）

本試験は、日本人の PAH 患者を対象として、NS-304 の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で国内 26 施設で実施した、非対照オープンラベルの第 II 相試験である。本試験は継続中であり、本申請資料では、投与 16 週目までの有効性（主要評価項目及び副次評価項目）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフまでの有効性（探索的評価項目）の成績を用いて評価した。

用法・用量は、NS-304 200～1600 μg/回を 1 日 2 回食後に経口投与とした。200 μg/回から開始し、被験者の忍容性を確認しながら 800 μg/回までは 3 日間以上の間隔、1000～1600 μg/回までは 1 週

間以上の間隔で 200 μg/回ずつ漸増し、投与 12 週目までに被験者ごとの維持用量を決定した。その際、可能な限り最大用量である 1600 μg/回まで増量することとした。

その後、投与 16 週目の有効性評価までの間は 4 週間以上維持用量を投与した。投与 16 週目以降は長期投与期間とし、維持用量にて投与を継続するが、1600 μg/回を上限として増量（又は減量）可能とした。

AC-065A201 試験のデザインの概略を図 2.7.3.1.1.1-1 に示す。

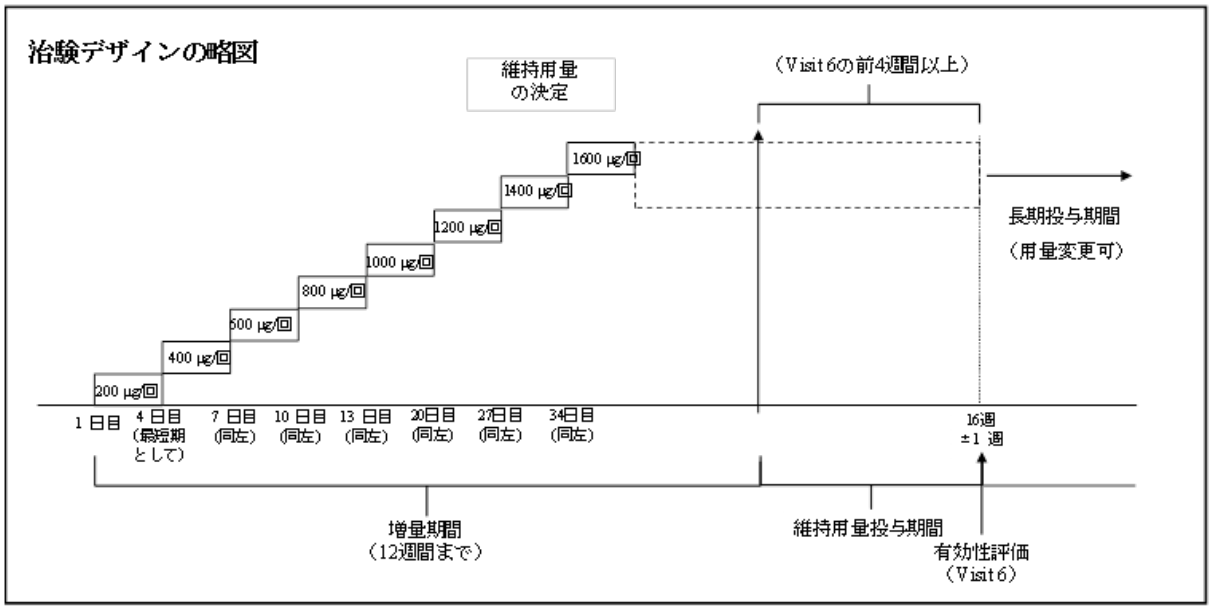


図 2.7.3.1.1.1-1　AC-065A201 試験のデザイン

最短で漸増された場合のスケジュール。
減量、再増量も可能とした。
減量後、再増量するまでに 8 日以上の間隔を置き、忍容性に問題がないことを確認することとした。
1000 μg 以上に増量する際は、被験者を 2 泊 3 日以上入院させた。

［5.3.5.2-1 p.38 図 1 を引用］

2.7.3.1.1.2　海外第II相比較試験（試験番号NS-304/-02）

本試験は、PAH 患者を対象に海外 7 ヵ国 7 施設で実施され、Acute hemodynamic study（オープンラベル、単回投与）とそれに続く二重盲検試験（ランダム化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検）から構成された。Acute hemodynamic study では、NS-304 単回経口投与による肺血行動態パラメータに対する作用及び安全性を検討した。二重盲検試験では、NS-304 又はプラセボを 3：1 の比率でランダム化し、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。

NS-304/-02 試験のデザインの概略を図 2.7.3.1.1.2-1 に示す。

- Acute hemodynamic study：最初の 12 例に NS-304 200 μg を単回経口投与し、4 時間後に血行動態評価を行った。これらの被験者の安全性評価に基づき、残りの被験者に 400 μg を単回経口投与した。
- 二重盲検試験：Acute hemodynamic study 後、休薬期間をおかずに二重盲検試験に移行した。NS-304 200 μg/回又はプラセボ 1 日 2 回から開始し、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（最大 800 μg/回）となるよう調節した（忍容性が良好であれば、3 日目に 400 μg/回、7 日目に 600 μg/回、21 日目に 800 μg/回に増量）。その後、被験者ごとの最大耐用量を試験終了まで維持した。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 週時点での評価前少なくとも 4 週間は一定用量とした。

試験完了後、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）に移行した。NS-304/-03 試験では、長期投与時の安全性検討を継続中である。

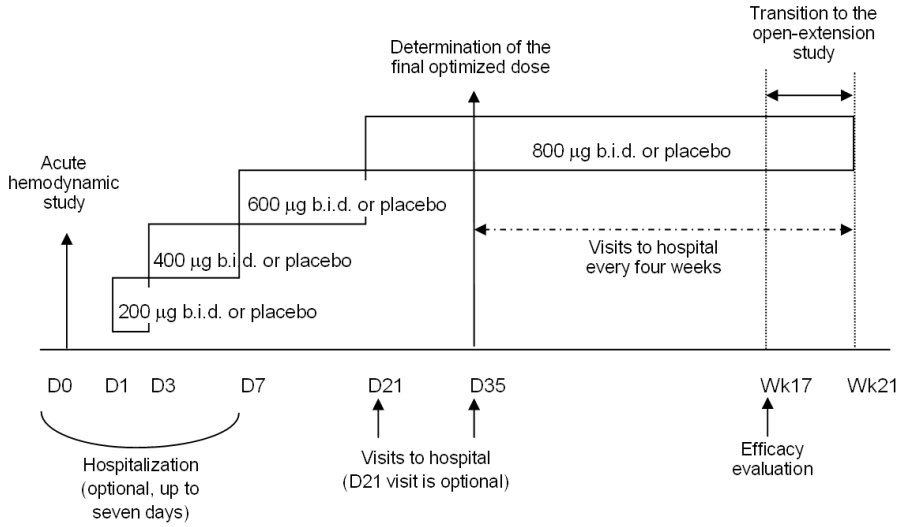


図 2.7.3.1.1.2-1 NS-304/-02 試験のデザイン

被験者は、Acute hemodynamic study に参加する前に、スクリーニングに続いてランダム化された。Day 3 以後、用量は忍容性に応じて、図に示された用量より低く設定することが可能であった。

［5.3.5.1-1 p.28 Figure 1 を引用］

2.7.3.1.1.3 海外第III相比較試験（試験番号AC-065A302）

本試験は、PAH 患者を対象に海外 39 ヵ国 181 施設で実施され、最初の morbidity/mortality（MM）イベントが発現するまでの期間に対する NS-304 の効果を明らかにすることを主目的とした、二重盲検並行群間イベント駆動型の第 III 相試験である。NS-304 又はプラセボを 1 : 1 の比率でランダム化し、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

用法・用量は、NS-304 200～1600 μg/回又はプラセボを食後に 1 日 2 回経口投与とした。NS-304 200 μg/回又はプラセボから投与を開始し、被験者の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/回）となるよう調整した。その後、投与 26 週目までの 14 週間は一定用量を投与した。投与 26 週目以降は 1600 μg/回を上限として増量（又は減量）可能とした。

AC-065A302 試験のデザインの概略を図 2.7.3.1.1.3-1 に示す。

試験期間の構成は以下のとおりである。なお、試験終了時、すべての被験者（同意を撤回した被験者を除く）に電話等で生存確認を行った（生存追跡調査）。

- スクリーニング期間:ベースライン来院日の前､最大 28 日間スクリーニング評価を行った。
- 治験薬投与期間：ベースライン来院日から試験終了（中止）時来院（EOS 来院）日まで。
  ランダム化から最終投与 7 日後（EOT＋7 日後）までに発現した MM イベントが目標数の 331 件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試験終了とした。
  試験終了時に治験薬が投与されていた被験者は、試験終了時から 4 週間以内に EOS 来院を実施し、治験薬投与期間を終了した。
  試験終了時までに morbidity イベントが発現した被験者又は治験薬投与を早期に中止した被験者については、morbidity イベント後又は早期中止後に EOS 来院を実施した。
  Morbidity イベントの発現により中止した被験者は、AC-065A303 試験への参加を可能とし、AC-065A302 試験の盲検下のまま AC-065A303 試験に組み入れられた。
- 後観察期間：治験薬中止後の EOS 来院日から後観察期の終了時来院日まで。
  試験終了通知時までに MM イベントの有無を問わず治験薬を中止した被験者は、追加臨床データを集めるための後観察期に参加可能とした。試験終了の通知後 4 週間以内に後観察期の終了時来院を実施した。Morbidity イベントの発現による中止後、AC-065A303 試験への参加に同意した被験者は、後観察期と AC-065A303 試験を同時に実施した。
- 延長投与期間：EOS 来院日から延長投与期の終了時来院日まで。
  試験終了時点で治験薬が投与されていた被験者は、延長投与期に入ることができた。延長投与期間は最長 3 ヵ月までとし、盲検解除後 4 週間以内に終了時来院を実施した。延長投与期間中は、盲検下のまま AC-065A302 試験で投与されていた治験薬を継続投与した。

AC-065A302 試験に継続して､非盲検オープンラベル試験である AC-065A303 試験を実施中である。AC-065A303 試験が承認されている国において、AC-065A302 試験を完了した被験者又は morbidity イベント発現後に EOS 来院を実施した被験者は、本試験への組み入れ可能とした。

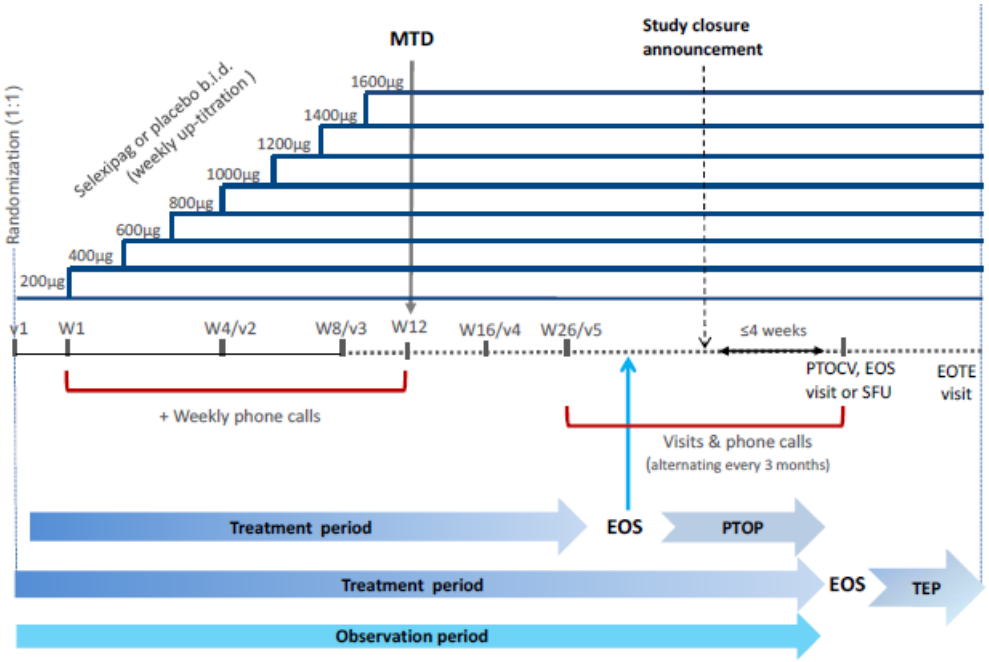


図 2.7.3.1.1.3-1 AC-065A302 試験のデザイン

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

・試験終了の通知時に投与中の被験者は、試験終了の通知の 4 週間以内に EOS 来院を実施した。試験終了時までに MM イベントを発現した被験者又は治験薬投与を早期に中止した被験者は、morbidity イベント以降又は中止以降に EOS 来院を実施した。投与を中止した全ての被験者に投与後安全性追跡の電話確認を実施した。
・試験終了（Study closure）はイベント評価委員会により MM イベントが目標数に達したと確認された時点で通知された。
・AC-065A303 試験が当該国で承認されていれば、試験終了時に治験薬を投与中の被験者や AC-065A302 試験で NS-304 の有効性が確認されており AC-065A303 試験への参加を希望する被験者は延長投与期に組み入れ可能とした。
・試験終了前に投与中止した被験者は、AC-065A303 試験への登録が可能かどうかに関わらず、後観察期に参加することができた。後観察期の終了時来院は試験終了の通知の 4 週間以内に実施した。試験終了時まで全ての被験者（同意を撤回した被験者を除く）の生存状況を電話確認した。

［5.3.5.1-2 p.82 Figure 9-1 を改変］

2.7.3.1.2 対象患者の選択

各試験の主な選択除外基準を表 2.7.3.1.2-1 に、前治療及び併用療法に関する規定を表 2.7.3.1.2-2 に示す。

AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験及び AC-065A302 試験のいずれも、安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25mmHg 以上（又は超）、肺動脈楔入圧（PCWP）又は左室拡張末期圧（LVEDP）が 15 mmHg 以下（又は未満）の基準を満たし、PAH と確定診断された患者を対象とした。ダナポイント分類（NS-304/-02 試験はベニス分類）Group I 群では特発性 PAH（IPAH）、遺伝性 PAH（HPAH）、薬物・毒物誘発性 PAH、あるいは結合組織病（CTD）、シャント修復術実施済みの先天性心疾患（CHD）、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に伴う PAH のいずれかに分類される患者であった。NS-304/-02 試験では、過去 3 ヵ月間に臨床的に不安定な右心不全［New York Heart Association（NYHA）機能分類クラス IV］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 又は World Health Organization（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 歳以下とした。

肺血管抵抗（PVR）は、いずれの試験もスクリーニング時に 400 dyn･s/cm^5 以上（又は超）と規定した。6 分間歩行距離（6MWD）は、AC-065A302 試験ではスクリーニング時点で 50 m 以上 450 m 以下、NS-304/-02 試験ではスクリーニング及びベースライン時点で 150～500 m で 2 回の試験結果の差が 15%以内とし、AC-065A201 試験では基準を設けなかった。

プロスタサイクリン（PGI_2）及びその誘導体は、いずれの試験も併用を禁止した。エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）やホスホジエステラーゼ-5（PDE-5）阻害薬などの、PGI_2 及びその誘導体以外の PAH 治療薬は、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）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ならば併用可能とし、その他の薬剤は制限を設けず併用可能とした。

表 2.7.3.1.2-1 主な選択除外基準（1/2）

試験番号	AC-065A201	NS-304/-02	AC-065A302
年齢 【選択基準】	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上 75 歳以下
PAH の診断 【選択基準】	肺高血圧症のダナポイント分類 Group 1 のうち、以下に該当する WHO 機能分類クラス I～IV の患者 ・IPAH ・HPAH ・薬物又は毒物誘発性 PAH ・以下の疾患に関連する PAH ①結合組織病 ②先天性心疾患（すべてのベースライン検査実施時にシャント修復術から 1 年以上経過していること） ③HIV 感染症 以下の基準に従い PAH の診断が右心カテーテル検査により確定された患者 ・mPAP ≧25 mmHg ・PCWP 又は LVEDP が<15 mmHg	IPAH、HPAH、若しくは膠原病性血管疾患、修復済みの先天性短絡疾患（外科的修復後 5 年以上経過）、又は食欲抑制薬の使用に伴う PAH の患者 右心カテーテル検査により、PAH の診断基準（下記 3 項目）を満たすことが確認されている者 ・安静時平均肺動脈圧（mPAP）>25 mmHg ・肺毛細管楔入圧（PCWP）又は LVEDP<15 mmHg ・PVR>240 dyn·s/cm^5 抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入、ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬による治療を受けているにもかかわらず症候性の PAH を有する。ERA 及び PDE-5 阻害薬はスクリーニング前 12 週間以上にわたり固定用量で使用されていなければならないものとした。フランスの患者のみ、治験の組み入れ前に ERA 又は PDE-5 阻害薬が投与されている必要はないものとした。	肺高血圧症のダナポイント分類 Group 1 のうち、以下に該当する PAH の患者： ・IPAH ・HPAH ・薬物又は毒物誘発性 PAH ・以下の疾患に関連する PAH： ①結合組織病 ②先天性体循環-肺循環短絡があり、シャント修復術から 1 年以上経過している先天性心疾患 ③HIV 感染症 スクリーニング前に実施された右心カテーテル検査で、以下の全ての条件を満たし、PAH の肺血行動態の基準に従って診断が確定された患者 ・mPAP≧25 mmHg ・PCWP 又は LVEDP≦15 mmHg ・PVR≧400 dyn･s･cm^{-5}
PVR 【選択基準】	>400 dyn·sec/cm^5 [a]	>400 dyn·s/cm^5	－
6MWD 【選択基準】	－	その他の PAH 治療を受けているにもかかわらず、スクリーニング及びベースラインの 6 分間歩行試験の歩行距離が 150～500 m であり、2 回の試験結果の差が 15%以内 [b]。	50 m 以上 450 m 以下
肺機能 【除外基準】	・中～高度の閉塞性肺疾患：1 秒量（FEV1）/努力肺活量（FVC）が 0.7 未満 ・中～高度の拘束性肺疾患：全肺気量（TLC）が予測値の 70%未満	・著しい閉塞性肺疾患［1 秒量（FEV1）／努力肺活量（FVC）＜70%予測値］又は拘束性肺疾患［全肺気量（TLC）＜70%予測値］を有する者 ・膠原病性血管疾患に伴う PAH で、著しい間質性肺疾患を有する者（FVC＜70%予測値）	・中等度又は高度の閉塞性肺疾患のある患者：気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV1）/努力肺活量（FVC）が 70%未満、FEV1 が予測値の 65%未満 ・中等度又は高度の拘束性肺疾患のある患者：全肺気量が予測値の 70%未満
肝機能検査に関する規定 【除外基準】	・中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）	・中等度又は高度の肝機能障害を有する者（Child-Pugh クラス B 又は C）	・中等度又は高度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B 又は C）のある患者
腎機能検査に関する規定 【除外基準】	・中等度以上の腎障害を有する患者［血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL（221 µmol/L）以上］	・臨床上有意な慢性腎不全を有する者（クレアチニンクリアランス推定値 ＜30 mL/min 又は血清クレアチニン値 ＞2.5 mg/dL）	・高度の腎不全のある患者（推定クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満、又は 2.5 mg/dL を超える血清クレアチニン）

表 2.7.3.1.2-1 主な選択除外基準（2/2）

試験番号	AC-065A201	NS-304/-02	AC-065A302
その他 【選択基準】	・妊娠する可能性のある女性については、投与前の妊娠検査が陰性であり、治験期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は避妊し、確実な避妊方法を用いることに同意した患者。なお妊娠する可能性がない女性患者の定義を閉経後の女性（1 年以上無月経の女性、不妊又は不妊処置を実施した女性）とした。	・初回投与から最終投与後 14 日目まで、日光浴、長時間の日光曝露、人工的な日光曝露（日光浴室の使用、UVA/UVB 治療など）を回避し、皮膚及び眼の日光曝露を適切な方法（保護服、日焼け止め剤、サングラス）で防ぐ意思及び能力を有する者（フランスのみ「長時間」の文言を削除）	・妊娠する可能性のある女性は、スクリーニングから治験薬の中止後 1 ヵ月まで確実な避妊法を使用
その他 【除外基準】	・肺高血圧症のダナポイント分類 Group 2～5 に該当する者あるいは Group 1 のうち選択基準に該当しない者 ・既に肺血流シンチグラムが行われている場合、その所見により慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）と診断された患者 ・狭心症や間欠性跛行等、治験の要件（特に 6 分間歩行試験）上、支障となる急性又は慢性障害（呼吸困難を除く）を有する患者 ・治験薬投与開始前 4 週間以内に PGI_2 及びその誘導体の投与（ただし、ベラプロストナトリウムについては 1 週間以内とする。なお、治療薬の血管反応性を調べるためのカテーテル処置中の急性投与、投与開始 1 週間以上前で、かつ 3 日間以内の一時的な投与は除く）を受けた患者 ・精神障害、依存症、その他の疾患により同意が得られない患者あるいは本治験の必要条件が満たせない患者 ・妊娠又は授乳中の患者	・過去 3 ヵ月の間に、臨床的に不安定な右心不全（NYHA 機能分類クラス IV）が認められた者。フランスのみ、ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬による 3～4 ヵ月間の治療で効果が認められず、ベースラインの 6MWD が 250 m 未満及び／又は予測されない労作時失神を発現した NYHA 機能分類クラス III の PAH 患者も除外した。 ・スクリーニング前 3 ヵ月以内にエポプロステノールによる長期治療を受けた、又は開始する予定であった者 ・全身性の低血圧患者（収縮期血圧 ＜85 mmHg） ・門脈高血圧、HIV 感染、又は未修復の先天性の体循環－肺循環短絡性心疾患の者 ・肺換気血流シンチグラム又は肺血管造影により、血栓塞栓性の疾患があることが示唆される者 ・左心系の合併症を有する者 ・歩行に支障をきたす筋骨格系の障害を有する者 ・授乳中、妊娠中、又は本試験期間に妊娠を計画している女性、並びに効果が高い避妊法（失敗率 ＜1%/年。インプラント、注射剤、混合経口避妊薬、一部の子宮内避妊器具、禁欲、パートナーの精管切除など）を使用しない女性	・肺高血圧症のダナポイント分類 Group 2～5 に該当する、又は選択基準に含まれない Group 1 に該当する肺高血圧症の患者 ・左室機能不全（すなわち、駆出率 45%未満）のある患者 ・試験の要件、特に 6 分間歩行試験の支障となる急性又は慢性障害（呼吸困難以外で、たとえば、狭心症、跛行、筋骨格系障害、歩行補助具の必要） ・運動トレーニングに基づいた心肺リハビリテーションプログラムが最近（スクリーニング前 8 週間以内）実施された、又は予定されている患者 ・BMI が 18.5 kg/m^2 未満の患者 ・ベースライン来院前に最長 1 ヵ月間 PGI_2（エポプロステノール）又はその誘導体（トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト）が投与されていた患者、又は試験中にこれらの化合物のいずれかが投与される予定の患者 ・精神障害、依存症、又はその他の疾患により同意が得られない患者又は試験要件を満たすことができない患者 ・授乳婦又は妊婦（ランダム化前の血清妊娠検査陽性）又は試験中に妊娠を希望する女性

a：AC-065A201 試験の肺血行動態測定時期は、以下のすべての条件を満たすこととした。

・治験薬投与開始前 30 日以内

・以下の併用制限薬又は併用禁止薬を中止した上で、治験薬を服用する場合は以下に示す適切な washout 期間が経過した後

①ERA、PDE-5 阻害薬：4 週間以上

②PGI_2：4 週間以上

③ベラプロストナトリウム：1 週間以上

・ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬を併用している患者では、右心カテーテルによる肺血行動態測定に際して以下に示す時間での服用を許容した；

①シルデナフィルは右心カテーテル検査の少なくとも 4-6 時間前に投与することとした。（すなわち、短期的影響を除いた）
②ボセンタン、アンブリセンタン、タダラフィル又はカルシウム拮抗薬は検査日に通常の時間に投与することとした。

b：NS-304/-02 試験の 6 分間歩行試験は 2 回分の測定値が必要であるが、スクリーニング来院前 6 週間以内に 6 分間歩行試験を 1 回実施しており、この試験時点に他の治験薬を使用しておらず、特定の訓練・運動プログラムに参加していない場合、スクリーニング時には適格性の確認として 1 回の試験のみでよいこととした。

表 2.7.3.1.2-2 前治療及び併用療法に関する規定

試験番号	前治療及び併用療法に関する規定
AC-065A201	・ERA、PDE-5 阻害薬及びカルシウム拮抗薬の併用は可能であるが、その場合いずれも治験薬投与開始の 90 日以上前から治験薬投与期間を通して一定用量を投与することとした。 ・スクリーニング時から試験期間中、以下の薬剤の併用を禁止した。 ①PGI_2 及びその誘導体 ②開発中の薬剤 ・スクリーニング時から試験期間中、以下の療法の併用を禁止した。 ①開発中の医療用器具の使用 ②肺移植 ③心房中隔裂開術
NS-304/-02	・スクリーニング前 3 ヵ月以内にエポプロステノールを投与した、又は投与する予定であった患者は治験から除外した。スクリーニング前 3 ヵ月以内の PGI_2 誘導体の投与も許可しなかった。また、スクリーニング前 30 日以内に治験薬を投与された患者も除外した。 ・経口抗凝血薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、強心薬、酸素吸入の使用は許可した。 ・ERA 及び／又は PDE-5 阻害薬は基礎治療として必須とし、その用量は、スクリーニング時から二重盲検試験の終了時まで固定とした。ただし、ベースライン時の治療薬に関連する有害事象（肝機能検査値異常、網膜症、視覚障害）による一時的な中断及び減量は例外として認めることとした。
AC-065A302	・ベースライン来院日前の 3 ヵ月以上、患者が一定用量を摂取していたのであれば、PAH 治療薬として承認された ERA 及び/又は PDE-5 阻害薬による併用は可能であるが、ベースライン来院日 3 ヵ月前から治験薬投与 26 週目（6 ヵ月目）まで用量を変更してはならなかった。 ・利尿薬は併用可能であるが、ベースライン来院日 1 ヵ月前から、治験薬投与 26 週目（6 ヵ月目）まで用量を変更してはならなかった。 ・全試験期間中、イベント評価委員会により MM イベントの発現が確認されていなければ、新たな PAH 治療を導入してはならなかった。 ・右心カテーテル検査手順中の急性血管拡張試験のために用いる薬剤（静注/吸入 PGI_2 又はその誘導体、吸入一酸化窒素、経口シルデナフィル等）の単回投与は許された。 ・静注/吸入 PGI_2 又はその誘導体は、右心カテーテル検査手順中の単回投与を除き、ベースライン来院日 1 ヵ月前から EOS 来院まで使用を禁止した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目

本申請の有効性評価に用いた評価項目及び評価時期を表 2.7.3.1.3-1 に示す。

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験の主要評価項目は、ベースラインから各々16 週目及び 17 週目までの PVR の変化量とした。なお、AC-065A302 試験では、PVR は評価していない。

AC-065A302 試験の主要評価項目は、投与開始から EOT+7 日後までに、最初の MM イベント（イベント評価委員会により確認）が発現するまでの期間とした。

表 2.7.3.1.3-1 有効性評価項目と評価時期

	AC-065A201 試験		NS-304/-02 試験		AC-065A302 試験		
	有効性評価期間（16 週目）	長期投与期間（136 週目まで[a]）	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	△		―	○	―	● ○[b]	△
PVR	●	―	●	●	―	―	―
肺血行動態（PVR 以外）	○	―	―	○	―	―	―
6MWD	○	△[c]	―	○	○	―	△[f]
Borg 呼吸困難指数	○	△[c]	―	△	―	―	△[f]
NYHA/WHO 機能分類クラス	○	△[d]	―	△	○	―	△[g]
NT-proBNP	○	△[d]	―	△	―	―	△[g]
血管内皮機能マーカー	△[e]	△[e]	―	―	―	―	―
QOL 質問票（CAMPHOR）	―	―	―	―	○	―	△[h]
心エコー検査	―	―	―	△	―	―	―

EOS：試験終了、EOT：最終投与、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：本申請資料では最大 136 週目までを評価した。AC-065A201 試験は、その後も継続中である。
b：EOT+7 日後又は試験終了時まで
c：24～136 週目まで 24 週ごと
d：20～136 週目まで 4 週ごと
e：16 週目、24～136 週目まで 24 週ごと
f：8、16、26 週目、12、18、24、30、36 ヵ月目及び EOS
g：4、8、16、26 週目、12、18、24、30、36 ヵ月目及び EOS
h：16、26 週目、12、24 ヵ月目及び EOS

2.7.3.1.3.1 PVR及びPVRI

PAH は肺細小動脈の収縮や血管平滑筋の肥厚・内膜の増殖により肺血管の内腔が狭窄して PVR が著しく上昇する疾患である。PVR は右心カテーテル検査にて測定された mPAP と PCWP の差を心拍出量により除して算出され、右心負荷を反映する客観的なパラメータである。また、PVR の改善の程度と PAH 患者の予後が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こと[3, 4, 5]から、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では、PVR のベースラインからの変化を主要評価項目とした。

PVR を体表面積で補正した肺血管抵抗係数（PVRI）は、体格差の影響が少なく、国内外の有効性を比較する上で重要な指標であると考え、AC-065A201 試験の副次評価項目として設定した。なお、NS-304/-02 試験の総括報告書では PVRI は評価していなかったため、申請資料作成時に追加解析した。

2.7.3.1.3.2 MMイベント

AC-065A302 試験における主要評価項目は、EOT+7 日後までに、最初の MM イベント（イベント評価委員会により確認）が発現するまでの期間とした。

PAH は PVR が増大することで右心から肺への血液拍出能が低下し、最終的には右心不全を生じて死に至る進行性の疾患であり、真のエンドポイントは生命予後の改善である。第 4 回肺高血圧症世界シンポジウム及び EMA のガイドライン[6, 7]において、PAH のように進行性かつ致命的な疾患の効果を評価する際、エンドポイントとして予後と関連する臨床転帰で効果を評価することの重要性が提唱されていることから、生命予後と関連する複合的な臨床的転帰である MM イベントを AC-065A302 試験の主要評価項目として設定することは妥当と考えた。

主要評価項目の MM イベントのうち、PAH の悪化を示す客観的なイベントとして、死亡（原因不問）、PAH 悪化（事前に規定した基準による）による入院、肺移植、バルーン心房中隔裂開術を設定した。また、非経口プロスタノイド療法や長期酸素療法の開始は、臨床症状がある程度不可逆又は重症であることを示唆しており、PAH 悪化を示す重要なイベントとして設定した。さらに 6MWD の 15%以上の短縮と同時に 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り、「疾患進行」として定義し、イベントに設定した。

すべての MM イベントは、AC-065A302 試験に治験責任医師として参加していない 3 人の独立した PAH 専門医で構成されたイベント評価委員会によって、盲検下で判定された。イベント評価委員会では、MM イベントの有無、MM イベントの分類、MM イベントの発現日、及び致死的な転帰と全ての PAH との関連が評価された。このようにして、AC-065A302 試験の複合的なエンドポイントによる主要評価は、一貫性及び精密性を確保した。

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。また、morbidity イベントの発生と死亡リスクの相関性を確認するため、ランドマーク時点を 3、6、12、18 ヵ月目としたランドマーク解析を行ったところ、morbidity イベントの発現が死亡リスクの増加に関連していたことから（2.7.3.3.2.3（8）項参照）、真のエンドポイントを念頭においた AC-065A302 試験の主要評価項目として妥当であったと考えられる。

AC-065A302 試験では、さらに、副次評価項目として、「EOT+7 日後までに、最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院が発現するまでの期間」及び「試験終了時までのすべての原因による死亡までの期間」を評価した。また、探索的評価項目として以下の項目を評価した。いずれもイベント評価委員会により確認されたイベントとした。

- 試験終了までの最初の MM イベント発生（「疾患進行」を除く）までの期間
- EOT+7 日後までの最初の MM イベント発生（「疾患進行」を除く）までの期間
- 試験終了までの最初の MM イベント発生（「疾患進行」及び PAH の悪化による非経口プロスタノイド治療又は長期酸素療法の開始を除く）までの期間
- EOT+7 日後までの最初の MM イベント発生（「疾患進行」及び PAH の悪化による非経口プロスタノイド治療又は長期酸素療法の開始を除く）までの期間
- EOT+7 日後までの PAH による死亡までの期間
- 試験終了までの PAH による死亡又は PAH の悪化による入院の最初の発生までの期間
- 試験終了までの最初の MM イベント発生までの期間
- 試験終了までの PAH による死亡までの期間

AC-065A201 試験では MM イベントが最初に発現するまでの期間を探索的評価項目、NS-304/-02 試験では MM イベントが発現した被験者の割合を副次評価項目とした。

MM イベントの定義は 3 試験共にほぼ共通であり、原因不問の死亡、PAH 悪化による入院、肺移植、PAH 悪化による薬物療法の開始はどの試験の定義にも含まれていた。AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では、6MWD の悪化（ベースラインから各々15%以上、10%以上）が、AC-065A201 試験ではさらに WHO 機能分類クラスの悪化による基準が含まれていた。また、AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験では、バルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH の悪化も MM イベントとされた。各試験の MM イベントの定義の詳細は 2.7.3.1.3.4 項に示す。

2.7.3.1.3.3 その他の評価項目

主要評価項目を支持する目的で設定した副次評価項目のうち、3 試験共通の項目は、6MWD 及び 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、過去に実施された PAH の薬物治療の臨床試験では汎用されている評価項目である。NYHA/WHO 機能分類クラスの変化は、PAH の長期転帰の予測因子として重要であると周知されている[8)]。一方、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[9, 10)]。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反映されないとの報告もある[11, 12, 13)]。

6MWD と NYHA/WHO 機能分類クラスの変動については、AC-065A201 及び AC-065A302 試験で経時的な測定も行い、長期治療効果の評価に用いた。

2.7.3.1.3.4 各試験の評価項目

各試験の評価項目を試験ごとに以下に記載する。

（1） AC-065A201 試験

【主要評価項目】

投与 16 週目の安静時 PVR のベースラインからの変動

【副次評価項目】

- 投与 16 週目の肺血行動態［安静時の平均右房圧（mRAP）、平均肺動脈圧（mPAP）、心拍出量（CO）、心係数、肺血管抵抗係数（PVRI）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）］のベースラインからの変動
- 投与 16 週目の 6MWD 及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動
- 投与 16 週目の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
- 投与 16 週目の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（NT-proBNP）濃度のベースラインからの変動

【探索的評価項目】

- 以下に定義するいずれかの項目が最初に発現するまでの時間
  －死亡（原因不問）
  －PAH の悪化による入院

－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 の悪化による非経口 PGI_2 又は長期酸素療法の開始
－2 週間以内に実施された 6MWD のうち 2 回以上においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められ、かつ WHO 機能分類クラスが悪化した場合（Visit 1 において WHO 機能分類クラス II 又は III の患者）
－2 週間以内に実施された 6MWD のうち 2 回以上においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められ、PAH 治療薬の追加が必要になった場合（Visit 1 において WHO 機能分類クラス III 又は IV の患者）

・投与 16 週目以降の血管内皮機能マーカーのベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の 6MWD 及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変動

（2） NS-304/-02 試験

【主要評価項目】

・Acute hemodynamic study：PVR のベースラインから NS-304 単回投与 4 時間後までの変化量
・二重盲検試験：PVR のベースラインから投与 17 週目までの変化量

【副次評価項目】

・6MWD のベースラインから投与 17 週目までの変化量
・MM イベント[a]が発現した被験者の割合

a：死亡（原因不問）、肺移植、PAH の悪化による入院、PAH 症状の悪化（6MWD が 10%以上悪化し PAH 治療薬の追加が必要になった場合）

・PVR 以外の肺血行動態パラメータ[b]のベースラインから投与 17 週目までの変化量

b：肺動脈収縮期圧（sPAP）、肺動脈拡張期圧（dPAP）、mPAP、PCWP、右房圧（RAP）、心係数、体血管抵抗、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）、動脈血酸素飽和度（SaO_2）

【その他の評価項目】

以下の評価項目のベースラインから投与 17 週目までの変化量（推移）

・NYHA 機能分類クラス
・Borg 呼吸困難指数
・血漿中 NT-proBNP 濃度
・心エコー検査のパラメータ[c]

c：Tei 指数、右室拡張末期面積、右室収縮末期面積、右房面積、三尖弁逆流最大圧較差、三尖弁輪収縮期移動距離、左室拡張末期面積、左室収縮末期面積

（3） AC-065A302 試験

【主要評価項目】

投与開始から最後の EOT+7 日後までに、以下のいずれかの MM イベント（イベント評価委員会により確認）が最初に発現するまでの期間

・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 悪化による非経口的プロスタノイド療法[b]又は長期酸素療法[c]の開始
・疾患進行が以下の定義に合致（ベースラインでの NYHA/WHO 機能分類クラスが II 又は III）：
－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の 15%以上の短縮が認められる）
－NYHA/WHO 機能分類クラスの悪化
・疾患進行が以下の定義に合致（ベースラインでの NYHA/WHO 機能分類クラスが III 又は IV）：
－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の 15%以上の短縮が認められる）
－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。

【副次評価項目】
・投与 26 週後のトラフ時に測定した 6MWD のベースラインからの変動
・投与 26 週間後の NYHA/WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・EOT+7 日後までに最初の PAH による死亡又は PAH 悪化による入院が発現するまでの期間
・ランダム化から試験終了時までのすべての原因による死亡までの期間
・Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review（CAMPHOR）における「症状」のサブスケール「息切れ」のスコアのベースラインから 26 週目までの変動
・CAMPHOR「症状」スコアのベースラインから 26 週目までの変動

【探索的評価項目】
MM イベント並びに 6MWD、NYHA/WHO 機能分類クラス、Borg 呼吸困難指数、NT-proBNP 及び CAMPHOR スコアのベースラインから EOS までの変動

2.7.3.1.4 統計解析方法

2.7.3.1.4.1 AC-065A201 試験

主要解析は per-protocol set（PPS）を対象とし、主要評価項目である投与 16 週目の PVR のベースラインからの変化量について、Wilcoxon 符号付順位検定を行った。本試験では、特別に記載のない限り第 1 種過誤レベルを両側 0.05 とした。また、感度分析として対応のある t 検定を行った。維持用量別に PVR の変化を解析した。

本試験において維持用量とは、有効性評価期間において主要評価項目（PVR）測定日前 4 週間に治験薬の用量が維持された（変更がなかった）場合の 1 回投与量（μg）と定義した。有効性評価期間に右心カテーテル検査が実施されなかった場合も、有効性評価期間終了時（Visit 6：16 週目）の最初の有効性評価日前 4 週間に治験薬の用量変更がなければ、その用量を以って維持用量とした。

副次及び探索的評価項目については、PPS 及び all-treated set（ATS）の両解析対象集団について評価した。

ATS を用いた解析における有効性データの欠測値は以下のように補完した。

・ベースラインの欠測値は治験薬投与前の平均値で補完
・PAH の悪化（もしくは PAH 悪化による死亡）に関する欠測データは最悪値で補完
・他の理由による評価データの欠損値：各時点における有効性の解析では補完を行わず、最終時点のみ last observation carry-forward（LOCF）によって補完

ただし、探索的評価項目では補完しなかった。

2.7.3.1.4.2 NS-304/-02 試験

解析対象集団は、治験の全集団、Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験ごとに定義した（Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験の解析対象集団を各々HD 及び DB と表示した）。主解析はいずれの期間も各 PPS を対象とした。

両期間の主要評価項目について、絶対値及びベースラインからの変化量を、PPS の被験者を対象に、投与群別に要約した。投与 4 時間後（Acute hemodynamic study）及び 17 週目（二重盲検試験）の値については、ベースライン値に対する割合（%）を幾何平均値及び両側 95%信頼区間を用いて要約した。投与群間の比較には Wilcoxon 順位和検定（主検定）及び対応のない t 検定（副次検定）を用いた。

副次評価項目及びその他の評価項目は、ATS/DB を対象に記述統計量を算出した。

ATS による解析では、PAH の悪化又は死亡によるデータ欠測の場合には最悪値を、それ以外の時には LOCF（ベースライン時以降の値がある場合のみ）を補完した。

2.7.3.1.4.3 AC-065A302 試験

AC-065A302 試験の主要評価項目として、EOT+7 日後までの MM イベント発生までの期間とし、NS-304 とプラセボを比較した。

最長試験期間 3.5 年間におけるプラセボに対する NS-304 のハザード比を 0.5729 と仮定した上で、帰無仮説を棄却（両側 α= 0.01）する際に検出力 90%を確保するには MM イベントが計 202 件必要とされた。最初に仮定したハザード比 0.5729 は、主に WHO 機能分類クラス III/IV の患者を対象とした過去の単剤治療試験に基づくものであり、AC-065A302 試験では主な組み入れ患者が機能分類クラス II 及び III であることから基礎的 PAH 療法下にあったことを考慮して、試験途中で 0.65 に修正した。第 1 種及び第 2 種の過誤を変更することなく、試験スケジュール内にこの修正された治療効果を検出するためには、主要イベント件数を 332 件に、また症例数を 1150 例に増やす必要が生じた。

同時に、MM イベントが 202 件になった時点で中間解析を行う群逐次デザイン（情報分数 f=202/331=0.61）に変更した。群逐次デザインにおいて、第 1 種の過誤確率は片側 α=0.005 とし、特定された最大の情報は、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 331 件であり、中間解析での第 1 種の過誤確率は片側 0.00005 とした。

以下に変更の経緯を記載する。

目標とするハザード比の変更について、FDA と協議した（治験実施計画書改訂 4）。2011 年 8 月 16 日（治験実施計画書改訂 4 の FDA 提出日）までにイベント評価委員会が発現日を確認した MM イベントを主解析では打ち切りとし、MM イベントとはしなかった（2.7.3.3.2.3（1）項参照）。

症例数及び検出力を決定するため、上述した群逐次デザイン特性に加えて、治験実施計画書改訂 5 では下記の仮定を行った。

以下の仮定に基づき、最長 3.5 年間で観察が見込まれるイベント目標数を 332 件とした。
・プラセボ群の年間イベント率が 20%すなわちハザードが 0.2231/年（仮定の変更なし）
・実薬治療によるイベント率減少が 35%（ハザード比 0.65）
・両治療群で打ち切り率（脱落）が一定して年当たり 5.1%
・3.1 年間で 1150 例の組み入れ

治験実施計画書改訂 6 に基づき（丸め誤差修正のため）、症例数の計算と仮定がさらに変更された：帰無仮説を棄却する際に全体の検出力 90%を確保するには、MM イベントは計 331 件必要であった。最大 1150 例を組み入れ、3.1 年の期間にわたり、1：1 で実薬及びプラセボにランダム化したが（150 例/初回年及び 520 例/それ以降の年）、このイベント件数は最長 4.3 年以内に発生と予測された。主要評価項目の主解析において帰無仮説が棄却された場合は、副次評価項目に対する帰無仮説を、既述の階層的方法で検討した。評価項目の主要解析及び手順に従った副次評価項目に関するすべての主解析においてそれぞれの帰無仮説が棄却となった場合に限り、帰無仮説を棄却する。この方法は、仮説あたりの第 1 種の過誤確率を全体で割り当てた片側 α=0.005（両側 α=0.01 に相当）に制限するものであった。

特に指示がない場合は、主要又は副次評価項目における有意水準は片側 0.005（両側 0.01 に相当）とし、両側 99%信頼区間で治療効果を表した。ただし、幾つかの探索的評価項目では両側 95%信頼区間を適用しており、すべての出力で明示した。

有効性評価項目は、ランダム化した全ての被験者を含めた最大の解析対象集団（FAS：1156 例、NS-304 群 574 例、プラセボ群 582 例）を用いて評価した。

曝露量について示した結果は、安全性解析対象集団（すなわち治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）に基づくこととした。

- 主要評価項目の統計解析は、片側 log rank 検定にて解析した。主要評価項目に対し多くの補足的解析を実施した。これらの解析結果の要約を 2.7.3.3.2.3（4）項に示す。
- AC-065A302 試験終了までのランダム化から全死因による死亡までの期間の解析は片側 log rank 検定にて行った。
- 6MWD の 26 週目のトラフ値におけるベースラインからの変化量は、ノンパラメトリック共分散分析にて解析した。
- WHO 機能分類クラスのベースラインから投与 26 週目までの悪化の有無は、ベースラインの WHO 機能分類クラスで層別化した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定にて解析した。
- 経時的な 6MWD 及び WHO 機能分類クラスの変化は記述的に解析した。

治療必要数：絶対的治療効果を定量化する方法として一般的に用いられている治療必要数（NNT）を推定し、95%及び99%信頼区間（両側）で記述した。

競合リスク解析:主要評価項目のMMイベント毎における治療効果をよりよく理解するために、4つのイベント［死亡、疾患進行、PAH悪化による入院、及びPAH悪化（肺移植又はバルーン心房中隔裂開術、非経口的プロスタノイド治療又は長期酸素療法の必要を含む）］に関して、Gray検定を用いて競合リスク解析を行った。

ランドマーク解析：主要評価項目のmorbidityイベントの発生と試験終了までのイベント後生存期間との関連の程度を検討するため、ランドマーク解析を実施した。反応カテゴリ（すなわちmorbidityイベント発生と無発生の比較）ごとの生存期間を分析するため、治療開始後に固定したランドマーク時点（3、6、12、18ヵ月目）を選択した。ランドマーク時点以前にmorbidityイベントを発現した／発現していない被験者間の全生存期間の差を、両側log rank検定を用いて検討した。

本試験の用量に関する用語の定義を表2.7.3.1.4.3-1にまとめた。

表 2.7.3.1.4.3-1　AC-065A302試験における用量及び曝露量の用語説明

用量／曝露量用語	説明
最大投与量	投与されたNS-304又は相当するプラセボの最高用量 最大投与量は、全期間（用量調節期＋用量維持期）、用量調節期及び用量維持期のそれぞれに対して計算した。
用量調節期における個々の最大耐用量（IMTD）	減量又は中止に至らなかった被験者に投与したNS-304又は相当するプラセボの最高用量
個々の維持用量（IMD）	各被験者が最も長い期間曝露したNS-304又は相当するプラセボの用量（安全性解析対象集団）。AC-065A302の用量維持期に移行し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（FAS）
最大耐用量	投与12週目に決定された各被験者の最大耐用量
加重平均用量	各用量の治験薬が投与された時間に従って加重された平均用量 加重平均用量は、全期間（用量調節期＋用量維持期）、用量調節期及び用量維持期のそれぞれに対して計算した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内第II相試験（試験番号AC-065A201、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

日本人PAH患者（目標症例数：30例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で非対照オープンラベル試験を実施した。

用法・用量は、NS-304 200～1600 μg/回を1日2回食後に経口投与とした。200 μg/回から開始し、800 μg/回までは3日間以上の間隔、1000～1600 μg/回までは1週間以上の間隔で200 μg/回ずつ漸増し、投与12週目までに被験者ごとの維持用量を決定した。その後、投与16週目の有効性評価までの間は4週間以上維持用量を投与した。投与16週目以降は長期投与期間とし、維持用量にて投与を継続するが、1600 μg/回を上限として増量（又は減量）可能とした。

治験薬を投与した37例全例がATS及び安全性解析対象集団であり、投与16週目のPVRが欠測であった4例を除く33例が主要な解析対象集団であるPPSであった。また、33例が投与16週目の評価を終了し、23例がカットオフまで継続した。

主要評価項目である PVR の投与 16 週目のベースラインからの変化量の中央値（95%信頼区間）は-120.9（-184.5～-59.5）dyn·sec/cm^5 で、ベースラインと比較して有意に低下した（表 2.7.3.2.1-1）。

表 2.7.3.2.1-1　ベースラインから投与 16 週目までのPVRの変化量及び変化率（PPS）

PVR（dyn·sec/cm^5）	平均値±標準偏差 中央値	【ベースラインからの変化量】 平均値±標準偏差 中央値［95%信頼区間］ Wilcoxon 符号付順位検定	【ベースラインからの変化率(%)】 幾何平均値［95%信頼区間］
ベースライン	683.2±237.3 671.8	-122.9±115.2 -120.9［-184.5 , -59.5］ P <0.0001	79.7［74.0 , 86.0］
投与 16 週目	560.3±238.7 491.4		

N=33

［5.3.5.2-1 p.93 表 11 を引用］

副次評価項目では、投与 16 週目の 6MWD（平均値 ± 標準偏差）は、ベースライン時の 445.0 ± 102.2 m から 14.1 ± 44.1 m 延長した。また、投与 16 週目の WHO 機能分類クラスでは、33 例中 4 例（12.1%）で改善が認められ（クラス II から I への改善：1 例、クラス III から II への改善：3 例）、29 例（87.9%）は不変で、悪化例は認められなかった。

探索的評価項目である治験薬投与開始からカットオフ時までに MM イベントが発生した被験者は 8 例であった。内訳は死亡が 2 例、PAH の悪化による入院が 2 例、PAH の悪化による非経口 PGI_2 又は長期酸素療法の開始が 4 例であった。投与 120 週目の 6MWD（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインから 61.8 ± 85.8 m 延長した（4 例）。投与 16 週目より後の WHO 機能分類クラスは、ベースラインと比べほとんどの被験者で変化はなく、悪化した被験者より改善した被験者の方が多かった。

2.7.3.2.2　海外第II相比較試験（試験番号NS-304/-02、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

外国人 PAH 患者（目標症例数：44 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、オープンラベル単回投与による Acute hemodynamic study と、それに続くプラセボ対照、ランダム化二重盲検並行群間比較による第 II 相試験を海外 7 ヵ国 7 施設で実施した。

Acute hemodynamic study では、NS-304 200 又は 400 μg を単回経口投与した。二重盲検試験では、NS-304 の用量は 200 μg/回 1 日 2 回から開始し、最大 800 μg/回 1 日 2 回まで 200 μg ずつ漸増して 35 日目までに被験者ごとに最終至適用量となるよう用量調節した。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、減量を可能としたが、投与 17 週時点での評価前少なくとも 4 週間は一定用量であることとした。

本試験に登録された 43 例を NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例にランダムに割り付けた。Acute hemodynamic study では全例に NS-304 を単回投与し、中止例はなかった。二重盲検試験では 43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例）に治験薬を投与し、40 例（NS-304 群：31 例、プラセボ群：9 例）が二重盲検試験を終了した。そのうち 39 例（NS-304 群：31 例、プラセボ群：8 例）は継続投与試験（NS-304/-03）への移行に同意した。

登録された 43 例全例が Acute hemodynamic study 及び二重盲検試験の ATS 及び安全性解析対象集団であり、35 例（NS-304 群：29 例、プラセボ群：6 例）が二重盲検試験の主要評価項目の解析対象集団である PPS であった。

Acute hemodynamic study の主要評価項目である、NS-304 単回経口投与 4 時間後のベースラインに対する PVR 変化率は 106.5%であり、PVR に対する影響は認められなかった。また、200 μg と 400 μg の用量間で効果に差は認められなかった（表 2.7.3.2.2-1）。

表 2.7.3.2.2-1 Acute hemodynamic studyにおけるベースラインから投与 4 時間後までのPVRの変化量及び変化率（PPS/HD）

PVR（dyn·sec/cm^5）	NS-304 200 μg（N=11）	NS-304 400 μg（N=22）	NS-304 total（N=33）
ベースライン			
平均値±標準偏差	883.6 ±369.4	895.8 ±352.5	891.8 ±352.5
中央値	751.0	836.5	832.0
投与 4 時間後			
平均値±標準偏差	1025.0 ±478.4	921.7 ±350.0	956.2 ±392.9
中央値	978.0	921.0	922.0
ベースラインからの変化量			
平均値±標準偏差	141.4 ±184.2	25.9 ±163.2	64.4 ±176.5
中央値［95%信頼区間］	75.0［21.0 , 381.0］	46.5［0.0 , 108.0］	60.0［37.0 , 137.0］
ベースラインからの変化率（%）			
幾何平均値［95%信頼区間］	114.7［104.1 , 126.5］	102.6［96.2 , 109.4］	106.5［100.9 , 112.4］

［5.3.5.1-1 p.78 Table 7 を引用］

二重盲検試験の主要評価項目である PVR の投与 17 週目のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2-2 に示す。ベースラインでの PVR の中央値は両群間で同程度であった。17 週目の PVR の幾何平均値（95%信頼区間）は、NS-304 群でベースライン値の 80.7%（72.8%～89.6%）、プラセボ群で 115.9%（106.5%～126.1%）であった。NS-304 群の PVR の幾何平均値はプラセボ群と比較して有意に低下した（P=0.0045、Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3.2.2-2 二重盲検試験におけるベースラインから投与 17 週目までのPVRの変化量及び変化率（PPS/DB）

PVR（dyn·sec/cm^5）	NS-304 群 （N=29）	プラセボ群 （N=6）
ベースライン 平均値±標準偏差 中央値	 951.9 ±434.5 832.0	 826.8±195.8 844.0
投与 17 週後 平均値±標準偏差 中央値	 783.8 ±393.2 692.0	 964.0 ±247.9 985.0
ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差 中央値［95%信頼区間］	 -168.1 ±241.6 -166.0［-208.0 , -45.0］	 137.2±84.9 124.0［34.0 , 251.0］
ベースラインからの変化率（%） 幾何平均値［95%信頼区間］	 80.7［72.8 , 89.6］	 115.9［106.5 , 126.1］
治療効果 変化率 [a]［95%信頼区間］ Wilcoxon 順位和検定	 -30.3［- 44.7 , -12.2］ 0.0045	

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.1-1 p.80 Table 8 を引用］

副次評価項目では、6MWD はベースラインから投与 17 週目までに両群で延長し、NS-304 群の延長距離の中央値は 25.0 m で、プラセボ群の 6.0 m より長かった。治療効果の中央値（95%信頼区間）は 18.0（-12.4～61.4）m、平均値（95%信頼区間）は 24.2（-23.7～72.2）m であった。また、MM イベントが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。

2.7.3.2.3 海外第III相比較試験（試験番号AC-065A302、資料番号 5.3.5.1-2、評価資料）

外国人 PAH 患者（目標症例数：1150 例）を対象に、最初の MM イベントが発生するまでの期間に対する本剤の効果を明らかにすることを主目的として、海外 39 ヵ国 181 施設でプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

用法・用量は、NS-304 200～1600 μg/回又はプラセボを 1 日 2 回食後に経口投与とした。NS-304 200 μg/回又はプラセボから投与を開始し、被験者の忍容性を確認しながら 1 週間ごとに 200 μg ずつ漸増して、投与 12 週目までに被験者ごとに最大耐用量（最大 1600 μg/回）となるよう調整した。その後、投与 26 週目までの 14 週間は一定用量を投与した。投与 26 週目以降は 1600 μg/回を上限として増量（又は減量）可能とした。

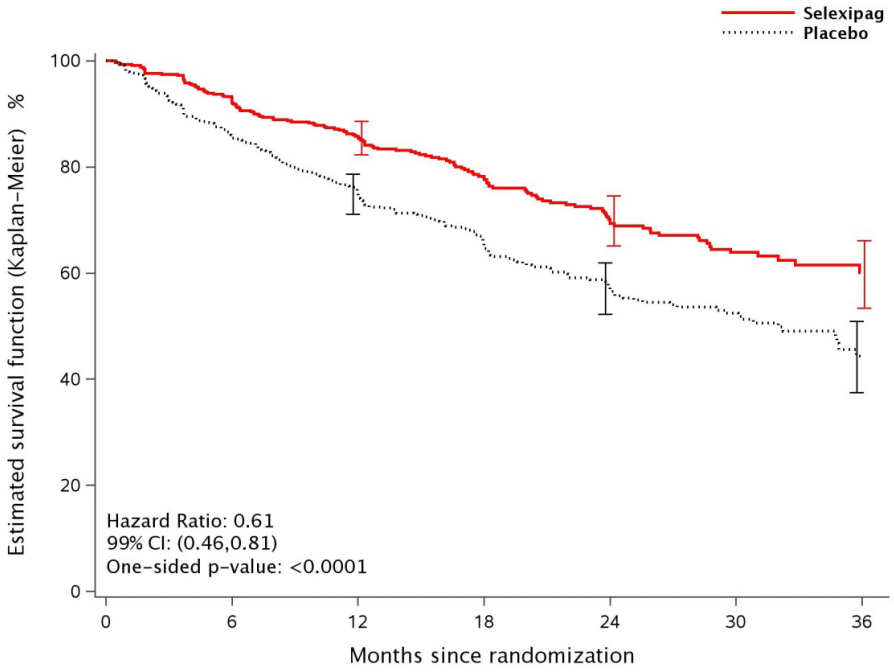
1156 例をランダム化し、1：1 の比率で NS-304 群（N=574）又はプラセボ群（N=582）に割り付けた。ランダム化した被験者 1156 例中、1152 例（NS-304 群：574 例、プラセボ群：578 例）に治験薬を投与した。そのうち MM イベントが発現することなく試験を完了したのは NS-304 群 289 例（50.3%）、プラセボ群 252 例（43.3%）であった。EOT+7 日後までに認められた MM イベントの発現による中止は、NS-304 群 155 例（27.0%）及びプラセボ群 242 例（41.6%）であり、MM イベントの発現なしに試験終了前に中止したのは NS-304 群 130 例（22.6%）、プラセボ群 88 例（15.1%）であった。

ランダム化した 1156 例全例が FAS であり、治験薬が投与されなかったプラセボ群の 4 例を除いた 1152 例が安全性解析対象集団であった。また、FAS から各群 10 例ずつを除いた 1136 例（NS-304 群：564 例、プラセボ群：572 例）を PPS とした。

主解析（2011 年 8 月 16 日までのイベントは MM イベントとしない）において、主要評価項目である EOT+7 日後までにイベント評価委員会により確認された MM イベントが発現した被験者は、NS-304 群 140 例（24.4%）、プラセボ群 212 例（36.4%）であった（表 2.7.3.2.3-1）。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）（図 2.7.3.2.3-1）。

また、2011 年 8 月 16 日までのイベント 45 件（NS-304 群：15 件、プラセボ群：30 件）も MM イベントとして含めた場合、EOT+7 日後までにイベント評価委員会により確認された MM イベントが発現した被験者は、NS-304 群 155 例（27.0%）、プラセボ群 242 例（41.6%）であった（表 2.7.3.3.2.3-1）。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）（図 2.7.3.3.2.3-1）。

したがって、主解析による主要評価項目の結果と 2011 年 8 月 16 日までにイベント評価委員会により確認された MM イベントを含めた場合の解析結果はほぼ同一であった。



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 2.7.3.2.3-1 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（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 2.7.3.2.3-1 EOT+7 日後までに発現したMMイベントの内訳（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］

副次評価項目では、ベースラインから投与 26 週目までの 6MWD 変化量の中央値は、NS-304 群で 4.0 m、プラセボ群で -9.0 m であり、プラセボ群と比較して NS-304 群の方が有意に延長した

（P=0.0027、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。プラセボ群に対する NS-304 群における治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 12.0（99%信頼区間：1～24）m であった。

投与 26 週目に NYHA/WHO 機能分類クラスがベースラインから改善及び不変であった被験者の割合は、NS-304 群 77.8%（444/571 例）及びプラセボ群 74.9%（430/574 例）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びベースライン時特性

人口統計学的及びベースライン時特性を表 2.7.3.3.1.1-1 に示す。

人口統計学的特性は、試験間及び群間で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 歳であった。これは PAH 疾患の人口統計学的特性と類似している [14)]。AC-065A201 試験の体重及び BMI は、他の 2 試験と比較して低い傾向が認められたが、日本人と外国人の体格差を表していると考えられる。PAH 疾患分類では IPAH、次いで結合組織病に伴う PAH が多かった。ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラスは、いずれの試験も 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 と 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%）及び ERA と 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。

PAH 治療薬の併用について、AC-065A302 試験における地域別の解析の結果、北米、西欧/オーストラリア、中南米では NS-304 群及びプラセボ群の約 90%以上の被験者で、ベースラインに PAH 治療薬が投与されていたのに対して、アジアでは約 70%、東欧では約 55%の被験者に投与されていた（表 2.7.6.13.3-5）。また、北米及び西欧/オーストラリアでは ERA と PDE-5 阻害薬の 2 剤併用が、東欧、アジア及び中南米では、PDE-5 阻害剤単独療法が、最も高い頻度で報告された。

表 2.7.3.3.1.1-1 人口統計学的及びベースライン時特性

	AC-065A201	NS-304/-02		AC-065A302	
	NS-304 群	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
性別 n(%)					
男性	11(29.7%)	6 (18.2%)	2 (20.0%)	117 (20.4%)	116 (19.9%)
女性	26 (70.3%)	27 (81.8%)	8 (80.0%)	457 (79.6%)	466 (80.1%)
年齢 (歳)					
平均値±標準偏差	44.5 ± 13.3	54.8 ± 16.8	53.8 ± 16.3	48.2 ± 15.2	47.9 ± 15.6
中央値	42.0	58.0	54.0	49.0	49.0
最小値、最大値	23, 72	19, 80	25, 80	18, 78	18, 80
体重 (kg)					
平均値±標準偏差	57.5 ±15.2	68.7 ± 12.4	70.6 ± 13.9	71.6 ± 18.6	70.7 ± 17.7
中央値	53.6	65.0	69.2	69.4	68.0
最大値、最小値	34.3 , 102.8	51.0 , 100.0	51.6 , 90.0	39.1 , 150.0	38.9 , 134.5
身長 (cm)					
平均値±標準偏差	159.0 ±9.1	162.5 ± 9.1	161.5 ± 7.9	163.0 ± 8.8	162.6 ± 8.8
中央値	158.3	162.0	161.0	162.0	162.0
最小値、最大値	137.7 , 176.6	144.0 , 183.0	150.0 , 176.0	137.7 , 193.8	138.4 , 192.0
BMI(kg/m^2)					
平均値±標準偏差	22.5 ± 4.3	26.0 ± 4.0	27.1 ± 5.6	26.9 ± 6.4	26.7 ± 6.1
中央値	20.9	25.3	24.7	25.6	25.5
最小値、最大値	17.2 , 37.3	19.9 , 36.0	21.0 , 37.9	17.2 , 56.1	17.5 , 50.4
PAH 疾患分類 n(%)					
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 n(%)					
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 n(%)					
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%)
BL の PVR ($dyn \cdot s/cm^5$)					
平均値±標準偏差	725.3 ±292.5	948.6 ± 428.0	867.2 ± 379.3	882.0 ± 437.4 [d]	939.4 ± 535.5 [d]
中央値	680.9	829.0	771.5	777.0	800.0
最小値、最大値	408, 1564	394, 2167	524, 1827	228, 2400	113, 3214
BL の 6MWD (m)					
平均値±標準偏差	415.7 ±122.4	394.7 ± 72.0	350.3 ± 123.5	358.5 ± 76.3	348.0 ± 83.2
中央値	444.0	409.5	390.5	376.0	369.0
最小値、最大値	125, 620	243, 498	150, 492	90, 482	50, 515
PAH 治療薬の併用 n(%)					
併用なし	6 (16.2%)	0	0	112 (19.5%)	124 (21.3%)
併用あり	31 (83.8%)	33 (100%)	10 (100%)	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 試験における「BL の PVR」「BL の 6MWD」の NS-304 群評価例数は 32 例

c：AC-065A302 試験における「体重」「BMI」の NS-304 群評価例数は 573 例
d：AC-065A302 試験では、ベースライン時に右心カテーテル検査を実施する規定がなかったため、ランダム化前（6 ヵ月以内）に測定したデータ。評価例数は NS-304 群 282 例、プラセボ群 299 例

［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］

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

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）の検査を終了した（表 2.7.3.3.1.2-1）。16 週目までに中止した 4 例の中止理由は、投与開始後に併用制限薬の新規投与（カルシウム拮抗薬）、重篤な有害事象の発現（血圧低下）、併用禁止薬又は療法の実施（PGI_2）及び同意の撤回が各 1 例であった。また、投与 16 週目以降カットオフ時までに 10 例が中止し、その理由は併用禁止薬又は療法の実施（PGI_2）が 5 例、原疾患・合併症の悪化が 2 例、投与開始後に併用制限薬の新規投与（ERA、PDE-5 阻害薬）、重篤な有害事象の発現（右室不全）及び同意の撤回が各 1 例であった。

表 2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳 AC-065A201

	N=37
完了（投与 16 週目）	33 (89.2%)
未完了（投与 16 週目）	4 (10.8%)
投与開始後に併用制限薬の新規投与	1 (2.7%)
重篤な有害事象の発現	1 (2.7%)
併用禁止薬又は療法の実施	1 (2.7%)
同意の撤回	1 (2.7%)
完了（カットオフ）	23 (62.2%)
未完了（カットオフ）	10 (27.0%)
投与開始後に併用制限薬の新規投与	1 (2.7%)
重篤な有害事象の発現	1 (2.7%)
併用禁止薬又は療法の実施	5 (13.5%)
同意の撤回	1 (2.7%)
原疾患・合併症の悪化	2 (5.4%)

［5.3.5.2-1 p.85 表 7 を引用］

NS-304/-02 試験では、二重盲検試験に治験薬が投与された 43 例（NS-304 群 33 例、プラセボ群 10 例）中 40 例（NS-304 群 31 例、プラセボ群 9 例）が二重盲検試験を終了した（表 2.7.3.3.1.2-2）。投与を中止した 3 例の内訳は、PAH の悪化による入院が 2 例（両群各 1 例）、有害事象（頭痛・無力症・筋肉痛）の発現が 1 例（NS-304 群）であった。

表 2.7.3.3.1.2-2 被験者の内訳 NS-304/-02

	NS-304 群 (N=33)	プラセボ群 (N=10)
完了	31 (93.9%)	9 (90.0%)
未完了	2 (6.1%)	1 (10.0%)
PAH 悪化による入院	1 (3.0%)	1 (10.0%)
有害事象発現	1 (3.0%)	0

［5.3.5.1-1 p.73 Table 3 を引用］

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-304：574 例、プラセボ：578 例）に治験薬が投与された。

ランダム化された被験者のうち、MM イベントが発現することなく試験を完了したのは 541 例（NS-304：289 例、プラセボ：252 例）であり、615 例（NS-304：285 例、プラセボ：330 例）は試験終了前に中止した。試験終了前に中止した被験者のうち、EOT+7 日後までにイベント評価委員会により MM イベント発現が確認されて中止した被験者は NS-304 群 155 例（27.0%）及びプラセボ群 242 例（41.6%）であり、MM イベントは発現しなかったが中止した被験者は NS-304 群 130 例（22.6%）、プラセボ群 88 例（15.1%）であった。

EOT+7 日後までに MM イベントが発現したか否かにかかわらず、試験終了時までに中止した被験者のうち、NS-304 群 113 例及びプラセボ群 137 例が後観察期間への参加に同意し、NS-304 群 63 例及びプラセボ群 155 例が AC-065A303 試験に移行した。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共に 5%未満であった（図 2.7.6.13.2-1）。

安全性解析対象集団による中止例の内訳を表 2.7.3.3.1.2-3 に示す。AC-065A302 試験の安全性解析対象集団は治験薬が投与された全例であったが、プラセボ群にランダム割り付けされた 1 例は、投薬瓶の交付ミスにより NS-304 8 錠（1600 μg に相当）が単回投与されたため、安全性解析対象集団では NS-304 群に含めた。そのため、安全性解析対象集団は 1152 例（NS-304：575 例、プラセボ：577 例）であった。主な中止理由は、有害事象の発現（NS-304 群：20.3%、プラセボ群：14.4%）及び臨床的悪化イベント（NS-304 群：14.8%、プラセボ群：29.5%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-3　中止例の内訳　AC-065A302 試験（安全性解析対象集団）

	NS-304 群 (N=575)	プラセボ群 (N=577)
中止	280 (48.7%)	319 (55.3%)
有害事象発現	117 (20.3%)	83 (14.4%)
臨床的悪化イベント	85 (14.8%)	170 (29.5%)
被験者/法定代理人による投与中止の決定	38 (6.6%)	33 (5.7%)
死亡	22 (3.8%)	19 (3.3%)
同意を撤回	8 (1.4%)	3 (0.5%)
管理上/その他	4 (0.7%)	4 (0.7%)
医師による決定	3 (0.5%)	1 (0.2%)
追跡不能	2 (0.3%)	4 (0.7%)
管理上/その他－追跡不能	1 (0.2%)	0
管理上/その他－医師による決定	0	2 (0.3%)

試験終了前までの投与中止理由。有害事象発現、死亡及び臨床的悪化イベントは、治験薬の中止理由として報告されているが、そのイベントは後にイベント評価委員会によって MM イベントとして確認される可能性がある。
NS-304 群 5 例及びプラセボ群 7 例は中止理由が投与期間の終了であったため、中止例には含めていない。

［5.3.5.1-2 p.185 Table 10-1 を引用］

2.7.3.3.1.3　治験薬の曝露

（1）　AC-065A201 試験

カットオフ時点での治験薬の総曝露期間の中央値は 592.0 日（約 85 週）、最長 952 日（約 136 週）であった。

維持用量での曝露期間の中央値は 60.5 日（約 9 週）であった。維持用量の分布では 7 例（18.9%）が最大投与量である 1600 μg/回に至った（表 2.7.3.3.1.3-1）。なお、3 例は中止のため維持用量に

至らなかった。平均 1 日投与量の平均値は 1822.79 μg/日（標準偏差：891.73 μg/日）、カットオフ時（又は最終時）の 1 日投与量の平均値は 2130.43 μg/日（標準偏差：893.63 μg/日）であった。

表 2.7.3.3.1.3-1　維持用量の分布　AC-065A201 試験（ATS）

維持用量	N=37
200 μg/回	2（5.4%）
400 μg/回	2（5.4%）
600 μg/回	5（13.5%）
800 μg/回	7（18.9%）
1000 μg/回	6（16.2%）
1200 μg/回	3（8.1%）
1400 μg/回	2（5.4%）
1600 μg/回	7（18.9%）
Missing	3（8.1%）

［5.3.5.2-1 p.131 表 28 を引用］

（2）　NS-304/-02 試験

曝露期間の中央値は NS-304 群 149 日（約 21 週）、プラセボ群 146 日（約 21 週）で、最長投与期間は NS-304 群 176 日（約 25 週）、プラセボ群 152 日（約 22 週）であった。NS-304 群の最終至適用量は 14 例（42.4%）が最大投与量である 800 μg/回であった（表 2.7.3.3.1.3-2）。

表 2.7.3.3.1.3-2　最終至適用量の分布　NS-304/-02 試験（ATS）

最終至適用量	NS-304 群 （N=33）	プラセボ群 （N=10）
200 μg/回	4 (12.1%)	0
400 μg/回	6 (18.2%)	0
600 μg/回	7 (21.2%)	0
800 μg/回	14 (42.4%)	9 (90.0%)
不明 [a]	2 (6.1%)	1 (10.0%)

a：3 例は中止のため最終至適用量は不明

［5.3.5.1-1 p.93　12.1.1 項を引用］

（3）　AC-065A302 試験

AC-065A302 試験において、曝露期間の中央値は NS-304 群が 70.7 週（最小値、最大値：0.3、216.7 週）であったのに対し、プラセボ群は 63.7 週（最小値、最大値：0.7、192.0 週）で、累積投与期間が 1 年間以上の被験者は NS-304 群で 63.8%及びプラセボ群で 62.6%、2 年以上の被験者は NS-304 群で 31.3%及びプラセボ群で 27.4%であった。これは、患者 1 年あたりの曝露量としては、NS-304 群が約 842 患者-年、プラセボ群が約 786 患者-年に相当する。

用量調節期の投与量の要約を表 2.7.3.3.1.3-3 に示す。

用量調節期において NS-304 群の最大投与量の中央値は 1200 μg/回、個別の最大耐用量（IMTD）の中央値は 1000 μg/回であった。

用量調節期では、NS-304 群で 56.9%（327/575 例）、プラセボ群で 19.1%（110/577 例）の被験者が少なくとも 1 回用量を漸減された。漸減の主な理由はいずれの群も有害事象の発生であった（それぞれ全被験者の 56.0%と 17.7%）（5.3.5.3-3 Appendix 4A Table 46）。NS-304 群の 3 分の 1（33.9%）の被験者で用量調節期間中に少なくとも 1 回漸減され、その後漸増された。NS-304 群の約 3 分の

1（31.8%）は、漸減することなく 1600 μg/回に達した。

用量維持期では、NS-304 群で 24.0%（138/575 例）、プラセボ群で 10.7%（62/577 例）の被験者が少なくとも 1 回用量を漸減された。漸減の主な理由はいずれの群も有害事象の発生であった（それぞれ全被験者の 20.9%と 7.3%）。恒久的に中止又は中断となった被験者（用量 0 への漸減）を除くと、次に低い用量への漸減は、いずれの群も 10%未満であった。NS-304 群の 21.4%（123/575 例）、プラセボ群の 11.8%（68/577 例）が用量維持期に少なくとも 1 回漸減され、その後漸増された（2.7.4.1.2.2（4）項参照）。

表 2.7.3.3.1.3-3　用量調節期の投与量の要約（安全性解析対象集団）

		NS-304 群 (N=575)	プラセボ群 (N=577)
最大投与量 1 日 2 回(μg)	平均値	1108.0	1427.2
	標準偏差	457.50	346.47
	中央値	1200.0	1600.0
	最小値、最大値	200.0, 1600.0	200.0, 1800.0
加重平均用量 1 日 2 回(μg)	平均値	751.2	990.4
	標準偏差	322.86	252.74
	中央値	778.0	1130.6
	最小値、最大値	119.1, 1172.3	200.0, 1190.8
IMTD 1 日 2 回(μg)	平均値	975.7	1378.5
	標準偏差	534.29	413.89
	中央値	1000.0	1600.0
	最小値、最大値	0.0, 1600.0	0.0, 1600.0

［5.3.5.3-3 p.319 Table 31 を改変］

NS-304 群及びプラセボ群における個々の維持用量（IMD）の分布を表 2.7.3.3.1.3-4 に示す。

IMD は、NS-304 群の 28.4%、プラセボ群の 67.5%の被験者が最大投与量である 1600 μg/回であった。

用量維持期における NS-304 群及びプラセボ群の IMD が、用量調節期における IMTD と同じであった被験者の割合を表 2.7.3.3.1.3-5 に示す。

用量維持期の NS-304 群 509 例中 81.7%、プラセボ群 508 例中 92.9%は、IMD と IMTD が一致していた。

また、用量調節期及び用量維持期における最大投与量の平均値は 1108.0 μg/回及び 1080.9 μg/回、中央値は 1200.0 μg/回及び 1200.0 μg/回で同程度であったことから、長期間用量が一定であったことが示唆された（5.3.5.3-3 Appendix 4A Table 31）。

表 2.7.3.3.1.3-4 個々の維持用量（IMD）分布（FAS）

IMD (1 日 2 回)	NS-304 群 (N=574)	プラセボ群 (N=582)
0 μg	14 (2.4%)	9 (1.5%)
200 μg	68 (11.8%)	15 (2.6%)
400 μg	65 (11.3%)	18 (3.1%)
600 μg	62 (10.8%)	20 (3.4%)
800 μg	82 (14.3%)	21 (3.6%)
1000 μg	35 (6.1%)	27 (4.6%)
1200 μg	42 (7.3%)	20 (3.4%)
1400 μg	41 (7.1%)	55 (9.5%)
1600 μg	163 (28.4%)	393 (67.5%)
その他	2 (0.3%)	4 (0.7%)

0 μg/回：200 μg 投与時に中止した被験者、その他：プロトコールの用量規定以外

［5.3.5.1-2 p.198 Table 11-1 を引用］

表 2.7.3.3.1.3-5 個々の最大耐用量（IMTD）と維持用量（IMD）の関連（安全性解析対象集団）

NS-304 群(N=575)			プラセボ群(N=577)		
	IMD n	IMD=IMTD n(%)		IMD n	IMD=IMTD n(%)
用量維持期の被験者数	509	416 (81.7)	用量維持期の被験者数	508	472 (92.9)
200 μg	48	37 (77.1)	200 μg	10	9 (90.0)
400 μg	56	42 (75.0)	400 μg	8	7 (87.5)
600 μg	58	50 (86.2)	600 μg	15	12 (80.0)
800 μg	73	59 (80.8)	800 μg	12	9 (75.0)
900 μg [a]	1	1 (100.0)	900 μg [a]	0	0
1000 μg	33	21 (63.6)	1000 μg	23	20 (87.0)
1200 μg	40	28 (70.0)	1200 μg	18	16 (88.9)
1400 μg	37	30 (81.1)	1400 μg	29	21 (72.4)
1600 μg	163	148 (90.8)	1600 μg	393	378 (96.2)
Missing	66	-	Missing	69	-

a：朝 1000 μg、夜 800 μg 服用された。

［5.3.5.3-3 p.404 Table 50 を改変］

用量維持期において、NS-304 群の IMD での投与期間の中央値は IMD の増加とともに延長した（表 2.7.3.3.1.3-6）。IMD での投与期間の中央値は 8.8 ヵ月～15.4 ヵ月であった。用量維持期における IMD での平均投与期間は、いずれの用量においても総投与期間の 80%を超えていた。これにより、IMD が代表的な曝露量であると考えられる。

表 2.7.3.3.1.3-6 用量維持期におけるNS-304 群のIMDと曝露期間との関係（FAS）

IMD (1 日 2 回)	N	IMD での期間(月) 中央値(min,max)	IMD での期間 ／総投与期間(%) 平均値(SD) 中央値	最大投与量(μg) 平均値(SD) 中央値(min,max)	n(%)		
					一定用量	>IMD[a]	< IMD[b]
200 μg	48	8.8 (0, 39)	91.9 (15.3) 100	329.2 (284.3) 200 (200, 1600)	33(68.8)	14 (29.2)	2 (4.2)
400 μg	55	13.5 (1, 34)	87.8 (17.7) 100	538.2 (295.3) 400 (400, 1600)	29(52.7)	15 (27.3)	19 (34.5)
600 μg	59	12.5 (0, 39)	89.9 (19.3) 100	640.7 (110.0) 600 (600, 1000)	43(72.9)	8 (13.6)	12 (20.3)
800 μg	73	11.8 (0, 37)	90.7 (16.1) 100	882.2 (166.1) 800 (800, 1600)	46(63.0)	19 (26.0)	13 (17.8)
1000 μg	33	12.1 (2, 35)	89.2 (18.0) 98.4	1084.8 (180.5) 1000 (1000, 1600)	16(48.5)	8 (24.2)	11 (33.3)
1200 μg	38	14.1 (1, 36)	86.1 (21.5) 100	1300.0 (145.2) 1200 (1200, 1600)	21(55.3)	14 (36.8)	6 (15.8)
1400 μg	37	12.0 (0.34)	89.9 (17.3) 100	1432.4 (74.7) 1400 (1400, 1600)	24(64.9)	6 (16.2)	9 (24.3)
1600 μg	163	15.4 (0,43)	96.7 (9.5) 100	1600 (0) 1600 (1600, 1600)	135(82.8)	-	28 (17.2)

a：1 回以上、IMD より多い用量を投与した被験者
b：1 回以上、IMD より少ない用量を投与した被験者

［5.3.5.3-2 p.159 Table 1-12 を改変］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、国内第 II 相試験（AC-065A201）と海外第 II 相試験（NS-304/-02）における PVR、PVRI、それ以外の肺血行動態の結果を比較した。また、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験に海外第 III 相試験（AC-065A302）を加えた 3 試験における、最初の MM イベント発現までの時間、死亡又は PAH の悪化に関連した評価、6MWD、NYHA/WHO 機能分類クラス、NT-proBNP の結果を比較した。

2.7.3.3.2.1 PVR

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験の主要評価項目である PPS の PVR のベースラインからの変化を表 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

AC-065A201 試験では、投与 16 週目の 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。投与 17 週目の 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、統計学的に有意であった（P=0.0045、Wilcoxon 順位和検定）。

AC-065A201 試験の PPS における維持用量別、NS-304/-02 試験の ATS における最終至適用量別の PVR のベースラインから各評価時期（16 週目及び 17 週目）までの変化を表 2.7.3.3.2.1-2 及び表 2.7.3.3.2.1-3 に示す。

いずれの試験においても、全ての用量で各評価時期の PVR はベースラインと比べて低下した。

表 2.7.3.3.2.1-1 PVRのベースラインからの変化

PVR（dyn·sec/cm^5）	AC-065A201（PPS）	NS-304/-02（PPS/DB）	
	NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
	（N=33）	（N=29）	（N=6）
評価時期	16 週目	17 週目	
ベースライン			
平均値	683.2	951.9	826.8
標準偏差	237.3	434.5	195.8
中央値	671.8	832.0	844.0
最小値、最大値	408, 1351	394.0 , 2167.0	524.0 , 1080.0
治験薬投与後の評価時			
平均値	560.3	783.8	964.0
標準偏差	238.7	393.2	247.9
中央値	491.4	692.0	985.0
最小値、最大値	240, 1103	304.0 , 1788.0	558.0 , 1290.0
変化量			
平均値	-122.9	-168.1	137.2
標準偏差	115.2	241.6	84.9
平均値の 95%信頼区間	-163.7, -82.0	-260.0 , -76.2	48.1 , 226.3
中央値	-120.9	-166.0	124.0
中央値の 95%信頼区間	-184.5, -59.5	-208.0 , -45.0	34.0 , 251.0
最小値、最大値	-402, 90	-806.0 , 261.0	34.0 , 251.0
P 値（Wilcoxon 符号付順位検定）	<0.0001	―	―
変化率（%）			
幾何平均値	79.7	80.7	115.9
幾何平均値の 95%信頼区間	74.0 , 86.0	72.8 , 89.6	106.5 , 126.1
治療効果			
変化率 [a]	―	-30.3	
パーセント変化の 95%信頼区間 [a]	―	-44.7 , -12.2	
P 値（Wilcoxon 順位和検定）	―	0.0045	

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.2-1 p.93 表 11、5.3.5.1-1 p.80 Table 8 を改変］

表 2.7.3.3.2.1-2 維持用量別のPVRのベースラインからの変化 AC-065A201 試験（PPS）

維持用量(μg/回)	200 (N=1)	400 (N=2)	600 (N=5)	800 (N=7)	1000 (N=6)	1200 (N=3)	1400 (N=2)	1600 (N=7)	Total (N=33)
ベースライン									
平均値	902.4	792.3	629.6	662.9	716.3	753.7	572.3	652.4	683.2
標準偏差	-	40.5	245.9	223.1	413.4	247.3	62.8	151.6	237.3
中央値	902.4	792.3	526.1	671.8	486.2	680.9	572.3	687.8	671.8
最小値、最大値	902,902	764,821	412,930	408,1030	408,1351	551,1029	528,617	435,881	408,1351
16 週目									
平均値	500.8	590.7	524.5	654.7	633.1	636.1	388.7	445.4	560.3
標準偏差	-	128.3	274.9	243.1	344.1	259.5	151.3	145.0	238.7
中央値	500.8	590.7	552.3	615.4	437.8	491.4	388.7	396.7	491.4
最小値、最大値	501,501	500,681	253,916	393,1027	374,1103	481,936	282,496	240,660	240,1103
変化量									
平均値	-401.6	-201.5	-105.1	-8.2	-83.2	-117.5	-183.6	-206.9	-122.9
標準偏差	-	87.8	107.1	55.1	112.1	73.0	88.6	59.1	115.2
中央値	-401.6	-201.5	-139.7	-14.9	-49.7	-93.6	-183.6	-195.2	-120.9
最小値、最大値	-402,-402	-264,-139	-227,26	-69,90	-303,10	-200,-59	-246,-121	-320,-141	-402,90

（dyn·sec/cm^5）

［5.3.5.2-1 p.95 表 12 を引用］

表 2.7.3.3.2.1-3 最終至適用量別のPVRのベースラインからの変化 NS-304/-02 試験（ATS/DB）

	NS-304 群					プラセボ群	
最終至適用量 (μg/回)	200 (N=4)	400 (N=6)	600 (N=7)	800 (N=14)	Missing (N=2)	プラセボ (N=9)	Missing (N=1)
ベースライン							
平均値	861.0	990.1	731.9	1072.9	826.0	892.7	638.0
標準偏差	361.9	470.9	151.2	514.2	―	393.2	―
中央値	727.0	920.3	719.0	866.0	826.0	841.0	638.0
最小値、最大値	595.0,1395.0	394.0,1786.0	462.0,928.0	418.0,2167.0	826.0,826.0	524.0,1827.0	638.0,638.0
17 週目							
平均値	723.3	850.7	547.7	898.8	1788.0	1013.3	1788.0
標準偏差	223.6	473.8	145.0	430.1	―	363.6	―
中央値	648.0	785.0	505.0	877.5	1788.0	1035.0	1788.0
最小値、最大値	550.0,1047.0	304.0,1620.0	360.0,768.0	310.0,1788.0	1788.0,1788.0	558.0,1741.0	1788.0,1788.0
変化量							
平均値	-137.8	-139.4	-184.1	-174.1	962.0	120.7	1150.0
標準偏差	151.6	193.4	83.6	332.3	―	151.4	
中央値	-96.0	-181.0	-192.0	-93.0	962.0	82.0	1150.0
最小値、最大値	-348.0,-11.0	-380.5,204.0	-285.0,-64.0	-806.0,261.0	962.0,962.0	-86.0,395.0	1150.0,1150.0
変化率(%)							
幾何平均値	86.1	82.6	74.1	83.9	216.5	114.7	280.3
幾何平均値の95%信頼区間	70.6,104.9	64.4,106.0	65.3,84.1	68.0,103.5	―	100.7,130.8	―

（dyn·sec/cm^5）

Missing は中止したため最終至適用量が不明

［5.3.5.1-1 p.133 Table 29 を引用］

2.7.3.3.2.2 PVRI

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験の PPS における PVRI のベースラインからの変化を表 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

AC-065A201 試験では、投与 16 週目の PVRI 変化量の中央値（95%信頼区間）は-185.2（-304.7～-118.4）dyn·sec·m^2/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 PVRI 幾何平均値（95%信頼区間）はベースラインの 79.4%（73.6%～85.5%）であった。

NS-304/-02 試験では、ベースラインにおける PVRI の中央値は両群間で同程度であった。投与 17 週目の PVRI 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、統計学的に有意であった（P=0.0045、Wilcoxon 順位和検定）。

いずれの試験においても、各評価時期の PVRI はベースラインと比べて低下した。

また、AC-065A201 試験の PPS における維持用量別、NS-304/-02 試験の PPS/DB における最終至適用量別の PVRI のベースラインから各評価時期（16 週目及び 17 週目）までの変化を解析した結果（5.3.5.3-4　Table PVRIDS_MTD_PDB、5.3.5.3-5　表 21）、全ての用量で各評価時期の PVRI はベースラインと比べて低下した。

表 2.7.3.3.2.2-1　PVRIのベースラインからの変化

PVRI（dyn·sec·m^2/cm^5）	AC-065A201（PPS）	NS-304/-02（PPS/DB）	
	NS-304 群 (N=33)	NS-304 群 (N=29)	プラセボ群 (N=6)
評価時期	16 週目	17 週目	
ベースライン			
平均値	1076.7	1638.3	1423.7
標準偏差	390.5	772.5	326.4
中央値	1020.9	1402.2	1579.2
最小値、最大値	545, 2161	620.6 , 4106.2	781.7 , 1615.5
治験薬投与後の評価時			
平均値	881.9	1353.6	1665.7
標準偏差	405.2	695.6	435.8
中央値	825.3	1161.4	1721.2
最小値、最大値	369, 2152	478.9 , 3306.6	832.4 , 2094.3
変化量			
平均値	-194.9	-284.7	242.0
標準偏差	182.6	405.7	158.0
平均値の 95%信頼区間	-259.6, -130.1	-439.0 , -130.3	76.2 , 407.8
中央値	-185.2	-267.3	230.5
中央値の 95%信頼区間	-304.7, -118.4	-369.5 , -93.0	50.7 , 478.7
最小値、最大値	-701, 129	-1286.9 , 426.0	50.7 , 478.7
P 値（Wilcoxon 符号付順位検定）	<0.0001	—	—
変化率（%）			
幾何平均値	79.4	80.7	115.9
幾何平均値の 95%信頼区間	73.6 , 85.5	72.8 , 89.6	106.5 , 126.1
治療効果			
変化率 [a]	—	-30.3	
パーセント変化の 95%信頼区間 [a]	—	-44.7 , -12.2	
P 値（Wilcoxon 順位和検定）	—	0.0045	

a：プラセボに対する変化率=（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.2-1 p.105 表 17、5.3.5.3-4 p.6551 Table PVRIDS_PDB を改変］

2.7.3.3.2.3　最初のMMイベントまでの時間（AC-065A302）

AC-065A302 試験では、2011 年 8 月 16 日に FDA に提出した治験実施計画書改訂 4 における変更が評価に影響する可能性を考慮し、2011 年 8 月 16 日までにイベント評価委員会により確認された MM イベントは主要評価項目の主解析では MM イベントとしなかった（2.7.3.1.4.3 項参照）。

主解析による主要評価項目の結果（2.7.3.3.2.3（1））は、2011 年 8 月 16 日までにイベント評価委員会により確認された MM イベントも含めた場合の解析結果（2.7.3.3.2.3（2））とほぼ同一であった。

したがって、本項における AC-065A302 試験の解析では、特に断りのない限り発現日が 2011 年 8 月 16 日までのイベントも含めたイベント評価委員会により確認されたすべての MM イベントを対象とした。

（1）　主要評価項目の主解析（2011 年 8 月 16 日までのイベントは MM イベントとしない）

AC-065A302 試験の主要評価項目の主解析では、2011 年 8 月 16 日までにイベント評価委員会により確認された計 45 件のイベント（NS-304 群：15 件、プラセボ群：30 件）を MM イベントとせずに打ち切りとした。

AC-065A302 試験で EOT+7 日後までにイベント評価委員会が確認した MM イベントを発現した被験者は、NS-304 群 140 例（24.4%）、プラセボ群 212 例（36.4%）であった（表 2.7.3.2.3-1）。

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）（図 2.7.3.2.3-1）。NS-304 群はプラセボ群に対して MM イベントの発現リスクを 39%低下させた。また、3 年目のリスク差は 15.8%であった。

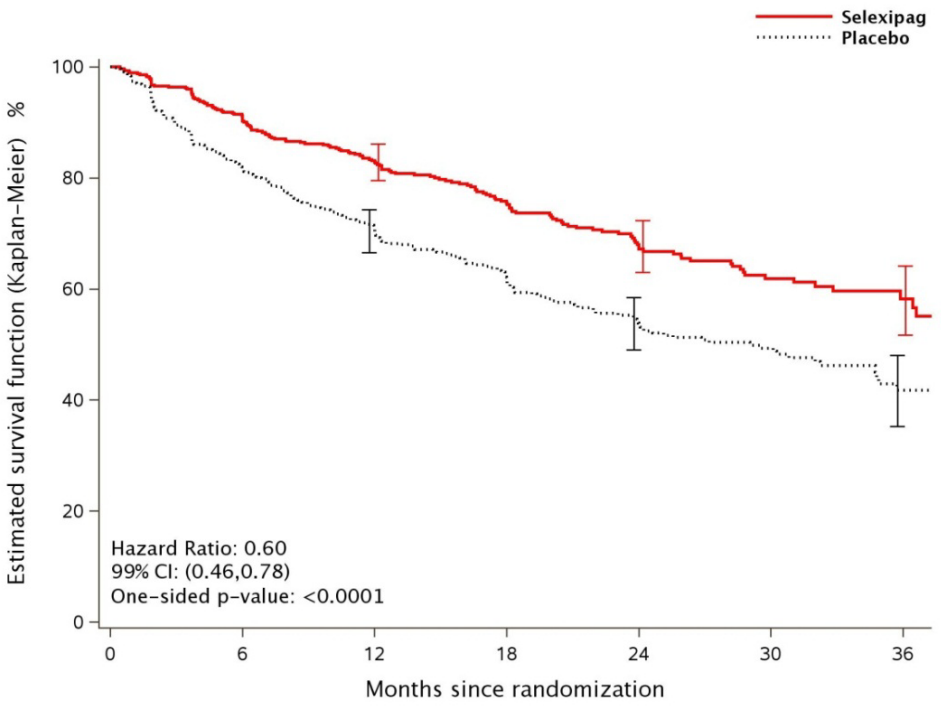
これより、AC-065A302 試験の主要目的は達成された。

（2）　全 MM イベントを含む主要評価項目の解析

2011 年 8 月 16 日以前のイベントも MM イベントとして含めた場合、EOT+7 日後までにイベント評価委員会により確認された 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（表 2.7.3.3.2.3-1）。最初に発現した MM イベントとして最も高頻度で発現したのは 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。

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）（図 2.7.3.3.2.3-1）。NS-304 群はプラセボ群に対して MM イベントの発現リスクを 40%低下させた。また、3 年目のリスク差は 16.5%であった。

両群の曲線は初期に分離し［6 ヵ月目の MM イベント無発生率の Kaplan-Meier 推定量（95%信頼区間）は NS-304 群：91.2%（88.5%～93.4%）、プラセボ群：81.7%（78.2%～84.7%）］（5.3.5.3-2 Table 1-18）、NS-304 の治療効果は治療期間を通して持続した（36 ヵ月以上）。



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 2.7.3.3.2.3-1 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（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 2.7.3.3.2.3-1 EOT+7 日後までに最初に発現したMMイベントの内訳（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	155 (27.0%)	242 (41.6%)
最初に起こった M/M 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］

（3） 主要評価項目の IMD 別解析

主要評価項目を NS-304 の IMD 別に 3 つのカテゴリにわけて解析した結果、すべてのカテゴリで類似した結果であった。

IMD が 200～500 μg/回（600 μg/回未満）、600～1100 μg/回（1200 μg/回未満）及び 1200～1600 μg/回の NS-304 群とプラセボ群とを比較したハザード比は、それぞれ 0.60（95%信頼区間：0.41～0.88、片側 log rank 検定：P = 0.0038）、0.53（95%信頼区間：0.38～0.72、片側 log rank 検定：P<0.0001）、及び 0.64（95%信頼区間：0.49～0.82、片側 log rank 検定：P= 0.0002）であった（図 2.7.3.3.2.3-2、5.3.5.3-2 Table 1-20）。これより、IMD まで用量を漸増する投与方法が妥当であることが裏付けられた。

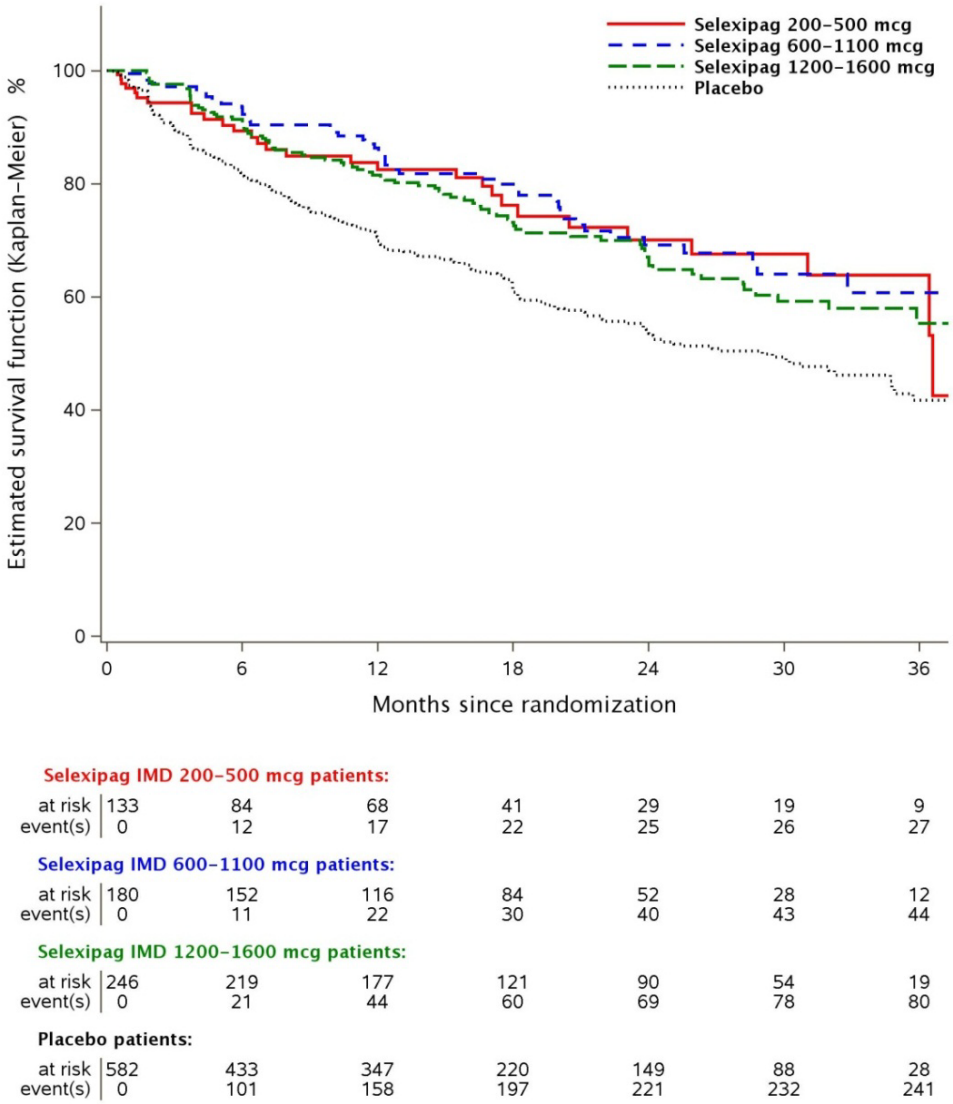


図 2.7.3.3.2.3-2 IMDごとのEOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間の Kaplan-Meier曲線（FAS）

IMD が 0 又はその他の被験者を除く
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.3-2 p.759 Figure 1-122 を引用］

（4） 主要評価項目の感度分析及び補足的解析

主要評価項目の様々な感度分析と補足解析の結果は、主解析の結果を裏付けるものであり、頑健性を示した。これらの結果を、表 2.7.3.3.2.3-2 に要約する。

表 2.7.3.3.2.3-2 主要評価項目に対する補足的解析結果の要約

評価項目の定義	検定／モデル（NS-304 群 vs プラセボ群）、解析対象集団	結果 片側 log rank 検定（P 値） ハザード比（99%CI）
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定、比例ハザードモデル、FAS	5.02 (P<0.0001) 0.60 (0.46, 0.78)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定、地域別の層別化比例ハザードモデル、FAS	5.11 (P<0.0001) 0.59 (0.46, 0.78)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定、PAH 疾患分類別の層別化比例ハザードモデル、FAS	4.92 (P<0.0001) 0.61 (0.46, 0.79)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス別の層別化比例ハザードモデル、FAS	4.86 (P<0.0001) 0.61 (0.47, 0.80)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定、ベースライン時の PAH 基礎治療の有無別の層別化比例ハザードモデル、FAS	4.99 (P<0.0001) 0.60 (0.46, 0.79)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラス及び PAH 基礎治療の有無別の層別化比例ハザードモデル、FAS	4.81 (P<0.0001) 0.61 (0.47, 0.80)
EOT+7 日後までに発現した、CEC 確認の全 MM イベント及び MM 発現後 21 日以内に中止したため CEC が確認できなかった MM イベント	log rank 検定、比例ハザードモデル、FAS	4.95 (P<0.0001) 0.61 (0.47, 0.79)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント及び追跡不能	log rank 検定、比例ハザードモデル、FAS	4.99 (P<0.0001) 0.60 (0.46, 0.79)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント（早期に中止した症状の悪化の徴候含む）	log rank 検定、比例ハザードモデル、FAS	4.57 (P<0.0001) 0.65 (0.51, 0.83)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の初めの 202 件の MM イベント	log rank 検定、比例ハザードモデル、最初にランダム化された 670 例	2.99 (P=0.0014) 0.65 (0.45, 0.95)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定と比例ハザードモデル、FAS、定型又は恒常的 PAH のサブグループ	4.65 (P<0.0001) 0.62 (0.47, 0.81)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	log rank 検定と比例ハザードモデル、PPS	5.23 (P<0.0001) 0.58 (0.44, 0.76)
EOT+7 日後までに発現した責任医師報告の全 MM イベント（CEC の判定とは無関係）	log rank 検定と比例ハザードモデル、FAS	4.69 (P<0.0001) 0.64 (0.50, 0.82)
EOT+7 日後までに発現した責任医師報告の全 MM イベント（6 分間歩行試験が 2 回実施されなかった疾患進行は除く）	log rank 検定と比例ハザードモデル、FAS	5.00 (P<0.0001) 0.60 (0.46, 0.78)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント	原因別比例ハザードモデル	P<0.0001 0.60 (0.46, 0.78)
EOT+7 日後までに発現した CEC 確認の全 MM イベント（AE による中止例を含める）	log rank 検定	P<0.0030 0.78 (0.62, 0.99)

CEC：イベント評価委員会

［5.3.5.3-2 p.184 Table 1-27、Table 1-28、Table 1-29、Table 1-30、Table 1-31、Table 1-32、Table 1-33、Table 1-34 を改変］

MM イベントが未発現のまま本試験から脱落するまでの期間の検討において、イベント評価委員会で確認した MM イベントが発現した被験者及び MM イベントが未発現のままで AC-065A302 試験を終了した被験者（NS-304 群：443 例、プラセボ群：494 例）をイベント及び打ち切りから除き、MM イベント未発現で中止した被験者（NS-304 群：130 例、プラセボ群：88 例）のみをイベントとして取り扱った。

Kaplan-Meier 曲線より、プラセボ群と比較して NS-304 群の方が MM イベント未発現での脱落リスクが高かった（図 2.7.3.3.2.3-3）。2 つの曲線は、最初の 6 ヵ月､特に用量調節期に分離しており、これは NS-304 群で MM イベント以外の理由（主に忍容性）による中止が多かったことを反映している。7 ヵ月目以降は、2 つの Kaplan-Meier 曲線間の分離はほぼ一定で傾きも大きな変化は認められなかった。

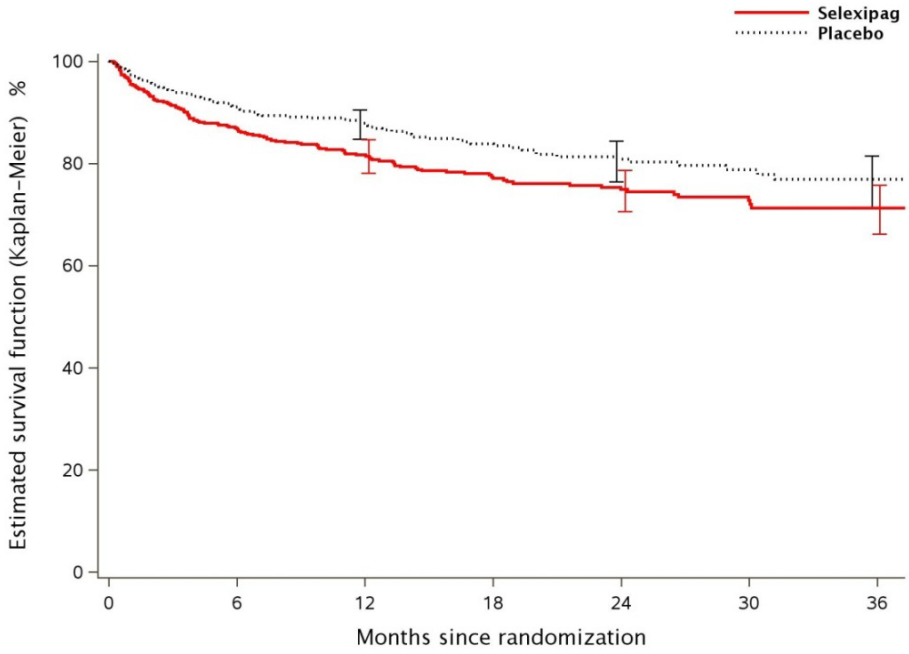


図 2.7.3.3.2.3-3 EOT+7 日後までに最初のMMイベント未発現で脱落するまでの期間に関するKaplan-Meier曲線（FAS）

selexipag：NS-304 群

［5.3.5.3-2 p.513 Figure 1-4 を引用］

主要評価項目で欠測している観察期間を分析し、データ収集の網羅性を検討した。

AC-065A302 試験の主要評価項目で欠測している観察期間の分析では､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、すなわち被験者全員の MM イベント発現日又は試験

終了日までの期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群が 1.7 年（0、4.2 年）、プラセボ群が 1.5 年（0、3.9 年）であった（5.3.5.3-2 Table 1-23）。この理論上最長の観察期間に対して、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は、NS-304 群が 18.3%、プラセボ群が 16.3%であった。

また、AC-065A302 試験におけるデータ収集の網羅性を図 2.7.3.6-1 及び図 2.7.3.6-2 に示す。

被験者を MM イベント発現、MM イベント以外の理由で中止、イベント未発現のまま試験終了で打ち切り、に分け、打ち切り又は MM イベント発生までの平均時間、打ち切り又は MM イベント発生から試験終了までの平均時間を示した。MM イベント発現被験者及び MM イベント以外の理由で中止となった被験者を、試験終了時の生存状況によりさらに分類した（死亡、生存又は追跡不能）。

MM イベント未発現で試験終了時に生存していた NS-304 投与被験者は 574 例中 289 例（50%）で、平均追跡期間は 107 週であった。MM イベントを発現した被験者 155 例（27%）のうち 74 例は試験終了時に生存しており、79 例は試験終了までに死亡し、2 例は追跡不能であった。試験終了時に打ち切られたか MM イベントを発現した被験者は、主要評価項目の解析用データの欠測はなかった。

一方、MM イベント以外の理由で治療が早期中止となった NS-304 投与群は 130 例（23%）で、これらの被験者では中止後から試験終了までの期間は主要評価項目の解析用データが欠測していた。その期間の平均時間は、試験終了時生存 86 例が 73 週間、死亡 21 例が 42 週間、追跡不能 23 例が 14 週間であった。

欠測している観察期間についての分析は、試験終了までの死亡の評価に関しても実施された。試験終了時、被験者の約 5%（NS-304：25 例、プラセボ：30 例）の生存状態が不明であった。

理論上最長の観察期間、すなわち被験者全員の死亡日又は試験終了日までの期間の中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群が 1.9 年（0、4.2 年）、プラセボ群が 2.0 年（0、4.0 年）であった（5.3.5.3-2 Table 1-58）。この理論上最長の観察期間に対して、試験終了時生存状態が不明であった患者で欠測していた観察期間は、NS-304 群が 2.4%、プラセボ群が 3.7%であった。

（5） 治療必要数の解析

本解析は NS-304 の臨床効果を明確に示すために実施した。

治療必要数（NNT）は、NS-304 のプラセボに対するリスク差を示すものであり、リスク比に関する主解析を補足するものである。

NNT は、1 年間が 8.0 例（95%信頼区間：5.7 例～13.6 例）、2 年間が 7.1 例（95%信頼区間：4.8 例～13.5 例）であった（表 2.7.3.3.2.3-3）。これは、プラセボと比較して、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 NS-304 により 7 例の患者の治療が必要となることを示している。

表 2.7.3.3.2.3-3　新たな 1 件のMMイベント発生を防止するための治療必要数（FAS）

投与開始後の経過	被験者数 [a]	治療必要数（95%信頼区間）
投与 12 ヵ月目	708	8.0（5.7 , 13.6）
投与 18 ヵ月目	466	7.1（5.0 , 12.1）
投与 24 ヵ月目	320	7.1（4.8 , 13.5）
投与 30 ヵ月目	189	8.0（5.0 , 19.3）

a：AC-065A302 試験 EOT+7 日後までにイベント評価委員会により確認された MM イベントが発現した被験者数（NS-304 群+プラセボ群）

［5.3.5.3-2 p.202 Table 1-37 を引用］

（6）　各サブグループでの主要評価項目

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、地域、性別、人種、スクリーニング時の年齢、PAH の疾患分類、及び地域カテゴリ別のサブグループに関して、MM イベント発現のプラセボに対する NS-304 によるハザード比のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.3-4 に示す。

交互作用検定に基づくと、全サブグループ間で、治療効果に統計的有意差は示唆されなかった。

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。

ベースライン時の PAH の重症度を示す NYHA/WHO 機能分類クラス別では、I/II クラスと III/IV クラスの被験者で同等の治療効果が認められた。

PAH の疾患分類別では、いずれの疾患においても同等の治療効果が認められた。結合組織病に伴う PAH のサブグループにおいてもプラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.59（99%信頼区間：0.37～0.96）と他の疾患分類と同様の結果であった。結合組織病に伴う PAH は、IPAH より予後不良の病態であり、このような有効性を示した結果はほとんどなく、重要な成績であると考える [15)]。

地域及び人種別では、アジア人及びアジア地域での治療効果が他のサブグループと比較して小さかった。この結果については、2.7.3.3.3.6 項で詳細に考察する。アジア人又及びアジア（地域）におけるプラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.99（99%信頼区間：0.56～1.76）及び 0.94（99%信頼区間：0.52～1.70）であった。

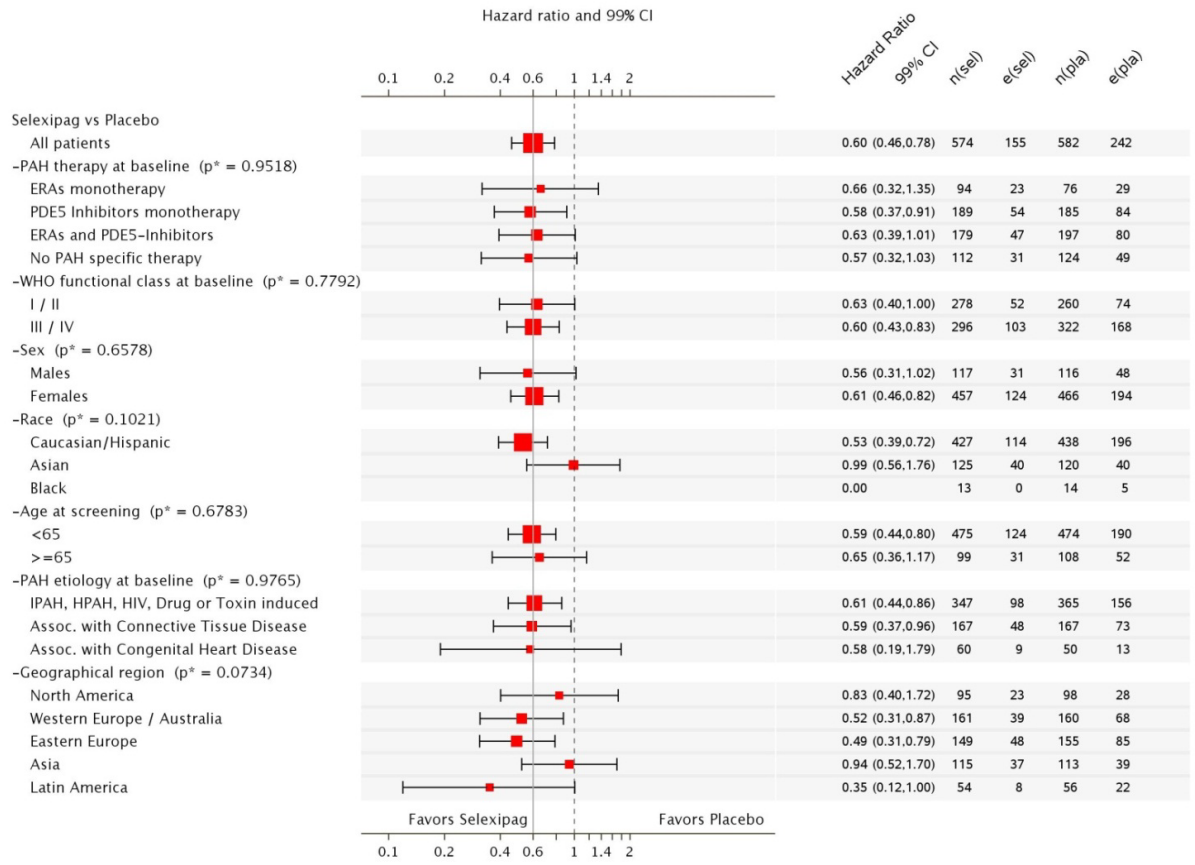


図 2.7.3.3.2.3-4 EOT+7 日後までに最初のMMイベントが発現するまでの期間のサブグループ解析（FAS）

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
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.219 Figure 11-7 を引用］

（7） 競合リスク解析

主要評価項目の MM イベントに対するに治療効果をさらに考察するため、4 つのイベント：死亡、疾患進行、PAH 悪化による入院、及び PAH 悪化（肺移植又はバルーン心房中隔裂開術、非経口的プロスタノイド治療又は長期酸素療法の必要を含む）に関して、Gray 検定を用いて競合リスク解析を行った。EOT+7 日後までに 1 つのイベントが発現すると他のイベントは発現しないため、治療期間中、4 つのイベントは互いに競合した。治療群別の各イベントの累積発生率関数を図 2.7.3.3.2.3-5 に示す。

Gray 検定の結果、NS-304 群の被験者において疾患進行（P<0.0001）及び PAH 悪化による入院（P=0.0402）のリスクはプラセボ群の被験者より低いことが認められた。NS-304 群とプラセボ群との間で、死亡のリスク（P=0.0827）及び PAH 悪化のリスク（P=0.5342）に有意差は認められなかった。

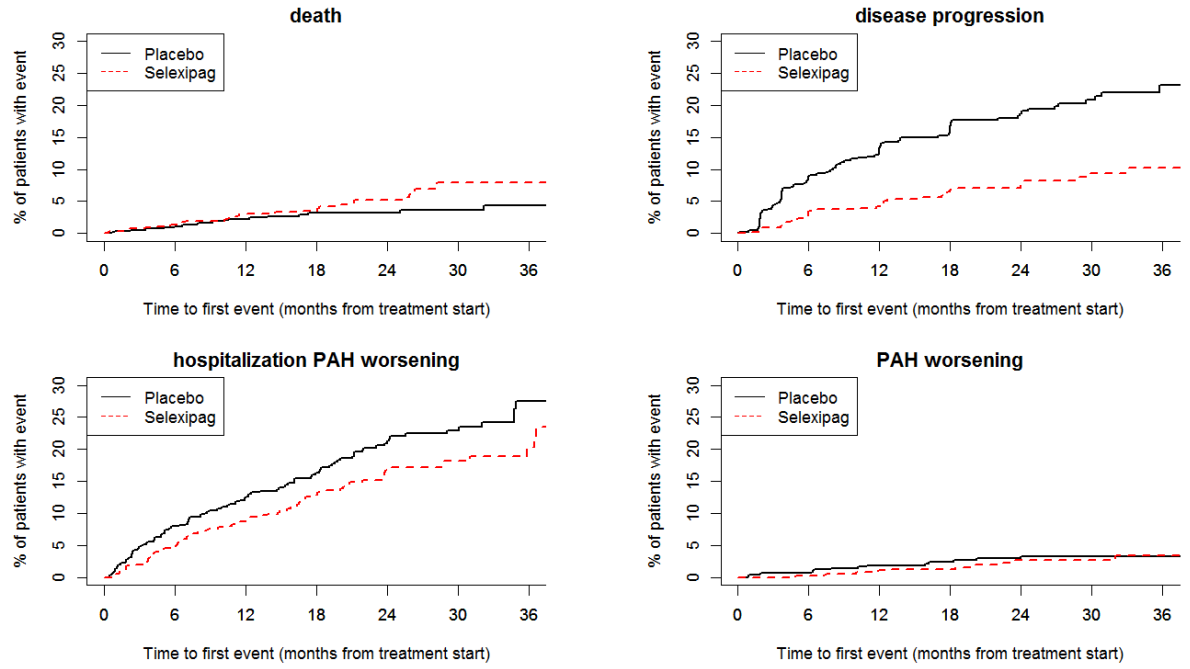


図 2.7.3.3.2.3-5 EOT+7 日後までに発現した最初のMMイベントのイベントごとの累積発生率関数（FAS）

selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.221 Figure 11-8 を引用］

（8） ランドマーク解析

ランドマーク解析はmorbidityイベント発現と死亡リスクとの相関性を確認するために実施した。3、6、12、18 ヵ月目をランドマーク時点と設定し、各ランドマーク時点で morbidity イベント発現した被験者と発現していない被験者間での全生存期間の差を、log rank 検定及び Cox 比例ハザードモデル回帰分析を用いて比較した（表 2.7.3.3.2.3-4）。

NS-304 とプラセボの統合群において、ランドマークを 6 ヵ月目とした場合の、morbidity イベントが発現しなかった被験者（n = 980）に対する、イベントが発現した被験者（n = 109）の試験終了の全死因による死亡リスクのハザード比は 3.93（95%信頼区間：2.77～5.57、P < 0.0001）であった。これは、早期にイベントが発現した被験者は、発現しなかった被験者よりその後の 3 年間で死亡する可能性が 4 倍高いことを意味する。

また、ランドマークを 18 ヵ月目とした場合の、morbidity イベントが発現しなかった被験者（n = 551）に対する、イベントが発現した被験者（n = 155）の試験終了の全死因による死亡リスクのハザード比は 2.97（95%信頼区間：1.87～4.73、P < 0.0001）であった。

すべてのランドマーク時点において、ランドマーク時点までの morbidity イベントの発現は、試験終了までの死亡リスク増加と大きく関連していた。

以上より、morbidity イベントはその後の死亡リスクの増加と大きく関連していることが示唆され、AC-065A302 試験における主要評価項目の morbidity イベントの定義及び臨床的意義を裏付けるものであった。

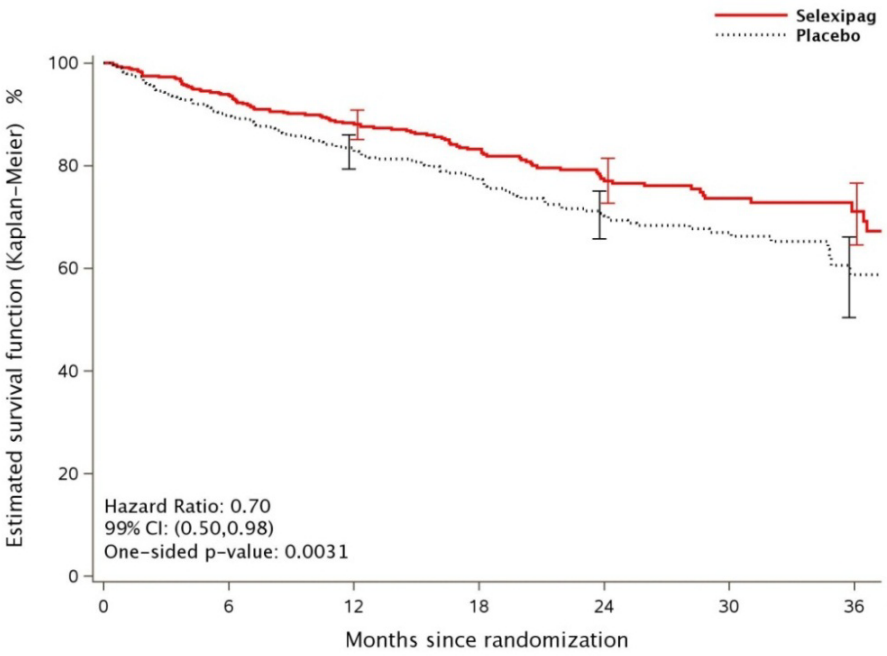
表 2.7.3.3.2.3-4 ランドマーク解析：投与 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月目以前のmorbidityイベント発現の有無を共変量とした試験終了までの死亡の期間の比例ハザードモデル（FAS）

ランドマーク時点	3 ヵ月		6 ヵ月		12 ヵ月		18 ヵ月	
NS-304 群								
イベント[a](n)	あり(13)	なし(545)	あり(32)	なし(511)	あり(49)	なし(424)	あり(57)	なし(293)
死亡(n)	8	83	12	67	11	44	11	28
ハザード比(95%CI)[b]	7.13 (3.44, 14.79)		3.33 (1.80, 6.16)		2.74 (1.41, 5.31)		2.52 (1.25, 5.07)	
統計量[c]、P 値	38.02, P<0.0001		16.57, P<0.0001		9.64, P=0.0019		7.16, P=0.0074	
プラセボ群								
イベント[a](n)	あり(51)	なし(518)	あり(77)	なし(469)	あり(106)	なし(385)	あり(98)	なし(258)
死亡(n)	23	76	31	52	28	26	20	14
ハザード比(95%CI)[b]	3.88 (2.43, 6.19)		4.48 (2.87, 6.99)		4.40 (2.58, 7.50)		4.07 (2.05, 8.06)	
統計量[c]、P 値	37.70, P<0.0001		52.12, P<0.0001		35.30, P<0.0001		19.02, P<0.0001	
NS-304 群+プラセボ群統合								
イベント[a](n)	あり(64)	なし(1063)	あり(109)	なし(980)	あり(155)	なし(809)	あり(155)	なし(551)
死亡(n)	31	159	43	119	39	70	31	42
ハザード比(95%CI)[b]	4.29 (2.92, 6.31)		3.93 (2.77, 5.57)		3.38 (2.28, 5.00)		2.97 (1.87, 4.73)	
統計量[c]、P 値	65.27, P<0.0001		68.78, P<0.0001		41.79, P<0.0001		23.32, P<0.0001	

a：3、6、12、18 ヵ月目の各時点以前の morbidity イベントの発現例数
b：イベント評価委員会により確認された morbidity イベントの発現あり vs なしのハザード比、95%信頼区間
c：log rank 検定
［5.3.5.3-2 p.215 Table 1-44、Table 1-45、Table 1-46、Table 1-47、Table 1-48、Table 1-49、Table 1-50、Table 1-51、Table 1-52、Table 1-53、Table 1-54、Table 1-55 を改変］

2.7.3.3.2.4 PAHによる死亡又はPAH悪化による入院に関する初発までの期間（AC-065A302）

AC-065A302 試験において、NS-304 群の 102 例（17.8%）及びプラセボ群の 137 例（23.5%）が EOT+7 日後までに PAH によって死亡又は PAH 悪化によって入院した。EOT+7 日後までの PAH による死亡又は PAH 悪化による入院の初発に関して、プラセボに対する NS-304 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）であった（図 2.7.3.3.2.4-1）。プラセボに対して NS-304 はリスクを 30%低下させた。



Selexipag patients:							
at risk	574	457	364	250	172	102	40
event(s)	0	32	58	76	91	98	100
censored	0	85	152	248	311	374	434

Placebo patients:							
at risk	582	437	351	227	152	89	28
event(s)	0	56	86	106	123	130	136
censored	0	89	145	249	307	363	418

図 2.7.3.3.2.4-1 EOT+7 日後までのPAHによる死亡又はPAH悪化による入院に関する初発までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.233 Figure 11-11 を引用］

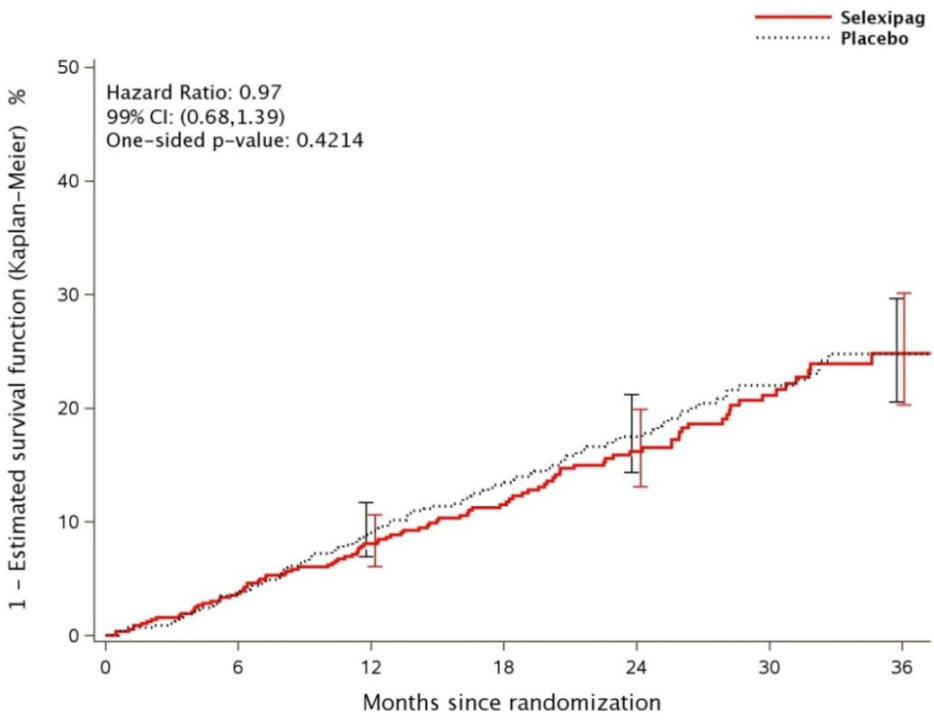
2.7.3.3.2.5 死亡に関連した評価項目（AC-065A302）

（1） 試験終了までの死亡（すべての死因）

AC-065A302 試験の試験終了時までに NS-304 群 100 例及びプラセボ群 105 例が死亡した。FAS を対象とした主解析において、試験終了時までのすべ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 2.7.3.3.2.5-1）。

試験終了までの解析では、morbidity イベント発生後に、NS-304 又はプラセボの二重盲検試験から AC-065A303 試験（NS-304 のオープンラベル）又は他の PAH 治療薬による治療へ移行したことによるクロスオーバーの影響がある。プラセボ群の 155 例及び NS-304 群の 63 例は、morbidity イベント発生後に AC-065A303 試験へ移行した。AC-065A303 試験に移行した場合、AC-065A302 試験でプラセボ群であった被験者は、NS-304 を投与されることになり治療内容が改善される。一

方で、AC-065A302 試験で NS-304 群であった被験者は、再度 200 μg 1 日 2 回から漸増することとなる。



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

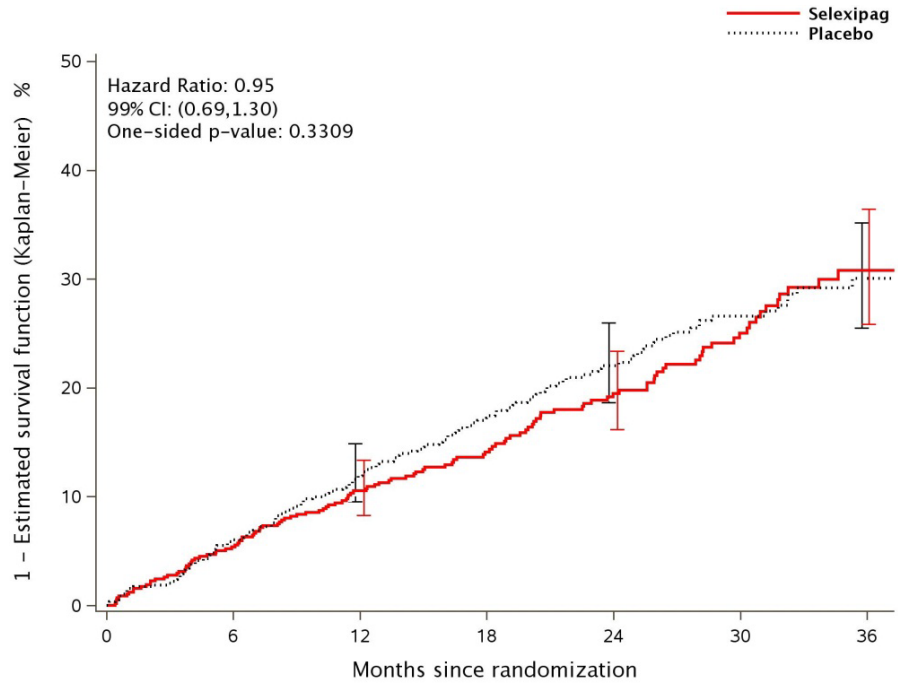
Placebo patients:							
at risk	582	546	491	356	273	168	70
event(s)	0	22	51	71	87	100	105
censored	0	14	40	155	222	314	407

図 2.7.3.3.2.5-1　試験終了時までに死亡を発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

selexipag：NS-304 群

［5.3.5.3-2 p.533 Figure 1-24 を引用］

生存状況が不明な患者を死亡イベントに含めた感度分析では、試験終了までの全死因による死亡までの期間におけるプラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.95（99%信頼区間：0.69～1.30、片側 log rank 検定：P= 0.3309）であった（図 2.7.3.3.2.5-2）。



Selexipag patients:							
at risk	574	543	473	350	257	161	64
event(s)	0	31	60	77	97	112	122
censored	0	0	41	147	220	301	388

Placebo patients:							
at risk	582	546	491	356	273	168	70
event(s)	0	35	69	95	114	128	134
censored	0	1	22	131	195	286	378

図 2.7.3.3.2.5-2　最終連絡日のイベントとしての生存状況が不明な被験者を含む、試験終了時までに死亡を発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線

selexipag：NS-304 群

［5.3.5.3-2 p.535 Figure 1-26 を引用］

また、探索的評価項目である、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 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（5.3.5.1-2　Figure 15-62）。

（2）　サブグループ解析

ベースライン時の PAH 療法、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、及び地域カテゴリ別のサブグループに関して、AC-065A302 試験終了までの全死因による死亡に関する、プラセボに対する NS-304 によるハザード比のフォレストプロットを図 2.7.3.3.2.5-3 に示す。

ばらつきを考慮すると、全試験集団の結果と一致していた。

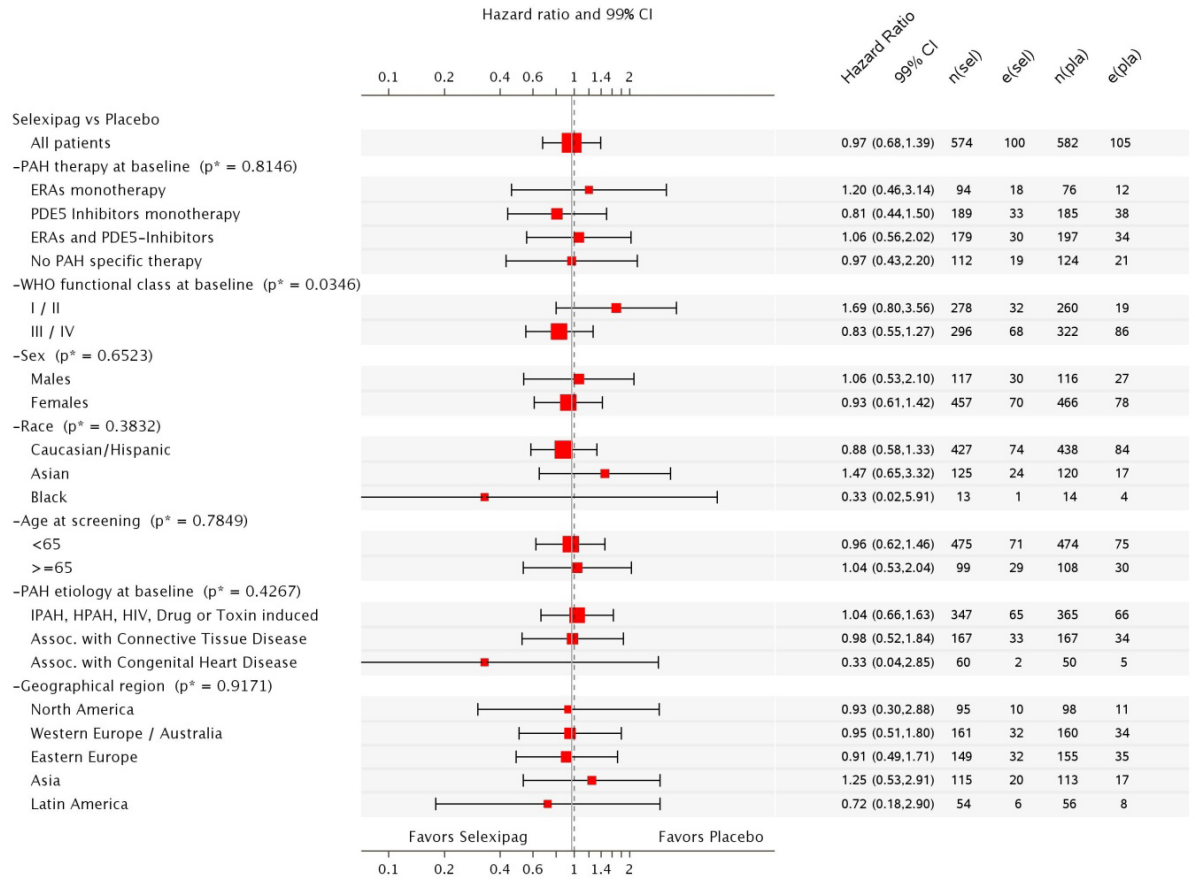


図 2.7.3.3.2.5-3 試験終了までの死亡発生までの期間におけるサブグループ解析（FAS）

サブグループ 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
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.3-2 p.536 Figure 1-27 を引用］

2.7.3.3.2.6 MMイベントの発現（AC-065A201、NS-304/-02）

AC-065A201 試験では、カットオフ時までに MM イベントが発現した被験者は 8 例であった。内訳は死亡が 2 例、PAH の悪化による入院が 2 例、PAH の悪化による非経口 PGI_2 又は長期酸素療法の開始が 4 例であり、これらの被験者は治験を中止した。

NS-304/-02 試験では、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、治験を中止した。

2.7.3.3.2.7 6MWD

（1） 評価時期における 6MWD

各試験の評価時期における 6MWD のベースラインからの変化を表 2.7.3.3.2.7-1 に示す。

AC-065A201 試験では、NS-304 群でベースラインから投与 16 週目までに 6MWD の中央値（95%信頼区間）が 19.5（0.0～37.0）m 増加した。

NS-304/-02 試験では、ベースラインから投与 17 週目までの 6MWD の中央値（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、6MWD の 26 週目のトラフ値におけるベースラインからの変化量は、ノンパラメトリック共分散分析にて解析した。

トラフ値で測定したベースラインから投与 26 週目までの 6MWD 変化量の中央値は NS-304 群で 4.0 m、プラセボ群で -9.0 m であった。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、統計的に有意であった（P=0.0027）。プラセボ群に対する NS-304 群における治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 12.0（99%信頼区間：1～24）m であった。

6MWD の解析では、欠測値の補完方法が試験間で異なっていた。死亡による欠測は 3 試験共通して 0 m と補完していたが、死亡以外の欠測に関しては、AC-065A201 試験では LOCF で補完、NS-304/-02 試験ではデータが欠測の場合は解析から除外しており、AC-065A302 試験では PAH 悪化に関係なく 6MWD 欠測及び不来院の場合は 26 週目で 2 番目の最悪値である 10 m を補完した。その結果、AC-065A302 試験の NS-304 群 19.9%及びプラセボ群 23.4%で、投与 26 週目の 6MWD の欠測値が補完されているが、感度分析において欠測データに対する感度補完アルゴリズム間で一貫して NS-304 の有効性が確認された（5.3.5.1-2　11.3.2.1 項参照）。

また、AC-065A302 試験に関して、AC-065A201 試験と同様の補完方法でベースラインから投与 16 週目までの 6MWD の変化を追加解析した（5.3.5.3-4 表 TWTSC16_F）。その結果、ベースラインから投与 16 週目までの 6MWD 変化量の中央値は NS-304 群で 7.5 m、プラセボ群で 0.0 m で、ノンパラメトリック共分散分析を用いた解析では、統計的に有意であった（P=0.0015）。プラセボ群に対する NS-304 群における治療効果（Hodges-Lehmann 推定量）は 8.0（99%信頼区間：1～15）m であった。

表 2.7.3.3.2.7-1 評価時期における 6MWDのベースラインからの変化

6MWD（m）	AC-065A201（PPS）	NS-304/-02（ATS/DB）		AC-065A302（FAS）	
	NS-304 群（N=30 [a]）	NS-304 群（N=33）	プラセボ群（N=10）	NS-304 群（N=574）	プラセボ群（N=582）
評価時期	16 週目	17 週目		26 週目	
ベースライン					
n	30	32	10	574	582
平均値	445.0	394.7	350.3	358.5	348.0
標準偏差	102.2	72.0	123.5	76.3	83.2
中央値	460.5	409.5	390.5	376.0	369.0
最小値、最大値	183, 620	243.0 , 498.0	150.0 , 492.0	90, 482	50, 515
治験薬投与後の評価時					
n	30	32	10	574[b]	582[b]
平均値	459.1	419.3	350.7	306.5	281.7
標準偏差	112.8	106.3	139.6	170.0	173.8
中央値	468.0	407.5	378.5	370.0	346.0
最小値、最大値	62, 611	223.0 , 658.0	87.2 , 520.0	0, 617	0, 650
変化量					
n	30	32	10	574	582
平均値	14.1	24.7	0.4	-52.00	-66.26
標準偏差	44.1	72.8	28.1	150.24	148.23
平均値の 95%信頼区間	-2.4, 30.6	-1.6 , 50.9	-19.7 , 20.5	－	－
中央値	19.5	25.0	6.0	4.00	-9.00
中央値の 95%信頼区間	0.0, 37.0	-2.0 , 42.0	-33.0 , 23.0	－	－
最小値、最大値	-121, 130	-173.0 , 230.0	-62.8 , 28.0	-448.0, 260.0	-438.0, 262.0
P 値(Wilcoxon 順位和検定)	0.0324	－	－	－	－
P 値(t 検定)	0.0905	－	－	－	－
変化率					
n	30	－	－	－	－
幾何平均値	100.7				
幾何平均値の 95%CL	92.7 , 109.4				
治療効果					
平均値	－	24.2		－	
標準偏差	－	65.5		－	
平均値の 95%信頼区間	－	-23.7 , 72.2		－	
中央値	－	18.0		－	
中央値の 95%信頼区間	－	-12.4 , 61.4		－	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)	－	0.2218		－	
P 値(t 検定)	－	0.3129		－	
Hodges-Lehmann 推定量の点推定値並びに 99%信頼区間	－	－		12.0 (1 , 24)	
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の統計量並びに P 値	－	－		2.786、0.0027	

a：PPS　33 例中、6MWD では 3 例を除外した。

b：欠測値を補完した症例数：NS-304 群 114 例（19.9%：死亡 25 例、PAH 悪化に関係なく 6MWD 欠測 11 例、不来院 78 例）、プラセボ群 136 例（23.4%：死亡 26 例、PAH 悪化に関係なく 6MWD 欠測 13 例、不来院 97 例）死亡例には 0 m を補完、PAH 悪化に関係なく 6MWD 欠測及び不来院には 26 週目で 2 番目の最悪値である 10 m を補完した。

［5.3.5.3-2　p.410 Table 1-113、p.805 Table 2-11、p.822 Table 3-11 を改変］

（2） 6MWD の経時的変化

AC-065A302 試験の探索的解析において、各定期来院時に測定した 6MWD のベースラインからの変化を検討した（表 2.7.3.3.2.7-2）。その結果、ベースラインから各定期来院時までの変化量の中央値は、NS-304 群とプラセボ群において、投与 8 週目ではそれぞれ 8.0 及び 7.0 m、16 週目では 10.0 及び 4.0 m、26 週目では 16.0 及び 6.0 m、12 ヵ月目は 16.0 及び 5.0 m、18 ヵ月目は 18.0 及び 3.0 m、24 ヵ月目は 18.5 及び 5.0 m、30 ヵ月目は 26.0 及び 13.5 m、36 ヵ月目は 6.0 及び 15.0 m、EOS は 3.0 及び-12.0 m であった。

AC-065A201 試験では、6MWD のベースラインから各時点までの変化量の中央値は、24 週目（29 例）で 14.0 m、48 週目（25 例）で 17.0 m、72 週目（21 例）で 37.0 m、96 週目（10 例）で 37.0 m、120 週目（4 例）で 61.5 m であった（表 2.7.6.14.4.3-4 参照）。

以上より、6MWD において NS-304 群では持続的な効果が認められた。

表 2.7.3.3.2.7-2 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	EOS
NS-304 574 例	ベースライン	n=529	n=495	n=460	n=397	n=297	n=204	n=137	n=75	n=474
	平均値	361.3	364.4	365.2	368.6	367.3	366.6	369.7	366.5	365.8
	標準偏差	74.2	71.2	71.9	70.7	73.8	77.3	77.8	83.8	74.3
	中央値	379.0	380.0	380.0	385.0	385.0	387.0	390.0	390.0	384.5
	変化量	n=529	n=495	n=460	n=397	n=297	n=204	n=137	n=75	n=474
	平均値	8.51	10.64	15.30	17.37	17.53	10.42	17.20	7.76	-11.14
	標準偏差	49.56	53.65	59.28	67.24	72.87	76.97	77.96	72.12	95.07
	中央値	8.00	10.00	16.00	16.00	18.00	18.50	26.00	6.00	3.00
プラセボ 582 例	ベースライン	n=547	n=507	n=446	n=387	n=279	n=183	n=122	n=61	n=499
	平均値	349.1	354.1	360.2	364.5	365.1	369.4	367.1	374.2	355.8
	標準偏差	82.2	79.5	75.1	73.9	71.6	69.6	75.3	76.7	78.6
	中央値	370.0	372.0	377.5	380.0	378.0	381.0	379.5	399.0	375.0
	変化量	n=547	n=507	n=446	n=387	n=279	n=183	n=122	n=61	n=499
	平均値	1.54	-0.03	4.91	-0.57	1.27	8.16	18.56	11.28	-34.01
	標準偏差	57.52	68.30	65.49	77.49	74.15	80.74	77.37	82.99	101.61
	中央値	7.00	4.00	6.00	5.00	3.00	5.00	13.50	15.00	-12.00

［5.3.5.3-2 p.422 Table 1-116、p.430 1-117 を改変］

（3） 6MWD のサブグループ解析

AC-065A302 試験におけるベースライン時の PAH 療法、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のサブグループに関して、ベースラインから投与 26 週目までの 6MWD の変化量のサブグループ解析を行った（図 2.7.3.3.2.7-1）。

投与 26 週目の 6MWD に観察された治療効果はすべてのサブグループ間で一致した。

ベースライン時に PAH 療法を受けていなかった（未治療）被験者のサブグループでは、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（99%信頼区間：10～63 m、片側 Wilcoxon-Mann-Whitney 検定：P = 0.0002）であった。

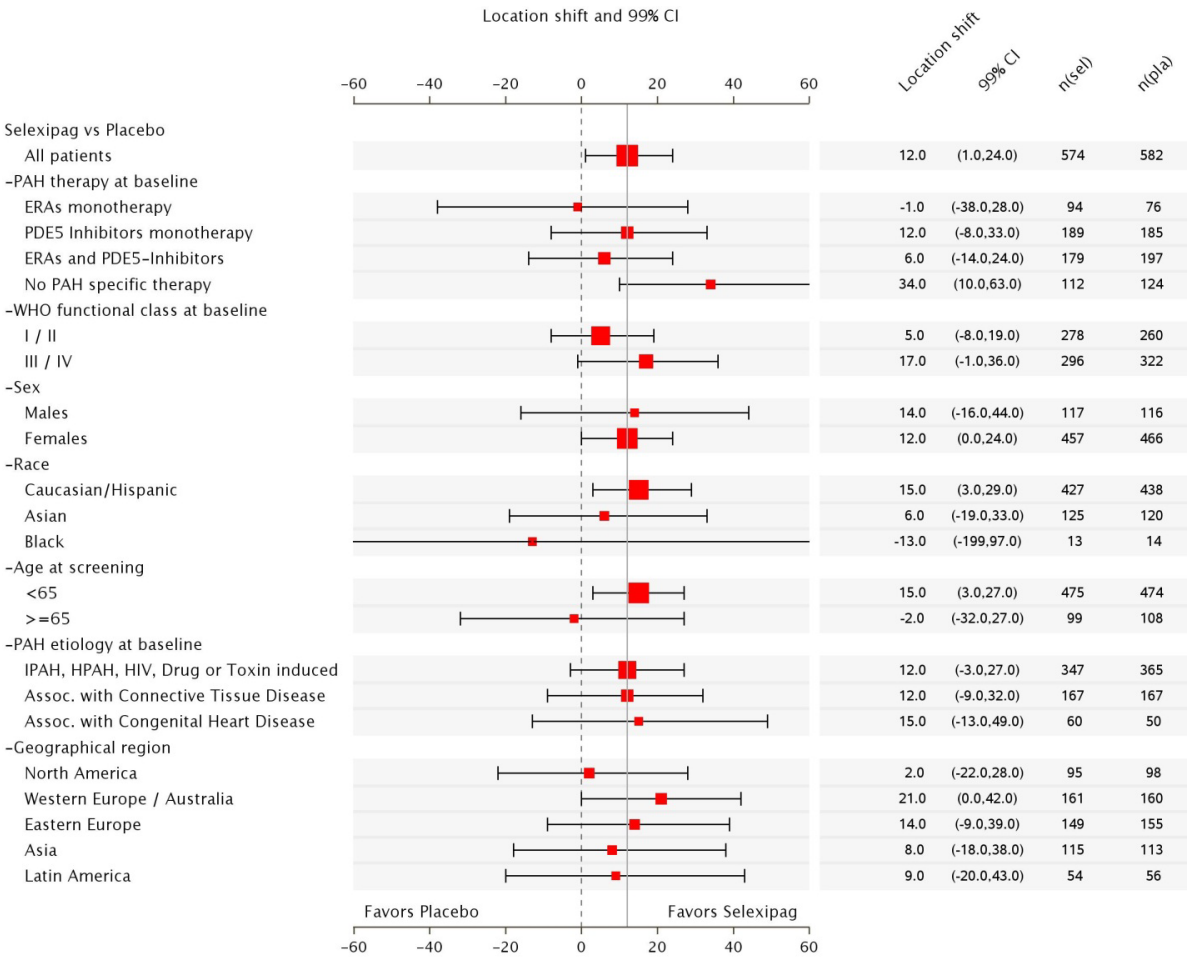


図 2.7.3.3.2.7-1 6MWDにおけるベースラインから投与 26 週目までの変化量（サブグループ解析）AC-065A302 試験（FAS）

Location shift：治療効果（推定量）、99%CI：99%信頼区間、n(sel)：NS-304 群解析対象例数、n(pla)：プラセボ群解析対象例数、selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.226 Figure 11-9 を引用］

2.7.3.3.2.8 NYHA/WHO 機能分類クラス

（1） 評価時期における NYHA/WHO 機能分類クラス

各試験の評価時期における NYHA/WHO 機能分類クラスを表 2.7.3.3.2.8-1 に示す。

AC-065A201 試験では、ベースラインから 16 週目までの間に 4 例（12.1%）の被験者で WHO 機能分類クラスが改善した（クラス III から II が 3 例、クラス II から I が 1 例）。WHO 機能分類クラスが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 機能分類クラスの改善率は NS-304 群で 15.6%、プラセボ群で 10.0%であった。NYHA 機能分類クラスの悪化率は NS-304 群で 6.3%、プラセボ群で 20.0%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 群で 13.5%、プラセボ群で 8.7%であった。なお、AC-065A302 試験では、ベースライン時にクラス I の被験者はそれ以上改善することがないため解析から除外した。

表 2.7.3.3.2.8-1　評価時期におけるNYHA/WHO 機能分類クラス

AC-065A201（PPS）			16 週目			
投与群	ベースライン	例数	I	II	III	IV
NS-304 群（N=33）	I	2	2(6.1%)	0	0	0
	II	20	1(3.0%)	19(57.6%)	0	0
	III	11	0	3(9.1%)	8(24.2%)	0
	IV	0	0	0	0	0
NS-304/-02（ATS/DB）			17 週目			
投与群	ベースライン	例数	I	II	III	IV
NS-304 群（N=32）	I	0	0	0	0	0
	II	14	1 (3.1%)	12 (37.5%)	1 (3.1%)	0
	III	18	0	4 (12.5%)	13 (40.6%)	1 (3.1%)
	IV	0	0	0	0	0
プラセボ群（N=10）	I	0	0	0	0	0
	II	2	0	2 (20.0%)	0	0
	III	8	0	1 (10.0%)	5 (50.0%)	2 (20.0%)
	IV	0	0	0	0	0
AC-065A302（FAS）			26 週目			
投与群	ベースライン	例数	I	II	III	IV
NS-304 群（N=570）	II	274	7 (2.6%)	207 (75.5%)	21 (7.7%)	0
	III	293	1 (0.3%)	67 (22.9%)	158 (53.9%)	10 (3.4%)
	IV	3	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	All	570	8 (1.4%)	274 (48.1%)	181 (31.8%)	11 (1.9%)
プラセボ群（N=577）	II	255	7 (2.7%)	197 (77.3%)	16 (6.3%)	0
	III	314	4 (1.3%)	37 (11.8%)	181 (57.6%)	14 (4.5%)
	IV	8	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
	All	577	11 (1.9%)	235 (40.7%)	198 (34.3%)	16 (2.8%)

	AC-065A201（PPS）	NS-304/-02（ATS/DB）		AC-065A302（FAS）	
評価時期	16 週目	17 週目		26 週目	
投与群	NS-304 群（N=33）	NS-304 群（N=32）	プラセボ群（N=10）	NS-304 群（N=570）	プラセボ群（N=577）
改善した被験者数(%)	4(12.1%)	5 (15.6%)	1 (10.0%)	77(13.5%)	50(8.7%)
95%信頼区間	0.0340 , 0.2820	5.3 , 32.8	0.3 , 44.5	－	－
改善効果	－				
リスク比 [a]	－	1.56		1.848	
信頼区間 [b]	－	0.21 , 11.85		1.108 , 3.083	
検定 [c]	－	1.0000		9.775　0.0018	

AC-065A302 試験では、ベースライン時にクラス I の被験者はそれ以上改善することがないため解析から除外した。また、26 週目に欠測であった被験者は改善していないとして補完した。

a：NS-304/-02 試験；リスク比、AC-065A302 試験；オッズ比

b：NS-304/-02 試験；95%信頼区間、AC-065A302 試験；99%信頼区間

c：NS-304/-02 試験；P 値（Fisher の直接確率計算法）、AC-065A302 試験；ベースラインの NYHA/WHO 機能分類クラスによって層別した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 検定の統計量並びに P 値

［5.3.5.2-1 p.113 表 22、5.3.5.1-1 p.84 Table 10、5.3.5.3-2 p.446 Table 1-122 を改変］

（2）　NYHA/WHO 機能分類クラスの経時的変化

AC-065A302 試験において、投与 8 週目から 24 ヵ月目までに、ベースラインから NYHA/WHO 機能分類クラスが改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して NS-304 群が高かった（図 2.7.3.3.2.8-1）。

AC-065A201 試験では、投与 136 週目までの WHO 機能分類クラスはほとんどの被験者でベースラインから変化なく、悪化した被験者より改善した被験者の方が多かった（5.3.5.2-1　表 101）。

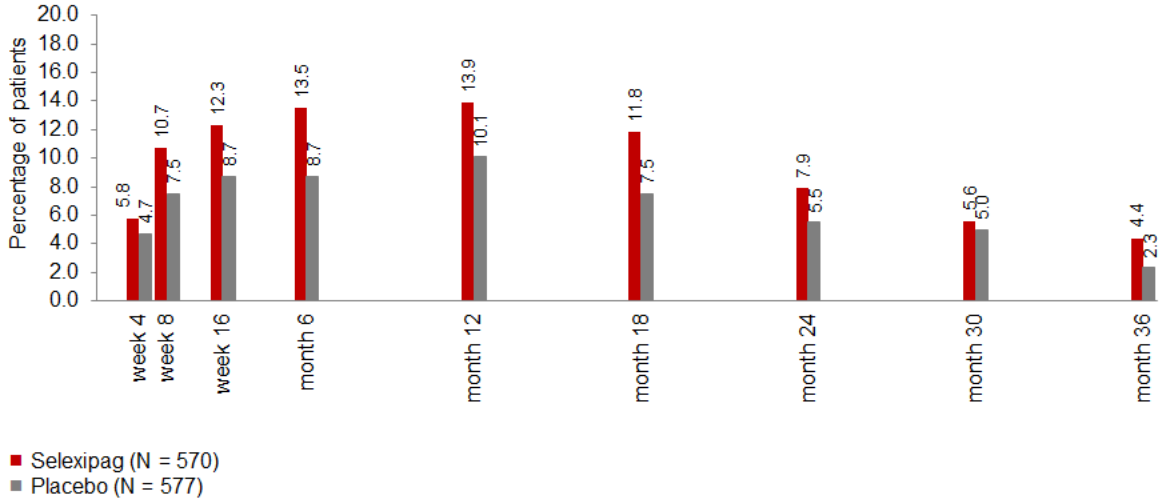


図 2.7.3.3.2.8-1 経時的なWHO 機能分類クラスの改善 AC-065A302 試験（FAS）

ベースライン時にクラス I であった被験者を除く

selexipag：NS-304 群

［5.3.5.3-2 p.446 Table 1-122 を改変］

2.7.3.3.2.9 NT-proBNP濃度

心臓過負荷のバイオマーカーである血漿中 NT-proBNP 濃度の変化は、AC-065A201、NS-304/-02 及び AC-065A302 試験で評価した。

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 の変化量の平均値（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（5.3.5.2-1 表 23）。

NS-304/-02 試験では、ベースラインから投与 17 週目までの血漿中 NT-proBNP の変化量は投与群間で統計学的に有意差はなかった（5.3.5.1-2 Table 12）。

AC-065A302 試験では、4 週目以降 NS-304 群とプラセボ群の血漿中 NT-proBNP 曲線は分離し、NS-304 群では血漿中 NT-proBNP 中央値は増加しなかったのに対し、プラセボ群で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 2.7.3.3.2.9-1）。ベースラインから EOS 来院までの血漿中 NT-proBNP の変化量の中央値（最小値、最大値）は、プラセボ群の 75.0（-7309、41586）ng/L と比較して、NS-304 群では 5.5（-4790、10873）ng/L であった（5.3.5.3-2 Table 1-128）。

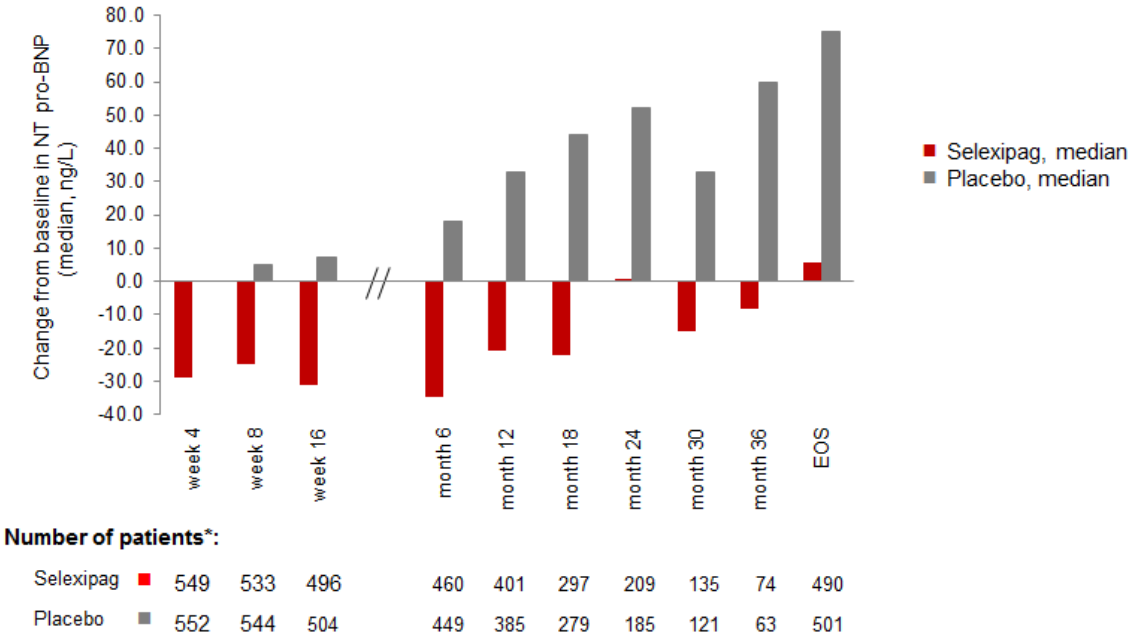


図 2.7.3.3.2.9-1 血漿NT-proBNPにおけるベースラインから定期来院までの変化量
AC-065A302 試験（FAS）

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。
selexipag：NS-304 群

［5.3.5.1-2 p.248 Figure 11-15 を引用］

2.7.3.3.2.10 肺血行動態パラメータ（mRAP、mPAP、CO、心係数、TPR、SvO_2）

AC-065A201 試験における、PVR、PVRI 以外の肺血行動態パラメータ（mRAP、mPAP、CO、心係数、TPR、SvO_2）のベースラインからの変化を表 2.7.3.3.2.10-1 に示す。

AC-065A201 試験では、投与 16 週目の mPAP、CO、心係数及び TPR において統計学的に有意なベースラインからの変化が認められた。

NS-304/-02 試験では、プラセボ群と比較して NS-304 群では心係数を上昇させた［治療効果中央値 0.41（95%信頼区間：0.10～0.71）L/min/m^2］。他の肺血行動態パラメータでは、ベースラインから投与 17 週目までの変化において治療効果は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 31）。

表 2.7.3.3.2.10-1 投与 16 週目の肺血行動態パラメータの変化 AC-065A201 試験（PPS）

	ベースライン N=33	16 週目 N=33	ベースラインからの変化量	Wilcoxon 符号付順位検定 対応のある t 検定
mRAP（mmHg）				
平均値±標準偏差	4.5 ± 2.5	4.7 ± 2.7	0.2 ± 3.7	0.7010
95%信頼区間			(–1.1, 1.5)	0.7778
mPAP（mmHg）				
平均値±標準偏差	41.8 ± 9.2	38.8 ± 8.9	-3.1 ± 6.0	0.0091
95%信頼区間			(–5.2, -1.0)	0.0057
CO（L/min）				
平均値±標準偏差	4.137 ± 0.870	4.639 ± 1.285	0.502 ± 0.936	0.0034
95%信頼区間			(0.170, 0.834)	0.0042
心係数（L/min/m^2）				
平均値±標準偏差	2.63 ± 0.50	2.96 ± 0.74	0.33 ± 0.57	0.0025
95%信頼区間			(0.13, 0.53)	0.0021
TPR（dyn·sec /cm^5）				
平均値±標準偏差	849.7 ± 292.1	720.5 ± 287.9	–129.2 ± 150.8	<0.0001
95%信頼区間			(–182.7, –75.7)	<0.0001
SvO_2（%）[a]				
平均値±標準偏差	70.46 ± 6.96	70.00 ± 8.35	–0.41 ± 5.38	0.9771
95%信頼区間			(–2.35, 1.53)	0.6675

a：16 週目の値が 1 例欠測であったため、16 週目の N=32

［5.3.5.2-1 p.97 表 13、p.99 表 14、p.101 表 15、p.103 表 16、p.107 表 18、p.109 表 19 を改変］

2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較

性、年齢、PAH の疾患分類、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、地域、人種のサブグループにおける NS-304 の有効性を検討した。

AC-065A302 試験では FAS を対象とした主要評価項目である MM イベントの発現について、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験では PPS を対象とした PVRI について解析した。

2.7.3.3.3.1 性

PAH は男性よりも女性で発現頻度が高く、臨床試験に組み入れられた被験者も 3 試験共に女性が多かった。

AC-065A302 試験では、MM イベントのプラセボに対する NS-304 のハザード比は、男性（117 例）で 0.56（99%信頼区間：0.31～1.02）、女性（457 例）で 0.61（99%信頼区間：0.46～0.82）であり、男女で同程度の効果が認められた（2.7.3.3.2.3（6）項参照）。

AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験の評価時期における PVRI は、男女共に NS-304 群においてベースラインからの低下が認められた（表 2.7.3.3.3.1-1）。

以上より、治療効果に性差はなく、男女いずれにおいても本剤の治療効果が認められた。

表 2.7.3.3.3.1-1 性別：PVRIのベースラインからの変化のサブグループ解析

AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験

性		AC-065A201（PPS）16 週目	NS-304/-02（PPS/DB）17 週目	
		NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
男		n=11	n=3	n=0
	ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	1239.6 ± 426.5	1846.0 ± 642.2	—
	中央値(95%CI)	1076.6	1796.7(1229.9,2511.4)	
	変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	-182.8 ± 195.8	-339.7 ± 388.8	—
	中央値(95%CI)	-137.0	-138.2(-787.9,-93.0)	
	変化率(%)			—
	幾何平均値(95% CI)	81.6(70.9,94.0)	83.7(54.6,128.1)	
	治療効果			
	変化率 [a](95% CI)	—	—	
	P 値(Wilcoxon 順位和検定)			
女		n=22	n=26	n=6
	ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	995.3 ± 353.5	1614.3 ± 793.5	1423.7 ± 326.4
	中央値(95%CI)	976.8	1368.0(1162.3,1648.9)	1579.2(781.7,1615.5)
	変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	-200.9 ± 180.2	-278.3 ± 414.5	242.0 ± 158.0
	中央値(95%CI)	-199.4	-273.9(-371.4,-30.3)	230.5(50.7,478.7)
	変化率(%)			
	幾何平均値(95% CI)	78.2(71.1,86.1)	80.4(71.7,90.2)	115.9(106.5,126.1)
	治療効果			
	変化率 [a](95% CI)	—	-30.6(-45.5,-11.6)	
	P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0065	

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.3-4 p.6556 Table PVRIDS_SEX_PDB、5.3.5.3-5 p.22 表 12 を改変］

2.7.3.3.3.2 年齢

スクリーニング時の年齢の平均値は 43.6～54.3 歳であった。

AC-065A302 試験における MM イベントのプラセボに対する NS-304 のハザード比は、65 歳未満（475 例）で 0.59（99%信頼区間：0.44～0.80）、65 歳以上（99 例）で 0.65（99%信頼区間：0.36～1.17）であり、年齢により効果に差は認められず、いずれも MM イベントのリスク低下が認められた（2.7.3.3.2.3（6）項参照）。

AC-065A201 試験における 16 週目の PVRI は、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれにおいても NS-304 においてベースラインからの低下が認められた（表 2.7.3.3.3.2-1）。NS-304/-02 試験のプラセボ群には 65 歳以上の被験者は含まれなかったため 65 歳以上でのプラセボとの比較はできないが、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれにおいても 17 週目の PVRI は、NS-304 群においてベースラインからの低下が認められた。

以上より、65 歳以上の高齢者においても 65 歳未満と同程度の本剤の治療効果が認められた。

表 2.7.3.3.3.2-1 年齢別：PVRIのベースラインからの変化のサブグループ解析
AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験

年齢	AC-065A201（PPS）16 週目	NS-304/-02（PPS/DB）17 週目	
	NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
65 歳未満	n=29	n=18	n=6
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1098.7 ± 381.6	1771.4 ± 877.2	1423.7 ± 326.4
中央値(95%CI)	1064.4	1508.1(1162.3,2492.6)	1579.2(781.7,1615.5)
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-180.2 ± 156.9	-266.6 ± 438.3	242.0 ± 158.0
中央値(95%CI)	-185.2	-244.8(-369.5,86.3)	230.5(50.7,478.7)
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	80.5(74.6,86.7)	82.8(71.5,95.9)	115.9(106.5,126.1)
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	－	-28.5(-44.7,-7.6)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0128	
65 歳以上	n=4	n=11	n=0
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	917.8 ± 479.3	1420.3 ± 528.1	－
中央値(95%CI)	773.4	1333.8(1131.6,2119.6)	
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-301.5 ± 329.7	-314.2 ± 364.2	－
中央値(95%CI)	-251.8	-310.8(-520.6,-20.3)	
変化率(%)			－
幾何平均値(95% CI)	71.8(43.5,118.5)	77.4(66.0,90.9)	
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	－	－	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)			

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.3-4 p.6529 Table PVRIDS_AGE_PDB、5.3.5.3-5 p.23 表 13 を改変］

2.7.3.3.3.3 PAH疾患分類

PAH 疾患分類ではいずれの試験においても、IPAH が多く、次いで CTD が多かった。そこで、IPAH 及び HPAH、CTD、Others（薬物・毒物誘発、先天性心疾患、HIV 感染）の 3 つのカテゴリで解析した。

AC-065A302 試験の MM イベントの発現は疾患分類で差異は認められず、いずれの疾患分類においても効果が認められた（表 2.7.3.3.3.3-1）。AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験におけるベースラインから各評価時期までの PVRI の変化でも、いずれの疾患分類においても改善が認められた（表 2.7.3.3.3.3-2）。

以上より、PAH の疾患分類によらず本剤の治療効果が認められた。

表 2.7.3.3.3.3-1 PAH疾患分類別：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 AC-065A302 試験（FAS）

PAH 疾患分類	NS-304 群	プラセボ群	ハザード比（99%CI）
IPAH／HPAH	325 例	350 例	0.61（0.43 , 0.85）
CTD	167 例	167 例	0.59（0.37 , 0.96）
Others	82 例	65 例	0.69（0.26 , 1.82）

［5.3.5.3-4 p.6490 Figure FMMTP_ETI_F を改変］

表 2.7.3.3.3.3-2 PAH疾患分類別：PVRIのベースラインからの変化のサブグループ解析
AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験

PAH 疾患分類	AC-065A201（PPS）16 週目	NS-304/-02（PPS/DB）17 週目	
	NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
IPAH/HPAH	n=29	n=22	n=5
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1087.9 ± 382.1	1607.9 ± 734.4	1552.1 ± 97.8
中央値(95%CI)	1064.4	1368.0(1229.9 , 1796.7)	1594.9(1380.6 , 1615.5)
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-180.5 ± 178.6	-321.4 ± 350.8	280.3 ± 142.2
中央値(95%CI)	-166.6	-301.1(-422.4,-93.0)	312.2(135.2 , 478.7)
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	81.0(75.2 , 87.2)	78.4(69.6 , 88.4)	117.9(107.1 , 129.7)
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	-33.4(-48.4,-14.1)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0055	
CTD	n=3	n=4	n=1
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	755.5 ± 189.3	1014.9± 372.9	781.7
中央値(95%CI)	719.7	954.1(678.4 , 1473.1)	781.7
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-259.8 ± 229.5	-15.5 ± 254.1	50.7
中央値(95%CI)	-335.9	-90.1(-227.5 , 345.8)	50.7
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	66.0(27.1 , 160.3)	92.8(66.3 , 129.9)	106.5
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	-12.8(-58.9 , 84.7)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.7415	
Others	n=1	n=3	n=0
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1715.7	2692.2 ± 174.9	―
中央値(95%CI)	1715.7	2765.3(2492.6 , 2818.7)	
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-417.9	-374.3 ± 862.0	―
中央値(95%CI)	-417.9	-262.0(-1286.9 , 426.0)	
変化率(%)			―
幾何平均値(95% CI)	75.6	82.8(30.7 , 223.6)	
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	―	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)			

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.3-4 p.6543 Table PVRIDS_ETI_PDB、5.3.5.3-5 p.25 表 15 を改変］

2.7.3.3.3.4 NYHA/WHO 機能分類クラス

ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類クラスは、AC-065A201 試験ではクラス I：2 例、II：20 例、III：11 例、IV：0 例、NS-304/-02 試験ではそれぞれ 0 例、12 例、17 例、0 例、AC-065A302 試験ではそれぞれ 4 例、274 例、293 例、3 例であった。

AC-065A302 試験では、クラス I では MM イベントが発生しなかった。それ以外のクラスでは、NS-304 の例数が 3 例のクラス IV を含め、ベースライン時の疾患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（表 2.7.3.3.4-1）。AC-065A201 試験における 16 週目の PVRI は、クラ

スI、II、IIIいずれもベースラインからの一貫した低下が認められた（表2.7.3.3.4-2）。NS-304/-02試験における17週目のPVRIは、クラスII、IIIいずれも、プラセボに対して統計学的に有意ではないものの、ベースラインからの低下が認められた。

AC-065A302試験において、ベースラインから26週目までの6MWDの変化におけるプラセボに対する治療効果（Hodges-Lehmann推定量）は、クラスI：38.0（99%信頼区間：-30～454）m、クラスII：5.0（-9～18）m、クラスIII：17.0（-1～36）m、クラスIV：66.5（-147～269）mであった。例数の少ないクラスI及びIVにおいても、プラセボに対して統計学的に有意ではないものの治療効果が認められた（5.3.5.3-4 Table TWTS_WHO_F）。

以上より、ベースライン時の疾患重症度にかかわらず本剤の治療効果が認められた。

表 2.7.3.3.3.4-1 NYHA/WHO 機能分類クラス別：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 AC-065A302試験（FAS）

NYHA/WHO 分類	NS-304 群	プラセボ群	ハザード比（99%CI）
I	4 例	5 例	－
II	274 例	255 例	0.63（0.39 , 1.00）
III	293 例	314 例	0.61（0.44 , 0.84）
IV	3 例	8 例	0.35（0.02 , 5.63）

［5.3.5.3-4 p.6495 Figure FMMTP_WHO_F を改変］

表 2.7.3.3.3.4-2 NYHA/WHO 機能分類クラス別：PVRIのベースラインからの変化のサブグループ解析 AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験

NYHA/WHO 分類		AC-065A201（PPS）16 週目	NS-304/-02（PPS/DB）17 週目	
		NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
I		n=2	n=0	n=0
	ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	764.5 ± 207.5	—	—
	中央値(95%CI)	764.5		
	変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	-310.9 ± 137.5	—	—
	中央値(95%CI)	-310.9		
	変化率(%)		—	—
	幾何平均値(95% CI)	60.1(20.5,176.4)		
	治療効果			
	変化率 [a](95% CI)	—	—	
	P 値(Wilcoxon 順位和検定)			
II		n=20	n=12	n=2
	ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	1002.7 ± 355.4	1715.1 ± 971.9	1493.2 ± 159.1
	中央値(95%CI)	1000.9	1307.1(1109.6,2511.4)	1493.2(1380.6,1605.7)
	変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	-154.6 ± 160.8	-345.5 ± 328.2	319.3 ± 10.1
	中央値(95%CI)	-130.0	-271.2(-787.9,-93.0)	319.3(312.2,326.5)
	変化率(%)			
	幾何平均値(95% CI)	83.4(76.5,90.9)	76.6(63.9,91.9)	121.5(97.6,151.4)
	治療効果			
	変化率 [a](95% CI)	—	-37.0(-60.1,-0.5)	
	P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0559	
III		n=11	n=17	n=4
	ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	1268.1 ± 415.9	1584.0 ± 622.5	1388.9 ± 405.4
	中央値(95%CI)	1286.1	1484.8(1162.3,2108.4)	1579.2(781.7,1615.5)
	変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
	平均値±標準偏差	-246.9 ± 216.3	-241.7 ± 457.4	203.4 ± 188.6
	中央値(95%CI)	-253.6	-267.3(-371.4,117.7)	142.0(50.7,478.7)
	変化率(%)			
	幾何平均値(95% CI)	76.3(65.2,89.2)	83.8(73.1,96.1)	113.2(97.9,130.9)
	治療効果			
	変化率 [a](95% CI)	—	-26.0(-44.4,-1.4)	
	P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0813	

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 − 1）× 100

［5.3.5.3-4 p.6558 Table PVRIDS_WHO_PDB、5.3.5.3-5 p.24 表 14 を改変］

2.7.3.3.3.5 PAH治療薬

NS-304 と作用機序が異なる PAH 治療薬である ERA 及び 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るならば同一用量での併用を可能とし、NS-304/-02 試験では併用必須とした。

AC-065A302 試験では、PAH 治療薬を併用していなかった被験者は NS-304 群で 19.5%（112 例）であった。PAH 治療薬併用ありの被験者 462 例のうち、ERA のみを併用していた被験者は 16.4%、PDE-5 阻害薬のみは 32.9%、ERA と PDE-5 阻害薬 2 剤併用は 31.2%であった。

PAH 治療薬の併用あり、なしにかかわらず、MM イベントの発現リスクは同程度低下した（表 2.7.3.3.5-1）。また、MM イベントのプラセボに対する NS-304 のハザード比は、ERA のみ 0.66（99%信頼区間：0.32～1.35）、PDE-5 阻害薬のみ 0.58（99%信頼区間：0.37～0.91）、ERA と PDE-5 阻害薬 2 剤併用 0.63（99%信頼区間：0.39～1.01）であり、いずれも同様の治療効果が認められた（図 2.7.3.3.2.3-4）。

AC-065A201 試験では、PAH 治療薬を併用していなかった被験者は 15.2%（5 例）であった。PAH 治療薬併用ありの被験者 28 例のうち ERA のみを併用していた被験者は 2 例、PDE-5 阻害薬のみは 1 例、ERA と PDE-5 阻害薬 2 剤併用は 25 例であった。NS-304/-02 試験では PAH 治療薬の併用を必須としていたため、全ての被験者が PAH 治療薬を併用していた。NS-304 群で併用あり 29 例中 ERA のみを併用していた被験者は 9 例、PDE-5 阻害薬のみは 9 例、ERA と PDE-5 阻害薬 2 剤併用は 11 例であった。

AC-065A201 試験では、PAH 治療薬の併用あり、なし及び PAH 治療薬の種類によらず、ベースラインから 16 週目までの PVRI 変化率は同程度であった。また、NS-304/-02 試験においても PAH 治療薬の種類にかかわらずベースラインから 17 週目までの PVRI 変化率は同程度であった（表 2.7.3.3.5-2）。

以上より、本剤の治療効果は併用 PAH 治療薬の種類にかかわらず認められた。また、他の PAH 治療薬を併用しない本剤単剤使用においても良好な効果が認められた。

表 2.7.3.3.3.5-1 PAH治療薬別：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 AC-065A302 試験（FAS）

PAH 治療薬	NS-304 群	プラセボ群	ハザード比（99%CI）
併用あり	462	458	0.61（0.45 , 0.82）
併用なし	112	124	0.57（0.32 , 1.03）

［5.3.5.3-4 p.6493 Figure FMMTP_PAH_F を改変］

表 2.7.3.3.3.5-2 PAH治療薬別：PVRIのベースラインからの変化のサブグループ解析 AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験（1/2）

PAH 治療薬	AC-065A201（PPS）16 週目	NS-304/-02（PPS/DB）17 週目	
	NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
PAH 治療薬併用なし	n=5	n=0	n=0
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1014.6 ± 449.4	－	－
中央値(95%CI)	874.0		
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-236.4 ± 170.1	－	－
中央値(95%CI)	-304.7		
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	76.2(57.1,101.6)	－	－
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	－	－	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)			

表 2.7.3.3.3.5-2 PAH 治療薬別：PVRI のベースラインからの変化の サブグループ解析 AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験（2/2）

PAH 治療薬	AC-065A201（PPS）16 週目	NS-304/-02（PPS/DB）17 週目	
	NS-304 群	NS-304 群	プラセボ群
PAH 治療薬併用あり	n=28	n=29	n=6
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1087.8 ± 387.3	1638.3±772.5	1423.7±326.4
中央値(95%CI)	1042.7	1402.2	1579.2
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-187.5 ± 186.7	-284.7±405.7	242.0±158.0
中央値(95%CI)	-175.9	-267.3(-369.5 , -93.0)	230.5 (50.7 , 478.7)
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	79.9(73.6,86.8)	80.7 (72.8 , 89.6)	115.9 (106.5 , 126.1)
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	-30.3 (-44.7 , -12.2)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0045	
ERA のみ	n=2	n=9	n=2
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1198.0 ± 540.2	1205.7 ± 306.5	1198.6 ± 589.6
中央値(95%CI)	1198.0	1291.4(912.7,1484.8)	1198.6(781.7,1615.5)
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-330.3 ± 523.6	-241.7 ± 360.2	264.7 ± 302.7
中央値(95%CI)	-330.3	-280.5(-520.6,117.7)	264.7(50.7,478.7)
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	76.4(1.4,4280.4)	76.2(57.2,101.6)	117.5(33.7,409.9)
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	-35.1(-65.4,21.6)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.2240	
PDE-5 阻害薬のみ	n=1	n=9	n=3
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1076.6	1958.3 ± 1029.8	1516.6 ± 119.6
中央値(95%CI)	1076.6	1648.9(1109.6,2818.7)	1563.6(1380.6,1605.7)
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-137.0	-371.6 ± 385.6	262.5 ± 98.8
中央値(95%CI)	-137.0	-296.7(-799.6,-30.3)	312.2(148.7,326.5)
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	87.3	80.4(68.3,94.7)	117.4(100.5,137.1)
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	-31.5(-48.5,-8.9)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.0485	
ERA+PDE-5 阻害薬	n=25	n=11	n=1
ベースライン(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	1079.5 ± 394.3	1730.3 ± 691.2	1594.9
中央値(95%CI)	1020.9	1473.1(1192.0,2511.4)	1594.9
変化量(dyn·sec·m^2/cm^5)			
平均値±標準偏差	-178.0 ± 161.0	-248.7 ± 477.7	135.2
中央値(95%CI)	-185.2	-227.5(-369.5,345.8)	135.2
変化率(%)			
幾何平均値(95% CI)	79.9(73.5,87.0)	84.9(72.5,99.4)	108.5
治療効果			
変化率 [a](95% CI)	―	-21.7(-54.7,35.2)	
P 値(Wilcoxon 順位和検定)		0.4034	

a：プラセボに対する変化率 =（幾何平均値の比 – 1）× 100

［5.3.5.3-4 p.6548 Table PVRIDS_PAH_PDB、p.6551 Table PVRIDS_PDB、5.3.5.3-5 p.26 表 16 を改変］

2.7.3.3.3.6 人種及び地域

AC-065A201 試験はすべて日本人であり、実施地域は日本のみであった。NS-304/-02 試験は例数が少ない上、大部分が白人であり、EU 7 ヵ国での実施であった。そこで、人種及び地域別の解析は AC-065A302 試験のみで実施した。

AC-065A302 試験の NS-304 群における人種別の内訳は、コーカサス人/白人 65.5%、アジア人 21.8%、ヒスパニック 8.9%、黒人 2.3%、その他 1.6%であった。

黒人では NS-304 群に MM イベントは認められなかった。コーカサス人/白人/ヒスパニックにおける、MM イベントのプラセボに対する NS-304 のハザード比は 0.53（99%信頼区間：0.39～0.72）であり、本剤により MM イベントの発現リスクの有意な低下が認められた（図 2.7.3.3.2.3-4）。しかしながら、アジア人では治療効果が低かった［ハザード比 0.99（99%信頼区間：0.56～1.76）］。

AC-065A302 試験の NS-304 群における地域別の内訳は、西欧/オーストラリア 28.0%、東欧 26.0%、アジア 20.0%、北米 16.6%、中南米 9.4%であった。なお、西欧/オーストラリアには、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、イスラエル、オランダ、アイルランド及びギリシャ、東欧には、チェコ共和国、ポーランド、スロバキア、セルビア、ハンガリー、トルコ、ベラルーシ、ルーマニア、ロシア及びウクライナ、アジアには、中国、シンガポール、台湾、インド、マレーシア、韓国及びタイ、北米には米国及びカナダ、中南米にはアルゼンチン、チリ、コロンビア、メキシコ及びペルーの施設が含まれる。

MM イベントのプラセボに対する NS-304 のハザード比（99%信頼区間）は、西欧/オーストラリアで 0.52（0.31～0.87）、東欧 0.49（0.31～0.79）、アジア 0.94（0.52～1.70）、北米 0.83（0.40～1.72）、中南米 0.35（0.12～1.00）であった（図 2.7.3.3.2.3-4）。アジア地域では、他と比べて治療効果が低かった。

アジア人/地域での治療効果が低かったため、更なる検討をおこなった。

人口統計学的及びベースライン時特性をアジアと非アジアの被験者で比較した（表 2.7.3.3.3.6-1）。その結果、アジアと全体又は非アジアでは人口統計学的及びベースライン時特性に以下の様な差異が認められた。

- アジアでは非アジアと比べ高齢者の割合が低く、平均年齢が低かった（アジア：NS-304 群 36.8 歳、プラセボ群 37.3 歳、非アジア：NS-304 群 51.1 歳、プラセボ群 50.5 歳）。
- PAH 疾患分類では、CTD に伴う PAH 被験者の割合が非アジアと比べて高かった（アジア：NS-304 群 41.7%、プラセボ群 34.5%、非アジア：NS-304 群 25.9%、プラセボ群 27.3%）。
- ベースライン時における疾患重症度はアジアの方が低い傾向がみられた。アジアでは NS-304 群とプラセボ群でそれぞれ 35.7%及び 41.6%の被験者が NYHA/WHO 機能分類のクラス III であったが、非アジアではそれぞれ 54.9%及び 56.9%であった。
- ベースライン時の 6MWD の平均値及び中央値は、アジアの方が非アジアよりも若干長かった。

・ ベースライン時における PAH 治療薬未治療の被験者の割合は、アジア（NS-304 群 30.4%、プラセボ群 30.1%）の方が非アジア（16.8%、19.2%）と比べて高かった。また、ERA+ PDE-5 阻害薬の 2 剤併用している被験者の割合はアジアの方が低かった。

なお、アジア、非アジア共に、NS-304 群とプラセボ群間に差異が認められた人口統計学的及びベースライン時特性はなかった（表 2.7.3.3.3.6-1）。

アジアと非アジアで差異が認められた、年齢、PAH 疾患分類、ベースライン時における疾患重症度、ベースライン時における PAH 治療薬に関しては、全集団において有効性評価に関するサブグループ解析を実施したが、いずれのサブグループ間でも異なる傾向は認められておらず、一貫した治療効果が認められていた。

表 2.7.3.3.3.6-1 アジアと非アジアの人口統計学的及びベースライン時特性の比較

AC-065A302 試験（FAS）

		全体		非アジア		アジア	
		NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ
N		574	582	459	469	115	113
性別	男性	20.4%	19.9%	22.7%	19.8%	11.3%	20.4%
	女性	79.6%	80.1%	77.3%	80.2%	88.7%	79.6%
年齢	平均値	48.2 歳	47.9 歳	51.1 歳	50.5 歳	36.8 歳	37.3 歳
	＜65 歳	82.8%	81.4%	78.6%	77.8%	99.1%	96.5%
	≧65 歳	17.2%	18.6%	21.4%	22.2%	0.9%	3.5%
BMI	平均値	26.9	26.7	28.1	27.6	22.0	22.9
NYHA/WHO 機能分類	I	0.7%	0.9%	0.9%	1.1%	0	0
	II	47.7%	43.8%	43.6%	40.3%	64.3%	58.4%
	III	51.0%	54.0%	54.9%	56.9%	35.7%	41.6%
	IV	0.5%	1.4%	0.7%	1.7%	0	0
PAH 疾患分類	IPAH	54.4%	57.9%	57.3%	59.7%	42.6%	50.4%
	HPAH	2.3%	2.2%	2.4%	2.8%	1.7%	0
	CTD	29.1%	28.7%	25.9%	27.3%	41.7%	34.5%
	先天性心疾患	10.5%	8.6%	9.8%	7.0%	13.0%	15.0%
	その他	3.9%	2.6%	4.6%	3.2%	0.9%	0
BL 時 6MWD	平均値	358.5 m	348.0 m	354.5 m	344.3 m	374.5 m	363.0 m
	中央値	376.0 m	369.0 m	372.0 m	364.0 m	390.0 m	375.0 m
PAH 治療薬の併用	併用なし	19.5%	21.3%	16.8%	19.2%	30.4%	30.1%
	併用あり	80.5%	78.7%	83.2%	80.8%	69.6%	69.9%
	ERA のみ	16.4%	13.1%	15.5%	13.6%	20.0%	10.6%
	PDE-5 阻害薬のみ	32.9%	31.8%	31.4%	28.8%	39.1%	44.2%
	ERA+ PDE-5 阻害薬	31.2%	33.8%	36.4%	38.4%	10.4%	15.0%

［5.3.5.3-2 p.111 Table 1-1、p.117 Table 1-3、p.128 Table 1-7、p.681 Table 1-136、p.685 Table 1-137、p.691 Table 1-139 を改変］

アジアとそれ以外の地域で、用量調節期及び用量維持期における、IMTD、IMD（平均値及び中央値）に大きな差は認められなかった（5.3.5.3-3 Table 36、Table 37）。また、用量維持期における IMD の分布はアジアと非アジアで同程度であった（表 2.7.3.3.3.6-2）。

アジアと非アジアにおける試験終了までの中止理由の内訳を表 2.7.3.3.3.6-3 に示す。アジアでは有害事象発現による中止の割合が非アジアと比較して低かった。

表 2.7.3.3.3.6-2 アジア及び非アジアによるIMDの分布 AC-065A302 試験（FAS）

IMD(1 日 2 回)	非アジア	アジア
	NS-304 (N=459)	NS-304 (N=115)
200-500 µg	109 (23.7%)	24 (20.9%)
600-1100 µg	146 (31.8%)	34 (29.6%)
1200-1600 µg	193 (42.0%)	53 (46.1%)

［5.3.5.3-2 p.711 Table 1-144 を引用］

表 2.7.3.3.3.6-3 アジアと非アジアにおける中止内訳 AC-065A302 試験（安全性解析対象集団）

	全体		非アジア		アジア	
	NS-304 (N=575)	プラセボ (N=577)	NS-304 (N=460)	プラセボ (N=464)	NS-304 (N=115)	プラセボ (N=113)
中止例数	280 (48.7)	319 (55.3)	224 (48.7)	265 (57.1)	56 (48.7)	54 (47.8)
有害事象発現	117 (20.3)	83 (14.4)	101 (22.0)	79 (17.0)	16 (13.9)	4 (3.5)
臨床的悪化イベント	85 (14.8)	170 (29.5)	62 (13.5)	139 (30.0)	23 (20.0)	31 (27.4)
被験者/法定代理人による投与中止の決定	38 (6.6)	33 (5.7)	30 (6.5)	24 (5.2)	8 (7.0)	9 (8.0)
死亡	22 (3.8)	19 (3.3)	17 (3.7)	12 (2.6)	5 (4.3)	7 (6.2)
同意を撤回	8 (1.4)	3 (0.5)	4 (0.9)	3 (0.6)	4 (3.5)	0
管理上/その他	4 (0.7)	4 (0.7)	4 (0.9)	3 (0.6)	0	1 (0.9)
医師による決定	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
追跡不能	2 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	1 (0.9)
管理上/その他－追跡不能	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
管理上/その他－医師による決定	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.9)

n(%)

［5.3.5.1-2 p.185 Table 10-1、5.3.5.3-4 p.2813 Table TPDTETP_A_S、p.2817 Table TPDTETP_NA_S を改変］

有効性では、MM イベントが発現した被験者数は、アジアでは NS-304 群で 37 例（32.2%）、プラセボ群で 39 例（34.5%）、非アジアでは NS-304 群で 118 例（25.7%）、プラセボ群で 203 例（43.3%）であった（表 2.7.3.3.3.6-4）。非アジアと比較してアジアではプラセボ群で MM イベントが発現した被験者の割合が少ない傾向が認められた。これは、ベースライン時の NYHA/WHO 機能分類、PAH 疾患分類及び 6MWD などから、アジアの方が疾患重症度が低い被験者の割合が高かったことが一因ではないかと推察される（表 2.7.3.3.3.6-1）。

30 ヵ月目の MM イベント無発生率の Kaplan-Meier 推定量は、NS-304 群ではアジアで 61.1%（95%信頼区間：49.5%～70.8%）、非アジアで 62.1%（95%信頼区間：55.6%～67.8%）であり、アジアと非アジアで同程度であった。プラセボ群では、アジアで 60.4%（95%信頼区間：49.5%～69.6%）、非アジアで 46.8%（95%信頼区間：41.0%～52.4%）であったことから、アジアではプラセボ群の MM イベント無発生期間がより長いことが示唆された（5.3.5.3-2 Table 1-142）。

なお、6MWD では、アジアにおいても他の地域と同様改善が認められた（図 2.7.3.3.2.7-1）。また、アジアと非アジアで血漿中 NT-proBNP のベースラインに対する改善は同程度であった（5.3.5.3-2 Table 1-149、Figure 1-127）。

国内で日本人を対象として実施した AC-065A201 試験では、主要評価項目をはじめ各評価項目において有効性が認められた（2.7.3.2.1 項参照）。

表 2.7.3.3.3.6-4　アジアと非アジアの有効性比較（EOT＋7 日後までに最初に発現したMMイベントの発現率及びプラセボに対するハザード比）　AC-065A302 試験

	全体		非アジア		アジア	
	NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ
N	574	582	459	469	115	113
イベント数	155	242	118	203	37	39
イベント発現率	27.0%	41.6%	25.7%	43.3%	32.2%	34.5%
ハザード比(99%CI)	0.60 (0.46, 0.78)		0.54 (0.40, 0.72)		0.94 (0.52, 1.70)	

［5.3.5.1-2　p.205 Figure 11-3、p.206 Table 11-4、5.3.5.3-2　p.705 Figure 1-118、p.708 Table 1-143 を改変］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　推奨用法・用量

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

2.7.3.4.2　推奨用法・用量の設定根拠

NS-304 の薬物動態プロファイルより、1 日 2 回投与が適切であると判断した。

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/NS304/-01 の Part A、AC-065-104、AC-065-105、AC-065-109）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、$t_{1/2}$ 平均値は約 0.7～2.5 時間であった。セレキシパグは活性代謝物 MRE-269 へと代謝され、MRE-269 の $t_{1/2}$ 平均値は約 6～13 時間であった。

健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験、PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験及び海外第 III 相試験の結果より、NS-304 1 回 200～1600 μg の用量範囲において、C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められた。（2.7.2.3.1.4 項参照）

PAH に対して、IP 受容体作動薬では、忍容性が認められた患者には患者ごとの最大耐用量まで積極的に増量することで有効性が向上することが確認されている[1, 2]。一方で、高用量から治療を開始すると、低血圧、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、潮紅、悪心など、プロスタサイクリン関連有害事象が起こり、忍容性低下又は忍容性不良になることがある。また、その感受性には大きな個人差があることから、低用量から開始し、忍容性を確認しながら患者ごとの最大耐用量まで漸増する用法が IP 受容体作動薬で一般に認められている。

海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS304/-01）において、NS-304 100～800 μg を単回投与（Part A）した結果、400 μg までは良好な忍容性が認められたが、600 μg 以上では有害事象の発現率が増加した。また、200 μg/回又は 400 μg/回を各々1 日 2 回反復投与した結果、同程度の忍容性が確認された（PartC）。さらに、400 μg/回 1 日 2 回投与から 600 μg/回 1 日 2 回投与へ漸増する用法でより良好な忍容性が認められた。これら QGUY/2006/NS304/-01 試験の結果は、低用量から投与を開始し漸増することで忍容性が高まり、より高用量の IP 受容体作動薬を使用できるという一般的に認められたコンセプトと一致していた。これより、次相以降の開始用量を 200μg/回 1 日 2 回とし、200 μg/回ずつ漸増することとした。

海外第 II 相試験（NS-304/-02）では、NS-304 200 μg/回から忍容性を指標に最高 800 μg/回 1 日 2 回まで 200 μg/回 1 日 2 回ずつ個別漸増（忍容性が良好であれば 3 日目に 400 μg/回、7 日目に 600 μg/回、21 日目に 800 μg/回に増量）した結果、忍容性が確認できた。本試験は PAH 患者に初めて本剤を投与することから最高用量を 800 μg/回とした。さらに、海外第 I 相試験（AC-065-101）では、NS-304 400 μg/回 1 日 2 回から開始し、3 日ごとに 200 μg/回ずつ 1800 μg/回 1 日 2 回まで強制漸増した。その結果、1600 μg/回以下の用量では良好な忍容性が認められたが、1800 μg/回では 1600 μg/回以下と比較して、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。

以上より、海外第 III 相試験（AC-065A302）の用法・用量は、NS-304 200 μg/回 1 日 2 回から投与を開始し、最高 1600 μg/回 1 日 2 回まで、忍容性を指標に被験者ごとの最大耐用量となるよう 1 週間ごとに 200 μg/回 1 日 2 回ずつ漸増することとした。

また、国内第 I 相試験（NS304/P1/01）及び海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）の単回・反復投与試験の結果より、日本人と外国人の健康成人における薬物動態には体重の違いに基づく差が認められたものの、その差は小さく臨床的な影響はないと考えられたことから（2.7.2.3.2.6 項参照）、国内第 II 相試験（AC-065A201）も AC-065A302 試験と同様の用法・用量で実施した。なお、増量間隔に関しては、AC-065A302 試験では、遠方から来院する被験者が多いことから通常 1 週間と設定していたが、AC-065A201 試験では、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病勢のコントロールに重要との報告[1, 2)]に基づき、200～800 μg/回では増量間隔を 3 日以上、日本人に投与経験のない 1000～1600 μg/回では安全性に十分配慮して慎重に投与するため 7 日以上とした。

AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験の有効性及び安全性の結果より、国内申請の用法・用量は、これら臨床試験と同様に、通常、開始用量は NS-304 200 μg/回 1 日 2 回とし、忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 200 μg/回ずつ段階的に可能な限り増量（最大投与量 1600μg/回 1 日 2 回）する用法が適切と判断した。

なお、国内第 II 相試験（AC-065A201）では、減量後に減量の理由が解消され、医師が再増量が適切と判断した場合は再増量が可能であった。その際、再増量するまでに 8 日以上の間隔をあけ、忍容性に問題がないことを確認していた。これより、用法及び用量に関連する使用上の注意案に、減量後に再増量する場合は、8 日以上の間隔で、忍容性を確認しながら漸増する旨を記載した。

AC-065A201 試験では、主要評価項目である投与 16 週目の PVR はベースラインと比較して有意に改善した。また、副次評価項目である 16 週目の WHO 機能分類クラス及び 6MWD でも有効性が確認され、長期投与（最大 136 週目及び 120 週目まで）でも継続的に効果が確認できた（2.7.3.2.1 項参照）。

AC-065A302 試験では、主要評価項目である EOT+7 日後までに最初の MM イベント（イベント評価委員会により確認）が発現するまでの期間は、プラセボと比較して有意に延長した（2.7.3.2.3 項参照）。

AC-065A201 試験及び AC-065A302 試験において、各々主要評価項目について維持用量別にサブグループ解析を行った。

AC-065A201 試験では、各維持用量における投与 16 週目の PVR 幾何平均値（例数、95%信頼区間）はベースラインの 200 μg/回で 55.5%（1 例）、400 μg/回で 73.7%（2 例、16.3%～333.0%）、600 μg/回で 78.6%（5 例、57.8%～106.9%）、800 μg/回で 97.7%（7 例、90.2%～105.8%）、1000 μg/回で 89.5%（6 例、80.4%～99.6%）、1200 μg/回で 83.1%（3 例、58.7%～117.6%）、1400 μg/回で 65.5%（2 例、4.8%～885.1%）、1600 μg/回で 66.7%（7 例、58.1%～76.5%）であり、いずれの維持用量でも全体の結果［79.7%（33 例、74.0%～86.0%）］と大きく異なることはなく、一貫した有効性が認められた（5.3.5.3-5　表 10）。

AC-065A302 試験では、主要評価項目におけるプラセボ群に対する NS-304 群のハザード比は 200～500 μg/回（600 μg/回未満）：0.60、600～1100 μg/回（1200 μg/回未満）：0.53、1200～1600 μg/回：0.64 で、全維持用量で一貫した治療効果が得られた（5.3.5.1-2　Table 15-156）。

忍容性に関しては、全体的に試験期間別の有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、明らかな傾向は認められなかった。IMTD 別の解析から、貧血の発現頻度は用量増加に従って上昇したが、プロスタサイクリン関連有害事象を含め、他の有害事象では用量依存性は示唆されなかった。また、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は NS-304 の低用量カテゴリと高用量カテゴリで同様であった（2.7.4.2.1.6（1）項参照）。

以上より、個別の最大耐用量まで用量を漸増する投与方法が適していることが裏付けられた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

日本人を対象とした AC-065A201 試験では、37 例におけるカットオフ時点での治験薬の総曝露期間の中央値は 592.0 日（約 85 週）であり、最長で 952 日（約 136 週）投与した。維持用量での曝露期間の中央値は 60.5 日（約 9 週、34 例）であった。また、維持用量が最大投与量である 1600 μg/回となった被験者は 7 例（18.9%）であった。

AC-065A201 試験の有効性評価時点である 16 週目以降も経時的な有効性の評価を行った。WHO 機能分類クラス及び 6MWD の改善効果では、投与 16 週目で有効性が認められ、カットオフまでの長期間（それぞれ最大 136 週目及び 120 週目まで）効果が持続した。

外国人を対象とした AC-065A302 試験では、NS-304 群に 575 例が組み入れられ、曝露期間の中央値は 70.7 週であった。累積期間で 2 年以上 NS-304 を投与された被験者は 31.3%であり、最長で 216.7 週間投与された。また、IMD が最大投与量である 1600 μg/回となった被験者は 28.4%であった。

用量維持期で、NS-304 群のうち 24.0%の被験者が主に忍容性を理由に 1 回以上減量したが、再増量した被験者は 21.4%であった。用量維持期での NS-304 群の 1 日投与量は、ほぼ一定であった。

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、並びに副次評価項目である PAH による死亡又は PAH 悪化による入院までの期間を解析した結果、NS-304 の治療効果は初期（約 6 ヵ月目）に確立し、試験期間を通して 3 年以上持続した。

また、6MWD、NYHA/WHO 機能分類クラス及び血漿中 NT-proBNP 濃度においても NS-304 の改善効果は試験期間を通して長期間維持された。

以上より、本剤を長期間継続することによって効果の減弱をきたすことなく有効性は持続することが示された。

2.7.3.6 付録

Page 71～74　医薬品部会不提出部分

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性データの併合及び表示 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験 5
2.7.4.1.1.3 安全性評価における併合（Pool 1 及び Pool 2）の概略 10
2.7.4.1.2 曝露状況 12
2.7.4.1.2.1 用量及び曝露を説明するために用いた用語集 12
2.7.4.1.2.2 Pool 1（AC-065A302）における曝露 13
2.7.4.1.2.3 Pool 2 における曝露 21
2.7.4.1.2.4 国内試験における曝露 25
2.7.4.1.2.5 臨床薬理試験における曝露 27
2.7.4.1.2.6 結論 27
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 28
2.7.4.1.3.2 ベースライン時の疾患特性 33
2.7.4.1.3.3 併用薬 37
2.7.4.1.3.4 試験の参加及び中止 42
2.7.4.2 有害事象 44
2.7.4.2.1 有害事象の解析 45
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 45
2.7.4.2.1.2 死亡 56
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 59
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 64
2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象 67
2.7.4.2.1.6 その他の解析 136
2.7.4.2.2 個々の有害事象の文章による説明 139
2.7.4.3 臨床検査値の評価 139
2.7.4.3.1 臨床検査データの評価 139
2.7.4.3.2 血液学的検査 139
2.7.4.3.2.1 Pool 1 139
2.7.4.3.2.2 Pool 2 140
2.7.4.3.2.3 国内試験 141
2.7.4.3.3 生化学的検査 141
2.7.4.3.3.1 Pool 1 141
2.7.4.3.3.2 Pool 2 142
2.7.4.3.3.3 国内試験 143
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 143
2.7.4.4.1 バイタルサイン 143
2.7.4.4.1.1 Pool 1 143
2.7.4.4.1.2 Pool 2 144
2.7.4.4.1.3 国内試験 145
2.7.4.4.1.4 臨床薬理 146
2.7.4.4.2 体重 146
2.7.4.4.2.1 Pool 1 146
2.7.4.4.2.2 Pool 2 146
2.7.4.4.2.3 国内試験 146
2.7.4.4.3 心電図 147
2.7.4.4.3.1 Pool 1 147
2.7.4.4.3.2 Pool 2 147
2.7.4.4.3.3 国内試験 147

2.7.4.4.3.4 海外 QT/QTc 評価試験（AC-065-106） 148
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 149
2.7.4.5.1 内因性要因 149
2.7.4.5.1.1 年齢別 149
2.7.4.5.1.2 性別 150
2.7.4.5.1.3 人種/民族性別 150
2.7.4.5.1.4 地域別 150
2.7.4.5.1.5 PAH 疾患分類別 151
2.7.4.5.1.6 BMI カテゴリ別 151
2.7.4.5.2 外因性要因 152
2.7.4.5.2.1 食事の影響 152
2.7.4.5.2.2 PAH 治療薬の併用別 152
2.7.4.5.3 薬物相互作用 153
2.7.4.5.3.1 ワルファリン 153
2.7.4.5.3.2 ロピナビル・リトナビル配合錠 153
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 154
2.7.4.5.5 過量投与 154
2.7.4.5.6 薬物乱用 154
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 154
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 155
2.7.4.6 120 日安全性アップデート 156
2.7.4.7 市販後データ 156
2.7.4.8 付録 157
2.7.4.8.1 各試験における被験者数 157
2.7.4.8.2 初発時期別有害事象 158
2.7.4.8.3 一覧表 235
2.7.4.8.3.1 死亡 235
2.7.4.8.3.2 重篤な有害事象 610
2.7.4.8.3.3 中止に至った有害事象 2174

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AIMQ	actelion internal MedDRA query：アクテリオン社内MedDRA検索式
ALP	alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
Argus Safety	actelion drug safety database：アクテリオン医薬品安全性データベース
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration versus time curve：薬物血漿中濃度―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
BAP	bone alkaline phosphatase：骨型アルカリフォスファターゼ
b.i.d.	bis in die：1日2回投与
BMI	body mass index：ボディマス指数
bpm	beats per minute： 1 分あたりの拍数
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CTx	C-terminal cross-linking telopeptide：I型コラーゲン架橋C-テロペプチド
CYP	cytochrome P450：シトクロムP450
DB	double-blind：二重盲検
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
EOS	end of study：試験終了
EOT	end of treatment：治験薬投与終了
ERA	endothelin receptor antagonist：エンドセリン受容体拮抗薬
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	food and drug administration：米国食品医薬品局
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
ICH	international conference on harmonisation：日米EU医薬品ハーモナイゼーション国際会議
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
MACE	major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント
MCTD	mixed connective tissue disease：混合型結合組織病
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：国際医薬規制用語集
MM	morbidity/mortality：罹患及び死亡
NYHA	New York Heart association：ニューヨーク心臓協会
OL	open-label：オープンラベル
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PD	pharmacodynamics：薬力学

語句略語	語句略語内容
PDE-5	phosphodiesterase type 5：ホスホジエステラーゼ-5
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PT	preferred term：基本語
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
SLE	systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
SS	safety analysis set：安全性解析対象集団
SSc	systemic sclerosis：全身性強皮症
TSH	thyroid-stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
T_3	triiodothyronine：トリヨードサイロニン
T_4	thyroxine：サイロキシン
ULN	upper limit of the normal range：基準値上限
WHO	world health organization：世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データの併合及び表示

全ての評価対象試験のうち、PAH 患者を対象とした症例数が最も多い海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の集団を Pool 1 として解析し、安全性を評価した。また、PAH 患者を対象とした AC-065A302 試験及びその継続試験（AC-065A303）、海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）及びその継続試験（NS-304/-03）の安全性データを併合解析して Pool 2 とし、最大の PAH 患者集団における NS-304 の安全性を評価した。

国内試験［PAH 患者対象の国内第 II 相試験（AC-065A201）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者対象の国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）及びその継続試験（AC-065B202 試験）］は、Pool 1、Pool 2 とは別に、試験ごとに評価した。なお、CTEPH 患者は、PAH 患者と原因は異なるものの病態が類似しているため、安全性評価の対象とした。

臨床薬理試験（第 I 相試験、11 試験）において 347 例に NS-304 が投与され、このうち 321 例が健康被験者、18 例が肝障害患者、8 例が高度の腎障害患者であった。347 例中 155 例に NS-304 が単回投与され、192 例に反復投与された（表 2.7.4.1.2.5-1 及び 2.7.2 項参照）。

また、進行中の試験（AC-065A303 試験、NS-304/-03 試験及び AC-065A201 試験）については、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフまでのデータを用いた。ただし、海外申請中の申請資料では、AC-065A201 試験は投与 16 週目までのデータ（SAE は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を用いている。

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験

NS-304 の安全性の評価に用いた第 II 相及び第 III 相臨床試験を表 2.7.4.1.1.2-1（PAH 患者対象）及び表 2.7.4.1.1.2-2（CTEPH 患者対象）に、臨床薬理試験を表 2.7.2.1.2-1 に要約した。各試験の被験者数は表 2.7.4.8.1-1 に、全臨床試験の一覧表はモジュール 5.2 に示した。

（1） PAH 患者を対象とした臨床試験

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）及び海外第 III 相比較試験（AC-065A302）が完了、海外第 III 相継続試験（AC-065A303）及び海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）及び国内第 II 相試験（AC-065A201）が進行中である（表 2.7.4.1.1.2-1）。継続中の AC-065A303 及び NS-304/-03 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点までの安全性データを解析に含め、AC-065A201 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点の 136 週目までのデータを含めた（5.3.5.2-1）。

表 2.7.4.1.1.2-1 PAH 患者を対象とした臨床試験

試験番号 （日本/海外） 資料番号	相	目的	安全性解析対象例数	投与期間の中央値（週）	用法用量	試験デザイン
完了した試験						
AC-065A302 （海外） 5.3.5.1-2 5.3.5.3-3 （ISS）	III	PAH 患者における NS-304 の有効性、安全性、PK/PD の評価	1152 NS-304：575 プラセボ：577	NS-304：70.6 プラセボ：63.9	NS-304 を 200-1600 μg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	プラセボ対照 並行群間比較 ランダム化 二重盲検 イベント駆動型
NS-304/-02 （海外） 5.3.5.1-1 5.3.5.3-3 （ISS）	II	PAH 患者における NS-304 の安全性、忍容性、PK 及び有効性の評価	Acute hemodynamic study			
			43 NS-304 200 μg：12 400 μg：31	単回投与	NS-304 を 200 又は 400 μg を単回経口投与	オープンラベル、非対照
			二重盲検試験			
			43 NS-304：33 プラセボ：10	NS-304：21.3 プラセボ：20.9	NS-304 を 200-800 μg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	プラセボ対照 並行群間比較 ランダム化 二重盲検
進行中の試験						
AC-065A303 （海外） 5.3.5.3-3 （ISS）	III	PAH 患者における NS-304 の長期的な安全性評価	218[a]	37.2[a]	NS-304 を 200-1600 μg を 1 日 2 回経口投与	オープンラベル、継続試験
NS-304/-03 （海外） 5.3.5.3-3 （ISS）	II	PAH 患者における NS-304 の長期的な安全性評価	39[a]		NS-304 を 200-1600 μg を 1 日 2 回経口投与	オープンラベル、継続試験
AC-065A201 （日本） 5.3.5.2-1	II	PAH 患者における NS-304 の有効性、安全性、PK 評価	37[a]	84.6[a]	NS-304 を 200-1600 μg を 1 日 2 回経口投与	オープンラベル、非対照

PK：薬物動態、PD：薬力学
a：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のカットオフまでのデータ

1） 海外第 III 相比較試験（AC-065A302）（二重盲検、プラセボ対照）

外国人 PAH 患者（ダナポイント分類 2008 年改訂版 [1)]Group 1.1～1.4）を対象に、NS-304 の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を評価するためにイベント駆動型（ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照）の第 III 相試験を実施した。選択除外基準は 2.7.3.1.2 項に示した。

NS-304 200～1600 μg/回を 1 日 2 回食後に経口投与した。NS-304 200 μg/回から投与を開始し、被験者ごとに忍容性を確認しながら 1 週間ごとに 200 μg/回ずつ増量して、投与 12 週目までに最大耐用量（最大 1600 μg/回）となるように調節した。その後、投与 26 週目までの 14 週間は一定用量を投与した。投与 26 週目以降は 1600 μg/回を上限として増量（又は減量）可能とした。

有効性の主要評価項目は、ランダム化から AC-065A302 試験の治験薬の最終投与後 7 日までに、morbidity/mortality（MM）イベント（イベント評価委員会により確認）が最初に発生するまでの期間であった。MM イベントは、死亡、PAH 悪化による入院、PAH の悪化（肺移植又はバルーン心房中隔裂開術、非経口プロスタノイド治療又は長期酸素療法の必要を含む）及び疾患進行とした。

本試験では 575 例に NS-304、577 例にプラセボが投与され、これらの被験者を安全性解析対象集団（SS）とした。安全性の評価項目は、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の評価を含めた有害事象データを用いた。妊娠及びその転帰のデータも収集した。さらに、生化学的検

査（甲状腺機能検査及び骨代謝マーカーを含む）、血液学的検査、心電図、バイタルサイン及び体重及び診察、有害事象として報告された臨床検査又は心電図所見も含めた。NS-304 群 54 例とプラセボ群 48 例は眼科サブスタディも実施され、眼底検査を行った。

本試験では最長 217 週間治験薬が投与された。イベント評価委員会が確認した morbidity イベントが発現した被験者は、各国の規制当局によって海外第 III 相継続試験（AC-065A303）の実施が承認されれば、継続試験への参加が可能であった。また試験終了時点で治験薬が投与されていた被験者は、延長投与期に移行することができた。延長投与期間中、被験者は延長投与期の終了時来院まで、最初に盲検下で割り付けられた治験薬を服用し、盲検解除後 4 週間以内に終了時来院を実施した。

2） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）（進行中、非対照、オープンラベル）

海外第 III 相継続試験（AC-065A303 試験、非盲検、非対照）は海外第 III 相比較試験（AC-065A302）中に、イベント評価委員会が MM イベントを確認したあるいは AC-065A302 試験を完了した被験者を対象に、NS-304 の長期投与時の安全性を評価する試験として進行中である。AC-065A302 試験の最終来院日から 2 週間以内に AC-065A303 試験の Visit 1 を実施することができなかった患者及び AC-065A302 試験で治験薬の最終投与以降にプロスタサイクリン（エポプロステノール）又はその誘導体（例、トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト）の投与が開始されていた患者は除外した。

しかし、AC-065A303 試験のデータベースロック時点で、MM イベントが確認された被験者のみが登録されており、これらの被験者には AC-065A302 試験の盲検性を維持するために、盲検解除後も前試験の治療内容は開示しなかった。AC-065A303 試験の治療は NS-304 200 μg/回を 1 日 2 回投与から開始し、その後、200 μg/回ずつ増量し、用量維持期間中に個々の最大耐用量（1600 μg/回まで）を決定した。

本試験では 218 例（AC-065A302 試験で NS-304：63 例、プラセボ：155 例）に投与され、これらの被験者を SS とした。安全性の評価項目は、有害事象、生化学的検査、血液学的検査、バイタルサイン、体重及び診察であった。

本試験において、カットオフまでに最長 160 週目まで治験薬が投与された（AC-065A302 試験での曝露を含む）。

3） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）（オープンラベル・単回投与、二重盲検・プラセボ対照）

外国人 PAH 患者を対象に、NS-304 の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する目的で、Acute hemodynamic study（オープンラベル、単回投与）と、それに続く二重盲検試験（ランダム化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検）からなる第 II 相試験を実施した。選択除外基準は 2.7.3.1.2 項に示した。

Acute hemodynamic study では全 43 例に NS-304 200 μg 又は 400 μg を単回投与した。

二重盲検試験は 43 例が登録され、33 例に NS-304、10 例にプラセボが投与された。NS-304 の用量は 200 μg/回 1 日 2 回から開始し、最大 800 μg/回 1 日 2 回まで 200 μg ずつ増量して 35 日目までに被験者ごとの至適用量（最終至適用量）となるよう用量調節した。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、減量を可能としたが、投与 17 週時点での評価前少なくとも 4 週間は一定用量であることとした。

安全性の評価は、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の評価を含めた有害事象データを用いた。妊娠及びその転帰のデータも収集した。さらに、生化学的検査、血液学的検査、尿検査、心電図、バイタルサイン、体重及び診察、有害事象として報告された臨床検査及び心電図所見も含めた。

NS-304 は最長 25.1 週間、プラセボは最長 21.7 週間投与された。

4） 海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）（進行中、非対照）

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）を完了した被験者を対象に NS-304 の長期投与時の安全性及び有効性を評価するための継続試験を実施した。NS-304/-02 試験を終了した後、治験責任医師によって、NS-304/-03 試験に組み入れることが適格であると判断された患者が、同意説明文書に署名した後に、NS-304/-03 試験に登録された。本試験での許容最大投与量は 1600 μg/回 1 日 2 回投与であった（NS-304/-02 試験では 800 μg/回 1 日 2 回）。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）に 39 例が移行し、NS-304/-02 試験で NS-304 群の被験者（N=31）は最大耐用量を維持するか、1600 μg/回の許容最大投与量まで増量された。NS-304/-02 試験でプラセボ群の被験者（N=8）は NS-304 200 μg/回 1 日 2 回投与から開始し、その後 200 μg ずつ増量して用量維持期間中に被験者の最大耐用量を決定した。

5） 国内第 II 相試験（AC-065A201）（進行中、非対照、オープンラベル）

日本人 PAH 患者を対象に NS-304 の有効性、安全性及び薬物動態を評価するための非対照オープンラベル第 II 相試験を実施中である。選択除外基準は 2.7.3.1.2 項に示した。

37 例の被験者が登録され、全例に NS-304 が投与された。用法・用量は 200～1600 μg/回を 1 日 2 回食後に経口投与とした。200 μg/回から開始し、800 μg/回までは最短 3 日間隔、1000～1600 μg/回までは最短 1 週間間隔で増量し、投与 12 週目± 1 週間までに各被験者の維持用量を決定した。その後、投与 16 週目までは 4 週間以上維持用量を投与した。投与 16 週目以降は長期投与期間とし、維持用量にて投与を継続するが、1600 μg/回を上限として増量（又は減量）可能とした。

カットオフまでの 84.6 週間（中央値）投与された被験者 37 例全例を SS とした。安全性の評価は、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の評価を含めた有害事象データを用いた。妊娠及びその転帰に関するデータも収集した。さらに、安全性の評価は、生化学的検査（甲状腺機能検査及び骨代謝マーカーを含む）、血液学的検査、眼底検査、12 誘導心電図及びバイタルサインを用いた。アクテリオン医薬品安全性データベース（Argus Safety）に基づいて、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフまでに報告された重篤な有害事象も含めた。

（2） CTEPH 患者を対象とした臨床試験

日本人 CTEPH 患者を対象とした国内第 II 相比較試験（AC-065B201）及びその継続試験（AC-065B202）が完了している（表 2.7.4.1.1.2-2）。

表 2.7.4.1.1.2-2 CTEPH 患者における完了した臨床試験

試験番号 （日本/海外） 資料番号	相	目的	安全性解析 対象例数	投与期間の 中央値（週）	用法用量	試験デザイン
AC-065B201 （日本） 5.3.5.4-1 5.3.5.3-3 (ISS)	II	日本人 CTEPH 患者における NS-304 の有効性及び安全性の評価	34 NS-304：25 プラセボ：9	[redacted]	[redacted]	プラセボ対照 並行群間比較 ランダム化 二重盲検
AC-065B202 （日本） 5.3.5.4-2 5.3.5.3-3 (ISS)	II	日本人 CTEPH 患者における NS-304 の長期的な安全性評価	26	[redacted]	[redacted]	オープンラベル、 継続試験

1） 国内 CTEPH 比較試験（AC-065B201）（二重盲検、プラセボ対照試験）

日本人 CTEPH 患者を対象に NS-304 の有効性及び安全性を評価するための二重盲検試験（ランダム化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検）を実施した。[redacted]であった。選択除外基準は 2.7.6.15.1 項に示した。

NS-304 は[redacted]

安全性の評価は、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の評価を含めた有害事象データを用いた。妊娠及びその転帰に関するデータも収集した。さらに、生化学的検査（骨代謝マーカー及び甲状腺機能検査を含む）、血液学的検査、尿検査、心電図、バイタルサイン、眼底検査、体重及び診察、有害事象として報告された臨床検査又は心電図所見の評価も含めた。

[redacted]

2） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）（非対照、オープンラベル）

先行する国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）を完了し、治験責任医師が NS-304 の投与が必要であると判断した CTEPH 患者を対象に、AC-065B201 試験の継続投与試験を実施した。選択除外基準は 2.7.6.16.1 項に示した。

[redacted]

安全性の評価は、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の評価を含めた有害事象データを用いた。妊娠及びその転帰に関するデータも収集した。さらに、生化学的検査（骨代謝マーカー及び甲状腺機能検査を含む）、血液学的検査、尿検査、心電図、バイタルサイン、眼底検査、体重及び診察、有害事象として報告された臨床検査及び心電図所見も含めた。

[redacted]

（3） NS-304 の臨床試験における特別な安全性評価

NS-304 の第 I～III 相臨床試験で実施された、注目すべき有害事象（2.7.4.2.1.5 項）に利用した特別な安全性評価の概要を表 2.7.4.1.1.2-3 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-3 NS-304 の第 I 相～第 III 相試験における特別な安全性評価

試験番号	眼底検査	バイタルサイン	骨代謝マーカー	甲状腺機能検査	出血有害事象
AC-065A302	○	○	○	○	○
AC-065A303	-	-	-	-	-
NS-304/-02	-	○[b]	-	-	-
NS-304/-03	-	-	-	-	-
AC-065A201	○	○	○	○	-
AC-065B201	○	○	○	○	-
AC-065B202	○	○	○	○	-
PS003	-	○	-	-	-
186933	-	○	-	-	-
QGUY/2006/NS-304/-01	○[a]	○	-	-	-
AC-065-101	-	○	○	○	-
AC-065-109	-	○	-	-	-
NS304/P1/01	○[a]	○	-	-	-
AC-065-104	-	○	-	-	-
AC-065-105	-	○	-	-	-
AC-065-102	-	○	-	-	-
AC-065-106	-	○	-	-	-
AC-065-110	-	○	-	-	-

a：医師の診察に含まれる
b：Acute hemodynamic study の後

（4） 他の安全性データの情報源

検索用語「Uptravi」、「Selexipag」、「ACT-293987」、「NS-304」、「MRE-269」、「ACT-333679」及び「2-4-5,6-Diphenylpyrazin-2-isopropyl, amino, butoxy」を用いて、Medline、Embase、Biosis Previews、International Pharmaceutical Abstracts、Pharmaceutical News Index、Conference Papers Index、Medline Pre-Prints、Newswire Feed、Life Sciences Collection、EMBASE Table of Contents、Inside Conferences、Newspaper Abstracts and Business Dateline の総合検索を行ったところ、文献の情報源からは NS-304 に関する新たな安全性関連情報は明らかにならなかった。

2.7.4.1.1.3 安全性評価における併合（Pool 1 及び Pool 2）の概略

（1） Pool 1

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）は、PAH を対象とし、1 回 1600 μg（1 日 2 回）までの用量で長期間投与された患者が最も多いため、Pool 1 として安全性の評価に用いた（表 2.7.4.1.1.3-1）。

表 2.7.4.1.1.3-1 Pool 1 の被験者数（SS）

試験番号	相	適応症	コントロール/盲検/デザイン/用法用量	被験者数	
				NS-304	プラセボ
AC-065A302	III	PAH	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、最大 1600 μg 1 日 2 回	575	577

（2） Pool 2

海外で実施された第 III 相比較試験（AC-065A302）とその継続試験（AC-065A303）及び第 II 相比較試験（NS-304/-02）とその継続試験（NS-304/-03）のデータを併合して Pool 2 とした（表 2.7.4.1.1.3-2）。

表 2.7.4.1.1.3-2 Pool 2 の被験者数（SS）

試験番号	相	適応症	コントロール/盲検/デザイン/用法用量	被験者数	
				NS-304	プラセボ
Total				773（781）[a]	587
AC-065A302	III	PAH	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、最大 1600 µg 1 日 2 回	575	577
AC-065A303	III	PAH	非対照、オープンラベル（継続中）	218（AC-065A302 試験で NS-304：63、プラセボ：155）	-
NS-304/-02 AHP[b]	II	PAH	非対照、最大投与量 400 µg の単回投与	43	-
NS-304/-02 RTP[b]	II	PAH	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、最大 800 µg 1 日 2 回	33（AHP では全て NS-304）	10（AHP では全て NS-304）
NS-304/-03	II	PAH	非対照、NS-304/-02 の継続試験、最大 1600 µg 1 日 2 回	39（NS-304/-02 試験で NS-304：31 プラセボ：8）	-

a：Pool 2 では、計 773 例に NS-304 が投与された。ただし NS-304/-02 試験の二重盲検試験でプラセボが投与されていた NS-304/-03 試験の 8 例が 2 回カウントされたため（AHP 及びオープンラベルの NS-304/-03 試験に NS-304 が投与された）、出力の総数は 781 例となった。

b：NS-304/-02 試験は AHP を含み、この期間には被験者全員に NS-304 が単回投与され（最初に 12 例が 200 µg 投与を受け、それ以外の 31 例は 400 µg 投与された）、その翌日に RTP が開始された。

AHP=Acute hemodynamic study、RTP=ランダム割り付けの投与期間

（3） 国内試験

国内試験に組み入れられた被験者数を表 2.7.4.1.1.3-3 に示す。

表 2.7.4.1.1.3-3 国内試験の被験者数（SS）

試験番号	相	適応症	コントロール/盲検/デザイン/用量	被験者数	
				NS-304	プラセボ
AC-065A201	II	PAH	非対照、最大投与量 1600 µg 1 日 2 回（継続中）	37	-
AC-065B201	II	CTEPH	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、[redacted]	[redacted]	[redacted]
AC-065B202	II	CTEPH	非対照、AC-065B201 の継続試験、[redacted]	[redacted]	-

2.7.4.1.2 曝露状況

Pool 1 では、575 例に NS-304 が投与され、その曝露量は約 842 患者-年であった。プラセボ群では、577 例に投与され、その曝露量は約 786 患者-年であった（表 2.7.4.1.2.2-1）。

Pool 2 では、NS-304 群は 773 例であり、その曝露量は約 1178 患者-年であったが（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 1）、Pool 2 では、NS-304 が投与された被験者の総数を解析上 781 例としている。これは海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）の二重盲検試験中にプラセボを投与され、その後の継続試験（NS-304/-03）に移行した 8 例が 2 回カウントされたためである（すなわち、Acute hemodynamic study と NS-304/-03 試験で NS-304 が投与された）（表 2.7.4.1.2.3-1）。

国内試験では合計 71 例が治験薬を投与された（PAH 患者 37 例、CTEPH 患者 34 例）。このうち 69 例に NS-304、9 例にプラセボが投与された。この 9 例中 7 例は後の継続試験で NS-304 が投与された（表 2.7.4.1.2.4-1、表 2.7.4.1.2.4-2、表 2.7.4.1.2.4-3）。

2.7.4.1.2.1 用量及び曝露を説明するために用いた用語集

用量及び曝露の説明に用いた用語を表 2.7.4.1.2.1-1 に示す。プラセボの用量は、投与されたプラセボの錠数に基づいて示した。

表 2.7.4.1.2.1-1 用量及び曝露を説明するために用いた用語集

用量/曝露用語	試験	説明
最大投与量	AC-065A302/AC-065A303/ NS-304/-02/NS-304/-03	投与された NS-304 又はプラセボの最高用量 最大投与量は、全期間（用量調節期＋用量維持期）と用量調節期及び用量維持期のそれぞれに対して計算した。
最大耐用量	AC-065A302	投与 12 週目に決定された各被験者の最大耐用量
	NS-304/-02	投与 35 日目に決定された各被験者の最終至適用量
	NS-304/-03	投与 35 日目に決定された各被験者の最大耐用量（又は最終至適用量）
用量調節期における個々の最大耐用量（IMTD）	AC-065A302	減量又は中止に至らなかった被験者に投与した NS-304 又はプラセボの最高用量
維持用量	AC-065A201	各被験者で、12 週目までに決定しなければならなかった用量
最終維持用量	AC-065A201/ [redacted]	可能であれば有効性評価前に 4 週間以上変更されていなかった用量
個々の維持用量（IMD）	AC-065A302/ AC-065A303	各被験者が最も長い期間曝露した NS-304 又はプラセボの用量
[redacted]	[redacted]	[redacted]
加重平均用量	AC-065A302/AC-065A303 NS-304/-02/NS-304/-03	各用量の治験薬が投与された期間で重みづけした平均用量 加重平均用量は、全期間（用量調節期＋用量維持期）と用量調節期及び用量維持期のそれぞれに対して計算した。
過量投与	すべての試験	1600 µg 1 日 2 回投与又は 1 日総投与量 3200 µg を超える NS-304 又はプラセボの用量

プラセボの用量は、投与された錠数に基づく

2.7.4.1.2.2 Pool 1（AC-065A302）における曝露

Pool 1 における曝露（用量及び投与期間）の算出方法は AC-065A302（5.3.5.1-2）の解析で用いられた方法と異なった。AC-065A302 試験では、継続試験（AC-065A303）に組み入れられた被験者に関して、継続試験 1 日目は前試験（AC-065A302）の曝露期間に含められたが、Pool 1 の安全性併合解析では、継続試験に組み入れられた被験者は継続試験 1 日目について、前試験で 0.5 日間（朝）、継続試験で 0.5 日間（夕）曝露されたとした。また不明又は飲み忘れを処理するための補完規則が治験総括報告書と併合解析で異なった。Pool 1 ではカットオフ日は投与継続中とした。詳細については SCS 統計解析計画（5.3.5.3-3 Appendix 1A）に示した。

Pool 1 の曝露期間を表 2.7.4.1.2.2-1 に示した。治験薬の曝露期間の中央値は NS-304 群で 494.5 日（71 週間）、最長 1516.5 日（217 週間）であったのに対して、プラセボ群では 447.5 日（64 週間）、最長 1343.5 日（192 週間）であった。累積曝露期間が 1 年以上の被験者は NS-304 群 364 例（63.3%）、プラセボ群 358 例（62.0%）、2 年以上の被験者が各々178 例（31.0%）及び 156 例（27.0%）であった。これは患者 1 年あたりの曝露量としては、NS-304 群で 842 患者-年、プラセボ群で 786 患者-年であった。NS-304 群で約 650 日目に認められた 1 日用量の中央値の増加（図 2.7.4.1.2.2-2）は、720 日目までに 1 日 2 回 1000 μg 以下の用量で中止された被験者の割合が、同じ期間での 1 日 2 回 1200 μg 以上の用量の中止された被験者の割合と比べて高かったことに起因する（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Figure 10）。

被験者 1601-21235 はプラセボに割り付けられたにもかかわらず、NS-304 が交付され、8 錠を単回投与された。この被験者は NS-304 群として取り扱った。

図 2.7.4.1.2.2-1 に、NS-304 及びプラセボに曝露された被験者数の経時的推移を示す。

表 2.7.4.1.2.2-1 Pool 1 における曝露期間（SS）

	NS-304 N=575	プラセボ N=577
総曝露期間（日）		
平均値	534.7	497.7
標準偏差	353.13	338.25
中央値	494.5	447.5
最小値, 最大値	1.5, 1516.5	4.5, 1343.5
Q1, Q3	223.5, 819.5	199.5, 749.0
累積曝露期間（N %）		
≧ 8 weeks	526 91.5%	542 93.9%
≧ 16 weeks	493 85.7%	491 85.1%
≧ 26 weeks	456 79.3%	443 76.8%
≧ 52 weeks	364 63.3%	358 62.0%
≧ 78 weeks	258 44.9%	232 40.2%
≧ 104 weeks	178 31.0%	156 27.0%
≧ 130 weeks	105 18.3%	93 16.1%
≧ 156 weeks	42 7.3%	30 5.2%
≧ 182 weeks	7 1.2%	4 0.7%
≧ 208 weeks	1 0.2%	0 0.0%
患者-年（総曝露期間）	841.688	786.163
用量調節期（日）		
平均値	80.8	82.2
標準偏差	17.81	14.37
中央値	86.5	86.5
最小値, 最大値	1.5, 86.5	4.5, 86.5
Q1, Q3	86.5, 86.5	86.5, 86.5
用量維持期（日）		
用量維持期の被験者数	509	508
欠測	66	69
平均値	512.7	471.9
標準偏差	323.15	314.68
中央値	463.0	405.0
最小値, 最大値	1.0, 1430.0	2.0, 1257.0
Q1, Q3	258.0, 775.0	232.5, 716.5

各被験者の総曝露期間（初回投与日から最終投与日まで）を合計することによって患者-年を計算した。
休薬期間を含めた。試験 87 日目は用量調節期の終了日である。
期間は 1 日 2 回投与日に基づく。初回投与日は夕に投与するために 0.5 日としてカウントする。
用量の増量/減量期間に対して 1 日に 2 つの異なる用量レベルが投与された場合、各用量レベルについて、0.5 日間に対して 1 日用量の半分を適用する。
被験者 1601-21235 はプラセボと NS-304 の両方が投与された。この被験者の 1 日用量はすべて NS-304 を投与されたものとした。

［5.3.5.3-3 p.263 Table 1 を改変］

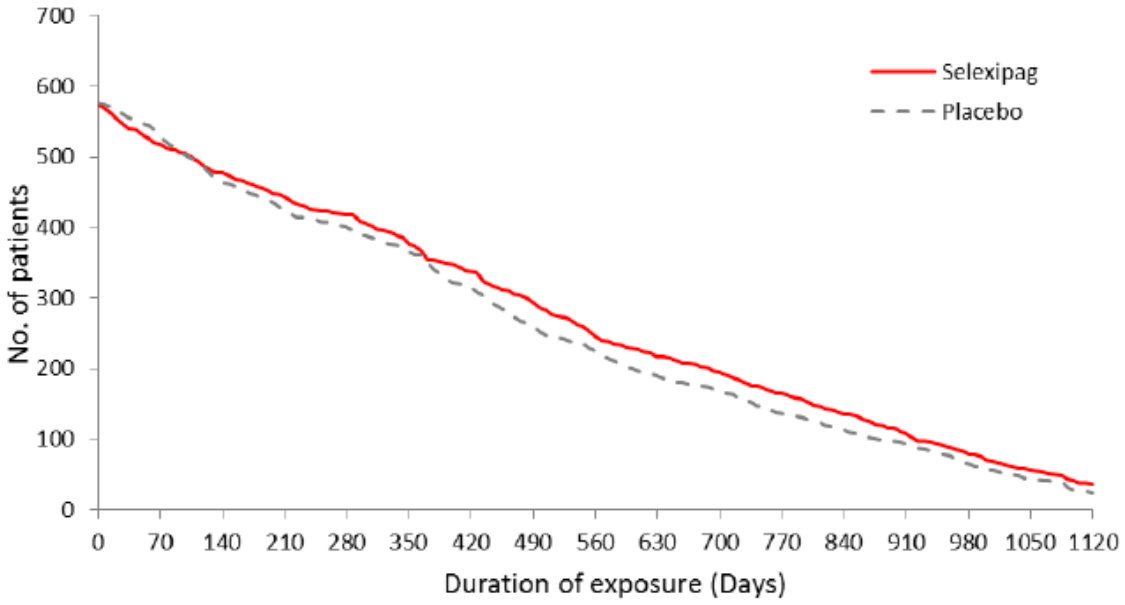


図 2.7.4.1.2.2-1 Pool 1 の治験薬投与被験者数の経時的推移（SS）

Selexipag：NS-304

［5.3.5.3-3 p.713 Table 94 を改変］

（1） Pool 1 における総曝露期間と試験期間別の用量

表 2.7.4.1.2.2-2 に用量の概要を示した。総曝露期間中の NS-304 の最大投与量の中央値は 1200 μg（最小値、最大値：200、1600 μg）1 日 2 回投与であった。

図 2.7.4.1.2.2-2 に、用量の推移を示す。NS-304 の加重平均用量の中央値は 831 μg（最小値、最大値：154、1569 μg）1 日 2 回投与であった。用量調節期における個々の最大耐用量（IMTD）の中央値は 1000 μg（最小値、最大値：0、1600 μg）1 日 2 回投与であり、用量維持期間中の個々の維持用量（IMD）の中央値は 1000 μg（最小値、最大値：200、1600 μg）1 日 2 回投与であった。

表 2.7.4.1.2.2-2 Pool 1 における総曝露期間と試験期間別の用量の概要（SS）（1/2）

		NS-304 N=575	プラセボ [a] N=577
総曝露期間	最大投与量 b.i.d （μg）		
	平均値	1127.1	1438.5
	標準偏差	456.88	340.15
	中央値	1200.0	1600.0
	最小値, 最大値	200.0, 1600.0	200.0, 1800.0
	Q1, Q3	800.0, 1600.0	1600.0, 1600.0
	加重平均用量 b.i.d （μg）		
	平均値	914.0	1267.6
	標準偏差	469.47	380.74
	中央値	831.3	1470.8
	最小値, 最大値	153.8, 1569.4	200.0, 1570.3
	Q1, Q3	489.2, 1399.7	1106.9, 1535.9

表 2.7.4.1.2.2-2 Pool 1 における総曝露期間と試験期間別の用量の概要（SS）（2/2）

		NS-304 N=575	プラセボ [a] N=577
用量調節期	最大投与量 b.i.d （μg）		
	平均値	1108.0	1427.2
	標準偏差	457.50	346.47
	中央値	1200.0	1600.0
	最小値, 最大値	200.0, 1600.0	200.0, 1800.0
	Q1, Q3	800.0, 1600.0	1400.0, 1600.0
	加重平均用量 b.i.d （μg）		
	平均値	751.2	990.4
	標準偏差	322.86	252.74
	中央値	778.0	1130.6
	最小値, 最大値	119.1, 1172.3	200.0, 1190.8
	Q1, Q3	463.6, 1063.6	936.4, 1146.8
	IMTD b.i.d （μg）		
	平均値	975.7	1378.5
	標準偏差	534.29	413.89
	中央値	1000.0	1600.0
	最小値, 最大値	0.0, 1600.0	0.0, 1600.0
	Q1, Q3	600.0, 1600.0	1400.0, 1600.0
用量維持期	最大投与量 b.i.d （μg）		
	用量維持期の被験者数	509	508
	平均値	1080.9	1467.3
	標準偏差	489.35	310.94
	中央値	1200.0	1600.0
	最小値, 最大値	200.0, 1600.0	200.0, 1600.0
	Q1, Q3	600.0,1600.0	1600.0, 1600.0
	加重平均用量 b.i.d （μg）		
	平均値	1024.8	1446.6
	標準偏差	495.37	326.81
	中央値	1000.0	1600.0
	最小値, 最大値	193.6, 1600.0	200.0, 1600.0
	Q1, Q3	600.0, 1600.0	1530.5, 1600.0
	IMD b.i.d （μg）		
	平均値	1021.0	1452.4
	標準偏差	504.05	329.51
	中央値	1000.0	1600.0
	最小値, 最大値	200.0, 1600.0	200.0, 1600.0
	Q1, Q3	600.0, 1600.0	1600.0, 1600.0
過量投与 （>1600 μg b.i.d）		0 0%	2 0.3%

a：プラセボの用量は投与されたプラセボ錠の数に基づいた。
b.i.d：1 日 2 回
200 μg 1 日 2 回投与の用量で用量調節期を中止した（すなわち、初期用量から増量しなかった）被験者の最大耐用量は 0 とした。
試験 87 日目は用量調節期の終了日である。
被験者 1601-21235 にはプラセボと NS-304 の両方が投与された。この被験者の 1 日用量はすべて NS-304 を投与されたものとした。

［5.3.5.3-3 p.319 Table 31 を改変］

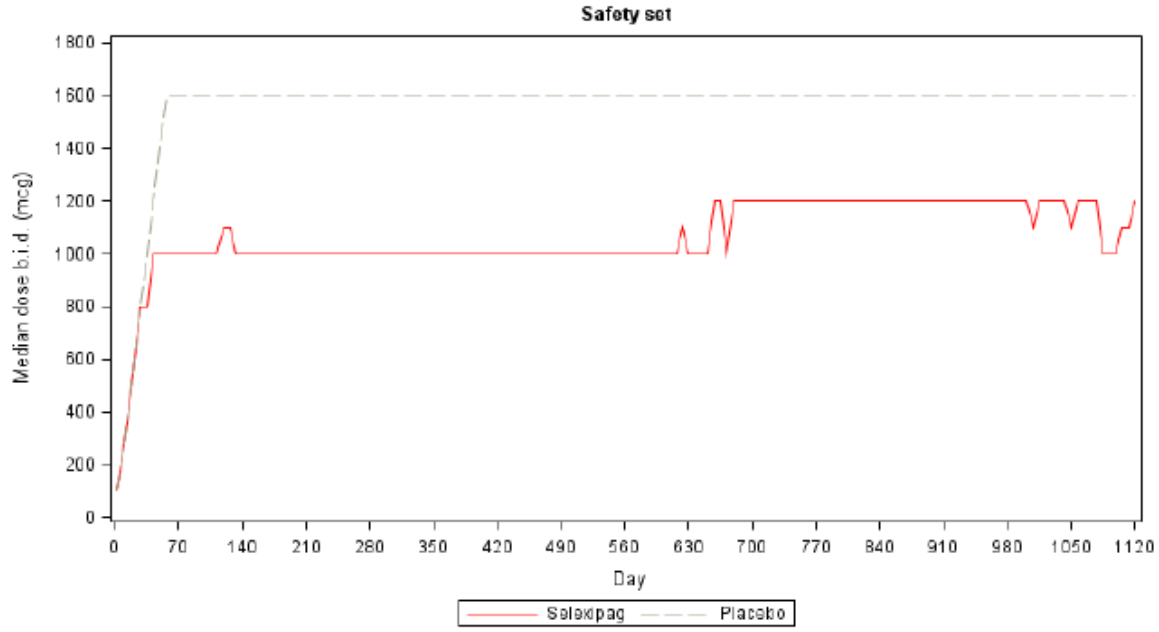


図 2.7.4.1.2.2-2 Pool 1 における用量の中央値の経時的推移（SS）
Selexipag：NS-304

［5.3.5.3-3 p.413 Figure 8 を改変］

（2） 用量別の曝露について

個々の用量カテゴリにおける総曝露期間に基づく患者-年曝露の概要を表 2.7.4.1.2.2-3 に示す。曝露は IMD を反映し（表 2.7.4.1.2.2-4）、575 例中 163 例（28.3%）が維持用量の最大許容量 1600 µg 1 日 2 回投与であった。プラセボ群では、577 例中 393 例（68.1%）がプラセボの最大投与量 1600 µg 1 日 2 回投与であった。

表 2.7.4.1.2.2-3 Pool 1 における患者-年曝露の概要（IMD カテゴリ別）（SS）

	NS-304 N=575	プラセボ N=577
患者-年（総曝露期間）	841.7	786.2
患者-年 – IMD カテゴリ（1 日 2 回）		
Missing	0.086	0.000
0	2.853	1.473
> 0-200 µg	77.013	24.871
> 200-400 µg	98.171	23.763
> 400-600 µg	99.862	32.790
> 600-800 µg	113.132	24.096
> 800-1000 µg	63.310	40.454
> 1000-1200 µg	69.977	36.775
> 1200-1400 µg	64.895	47.496
> 1400-1600 µg	252.389	554.374
> 1600 µg	0.000	0.071
患者-年 – 用量カテゴリ（1 日 2 回）		
Missing	0.086	0.000
0	2.853	1.473
> 0-500 µg	177.072	50.281
> 500-1100 µg	275.383	97.092
> 1100-1600 µg	386.294	637.246
>1600 µg	0.000	0.071

Missing：開始日と終了日は判明しているが用量の情報がない期間、0：投与を中断した時期
各被験者の総曝露期間（初回投与日から最終投与日まで）を合計することによって患者-年を計算した。休薬の期間を含む。
期間は 1 日 2 回投与に基づく。初回投与日は夕に投与するために 0.5 日としてカウントする。
用量の増量/減量期間に対して 1 日に異なる用量が投与された場合、用量及び曝露期間はそれぞれ 1 日用量の半分及び 0.5 日間とする。
被験者 1601-21235 にはプラセボと NS-304 の両方が投与された。この被験者の 1 日用量はすべて NS-304 を投与されたものとした。

［5.3.5.3-3 p.295 Table 16 を改変］

（3） IMTD と IMD との関係

用量調節期における IMTD と IMD が同じであった被験者の割合を表 2.7.4.1.2.2-4 に示す。用量維持期間中に NS-304 群であった 509 例では 81.7%で、IMD は IMTD と一致した。用量維持期間中にプラセボであった 508 例では 92.9%であった。

用量維持期における IMD での平均曝露期間は、平均総曝露期間の 80%を超えていた（表 2.7.4.1.2.2-4）。したがって、IMD が曝露量の評価と一致すると考えられた。

表 2.7.4.1.2.2-4 Pool 1 における IMTD と IMD との関係（SS）

NS-304（N=575）	IMD	IMD=IMTD		プラセボ[a]（N=577）	IMD	IMD=IMTD	
	n	n	%		n	n	%
用量維持期の総被験者	509	416	81.7	用量維持期の総被験者	508	472	92.9
IMD（1 日 2 回）				IMD（1 日 2 回）			
200 µg	48	37	77.1	200 µg	10	9	90.0
400 µg	56	42	75.0	400 µg	8	7	87.5
600 µg	58	50	86.2	600 µg	15	12	80.0
800 µg	73	59	80.8	800 µg	12	9	75.0
900 µg[b]	1	1	100.0	900 µg	0	0	0.0
1000 µg	33	21	63.6	1000 µg	23	20	87.0
1200 µg	40	28	70.0	1200 µg	18	16	88.9
1400 µg	37	30	81.1	1400 µg	29	21	72.4
1600 µg	163	148	90.8	1600 µg	393	378	96.2
Missing	66			Missing	69		

a：プラセボの用量はプラセボ錠の錠数に基づいた。
b：900 µg 1 日 2 回投与は朝 1000 µg と夕 800 µg 投与であった（1 日総投与量 1800 µg）。
IMD：個々の維持用量、IMTD：用量調節期における個々の最大耐用量

［5.3.5.3-3 p.404 Table 50 を改変］

（4） 用量維持期の治験薬の減量及び増加

1） 治験薬の減量

5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 46 に、用量維持期の治験薬の減量の概要を示す。用量維持期では NS-304 群の 24.0%、プラセボ群の 10.7%の被験者が治験薬を減量された。両群ともに減量の主な理由は有害事象の発現であった（NS-304 群 20.9%、プラセボ群 7.3%）。NS-304 群ではプロスタサイクリン関連有害事象に起因するものが最も多かった。

2） 治験薬の増量

5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 47 に、用量維持期の治験薬の増量の概要を示す。用量維持期では NS-304 群の 21.4%、プラセボ群の 11.8%の被験者が増量又は再増量された。

（5） Pool 1 における部分集団別の曝露

1） 性別の曝露

NS-304 群の総曝露期間の中央値は、女性で 498.5 日（約 71 週間）、男性で 483.5 日（約 69 週間）であった（表 2.7.4.1.2.2-5）。NS-304 群の加重平均用量は女性で 813.8 µg、男性で 1000 µg（いずれも 1 日 2 回投与）であった。プラセボ群では、女性及び男性ともに曝露期間は NS-304 群より短かった。

2） 年齢別の曝露

NS-304 群の曝露期間の中央値は 65～74 歳で 367.5 日（約 52 週間）、65 歳未満で 507.0 日（約 72 週間）であり、65～74 歳の方が短かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 2）。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、65 歳未満（NS-304 群 29.0%、プラセボ群 34.7%）に比べて 65～74 歳（NS-304

群 44.0%、プラセボ群 48.0%）で高く、これらのうち NS-304 群の 65～74 歳で発現頻度が高かったのはプロスタサイクリン関連有害事象（特に頭痛、下痢、悪心）（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 141、2.7.4.2.1.5（14）項）であった。プロスタサイクリン関連有害事象の発現による早期の中止が多かったため、65～74 歳での曝露期間が短かったと考えられた。

3） 人種/民族性及び地域別の曝露

人種/民族性では、白人/ヒスパニックの方がアジア人より曝露期間が長かった。しかし、地域別では、アジアの被験者の曝露期間は西欧/オーストラリア及び北米の被験者とほぼ同じであった。この差は主に、東欧及び中南米では主に白人/ヒスパニックで曝露期間が長いことに起因すると考えられた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 6～Table 8）。加重平均用量の中央値はアジア人が白人/ヒスパニックより高かった（表 2.7.4.1.2.2-5）。

4） BMI 別の曝露期間

曝露期間の中央値は、BMI が< 25 kg/m^2 とそれ以上（25～30 kg/m^2）の被験者でほぼ同じであった。BMI が> 30 kg/m^2 の被験者の曝露期間が最も長く、加重平均用量も最も高かった。

表 2.7.4.1.2.2-5 AC-065A302（Pool 1）における曝露期間及び加重平均用量の概要（年齢、性別、人種/民族性、BMI 及び地域の部分集団別）（1/2）

部分集団			曝露期間（日）		加重平均用量（μg b.i.d.）	
			NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ
			N=575	N=577	N=575	N=577
全体		中央値	494.5	447.5	831.3	1470.8
		最小値, 最大値	1.5, 1516.5	4.5, 1343.5	153.8, 1569.4	200.0, 1570.3
性別	女性	n	458	462	458	462
		中央値	498.5	462.3	813.8	1474.4
		最小値, 最大値	2.5, 1397.5	4.5, 1317.5	153.8, 1569.4	200.0, 1570.3
	男性	n	117	115	117	115
		中央値	483.5	420.5	1000.0	1447.3
		最小値, 最大値	1.5, 1516.5	10.5, 1343.5	189.4, 1565.7	207.7, 1569.1
年齢	< 65 歳	n	476	470	476	470
		中央値	507.0	446.5	841.6	1462.6
		最小値, 最大値	1.5, 1397.5	5.5, 1277.5	153.8, 1569.4	200.0, 1570.3
	65～74 歳	n	91	102	91	102
		中央値	367.5	454.5	793.7	1482.3
		最小値, 最大値	3.5, 1272.5	4.5, 1315.5	160.0, 1565.1	200.0, 1570.2
	≧ 75 歳	n	8	5	8	5
		中央値	854.5	630	760.2	1537.8
		最小値, 最大値	43.5, 1516.5	15.5, 1343.5	189.4, 1565.2	283.9, 1553.2
人種	白人/ヒスパニック	n	428	433	428	433
		中央値	506.5	441.5	829.1	1475.1
		最小値, 最大値	1.5, 1516.5	5.5, 1343.5	153.8, 1565.7	200.0, 1570.2
	アジア人	n	125	120	125	120
		中央値	482.5	459.5	900.0	1417.7
		最小値, 最大値	3.5, 1310.5	4.5, 1277.5	196.8, 1569.4	200.0, 1570.3

表 2.7.4.1.2.2-5 AC-065A302（Pool 1）における曝露期間及び加重平均用量の概要
（年齢、性別、人種/民族性、BMI 及び地域の部分集団別）（2/2）

部分集団			曝露期間（日）		加重平均用量（μg b.i.d.）	
			NS-304 N=575	プラセボ N=577	NS-304 N=575	プラセボ N=577
BMI	< 25 kg/m^2	n	268	267	268	267
		中央値	482.5	455.5	800.5	1459.7
		最小値, 最大値	1.5, 1397.5	5.5, 1266.5	153.8, 1565.1	200.0, 1570.3
	25～30 kg/m^2	n	149	163	149	163
		中央値	489.5	454.5	790.4	1487.7
		最小値, 最大値	8.5, 1516.5	15.5, 1209.0	189.4, 1565.7	200.0, 1568.4
	> 30 kg/m^2	n	158	147	158	147
		中央値	536.5	395.5	945.4	1445.9
		最小値, 最大値	2.5, 1321.5	4.5, 1343.5	160.0, 1569.4	200.0, 1570.2
地域	アジア	n	115	113	115	113
		中央値	482.5	455.5	888.5	1419.4
		最小値, 最大値	3.5, 1310.5	4.5, 1277.5	200.0, 1569.4	200.0, 1570.3
	東欧	n	150	152	150	152
		中央値	551.5	433.0	790.6	1447.0
		最小値, 最大値	5.5, 1312.5	8.5, 1266.5	200.0, 1565.7	200.0, 1569.8
	西欧 / オーストラリア	n	161	159	161	159
		中央値	460.5	433.5	880.3	1489.2
		最小値, 最大値	1.5, 1516.5	9.5, 1343.5	153.8, 1565.1	200.0, 1570.2
	北米	n	95	97	95	97
		中央値	427.5	433.5	996.2	1496.5
		最小値, 最大値	9.5, 1204.5	6.5, 1112.5	200.0, 1563.6	200.0, 1564.6
	中南米	n	54	56	54	56
		中央値	548.3	458.3	783.6	1375.2
		最小値, 最大値	23.5, 1183.5	5.5, 1183.5	196.3, 1561.1	200.0, 1563.9

b.i.d.：1 日 2 回投与
a：プラセボの用量はプラセボ錠の錠数に基づく。
［5.3.5.3-3 p.263 Table 1、p.265 Table 2、p.267 Table 3、p.270 Table 4、p.272 Table 5、p.274 Table 6、p.276 Table 7、p.278 Table 8、p.289 Table 13、p.293 Table 15、p.319 Table 31、p.321 Table 32、p.324 Table 33、p.327 Table 34、p.330 Table 35、p.333 Table 36、p.336 Table 37、p.339 Table 38、p.354 Table 43、p.360 Table 45 を改変］

2.7.4.1.2.3 Pool 2 における曝露

NS-304 群の総曝露期間の中央値は 487.5 日（約 70 週間）で、最長 2154.0 日（約 308 週間）であった（表 2.7.4.1.2.3-1）。NS-304 群の 474 例（60.7%）が 1 年（52 週）以上、244 例（31.2%）が 2 年（104 週）以上にわたり、治験薬が投与された。総曝露は約 1178 患者-年であった。

表 2.7.4.1.2.3-1 Pool 2 における NS-304 曝露期間（SS）

	NS-304 N=773（781）[a]		プラセボ N=587	
総曝露期間（日）				
Non-missing	781		587	
平均値	550.8		491.5	
標準偏差	419.13		338.65	
最小値, Q1	1.0 , 208.5		4.5 , 183.5	
中央値	487.5		441.5	
Q3, 最大値	826.5 , 2154.0		747.5 , 1343.5	
総曝露期間、間隔（n %）				
0.5～56 日（8 週）	84	10.8%	36	6.1%
56.5～112 日（16 週）	51	6.5%	51	8.7%
112.5～182 日（26 週）	41	5.2%	57	9.7%
182.5～364 日（52 週）	131	16.8%	85	14.5%
364.5～546 日（78 週）	126	16.1%	127	21.6%
546.5～728 日（104 週）	104	13.3%	75	12.8%
728.5～910 日（130 週）	91	11.7%	63	10.7%
910.5～1092 日（156 週）	81	10.4%	63	10.7%
1092.5～1274 日（182 週）	41	5.2%	26	4.4%
1274.5～1456 日（208 週）	10	1.3%	4	0.7%
1456.5～1638 日（234 週）	2	0.3%	0	0.0%
1638.5～1820 日（260 週）	3	0.4%	0	0.0%
1820.5～2002 日（286 週）	12	1.5%	0	0.0%
2002.5～2184 日（312 週）	4	0.5%	0	0.0%
Non-missing	781		587	
総曝露期間：累積間隔（n %）				
≧ 8 週	697	89.2%	552	94.0%
≧ 16 週	646	82.7%	500	85.2%
≧ 26 週	605	77.5%	443	75.5%
≧ 52 週	474	60.7%	358	61.0%
≧ 78 週	348	44.6%	232	39.5%
≧ 104 週	244	31.2%	156	26.6%
≧ 130 週	153	19.6%	93	15.8%
≧ 156 週	72	9.2%	30	5.1%
≧ 182 週	31	4.0%	4	0.7%
≧ 208 週	21	2.7%	0	0.0%
≧ 234 週	19	2.4%	0	0.0%
≧ 260 週	16	2.0%	0	0.0%
≧ 286 週	4	0.5%	0	0.0%
患者-年（総曝露）	1177.676		789.848	

a : Pool 2 では、773 例が NS-304 に曝露された。しかし、NS-304/-02 試験の二重盲検試験でプラセボが投与された NS-304/-03 試験の 8 例は 2 回カウントされ（Acute hemodynamic study と継続試験で NS-304 が投与された）、統計学的出力の総数は 781 例となった。

各被験者の総曝露期間（初回投与日から最終投与日まで）を合計することによって患者-年を計算した。

休薬の期間を含む。試験 87 日目は用量調節期終了日である。

期間は 1 日 2 回投与に基づく。初回投与日は夕に投与するため、0.5 日としてカウントした。

減量/増量のために、1 日で異なる用量が投与された場合、当該日の各用量に対して、1 日用量の半分及び 0.5 日間を適用する。

被験者 1601-21235 にはプラセボと NS-304 の両方が投与された。この被験者の 1 日用量はすべて NS-304 を投与されたものとした。

［5.3.5.3-3 p.9358 Table 1 を引用］

（1） Pool 2 の総曝露期間における投与量

表 2.7.4.1.2.3-2 に、投与量の概要を示す。総曝露期間中の NS-304 の最大投与量の中央値は 1200 μg（最小値、最大値：200、2400 μg）1 日 2 回投与であった。NS-304 の加重平均用量の中央値は 797 μg（最小値、最大値：128、1569 μg）1 日 2 回投与であった。プラセボについては、海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）の二重盲検試験に追加された被験者 10 例のデータを含めたところ、用量データに対する影響はほとんど認められなかった。

表 2.7.4.1.2.3-2 Pool 2 の全治療期間における投与量の概要（SS）

		NS-304 N=773（781）[a]	プラセボ N=587
総曝露期間	最大投与量 b.i.d (μg)		
	Non-missing	781	587
	平均値	1106.1	1427.6
	標準偏差	463.94	347.23
	最小値, Q1	200.0 , 700.0	200.0 , 1400.0
	中央値	1200.0	1600.0
	Q3, 最大値	1600.0 , 2400.0	1600.0 , 1800.0
	加重平均用量 b.i.d (μg)		
	Non-missing	781	587
	平均値	883.8	1258.9
	標準偏差	457.5	383.23
	最小値, Q1	127.5 , 465.1	200.0 , 1074.1
	中央値	796.8	1462.5
	Q3, 最大値	1351.4 , 1569.4	1535.4 , 1570.3

a：Pool 2 では、773 例が NS-304 に曝露された。しかし、NS-304/-02 試験の二重盲検試験中にプラセボが投与された NS-304/-03 試験の 8 例は 2 回カウントされ（Acute hemodynamic study と継続試験で NS-304 が投与された）、統計的出力の総数は 781 例となった。

被験者 1601-21235 にはプラセボと NS-304 の両方が投与された。この被験者の 1 日用量はすべて NS-304 を投与されたものとした。

［5.3.5.3-3 p.9362 Table 3 を引用］

（2） Pool 2 に含まれる個々の試験での曝露

1） 進行中の海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における曝露

AC-065A303 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）における治験薬の曝露期間の中央値は 37.2 週間（最小値、最大値：0.9、160.0 週間）であり、34.4%（75/218 例）の被験者に 1 年（52 週）以上、NS-304 が投与された（5.3.5.1-2 Table 15-173）。

AC-065A303 試験における NS-304 群の 26.6%（58/218 例）に 1600 μg 1 日 2 回の IMD が投与された（表 2.7.4.1.2.3-3）。用量調節期に NS-304 の初回投与量である 200 μg で中止した被験者は 1.4%（3/218 例）で、IMD は 0 μg に設定された。

表 2.7.4.1.2.3-3 AC-065A303 試験における NS-304 の IMD（SS）

	NS-304 N=218	
b.i.d. dose	216	99.1%
0 µg	3	1.4%
200 µg	20	9.2%
400 µg	26	11.9%
600 µg	23	10.6%
800 µg	21	9.6%
1000 µg	21	9.6%
1200 µg	21	9.6%
1400 µg	23	10.6%
1600 µg	58	26.6%
治験実施計画書で定められた用量からの逸脱	2	0.9%

IMD とは、被験者が用量維持期で最も長期間曝露された NS-304 の投与量、あるいは、用量維持期に組み入れられなかった被験者が用量調節期間中に曝露された NS-304 の最大耐用量と定義する。

［5.3.5.1.2 p.883 Table 15-174 を引用］

2） PAH を対象とした海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における曝露

a) Acute hemodynamic study における曝露

PAH 患者 12 例に NS-304 200 µg を、31 例に 400 µg を単回投与した。

b) 二重盲検試験における曝露

43 例の PAH 患者を対象に、NS-304（33 例）又はプラセボ（10 例）を投与した。総曝露期間の中央値は、NS-304 群 149 日、プラセボ群 146 日（いずれも約 21 週間）であった（表 2.7.4.1.2.3-4）。NS-304 群の最終投与量は 14 例（42.4%）で 1600 µg/日、7 例（21.2%）で 1200 µg/日、6 例（18.2%）で 800 µg/日、4 例（12.1%）で 400 µg/日であった。治験薬投与を中止した 2 例の最終投与量は不明であった。

表 2.7.4.1.2.3-4 NS-304/-02 試験における治験薬の曝露期間（SS）

	NS-304 N=33	プラセボ N=10
総曝露期間（日）		
N	33	10
平均値	143.3	135.1
標準偏差	28.6	27.4
中央値	149.0	146.0
Q1 , Q3	145.0 , 155.0	131.0 , 149.0
最小値 , 最大値	17.0 , 176.0	61.0 , 152.0

［5.3.5.1-1 p.94 Table 14 を引用］

3） PAH を対象とした海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）における曝露

NS-304/-03 試験では、39 例が NS-304 1600 µg 1 日 2 回で最長 5.4 年間曝露を受けた。

2.7.4.1.2.4 国内試験における曝露

（1） 進行中の PAH を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）における曝露

カットオフまでの NS-304 の総曝露期間の中央値は 592.0 日（84.6 週）で最長 952 日（約 136 週）あった（表 2.7.4.1.2.4-1）。

維持用量での曝露期間の中央値は 60.5 日（約 9 週）であった。37 例中 7 例（18.9%）が 1600 μg 1 日 2 回投与（許容最大投与量）に至った。なお、3 例は治験薬の投与中止のため、維持用量に至らなかった。

表 2.7.4.1.2.4-1 AC-065A201 試験における NS-304 曝露（SS）

	NS-304 N=37
総曝露期間（日）	
n	37
平均値	527.4
標準偏差	257.9
標準誤差	42.4
中央値	592.0
Q1 , Q3	372.0, 701.0
最小値 , 最大値	1, 952
維持用量での曝露期間（日）	
n	34[a]
平均値	60.6
標準偏差	22.9
標準誤差	3.9
中央値	60.5
Q1 , Q3	40.0, 77.0
最小値 , 最大値	29, 114
維持用量 b.i.d. (μg)	
200	2 (5.4%)
400	2 (5.4%)
600	5 (13.5%)
800	7 (18.9%)
1000	6 (16.2%)
1200	3 (8.1%)
1400	2 (5.4%)
1600	7 (18.9%)
Missing	3 (8.1%)

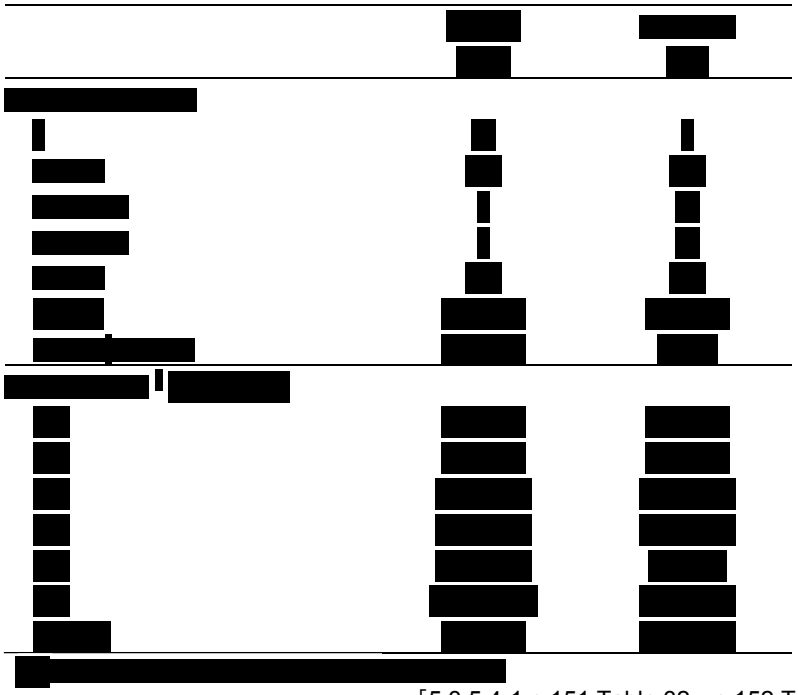
a：3 例は治験薬の投与中止のため維持用量に至らなかった

［5.3.5.2-1 p.128 表 27、p.131 表 28 を改変］

（2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）における曝露

[redacted]（表 2.7.4.1.2.4-2）。[redacted]

表 2.7.4.1.2.4-2　AC-065B201 試験の治験薬の投与を受けた全症例における曝露

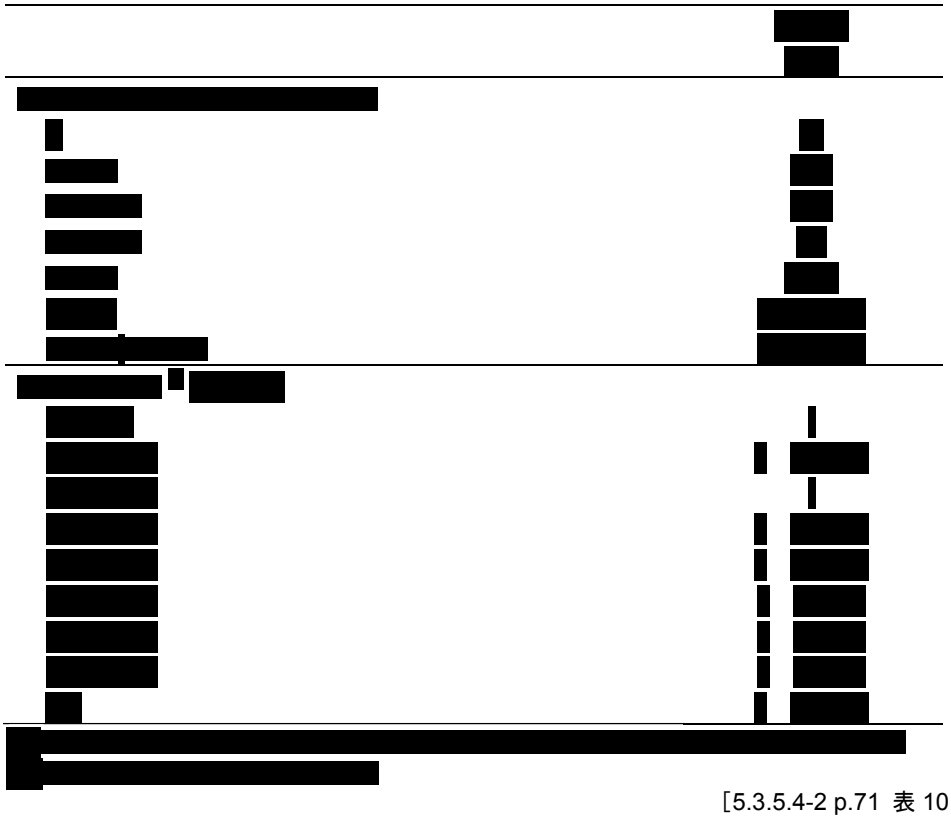


［5.3.5.4-1 p.151 Table 32、p.152 Table 33 を引用］

（3）　国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）における曝露

AC-065B202 試験の [redacted]（表 2.7.4.1.2.4-3）。

表 2.7.4.1.2.4-3　AC-065B202 試験における NS-304 曝露（SS）



［5.3.5.4-2 p.71 表 10 を引用］

2.7.4.1.2.5 臨床薬理試験における曝露

第 I 相臨床薬理試験（11 試験）において、健康被験者 321 例、肝障害患者 18 例、高度の腎障害患者 8 例の計 347 例に NS-304 が投与された。この 347 例中 155 例に NS-304 が単回投与され、192 例に反復投与された。臨床薬理試験における曝露の概要を表 2.7.4.1.2.5-1 に示す。

表 2.7.4.1.2.5-1 臨床薬理試験における曝露の概要

試験番号	N	投与量	曝露
単回投与試験			
PS003	5	100 µg/10 mL 溶液	単回投与
QGUY/2006/NS-304/-01 Part A	30（各用量 6）	100, 200, 400, 600, 800 µg	単回投与
QGUY/2006/NS-304/-01 Part B	12[a]	400 µg	単回投与×2
186933	6	400 µg/40 mL 懸濁液	単回投与
NS304/P1/01 Part I	12 6[a] 6	200 µg 400 µg 600 µg	単回投与 単回投与×2 単回投与
AC-065-104	軽度肝障害患者 8 中等度肝障害患者 8 健康被験者 8	400 µg	単回投与
	高度肝障害患者 2	200 µg	単回投与
AC-065-105	高度腎障害患者 8 健康被験者 8	400 µg	単回投与
AC-065-109	20[a]	400 µg	単回投与×2
AC-065-110	16[b]	200 µg/8 mL 溶液[d] 400 µg	単回投与 単回投与
単回投与合計例数	155		
反復投与試験			
QGUY/2006/NS-304/-01 Part C	19[c]（各用量 6）	200, 400, 400–600 µg b.i.d.	6 日間
QGUY/2006/NS-304/-01 Part D	18	400 µg b.i.d.	11.5 日間
NS304/P1/01 Part II	6 12 6	200 µg b.i.d. 400 µg b.i.d. 400–600 µg b.i.d.	8 日間 8 日間 10 日間
AC-065-101	12	up to 1800 µg b.i.d.	23.5 日間
AC-065-102	12 16	up to 800 µg b.i.d. up to 1200 µg b.i.d.	11 日間 17 日間
AC-065-106	91	up to 1600 µg b.i.d.	20.5 日間
反復投与合計例数	192		
合計例数	347		

b.i.d.=1 日 2 回投与
a：ウォッシュアウト期間を挟んで 2 回投与した
b：クロスオーバーで静脈内投与及び経口投与した。うち 1 例は経口投与した後、静脈内投与前に同意を撤回した。
c：うち 1 例は 1 日目の投与後に同意を撤回した
d：静脈内投与

2.7.4.1.2.6 結論

AC-065A302 試験の安全性解析集団、国内外の第 II 相試験の安全性解析集団、継続試験の安全性解析集団及び第 I 相臨床薬理試験の安全性解析集団により、NS-304 の安全性及び忍容性が適切に評価可能と判断した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

（1） Pool 1 における人口統計学的特性

スクリーニング時の人口統計学的特性は NS-304 群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.1.3.1-1）。本対象集団は主に女性（79.9%）であり、年齢の中央値は 49.0 歳（最小値、最大値：18、80 歳）であった。多くの被験者（82.1%）は 65 歳未満であり、75 歳以上は 1.1%であった。BMI の平均値は 26.8 kg/m^2 であった。人種/民族性では、大部分が白人（白人/ヒスパニック 74.7%）又はアジア人（21.3%）であり、各地域での被験者の割合は西欧/オーストラリア（27.8%）、東欧（26.2%）、アジア（19.8%）及び北米（16.7%）であった。

表 2.7.4.1.3.1-1 Pool 1 における人口統計学的特性（SS）

	NS-304		プラセボ		Total	
評価例数	575		577		1152	
性別 [n %]						
女性	458	79.7%	462	80.1%	920	79.9%
男性	117	20.3%	115	19.9%	232	20.1%
Non-missing	575		577		1152	
人種/民族性 [n %]						
白人/ヒスパニック	428	74.4%	433	75.0%	861	74.7%
アジア人	125	21.7%	120	20.8%	245	21.3%
黒人	13	2.3%	14	2.4%	27	2.3%
その他	9	1.6%	10	1.7%	19	1.6%
Non-missing	575		577		1152	
スクリーニング時の年齢（歳）						
Non-missing	575		577		1152	
平均値	48.3		47.9		48.1	
標準偏差	15.2		15.5		15.3	
最小値, Q1	18 , 37		18 , 35		18 , 36	
中央値	49		49		49	
Q3, 最大値	61 , 78		60 , 80		61 , 80	
スクリーニング時の年齢カテゴリ [n %]						
< 65 歳	476	82.8%	470	81.5%	946	82.1%
65～74 歳	91	15.8%	102	17.7%	193	16.8%
≧ 75 歳	8	1.4%	5	0.9%	13	1.1%
Non-missing	575		577		1152	
BMI（kg/m^2）						
Non-missing	575		577		1152	
平均値	26.87		26.73		26.80	
標準偏差	6.40		6.13		6.27	
最小値, Q1	17.2 , 22.06		17.6 , 22.04		17.2 , 22.05	
中央値	25.51		25.56		25.52	
Q3, 最大値	30.48 , 57.7		30.14 , 50.4		30.31 , 57.7	
BMI（kg/m^2）[n %]						
< 25 kg/m^2	268	46.6%	267	46.3%	535	46.4%
25～30 kg/m^2	149	25.9%	163	28.2%	312	27.1%
> 30 kg/m^2	158	27.5%	147	25.5%	305	26.5%
Non-missing	575		577		1152	
地域 [n %]						
アジア	115	20.0%	113	19.6%	228	19.8%
東欧	150	26.1%	152	26.3%	302	26.2%
西欧/オーストラリア	161	28.0%	159	27.6%	320	27.8%
北米	95	16.5%	97	16.8%	192	16.7%
中南米	54	9.4%	56	9.7%	110	9.5%
Non-missing	575		577		1152	

［5.3.5.3-3 p.422 Table 54 を引用］

（2） Pool 2 における人口統計学的特性

Pool 2 の人口統計学的特性は Pool 1 と同様であり、80.3%が女性で、年齢の中央値は 48.5 歳（最小値、最大値：18、80 歳）であった（表 2.7.4.1.3.1-2）。Pool 1 と同様に、Pool 2 の被験者の大部分（81.9%）が 65 歳未満であった。BMI の平均値は 26.7 kg/m^2 であった。人種/民族性は Pool 1 と同様であり、白人/ヒスパニック 76.0%、アジア人 20.2%であった。プラセボ群の人口統計学的特

性は、大部分が海外第 III 相比較試験（AC-065A302）のデータであったため、Pool 1 と類似していた。

表 2.7.4.1.3.1-2 Pool 2 における人口統計学的特性（SS）

	NS-304		プラセボ		Total	
評価例数	773 (781)[a]		587		1368	
性別 [n %]						
女性	628	80.4%	470	80.1%	1098	80.3%
男性	153	19.6%	117	19.9%	270	19.7%
Non-missing	781		587		1368	
人種/民族性[n %]						
白人/ヒスパニック	598	76.6%	442	75.3%	1040	76.0%
アジア人	157	20.1%	120	20.4%	277	20.2%
黒人	14	1.8%	14	2.4%	28	2.0%
その他	12	1.5%	11	1.9%	23	1.7%
Non-missing	781		587		1368	
スクリーニング時の年齢（歳）						
Non-missing	781		587		1368	
平均値	48.1		48.0		48.1	
標準偏差	15.63		15.52		15.58	
最小値, Q1	18 , 36		18 , 36		18 , 36	
中央値	48		49		48.5	
Q3, 最大値	61 , 80		60 , 80		61 , 80	
スクリーニング時の年齢カテゴリ [n %]						
< 65 歳	642	82.2%	478	81.4%	1120	81.9%
65～74 歳	126	16.1%	103	17.5%	229	16.7%
≧ 75 歳	13	1.7%	6	1.0%	19	1.4%
Non-missing	781		587		1368	
BMI（kg/m^2）						
Non-missing	781		587		1368	
平均値	26.64		26.74		26.68	
標準偏差	6.143		6.122		6.132	
最小値, Q1	16.60 , 22.07		17.58 , 22.04		16.60 , 22.07	
中央値	25.39		25.53		25.41	
Q3, 最大値	30.09 , 57.68		30.17 , 50.40		30.11 , 57.68	
BMI（kg/m^2）[n %]						
< 25 kg/m^2	372	47.6%	273	46.5%	645	47.1%
25～30 kg/m^2	207	26.5%	163	27.8%	370	27.0%
> 30 kg/m^2	202	25.9%	151	25.7%	353	25.8%
Non-missing	781		587		1368	
地域 [n %]						
アジア	145	18.6%	113	19.3%	258	18.9%
東欧	224	28.7%	155	26.4%	379	27.7%
西欧/オーストラリア	236	30.2%	166	28.3%	402	29.4%
北米	104	13.3%	97	16.5%	201	14.7%
中南米	72	9.2%	56	9.5%	128	9.4%
Non-missing	781		587		1368	

a：Pool 2 では、773 例が NS-304 に曝露された。しかし、海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）の二重盲検試験でプラセボが投与されていた海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）の 8 例は 2 回カウントされ（Acute hemodynamic study と継続試験で NS-304 が投与された）、統計的出力の総数は 781 例となった。

［5.3.5.3-3 p.9395 Table 14 を引用］

1） 進行中の海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における人口統計学的特性

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の継続試験（AC-065A303）では、NS-304 投与開始時（AC-065A302 試験の二重盲検期の NS-304 群は AC-065A302 試験のベースライン時、プラセボ群は AC-065A302 試験の最終評価時）の対象集団は主に女性（83.0%）であり、スクリーニング時の年齢の中央値は 44.0 歳（最小値、最大値：18、78 歳）であった（表 2.7.4.1.3.1-3）。被験者の大部分（85.3%）が 65 歳未満であり、0.9%が 75 歳以上であった。BMI の平均値は 25.6 kg/m^2 であった。人種/民族性の大部分が白人/ヒスパニック（74.8%）又はアジア人（24.3%）であった。

表 2.7.4.1.3.1-3 AC-065A303 試験の人口統計学的特性（SS）

AC-065A303	NS-304	
評価例数	218	
性別 [n %]		
女性	181	83.0%
男性	37	17.0%
Non-missing	218	
人種/民族性 [n %]		
白人/ヒスパニック	163	74.8%
アジア人	53	24.3%
黒人	1	0.5%
その他	1	0.5%
Non-missing	218	
スクリーニング時の年齢（歳）		
Non-missing	218	
平均値	45.1	
標準偏差	16.14	
最小値, Q1	18.0 , 31.0	
中央値	44.0	
Q3, 最大値	59.0 , 78.0	
スクリーニング時の年齢カテゴリ [n %]		
< 65 歳	186	85.3%
65～74 歳	30	13.8%
≧ 75 歳	2	0.9%
Non-missing	218	
BMI（kg/m^2）		
Non-missing	218	
平均値	25.60	
標準偏差	5.948	
最小値, Q1	14.86 , 21.07	
中央値	24.56	
Q3, 最大値	28.90 , 45.92	
BMI（kg/m^2）[n %]		
< 25 kg/m^2	114	52.3%
25～30 kg/m^2	58	26.6%
> 30 kg/m^2	46	21.1%
Non-missing	218	
地域 [n %]		
アジア	52	23.9%
東欧	82	37.6%
西欧/オーストラリア	49	22.5%
北米	12	5.5%
中南米	23	10.6%
Non-missing	218	

［5.3.5.3-3 p.9400 Table 16 を引用］

2） PAH を対象とした海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における人口統計学的特性

スクリーニング時における人口統計学的特性は NS-304 群とプラセボ群とで同様であった。対象集団は主に女性（81.4%）で白人/ヒスパニック（93.0%）であり、BMI の平均値は 26.2 kg/m^2 であった（5.3.5.1-1, Table 5）。年齢の中央値は 57.0 歳（最小値、最大値：19、80 歳）であった。

3） PAH を対象とした海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）における人口統計学的特性

対象集団は主に女性（87.2%）及び白人/ヒスパニック（92.3%）であり、BMI の平均値は 25.9 kg/m^2 であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 19）。スクリーニング時の年齢の中央値は 54.0 歳（最小値、最大値：19、80 歳）であった。

（3） 国内試験における人口統計学的特性

1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）における人口統計学的特性

日本人 PAH 患者は、男性 11 例（29.7%）、女性 26 例（70.3%）であり、年齢の中央値は 42 歳（最小値、最大値：23、72 歳）であった（5.3.5.2-1、表 8）。

2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）における人口統計学的特性

[redacted] 5.3.5.4-1, Table 9）。[redacted]

3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）における人口統計学的特性

[redacted]（5.3.5.4-2、表 6）。

（4） 臨床薬理試験における人口統計学的特性

臨床薬理試験における被験者の人口統計学的特性は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.7.4.1.3.2 ベースライン時の疾患特性

（1） Pool 1 におけるベースライン時の疾患特性

NS-304 群とプラセボ群のベースライン時の疾患特性は同様であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。SS 全体で、最も多かった PAH 疾患分類は特発性 PAH（IPAH；56.2%）であり、次いで結合組織病に伴う PAH（28.8%）及び先天性心疾患に伴う PAH（9.5%）であった。PAH 診断後の経過時間の中央値は 1.0 年（最小値、最大値：0.0、38.9 年）であった。

ベースライン時の重症度は NS-304 群の被験者［ニューヨーク心臓協会（NYHA）/WHO 機能分類クラス I/II：48.3%、クラス III/IV：51.7%］がプラセボ群の被験者（NYHA/WHO 機能分類クラス I/II：44.4%、クラス III/IV：55.6%）よりわずかに軽かった。ベースライン時の 6 分間歩行距離の中央値は NS-304 群（376 m、最小値、最大値：90、482 m）でプラセボ群（369.0 m、最小値、最大値：50、515 m）よりわずかに長かった。

表 2.7.4.1.3.2-1 Pool 1 のベースライン時の疾患特性（SS）

AC-065A302	NS-304		プラセボ		Total	
評価例数	575		577		1152	
診断 [n %]						
PAH	575	100.0%	577	100.0%	1152	100.0%
Non-missing	575		577		1152	
PAH 疾患分類 [a] [n %]						
先天性心疾患	60	10.4%	50	8.7%	110	9.5%
結合組織病	167	29.0%	165	28.6%	332	28.8%
HIV 感染症	5	0.9%	5	0.9%	10	0.9%
薬物・毒物誘発性	17	3.0%	10	1.7%	27	2.3%
遺伝性（HPAH）	14	2.4%	12	2.1%	26	2.3%
特発性（IPAH）	312	54.3%	335	58.1%	647	56.2%
Non-missing	575		577		1152	
NYHA/WHO 機能分類クラス						
I	4	0.7%	4	0.7%	8	0.7%
II	274	47.7%	252	43.7%	526	45.7%
III	294	51.1%	313	54.2%	607	52.7%
IV	3	0.5%	8	1.4%	11	1.0%
Non-missing	575		577		1152	
PAH 診断 [b] からの期間（日）						
Non-missing	575		577		1152	
平均値（標準偏差）	856.3	（1271.56）	899.3	（1372.13）	877.8	（1322.49）
中央値	346.0		385.0		374.0	
最小値, 最大値	2.0, 13617.0		2.0, 14193.0		2.0, 14193.0	
Q1, Q3	106.0, 1063.0		101.0, 1090.0		104.0, 1084.0	
6 分間歩行距離（m）						
Non-missing	575		577		1152	
平均値（標準偏差）	358.6	（76.29）	347.8	（83.39）	353.2	（80.08）
中央値	376.0		369.0		372.0	
最小値,最大値	90.0, 482.0		50.0, 515.0		50.0, 515.0	
Q1, Q3	318.0, 418.0		299.0, 415.0		307.0, 416.0	

a：ダナポイント分類（2008 年改訂版）
b：右心カテーテル検査によって確認された

［5.3.5.3-3 p.417 Table 52 を引用］

（2） Pool 2 におけるベースライン時の疾患特性

Pool 2 におけるベースライン時の疾患特性を試験別に示す。

1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における疾患特性

AC-065A303 試験に登録された被験者において、NS-304 投与開始時（AC-065A302 試験の二重盲検期間に NS-304 が投与された被験者は AC-065A302 のベースライン、二重盲検期間にプラセボが投与され AC-065A303 試験において NS-304 に切り替えられた被験者については AC-065A302 試験の最終評価時）の疾患特性を表 2.7.4.1.3.2-2 に示す。大部分の被験者は IPAH（65.1%）又は結合組織病に伴う PAH（28.4%）であった。NYHA/WHO 機能分類クラス II の被験者の割合は 4.6%であり、NYHA/WHO 機能分類クラス III の被験者は 68.8%、NYHA/WHO 機能分類クラス IV の被験者は 26.6%であった。重症度は 6 分間歩行距離に反映された（中央値 251 m；最小値、最大値：0、459 m）。

表 2.7.4.1.3.2-2 AC-065A303 試験のベースライン時の疾患特性（SS）

AC-065A303	NS-304	
評価例数	218	
診断[n %]		
PAH	218	100.0%
Non-missing	218	
PAH 疾患分類 [a] [n %]		
先天性心疾患	10	4.6%
結合組織病	62	28.4%
薬物・毒物誘発性	2	0.9%
遺伝性（HPAH）	2	0.9%
特発性（IPAH）	142	65.1%
Non-missing	218	
NYHA/WHO 機能分類クラス		
II	10	4.6%
III	150	68.8%
IV	58	26.6%
Non-missing	218	
6 分間歩行距離（m）		
Non-missing	218	
平均値	238.4	
標準偏差	114.12	
最小値, Q1	0.0 , 180.0	
中央値	251.0	
Q3, 最大値	322.0 , 459.0	

a：ダナポイント分類（2008 年改訂版）

［5.3.5.3-3 p.9367 Table 5 を引用］

2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における疾患特性

大半の被験者（72.1%）は IPAH であり、14.0%の被験者は膠原病性血管疾患（すなわち、結合組織病）と関連する PAH であった（表 2.7.4.1.3.2-3）。PAH 診断後の経過時間の中央値は NS-304 群で 3.2 年、プラセボ群で 2.7 年であったが、0.3～27.1 年の幅があった（5.3.5.1-1, Table 6）。両群で疾患特性は同様であった。

表 2.7.4.1.3.2-3 NS-304/-02 試験のベースライン時の疾患特性（SS）

NS-304/-02	NS-304		プラセボ		Total	
評価例数	33		10		43	
診断 [n %]						
PAH	33	100.0%	10	100.0%	43	100.0%
Non-missing	33		10		43	
PAH 疾患分類[n %]						
薬物・毒物誘発性	2	6.1%	0	0.0%	2	4.7%
全身性強皮症	3	9.1%	1	10.0%	4	9.3%
膠原病性血管疾患	1	3.0%	0	0.0%	1	2.3%
全身性エリテマトーデス	0	0.0%	1	10.0%	1	2.3%
先天性短絡性疾患（心室中隔欠損など）	2	6.1%	0	0.0%	2	4.7%
家族性	1	3.0%	1	10.0%	2	4.7%
特発性（IPAH）	24	72.7%	7	70.0%	31	72.1%
Non-missing	33		10		43	
NYHA/WHO 機能分類クラス						
II	15	45.5%	2	20.0%	17	39.5%
III	18	54.5%	8	80.0%	26	60.5%
Non-missing	33		10		43	
6 分間歩行距離（m）						
Non-missing	33		10		43	
平均値	397.4		350.3		386.5	
標準偏差	69.86		123.53		85.99	
最小値, Q1	243.0 , 355.0		150.0 , 250.0		150.0 , 344.0	
中央値	413.0		390.5		413.0	
Q3, 最大値	452.0 , 498.0		459.0 , 492.0		455.0 , 498.0	

［5.3.5.3-3 p.9371 Table 7 を改訂］

3） 海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）における疾患特性

NS-304/-03 では、39 例の被験者のうち 28 例（71.8%）が IPAH であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 8）。全身性強皮症に伴う PAH が 3 例、薬物・毒物誘発性、先天性短絡性疾患（心室中隔欠損など）及び家族性肺高血圧症に伴う PAH が各 2 例（5.1%）、膠原病性血管疾患及び全身性エリテマトーデスに伴う PAH が各 1 例であった。被験者の大部分は NYHA/WHO 機能分類クラス II 又は III（各 48.7%）に該当し、NYHA/WHO 機能分類クラス I の被験者は 1 例（2.6%）であった。

（3） 国内試験における疾患特性

国内で実施された PAH において実施された試験について、ベースライン時の疾患特性を以下に示す。

1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）における疾患特性

被験者 37 例のうち、大半は IPAH（67.6%）であり、次いで結合組織病に伴う PAH（16.2%）、遺伝性 PAH（HPAH；13.5%）、その他（先天性心疾患に伴う PAH；2.7%）であった（2.7.6.14.3 項）。ベースライン時において、被験者の大部分が WHO 機能分類クラス II（56.8%）又は III（37.8%）に該当し、機能分類クラス IV の被験者はいなかった。ベースライン時において測定した 6 分間歩行距離の中央値は 444 m（最小値、最大値：125、620 m）であった（5.3.5.2-1、表 56）。

2.7.4.1.3.3 併用薬

併用薬の種類は主に被験者の疾患特性に依存していた。したがって、この項では主に PAH 患者を対象として説明する。

（1） Pool 1 における併用薬

ベースライン時における併用薬とは、試験 1 日目より前に開始され、1 日目より後に中止された薬剤として定義した。

治験薬の投与中に開始された併用薬とは、ベースライン時に投与されていなかった薬剤、又はベースライン時に投与されていたが試験 1 日目より前に中止され、その後治験薬の投与中に用量又は投与経路（たとえば、経口投与の代わりに静脈内投与）がベースライン時から変更されて再開された薬剤として定義した。フロセミドからスピロノラクトンへの変更のように、同じ薬効分類の薬剤の変更も併用薬に含めた。治験薬投与中に開始された併用薬として、治験薬の最終投与日に開始された薬剤、たとえばエポプロステノールやトレプロスチニルも含めた。

1） PAH 治療薬

a) ベースライン時の併用薬の使用

PAH 治療薬とは、SCS 統計解析計画において定義している（5.3.5.3-3 Appendix 1A, Section 7.1）。NS-304 群の 80.5%及びプラセボ群の 79.2%でベースライン時に PAH 治療薬が投与されていた（表 2.7.4.1.3.3-1）。

ベースライン時のホスホジエステラーゼ-5 阻害薬（PDE-5 阻害薬；単独投与）が投与されていた割合は、NS-304 群及びプラセボ群でそれぞれ 33.0%及び 31.9%であった。シルデナフィルが PDE-5 阻害薬の単独投与として最も多く用いられていた（NS-304 群 28.7%、プラセボ群 29.1%）。

ベースライン時のエンドセリン受容体拮抗薬（ERA；単独投与）が投与されていた被験者の割合は NS-304 群及びプラセボ群でそれぞれ 16.3%及び 13.2%であった。ERA の中ではボセンタンが最も多く用いられていた（NS-304 群 11.7%、プラセボ群 9.7%）。

ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用は、NS-304 群 31.1%、プラセボ群 34.1%であった。ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用で最も多く用いられていたのはボセンタンとシルデナフィルの組合わせであった（NS-304 群 17.6%、プラセボ群 19.9%）。

地域別の解析において、北米、西欧/オーストラリア、中南米の地域における NS-304 群とプラセボ群の被験者の 90%以上でベースライン時に PAH 治療薬が投与されていたのに対して、アジアでは約 70%、東欧では 55%で投与されていた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 82、Table 83 及び Table 84）。北米（51%～60%）と西欧/オーストラリア（57%～67%）の被験者の大半が ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用による治療を受けていた。シルデナフィルは東欧（36%～37%）、アジア（35%～42%）及び中南米（66%～69%）において単剤で最も多く用いられた PDE-5 阻害薬であった。

表 2.7.4.1.3.3-1 Pool 1 のベースライン時における PAH 治療薬（SS）

	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
ベースライン時に併用していた PAH 治療薬	463	80.5%	457	79.2%
ERA のみ	94	16.3%	76	13.2%
アンブリセンタン	26	4.5%	20	3.5%
ボセンタン	67	11.7%	56	9.7%
シタキセンタン	1	0.2%		
PDE-5 阻害薬のみ	190	33.0%	184	31.9%
シルデナフィル	165	28.7%	168	29.1%
タダラフィル	23	4.0%	14	2.4%
バルデナフィル	2	0.3%	2	0.3%
ERA+PDE-5 阻害薬	179	31.1%	197	34.1%
アンブリセンタン+シルデナフィル	44	7.7%	40	6.9%
アンブリセンタン+タダラフィル	13	2.3%	12	2.1%
ボセンタン+シルデナフィル	101	17.6%	115	19.9%
ボセンタン+タダラフィル	17	3.0%	22	3.8%
ボセンタン+バルデナフィル	2	0.3%	4	0.7%
シタキセンタン+シルデナフィル	2	0.3%	4	0.7%

［5.3.5.3-3 p.699 Table 81 を引用］

b) 治験薬の投与中に開始された PAH 治療薬の併用

NS-304 群の 15.1%及びプラセボ群の 23.6%が治験薬の投与中に新たな PAH 治療薬の投与を開始した（表 2.7.4.1.3.3-2）。ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用による治療は NS-304 群で 1.6%、プラセボ群で 2.6%であり、ボセンタンとシルデナフィルの組み合わせでの使用頻度が最も高かった（NS-304 群 0.9%、プラセボ群 1.6%）。

治験薬の投与中に PDE-5 阻害薬単剤のみで開始した被験者の割合は NS-304 群で 8.7%、プラセボ群で 14.0%であり、シルデナフィルが NS-304 群で 7.1%及びプラセボ群で 12.3%であった。

NS-304 群の 5.0%及びプラセボ群の 7.3%が治験薬の投与中に ERA 単剤のみで開始し、ボセンタンが NS-304 群で 3.8%及びプラセボ群で 5.5%であった。

治験薬投与中のプロスタサイクリン（エポプロステノール）又はその誘導体での治療の開始は NS-304 群の 3.3%及びプラセボ群の 3.6%であった。エポプロステノールの治療を開始した被験者は NS-304 群で 1.0%、プラセボ群で 1.6%であった。

表 2.7.4.1.3.3-2 Pool 1 の治験薬投与開始後に導入された PAH 治療薬（SS）

	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
治験薬投与開始後に新たな PAH 治療薬の併用開始	87	15.1%	136	23.6%
ERA のみ	29	5.0%	42	7.3%
アンブリセンタン	8	1.4%	10	1.7%
ボセンタン	22	3.8%	32	5.5%
PDE-5 阻害薬のみ	50	8.7%	81	14.0%
シルデナフィル	41	7.1%	71	12.3%
タダラフィル	7	1.2%	10	1.7%
バルデナフィル	2	0.3%		
ERA+PDE-5 阻害薬	9	1.6%	15	2.6%
アンブリセンタン+シルデナフィル	2	0.3%	4	0.7%
アンブリセンタン+タダラフィル	1	0.2%	2	0.3%
ボセンタン+シルデナフィル	5	0.9%	9	1.6%
ボセンタン+タダラフィル	1	0.2%	2	0.3%
ボセンタン+バルデナフィル			2	0.3%
プロスタサイクリン及びその誘導体	19	3.3%	21	3.6%
ベラプロスト			1	0.2%
エポプロステノール	6	1.0%	9	1.6%
イロプロスト	6	1.0%	7	1.2%
トレプロスチニル	7	1.2%	5	0.9%

［5.3.5.3-3 p.703 Table 85 を引用］

地域別の分類において、新規の PAH 治療薬が開始された被験者の割合は、西欧/オーストラリア、東欧及び中南米の NS-304 群がプラセボ群に比べて低く、アジア及び北米では NS-304 群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4.1.3.3-3）。これは、西欧/オーストラリア、東欧及び中南米において PAH が悪化した被験者の割合がプラセボ群より NS-304 群の方で低かったことを示唆するものであった（5.3.5.3-3 Appendix 4A,Table 115、Table 116、Table 117）。

表 2.7.4.1.3.3-3 Pool 1 の治験薬投与開始後に導入された PAH 治療薬（地域別、SS）

	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
治験薬投与開始後に新たな PAH 治療薬の併用開始	87	15.1%	136	23.6%
西欧/オーストラリア	161		159	
	20	12.4%	36	22.6%
アジア	115		113	
	26	22.6%	28	24.8%
東欧	150		152	
	12	8.0%	34	22.4%
北米	95		97	
	19	20.0%	21	21.6%
中南米	54		56	
	10	18.5%	17	30.4%

［5.3.5.3-3 p.704 Table 86、p.705 Table 87、p.706 Table 88 を改変］

2） PAH 非特異的薬剤

a) ベースライン時の PAH 非特異的薬剤の併用

PAH 非特異的薬剤は、右心不全の支持療法として処方され、PAH 治療薬と定義されていない薬剤である。ベースライン時に、NS-304 群の 78.4%及びプラセボ群の 79.4%の被験者で 1 種類以上

の PAH 非特異的薬剤が投与されていた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 57）。主に使用されていた薬剤は利尿薬（NS-304 群 66.4%、プラセボ群 66.2%）、カルシウム拮抗薬（NS-304 群 23.5%、プラセボ群 22.5%）、酸素（NS-304 群 15.5%、プラセボ群 14.0%）及びジゴキシン（NS-304 群 15.3%、プラセボ群 15.4%）であった。

b) 治験薬の投与中に開始された PAH 非特異的薬剤の併用

治験薬の投与中に PAH 非特異的薬剤による治療を開始した被験者の割合は NS-304 群で 42.6%、プラセボ群で 49.6%であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 61）。利尿薬（たとえば、フロセミド、スピロノラクトン）は両群ともに最も多く使用されていた薬剤であった（NS-304 群 37.0%、プラセボ群 42.1%）。酸素が同時に使用されていた被験者の割合は NS-304 群で 10.3%、プラセボ群で 12.8%であり、カルシウム拮抗薬は NS-304 群で 7.0%、プラセボ群で 6.8%、心疾患治療薬は NS-304 群で 6.1%、プラセボ群で 5.2%であった。

3） その他の併用薬

a) ベースライン時における他の併用薬の使用

NS-304 群の 92.0%及びプラセボ群の 93.4%の被験者がベースライン時において PAH 以外の症状に対して併用薬（抗血栓薬を含む）が投与されていた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 69）。その内訳は、胃酸関連疾患用薬（NS-304 群 29.4%、プラセボ群 31.5%）、ミネラルサプリメント（NS-304 群 27.0%、プラセボ群 27.6%）、レニン-アンジオテンシン系作用薬（NS-304 群 21.0%、プラセボ群 19.4%）、全身用副腎皮質ステロイド（NS-304 群 15.7%、プラセボ群 15.6%）、鎮痛薬（NS-304 群 12.3%、プラセボ群 14.4%）、β遮断薬（NS-304 群 12.0%、プラセボ群 9.0%）、抗貧血製剤（NS-304 群 9.4%、プラセボ群 9.4%）、抗炎症薬及び抗リウマチ製剤（NS-304 群 4.7%、プラセボ群 6.1%）、心疾患治療薬（NS-304 群 4.5%、プラセボ群 6.4%）、機能的胃腸疾患用薬（NS-304 群 3.0%、プラセボ群 2.8%）、止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬（NS-304 群 1.6%、プラセボ群 2.1%）、鎮吐薬と制嘔吐薬（NS-304 群 0.3%、プラセボ群 0.9%）であった。ベースライン時において抗血栓薬を投与されていた被験者の割合は両群でほぼ同じであり（NS-304 群 67.1%、プラセボ群 67.6%）、全体で約 47%の被験者がビタミン K 拮抗薬（ワルファリン、アセノクマロール、フェンプロクモン、ジクマロール又はクマリン）を投与されていた。

b) 治験薬投与中に開始された他の併用薬

NS-304 群の 81.6%及びプラセボ群の 83.7%の被験者が、治験薬の投与中に PAH 以外の症状で薬剤による治療を開始した（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 73）。これらの薬剤として、抗血栓薬（NS-304 群 22.4%、プラセボ群 21.7%）、レニン-アンジオテンシン系作用薬（NS-304 群 8.0%、プラセボ群 6.9%）、β遮断薬（NS-304 群 6.8%、プラセボ群 4.3%）、鎮痛薬（NS-304 群 43.0%、プラセボ群 35.0%）、全身用抗菌薬（NS-304 群 36.3%、プラセボ群 43.2%）、胃酸関連疾患用薬（NS-304 群 27.1%、プラセボ群 22.4%）、止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬（NS-304 群 15.7%、プラセボ群 8.1%）、抗炎症薬及び抗リウマチ製剤（NS-304 群 15.3%、プラセボ群 12.5%）、機能的胃腸疾患用薬（NS-304 群 12.3%、プラセボ群 8.3%）、全身用副腎皮質ステロイド（NS-304 群 11.7%、プラセボ群 15.4%）、抗貧血製剤（NS-304 群 10.8%、プラセボ群 8.8%）、心疾患治療薬（NS-304

群 9.4%、プラセボ群 10.6%）、鎮吐薬と制嘔吐薬（NS-304 群 4.3%、プラセボ群 2.8%）、抗出血薬（NS-304 群 2.8%、プラセボ群 2.8%）、全身用抗ウイルス薬（NS-304 群 2.4%、プラセボ群 3.5%）、降圧薬（NS-304 群 0.9%、プラセボ群 0.9%）であった。

（2） Pool 2 における併用薬

Pool 2 において、NS-304 群の大部分（82.8%）がベースライン時において PAH 治療薬を投与されていた（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 23）。これは Pool 1 のベースラインにおいて PAH 治療薬が投与されていた被験者の割合 80.5%と同程度である（表 2.7.4.1.3.3-1）。Pool 2 において、ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用及び PAH 治療薬の単独投与（ERA 又は PDE-5 阻害薬）を受けていた被験者の割合は Pool 1 と一致した。

Pool 2 において、NS-304 群の 23.8%が治験薬投与中に PAH 治療薬投与を開始したのに対して、Pool 1 では 15.1%であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 24）。

Pool 2 において、NS-304 群の 93.6%がベースライン時において PAH 以外の症状のために薬剤を投与されていた（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 21）。最も使用頻度が高い薬剤は抗血栓薬であり、ベースライン時において 70.3%が使用していた。治験薬の投与中に PAH 以外の症状のために薬剤の投与を開始した被験者の割合は 81.9%であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 22）。

プラセボ群については、ほとんどのデータが海外第 III 相比較試験（AC-065A302）のデータであったため、併用薬の使用は Pool 1 と同じであった。

1） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における併用薬

本試験の二重盲検試験において、NS-304 群で治験薬投与中に開始され、ベースライン時と比べて使用頻度が高かった併用薬は有害事象を治療するためのパラセタモール/アセトアミノフェンであった（NS-304 群 48.5%、プラセボ群 20.0%であったのに対してベースライン時にはそれぞれ 18.2%、10.0%）（5.3.5.1-1, Table 25、Table 35）。

（3） 国内試験における併用薬

1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）における併用薬

被験者 37 例中 31 例（83.8%）がベースライン時に PAH 治療を目的として併用薬（ERA、PDE-5 阻害薬又はその両方）が投与されていた。また、試験期間中（カットオフまで）に有害事象に対して最も使用頻度が高かった併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェンであった（5.3.5.2-1、12.1.2 項）。

2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）における併用薬

AC-065B201 試験において、パラセタモール/アセトアミノフェン（NS-304 群 33.3%、プラセボ群 0%）は有害事象の対症療法として最も多く併用されていた（5.3.5.4-1, Section 12.1.2）。

3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）における併用薬

AC-065B202 試験において、有害事象や合併症の対症療法としてロキソプロフェンを投与された被験者は 50.0%であった。[redacted]（5.3.5.4-2、12.1.2 項）。

2.7.4.1.3.4 試験の参加及び中止

（1） Pool 1 の参加及び中止

1） 試験終了前の治験薬の投与中止

Pool 1 において、NS-304 群の 280 例（48.7%）とプラセボ群の 319 例（55.3%）が試験終了前に治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.1.3.4-1）。有害事象で中止した被験者の割合は NS-304 群で 20.3%、プラセボ群で 14.4%であった。6 例が試験終了までに追跡不能となり、その内訳は 3 例が NS-304 群、3 例がプラセボ群であった。

中止した被験者のうち 2 例（被験者 1404-21158：NS-304 群、被験者 7005-22828：プラセボ群）は試験終了時点で一時的に治験薬を中止し、後の継続試験で再開した。

表 2.7.4.1.3.4-1 Pool 1 の参加及び中止（SS）

AC-065A302	試験の状況 中止理由	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
	中止	280		319	
	有害事象の発現	117	20.3%	83	14.4%
	臨床的悪化イベント	85	14.8%	170	29.5%
	患者/法定代理人による投与中止の決定	38	6.6%	33	5.7%
	死亡	22	3.8%	19	3.3%
	同意の撤回	8	1.4%	3	0.5%
	管理上/その他	4	0.7%	4	0.7%
	医師による決定	3	0.5%	1	0.2%
	追跡不能	2	0.3%	3	0.5%
	管理上/その他－追跡不能	1	0.2%	0	0.0%
	管理上/その他－医師による決定	0	0.0%	2	0.3%
	二重盲検期終了	295	51.3%	258	44.7%
	進行中	0	0.0%	1	0.2%

［5.3.5.3-3 p.9472 Table 25 を引用］

2） 治験薬投与の中止

主要評価項目イベントが発現せずに治験薬投与を中止した被験者における中止パターンを評価するために、補完的な解析を行った。

この解析において、試験終了前に治験薬の投与を中止した被験者及び治験薬の投与中止日又はそれ以前にイベント評価委員会によって MM イベントが確認されていない被験者を対象とした。治験薬を中止した被験者の割合は NS-304 群（25.7%）でプラセボ群（16.8%）より高く（5.3.5.1-2, Table 15-6）、それぞれの群の 8.3%及び 5.7%の被験者が用量調節期間中に治験薬を中止した（5.3.5.1-2, Table 15-8）。治験薬の投与開始から中止までの時間に対する Kaplan-Meier 推定値より、ランダム化後 6 ヵ月以内に中止した被験者は NS-304 群でプラセボ群より多いことが示唆された（5.3.5.1-2, Figure 15-1）。NS-304 の最終投与量別にみると、中止した被験者は低用量の方が高用量より多かった（5.3.5.1-2, Table 15-7）。最終投与量が 200 µg 1 日 2 回投与であった被験者 87 例

のうち、55.2%が治験薬を中止した。これらの被験者には高用量から減量された被験者も含まれていた。最終投与量が 600 μg 及び 1600 μg 1 日 2 回投与であった被験者のうち、それぞれ 33.9%（20/59 例）及び 14.9%（24/161 例）が治験薬投与を中止した。有害事象のために中止した被験者の割合は 200 μg 1 日 2 回投与が 39.1%（34/87 例）で、1600 μg 1 日 2 回投与の 6.8%（11/161 例）より高かった。治験薬の中止に至った有害事象については、2.7.4.2.1.4（1）項で説明する。

（2） Pool 2 の参加及び中止

Pool 2 の個々の試験（AC-065A302 を除く）に対する被験者の参加と中止を以下に説明する。

1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）の参加及び中止

AC-065A303 試験に登録され、MM イベントが発生した被験者 218 例（NS-304 群 63 例、プラセボ群 155 例）のうち、36 例［AC-065A302 試験及び AC-065A303 試験の両試験で NS-304 が投与されていた群（NS-304→NS-304 群）4 例（6.3%）、AC-065A302 試験でプラセボが、AC-065A303 試験で NS-304 が投与されていた群（プラセボ→NS-304 群）32 例（20.6%）］が試験を中止し、試験終了時（EOS）来院を行った。23 例（NS-304→NS-304 群 36.5%）と 39 例（プラセボ→NS-304 群 25.2%）は試験を中止し、EOS 来院を行わなかった。EOS 来院を行わなかった中止の主な理由は死亡［NS-304→NS-304 群 19 例（30.2%）、プラセボ→NS-304 群 36 例（23.2%）］であった（5.3.5.1-2, Table 15-1）。

2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）の参加及び中止

登録した被験者 43 例が Acute hemodynamic study を完了し、二重盲検試験で 3 例が中止した。その内訳は、2 例（NS-304 群とプラセボ群各 1 例ずつ）は肺動脈性肺高血圧症による入院のために中止し、NS-304 を投与した被験者 1 例は頭痛、無力症及び筋肉痛の有害事象により中止した（表 2.7.4.1.3.4-2）。

二重盲検試験の完了後、海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）に組み入れる前に、プラセボ群の 1 例が肺動脈性肺高血圧症により中止した。NS-304/-03 試験において、39 例がオープンラベルでの NS-304 の投与を開始し、カットオフ日には 18 例が投与継続中であった。試験中止の主な理由は原疾患の悪化（30.8%）及び有害事象（15.4%）であった（5.3.5.3-3, Appendix 5, Table 25）。

表 2.7.4.1.3.4-2 NS-304/-02 試験の参加及び中止（All treated DB）

	NS-304 N=33		プラセボ N=10	
中止例数	2	6.1%	1	10.0%
入院	1	3.0%	1	10.0%
有害事象	1	3.0%	-	

［5.3.5.1-1 p.73 Table 3 を引用］

（3） 国内試験の参加及び中止

1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）の参加及び中止

投与された 37 例のうち、投与 16 週目（有効性評価期間）までに 4 例が中止又は脱落した。中止・脱落理由は、投与開始後に併用制限薬の投与（カルシウム拮抗薬）、重篤な有害事象の発現

（血圧低下）、併用禁止薬又は療法の実施（エポプロステノール）、同意の撤回が各 1 例であった。

さらに、投与 16 週目以降カットオフ時までに 10 例が中止又は脱落し、その理由は併用禁止薬又は療法の実施（エポプロステノール）が 5 例、原疾患・合併症の悪化が 2 例、投与開始後に併用制限薬の投与（ERA、PDE-5 阻害薬）、重篤な有害事象の発現（右室不全）、同意の撤回が各 1 例であった。（5.3.5.2-1、図 4）。

2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）の参加及び中止

[redacted]（5.3.5.4-1, Table 8）。

3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）の参加及び中止

[redacted] 5.3.5.4-2、表 4）。

2.7.4.2 有害事象

海外で実施された臨床試験の治験総括報告書では有害事象名を試験実施時の最新バージョンの国際医薬規制用語集（MedDRA）を用いて、器官別分類（SOC）及び基本語（PT）に置き換えた。また、個々の試験では海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）は MedDRA ver.12.0、国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）及びその継続試験（AC-065B202）は MedDRA ver.13.0 を用いた。国内第 II 相試験（AC-065-A201）では MedDRA ver.17.0 を用いてコード化したものを用いている。併合解析において有害事象は、MedDRA ver.16.0 を用いた。MedDRA のバージョン変更による有害事象名の変更点一覧を 5.3.5.3-3 Appendix 6 に示す。

Pool 1 における有害事象の発現頻度を算出するために適用する方法は治験総括報告書（5.3.5.1-2）の解析で用いた方法と異なる。治験総括報告書の解析は、海外第 III 相継続試験（AC-065A303）に組み入れられた被験者において継続試験 1 日目に発現した有害事象は海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の有害事象として扱った。Pool 1 の安全性併合解析は、継続試験に組み入れられた被験者は二重盲検治療最終日までの有害事象を含め、継続試験に組み入れられなかった被験者は、治験薬投与終了時（EOT）＋7 日までの有害事象を含めた。

治験実施計画書に従って、臨床安全性データベースに含まれないスクリーニング期間中の重篤な有害事象を重篤な有害事象報告書で収集し、Argus Safety にのみ入力した。重篤な有害事象はすべて、治験責任医師が Actelion 社の医薬品安全性部門に報告した。AC-065A302 試験における治験薬投与期間中及び治験薬投与中止後 7 日までに発現した重篤な有害事象はすべて症例報告書に記載し、治験薬の投与中止後 30 日までに発現した重篤な有害事象は重篤な有害事象報告書で収集した。AC-065A303 試験に組み入れられた AC-065A302 試験の被験者について、AC-065A303 試験の投与開始以降及び AC-065A303 試験での治験薬投与中止後 3 日までに生じた有害事象は、AC-065A302 試験の投与終了後 7 日間の安全性追跡期間内であっても、AC-065A303 試験の症例報

告書に記載した。治験薬投与終了時点で継続中の有害事象及び重篤な有害事象は、それが消失又は安定まで、あるいは因果関係が否定されるまで追跡調査を実施した。

致死的転帰に至った重篤な有害事象とは、試験 1 日目から治験薬の最終投与日＋30 日まで、又は SCS のカットオフ日までのいずれか早い方までに発現した有害事象で、転帰が死亡と症例報告書に記載された重篤な有害事象として定義した。

治験薬投与期間中又は治験薬投与中止後 30 日までの妊娠は、Actelion 社の妊娠報告書によって報告された。妊娠はその終了まで追跡され、転帰を Argus Safety に入力した。

注目すべき有害事象のグループ化は、MedDRA 標準検索式（SMQ）又はアクテリオン社内 MedDRA 検索式（AIMQ）を用いた。注目すべき有害事象の PT 一覧は 5.3.5.3-3 Appendix 7 に示した。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）の SS には以下を含めた：比較試験（AC-065B201）において NS-304 群であった被験者は、AC-065B201 試験で NS-304 の投与開始後から AC-065B202 試験の最終投与 3 日後までに発現した全有害事象を報告した。AC-065B201 試験でプラセボ群であった被験者は、AC-065B202 試験での NS-304 の投与開始後から最終投与 3 日後までに発現した全有害事象を報告した。移行期間中に発現した有害事象はすべて AC-065B201 において報告した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 比較的よく見られる有害事象の解析

1） Pool 1（AC-065A302 試験）で比較的よく見られる有害事象

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）で試験期間中に発現した有害事象の器官別大分類（SOC）及び PT 別の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 110 に示す。NS-304 群及びプラセボ群の PT 別の有害事象の発現頻度を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 109 及び表 2.7.4.2.1.1-1 に示す（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Figure 11 及び Figure 12 参照）。

AC-065A302 試験の全有害事象の発現率は、NS-304 群 98.3%、プラセボ群 96.9%であった（表 2.7.4.2.1.1-1）。プロスタサイクリン関連有害事象が、海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）におけるプラセボとの発現頻度の差に基づいて定義された。プロスタサイクリン関連有害事象は、頭痛、下痢、悪心、顎痛、嘔吐、四肢痛、筋肉痛、浮動性めまい、潮紅、関節痛、筋骨格痛、顎関節症候群であり、高頻度で報告され、発現頻度はプラセボ群に比べて NS-304 群で高かった（表 2.7.4.2.1.5-42 参照）。

これらの他にプラセボ群より NS-304 群で高頻度に発現した有害事象は、貧血（NS-304 群 8.3%、プラセボ群 5.4%）、食欲減退（NS-304 群 5.9%、プラセボ群 3.3%）、鼻咽頭炎（NS-304 群 13.0%、プラセボ群 10.9%）、低血圧（NS-304 群 5.0%、プラセボ群 3.1%）、消化不良（NS-304 群 4.3%、プラセボ群 2.4%）及び体重減少（NS-304 群 2.8%、プラセボ群 1.4%）であった（表 2.7.4.2.1.1-1）。

肺水腫及び肺静脈閉塞性疾患がそれぞれ NS-304 群の 3 例（0.5%）及び 2 例（0.3%）で報告され、プラセボ群ではそれぞれ 1 例（0.2%）ずつ報告された。

肺動脈性肺高血圧症（悪化）及び右室不全の発現頻度は NS-304 群（各々21.7%及び 8.0%）がプラセボ群（各々35.7%及び 10.1%）より低かった。同様に、対象疾患である PAH に関連する症状

の報告頻度もNS-304群でプラセボ群より低かった[呼吸困難(NS-304群15.8%、プラセボ群21.0%)、末梢性浮腫(NS-304群13.7%、プラセボ群17.9%)、失神(NS-304群6.4%、プラセボ群8.8%)]。

全身性エリテマトーデス(SLE)関連の有害事象はNS-304群8例(1.4%)、プラセボ群7例(1.2%)で報告された。このうちNS-304群5例及びプラセボ群6例では、SLEが既往症として報告された。

妊娠は3例報告された(NS-304群1例、プラセボ群2例)(5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 109)。治験薬の最終投与後8日にNS-304群で1例が追加報告された。これらの症例については、2.7.4.5.4項で考察する。

注目すべき有害事象については2.7.4.2.1.5項に示す。

表 2.7.4.2.1.1-1 Pool 1のNS-304群で高頻度に報告された有害事象(NS-304群とプラセボ群の発現率の差が1.0%以上)(SS)

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304		プラセボ		発現率の差 (304-プラセボ)
評価例数	575		577		
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%
顎痛	148	25.7%	33	5.7%	20.0%
悪心	192	33.4%	105	18.2%	15.2%
筋肉痛	92	16.0%	34	5.9%	10.1%
嘔吐	104	18.1%	49	8.5%	9.6%
四肢痛	97	16.9%	44	7.6%	9.2%
潮紅	70	12.2%	28	4.9%	7.3%
関節痛	62	10.8%	44	7.6%	3.2%
貧血	48	8.3%	31	5.4%	3.0%
腹痛	48	8.3%	33	5.7%	2.6%
食欲減退	34	5.9%	19	3.3%	2.6%
疼痛	18	3.1%	3	0.5%	2.6%
鼻咽頭炎	75	13.0%	63	10.9%	2.1%
低血圧	29	5.0%	18	3.1%	1.9%
消化不良	25	4.3%	14	2.4%	1.9%
発疹	26	4.5%	16	2.8%	1.7%
頚部痛	15	2.6%	6	1.0%	1.6%
無力症	31	5.4%	23	4.0%	1.4%
体重減少	16	2.8%	8	1.4%	1.4%
甲状腺機能亢進症	8	1.4%	-		1.4%
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%
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%
鼻閉	17	3.0%	11	1.9%	1.1%
ほてり	14	2.4%	8	1.4%	1.0%
腹水	7	1.2%	1	0.2%	1.0%
灼熱感	6	1.0%	-		1.0%

発現例数(%)
他の疾患に不随するPT/疾患進行は含めていない

[5.3.5.3-3 p.744 Table 109を引用]

2） Pool 2 でよくみられる有害事象

Pool 2 の有害事象の発現状況は Pool 1 と一致した（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 28）。NS-304 群で有害事象が発現した被験者の割合は 96.8%であった。Pool 1 と同様に、最も頻度が高かった有害事象は頭痛であった（65.2%）。

Pool 2 の試験ごとの有害事象の詳細を以下に記載する。

a) 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における有害事象

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）移行した被験者の比較試験（AC-065A302）時の投与群別に AC-065A302 試験時及び AC-065A303 試験時の有害事象発現率を比較した（5.3.5.1-2 Table 15-188）。NS-304 の投与期間は AC-065A303 試験で最長 160 週間であったのに対して、AC-065A302 試験では 217 週間であった。

AC-065A303 試験において、NS-304 を投与された被験者 218 例中 209 例に有害事象が発現した［全体 95.9%、NS-304→NS-304 群 62 例（98.4%）、プラセボ→NS-304 群 147 例（94.8%）］。AC-065A303 試験において、AC-065A302 と同様、プロスタサイクリン関連有害事象（頭痛、下痢、顎痛、悪心、嘔吐、浮動性めまい、四肢痛、筋肉痛、関節痛及び潮紅）の頻度が高かった。

NS-304→NS-304 群では、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は AC-065A302 試験時と比較して AC-065A303 試験時の方が低かった。プラセボ→NS-304 群では、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は NS-304 投与に切り替えた後で高く（浮動性めまいを除く）、比較試験での NS-304 群の有害事象の発現頻度と同程度であった。

継続試験でのプロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は NS-304→NS-304 群で低かったことから、有害事象が回復すること又は NS-304 に対する忍容性が得られることが示唆された。

表 2.7.4.2.1.1-2 AC-065A302 試験及び AC-065A303 試験のプロスタサイクリン関連有害事象の発現率（AC-065A303 試験に移行した被験者集団）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304→NS-304				プラセボ→NS-304			
	AC-065A302		AC-065A303		AC-065A302		AC-065A303	
評価例数	63		63		155		155	
頭痛	38	60.3%	24	38.1%	45	29.0%	95	61.3%
下痢	27	42.9%	15	23.8%	33	21.3%	63	40.6%
悪心	25	39.7%	9	14.3%	33	21.3%	35	22.6%
嘔吐	21	33.3%	7	11.1%	15	9.7%	24	15.5%
顎痛	12	19.0%	9	14.3%	4	2.6%	37	23.9%
浮動性めまい	10	15.9%	4	6.3%	20	12.9%	14	9.0%
筋肉痛	11	17.5%	-		7	4.5%	22	14.2%
四肢痛	7	11.1%	2	3.2%	6	3.9%	23	14.8%
関節痛	7	11.1%	7	11.1%	6	3.9%	14	9.0%
潮紅	4	6.3%	3	4.8%	5	3.2%	15	9.7%
筋骨格痛	1	1.6%	-		2	1.3%	-	
顎関節症候群	-		-		1	0.6%	-	

発現例数（%）
同一治療及び同一の試験下で有害事象が繰り返し発現した被験者は、当該治療及び試験の有害事象カテゴリで 1 回のみカウントしている。

［5.3.5.1-2 p.1088 Table 15-188 を改変］

b) 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における有害事象

Acute hemodynamic study の 43 例に NS-304 を 200 μg（12 例）又は、400 μg（31 例）単回投与し、58.1%の被験者で有害事象が発現した。いずれの投与量についても、頭痛、悪心及び顎痛の発現頻度が高かった。

二重盲検試験は Acute hemodynamic study の翌日に開始されたため、一部の有害事象は Acute hemodynamic study から二重盲検試験まで継続し、両期間で報告された。

二重盲検試験における NS-304 の最大用量は 800 μg 1 日 2 回投与であり、これは海外第 III 相比較試験（AC-065A302）で許容された用量の半分であり、投与期間は大幅に短かった（中央値 : 21.3 週間及び 70.6 週間）。

二重盲検試験期間中、いずれの投与群でもほとんどの被験者に有害事象が認められた（NS-304 群 93.9%、プラセボ群 100%）（表 2.7.4.2.1.1-3）。AC-065A302 試験と同様、プラセボ群に比べて NS-304 群で高い頻度で報告された有害事象はプロスタサイクリン関連有害事象であり、頭痛、顎痛、四肢痛、悪心、下痢、潮紅、浮動性めまい、咳嗽及び筋肉痛であった。

表 2.7.4.2.1.1-3 NS-304/-02 試験で発現した有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（SS）

MedDRA ver.12.0 PT	NS-304 N=33		プラセボ N=10	
有害事象の発現例数	31	93.9%	10	100.0%
有害事象の発現件数	182		39	
頭痛	22	66.7%	2	20.0%
顎痛	12	36.4%	-	
四肢痛	10	30.3%	-	
悪心	9	27.3%	-	
鼻咽頭炎	8	24.2%	2	20.0%
下痢	6	18.2%	1	10.0%
潮紅	6	18.2%	-	
浮動性めまい	5	15.2%	-	
咳嗽	4	12.1%	-	
筋肉痛	4	12.1%	-	
無力症	3	9.1%	-	
胸痛	3	9.1%	-	
疲労	3	9.1%	-	
末梢性浮腫	3	9.1%	-	
嘔吐	3	9.1%	-	
呼吸困難	2	6.1%	1	10.0%
鼻出血	2	6.1%	1	10.0%
上腹部痛	2	6.1%	-	
食欲不振	2	6.1%	-	
チアノーゼ	2	6.1%	-	
皮膚乾燥	2	6.1%	-	
紅斑	2	6.1%	-	
眼瞼浮腫	2	6.1%	-	
筋骨格硬直	2	6.1%	-	
坐骨神経痛	2	6.1%	-	
重感	2	6.1%	-	
尿路感染	2	6.1%	-	
肺動脈高血圧症	1	3.0%	2	20.0%

発現例数（%）

［5.3.5.1-1 p.203 Table 39 を引用］

3） 国内試験における有害事象

a) 国内第 II 相試験（AC-065A201）における有害事象

37 例全ての被験者で有害事象が発現した（表 2.7.4.2.1.1-4）。発現頻度の高かった有害事象は概ねプロスタサイクリン関連有害事象であり、頭痛の発現率が 78.4%（29 例）で最も高かった。その他頻度の高かった有害事象は、下痢、鼻咽頭炎、顎痛、悪心、潮紅、背部痛、倦怠感及び筋肉痛であった。

表 2.7.4.2.1.1-4　AC-065A201 試験で発現した有害事象（3 例以上）（SS）

MedDRA ver.17.0 PT	NS-304 N = 37	
有害事象発現例数	37	100.0%
有害事象発現件数	516	
頭痛	29	78.4%
下痢	19	51.4%
鼻咽頭炎	19	51.4%
顎痛	17	45.9%
悪心	16	43.2%
潮紅	12	32.4%
背部痛	9	24.3%
倦怠感	8	21.6%
筋肉痛	8	21.6%
関節痛	7	18.9%
ほてり	7	18.9%
肺動脈性肺高血圧症	7	18.9%
四肢痛	6	16.2%
胸痛	5	13.5%
右室不全	5	13.5%
嘔吐	5	13.5%
腹痛	4	10.8%
上腹部痛	4	10.8%
貧血	4	10.8%
血圧低下	4	10.8%
鼻出血	4	10.8%
感覚鈍麻	4	10.8%
疼痛	4	10.8%
網膜出血	4	10.8%
上気道感染	4	10.8%
挫傷	4	10.8%
食欲減退	4	10.8%
便秘	3	8.1%
浮動性めまい	3	8.1%
呼吸困難	3	8.1%
胃腸炎	3	8.1%
低カリウム血症	3	8.1%
低血圧	3	8.1%
インフルエンザ	3	8.1%
不眠症	3	8.1%
鉄欠乏性貧血	3	8.1%
肝機能検査異常	3	8.1%
動悸	3	8.1%
咽頭炎	3	8.1%
発熱	3	8.1%
発疹	3	8.1%
口内炎	3	8.1%
心室性期外収縮	3	8.1%
上気道の炎症	3	8.1%
筋骨格硬直	3	8.1%
軟便	3	8.1%

発現例数(%)

［5.3.5.2-1 p.133 表 29 を引用］

b) 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）における有害事象

NS-304 群の 25 例全例（100.0%）及びプラセボ群の 9 例中 8 例（88.9%）に 1 件以上の有害事象が発現した（表 2.7.4.2.1.1-5）。PAH 患者を対象とした海外第 II 相及び第 III 相試験と同様に、プラセボ群に比べて NS-304 群で頻度の高かった有害事象はプロスタサイクリン関連有害事象が多く、頭痛（NS-304 群 60.0%及びプラセボ群 44.4%）、下痢（52.0%及び 22.2%）、顎痛（36.0%及び 0%）、筋肉痛（28.0%及び 11.1%）、悪心（16.0%及び 11.1%）、潮紅（16.0%及び 11.1%）、四肢痛（8.0%及び 0%）であり、その他は鼻咽頭炎（44.0%及び 0%）、ほてり（20.0%及び 0%）、倦怠感（16.0%及び 0%）であった。

貧血は NS-304 群の 1 例で報告された。詳細については 2.7.4.2.1.5（5）項に示す。

表 2.7.4.2.1.1-5 AC-065B201 試験で発現した有害事象（いずれかの群で 2 例以上）（SS）

MedDRA ver.13.0 PT	NS-304		プラセボ	
発現例数	25		9	
有害事象の発現例数	25	100.0%	8	88.9%
頭痛	15	60.0%	4	44.4%
下痢	13	52.0%	2	22.2%
鼻咽頭炎	11	44.0%		-
顎痛	9	36.0%		-
筋肉痛	7	28.0%	1	11.1%
ほてり	5	20.0%		-
倦怠感	4	16.0%		-
悪心	4	16.0%	1	11.1%
潮紅	4	16.0%	1	11.1%
関節痛	3	12.0%	1	11.1%
肝機能異常	3	12.0%		-
右室不全	3	12.0%	1	11.1%
便秘	2	8.0%	1	11.1%
末梢性浮腫	2	8.0%	1	11.1%
発熱	2	8.0%		-
腹痛	2	8.0%		-
湿疹	2	8.0%		-
感覚鈍麻	2	8.0%		-
不眠症	2	8.0%	1	11.1%
四肢痛	2	8.0%		-
咽頭炎	2	8.0%		-
耳鳴	2	8.0%		-
嘔吐	2	8.0%	1	11.1%
動悸	1	4.0%	2	22.2%

発現例数(%)

［5.3.5.4-1 p.553 Table 163 を引用］

継続試験への移行期間中、NS-304 群 4 例及びプラセボ群 1 例に有害事象が発現した。2 例の有害事象は重篤な有害事象で、右室不全、腎盂腎炎・敗血症が各 1 例であった（2.7.4.2.1.3（3）2）項）。

移行期間中に発現した有害事象のうち、用量の変更、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はなかった。

c) 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）における有害事象

本試験では治験薬が投与された被験者 26 例全例（100.0%）に有害事象が発現した（表 2.7.4.2.1.1-6）。最も頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であった（76.9%）。その他、頻度が高かった有害事象は、プロスタサイクリン関連有害事象（頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛、悪心）であった。

表 2.7.4.2.1.1-6 CTEPH 第 II 相比較試験及び継続試験で発現した有害事象（3 例以上に発現）（SS）

MedDRA ver.13.0 PT	NS-304	
評価例数	26	
有害事象の発現例数	26	100.0%
鼻咽頭炎	20	76.9%
頭痛	17	65.4%
下痢	16	61.5%
顎痛	13	50.0%
筋肉痛	9	34.6%
鼻出血	7	26.9%
悪心	7	26.9%
右室不全	7	26.9%
背部痛	7	26.9%
不眠症	6	23.1%
倦怠感	6	23.1%
ほてり	6	23.1%
関節痛	6	23.1%
潮紅	6	23.1%
嘔吐	5	19.2%
鉄欠乏性貧血	4	15.4%
腹痛	4	15.4%
便秘	3	11.5%
接触性皮膚炎	3	11.5%
呼吸困難	3	11.5%
末梢性浮腫	3	11.5%
腹部不快感	3	11.5%
上腹部痛	3	11.5%
貧血	3	11.5%
咳嗽	3	11.5%
齲歯	3	11.5%
喀血	3	11.5%
肝機能異常	3	11.5%
感覚鈍麻	3	11.5%
四肢痛	3	11.5%
筋骨格硬直	3	11.5%

発現例数(%)

［5.3.5.4-2 p.75 表 11 を引用］

4） 臨床薬理試験における有害事象

臨床薬理試験（AC-065-101 を除く）の試験デザインは、その試験の特性上、患者を対象とした第 II 相や第 III 相試験の用法用量と異なっている。臨床薬理試験においてもプロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度が高く、最も高頻度に発現した有害事象は頭痛であった。日本人を対象と

した NS304/P1/01 試験における頭痛の発現率は、Part I（単回投与）で 44.4%（8/18 例）、Part II（反復投与）で 22.2%（4/18 例）であった（2.7.6.2.5.2（2）項）。外国人を対象とした試験における頭痛の発現率は、絶対的バイオアベイラビリティを検討した AC-065-110 試験の Treatment A（単回静脈内投与）で 33.3%（5/15 例）、Treatment B（単回経口投与）で 50.0%（8/16 例）であった（2.7.6.1.5.2（1）項）。QGUY/2006/NS-304/-01 試験では、NS-304 群の Part A（単回投与）で 30%（9/30 例）、Part C（反復投与）で 53%（10/19 例）、プラセボ群では 0%（0/10 例）及び 17%（1/6 例）であった（2.7.6.3.6.2（2）項）。AC-065-101 試験では、頭痛は NS-304 群の被験者の 91.7%（11/12 例）で報告されたのに対してプラセボ群では 75.0%（3/4 例）に報告された（2.7.6.4.5.2（2）項）。光安全性試験 AC-065-102 では、頭痛の発現率は NS-304 800 µg 群で 58.3%（7/12 例）、1200 µg 群で 81.3%（13/16 例）、プラセボ群で 41.7%（5/12 例）、シプロフロキサシン（陽性対照）群で 41.7%（5/12 例）であった（2.7.6.10.5.2（2）項）。

第 I 相試験で高頻度に報告された他の有害事象は、NS304/P1/01 試験では、Part I（単回投与）の悪心 38.9%（7/18 例）、Part II（反復投与）の関節痛 50.0%（9/18 例）であった。また、光安全性試験（AC-065-102）で見られた筋肉痛は、800 µg 群及び 1200 µg 群で各々33.3%（4/12 例）及び 50.0%（8/16 例）であったのに対して、プラセボ群では 16.7%（2/12 例）であった（2.7.6.10.5.2（2）項）。QT/QTc 評価試験（AC-065-106）では、悪心の発現率は NS-304 群で 45.1%（41/91 例）、モキシフロキサシン/プラセボ群で 13.2%（9/68 例）であった（2.7.6.11.6.2（2）項）。また、モキシフロキサシン/プラセボ群に比べて NS-304 群で大幅に高い発現頻度で、顎関節症候群（47.3%、43/91 例）、下痢（26.4%、24/91 例）、浮動性めまい（26.4%、24/91 例）及び嘔吐（23.1%、21/91 例）の有害事象が報告された。QGUY/2006/NS-304/-01 試験の Part D（ワルファリンとの薬物相互作用）において、顎痛は NS-304 群で 16.7%（3/18 例）であったが、プラセボ群では報告されなかった（0/19 例）（2.7.6.3.6.2（2）項）。また AC-065-101 試験でも、顎痛は NS-304 群の 66.7%（8/12 例）が報告したのに対して、プラセボ群では報告されなかった（0/4 例）（2.7.6.4.5.2（2）項）。

（2） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

全体として頻度が高い NS-304 との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、顎痛、筋肉痛、関節痛、筋骨格痛、四肢痛、悪心、嘔吐、疼痛、ほてりであった。

1） Pool 1 における治験薬との因果関係が否定できない有害事象

頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プロスタサイクリン関連有害事象であり、NS-304 群（575 例）とプラセボ群（577 例）の発現率はそれぞれ、頭痛 61.4%、24.8%、下痢 36.0%、9.5%、悪心 26.8%、10.7%、顎痛 24.9%、4.5%、筋肉痛 13.9%、3.8%、嘔吐 13.6%、3.3%であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 123）。

2） Pool 2 における治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Pool 1 と同様に、Pool 2 でもプロスタサイクリン関連有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断されることが多い事象であり、NS-304 群（781 例）の発現率は、頭痛 61.7%、下痢 35.0%、悪心 25.9%、顎痛 25.6%、嘔吐 13.1%であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 29）。

3） 国内第 II 相試験（AC-065A201）における治験薬との因果関係が否定できない有害事象

因果関係が否定できない有害事象は 100%（37/37 例）の被験者に発現した。このうち発現率が高かった（発現率 10%以上）のは、頭痛 73.0%、下痢及び顎痛が各 45.9%、悪心 37.8%、潮紅 32.4%、筋肉痛 18.9%、関節痛、倦怠感及びほてりが各 16.2%、四肢痛 13.5%、背部痛、血圧低下及び嘔吐が各 10.8%であった（5.3.5.2-1 12.2.2.3 項）。

（3） 有害事象の重症度

有害事象の重症度は治験責任医師が軽度、中等度、高度の 3 段階で判定し、症例報告書に記録した。

1） Pool 1 における有害事象の重症度

有害事象の重症度は、NS-304 群（575 例）、プラセボ群（577 例）ともに、大半は軽度又は中等度であった。高度の有害事象で最も頻度が高かったのは肺動脈性肺高血圧症（悪化）であり（NS-304 群 14.4%、プラセボ群 21.0%）、次いで右室不全であった（NS-304 群 4.7%、プラセボ群 6.6%）（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 124）。プロスタサイクリン関連有害事象で高度であったものは、頭痛（NS-304 群 11.3%、プラセボ群 1.9%）、下痢（NS-304 群 4.7%、プラセボ群 1.6%）、悪心（NS-304 群 2.4%、プラセボ群 0.7%）及び嘔吐（NS-304 群 1.6%、プラセボ群 0.7%）であった。

2） Pool 2 における有害事象の重症度

Pool 2 の有害事象の重症度は Pool 1 とほぼ同様であり（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 30）、有害事象の大半は軽度又は中等度であった。高度の有害事象のうち、NS-304 群で最も高頻度で報告されたのは肺動脈性肺高血圧症（悪化）であり（17.0%）、ついで右室不全であった（7.2%）。プロスタサイクリン関連有害事象で高度であったものは、頭痛（10.1%）、下痢（4.4%）、悪心（2.0%）、嘔吐（1.4%）であった。

a) 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における有害事象の重症度

高度の有害事象は 50.5%（110/218 例）の被験者に報告された。比較試験（AC-065A302）及び継続試験（AC-065A303）ともに NS-304 が投与された被験者（NS-304→NS-304 群）で 57.1%（36/63 例）であったのに対して、比較試験でプラセボが投与され、継続試験で NS-304 に切り替えた被験者（プラセボ→NS-304 群）では 47.7%（74/155 例）であった（5.3.5.1-2, Table 15-190 及び Table 15-191）。高度の有害事象で頻度が高かったのは肺動脈性肺高血圧症（悪化）（全体 22.0%、NS-304→NS-304 群 20.6%、プラセボ→NS-304 群 22.6%）及び右心不全（全体 13.8%、NS-304→NS-304 群 14.3%、プラセボ→NS-304 群 13.5%）であった。高度のプロスタサイクリン関連有害事象は頭痛（全体 5.0%、NS-304→NS-304 群 4.8%、プラセボ→NS-304 群 5.2%）及び下痢（全体 2.8%、NS-304→NS-304 群 1.6%、プラセボ→NS-304 群 3.2%）であった。

b) 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における有害事象の重症度

大半の有害事象は軽度又は中等度であった。Acute hemodynamic study において NS-304 群の 1 例（被験者 3/08）で高度の有害事象である頭痛が認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象としても報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4（1）2）b)項に示す。

3） 国内第 II 相試験（AC-065A201）における有害事象の重症度

大半の有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 9 例 15 件認められ、内訳は、右室不全 3 例、肺動脈性肺高血圧症 2 例、血圧低下、呼吸困難、低酸素症、胆管結石、胆道仙痛、潰瘍性大腸炎、胃炎、インフルエンザ性肺炎及び肺高血圧症が各 1 例であった。これら高度の有害事象は、胃炎、肺高血圧症を除き、いずれも重篤な有害事象として報告された。重篤な有害事象 2.7.4.2.1.3（3）1）項で考察する。

（4） 発現時期別の有害事象

海外第 III 相比較試験とその継続試験（AC-065A302 試験+AC-065A303 試験）及び海外第 II 相比較試験とその継続試験（NS-304/-02 試験+NS-304/-03 試験）で認められた有害事象を初発時期別に 2.7.4.8 付録　表 2.7.4.8.2-1 及び表 2.7.4.8.2-2 に示した。

投与開始から投与後 26 週までの発現頻度が高く、投与後 27 週以降でそれまでより 5%以上発現頻度が高くなった有害事象は、NS-304/-02 試験+NS-304/-03 試験では貧血、回転性めまい、肺動脈性肺高血圧症、咳嗽、失神、肺炎、食欲減退、動悸、低血圧、喀血、副鼻腔炎、腹痛、背部痛、そう痒症であり、AC-065A302 試験+AC-065A303 試験では認められなかった。

国内第 II 相試験（AC-065A201）で認められた有害事象を初発時期別に 2.7.4.8 付録　表 2.7.4.8.2-3 に示した。

肺動脈性肺高血圧症の悪化や合併症に関連する有害事象を除いて、時間の経過に伴って発現頻度が高くなる有害事象は認められなかった。

（5） 有害事象の部分集団解析

有害事象の部分集団解析は最も大規模である Pool 1 についてのみ行った。

1） Pool 1 における部分集団評価

注目すべき安全性の項目に関連する部分集団解析を 2.7.4.2.1.5 項に示し、解析した各部分集団の概要を 2.7.4.5 項に示す。

Pool 1（AC-065A302）では以下の各部分集団で、有害事象の発現割合を検討した。

・年齢群別（65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上*）
・性別（男性、女性）
・人種/民族性別（白人/ヒスパニック、アジア人、黒人**、その他**）
・地域別（アジア、東欧、西欧/オーストラリア、北米、中南米）
・ベースライン時の PAH 疾患分類別［IPAH/HPAH/薬物・毒物誘発性 PAH/HIV 感染に伴う PAH（PAH1）、結合組織病に伴う PAH（PAH2）、先天性心疾患に伴う PAH（PAH3）］
・ベースライン時の BMI 別（< 25 kg/m^2、25～30 kg/m^2、> 30 kg/m^2）

・ベースライン時の PAH 治療薬の併用別（併用なし、ERA のみ、PDE-5 阻害薬のみ、ERA +PDE-5 阻害薬）

* 75 歳以上の部分集団は 13 例（NS-304 群 8 例、プラセボ群 5 例）と少数であったため、この部分集団の結果は本文中に記載していない。

** 黒人のカテゴリに含まれる被験者は 27 例（NS-304 群 13 例、プラセボ群 14 例）、その他は 19 例（NS-304 群 9 例、プラセボ群 10 例）と少数であったため、これらの部分集団の結果は本文中に示していない。

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡は、AC-065A302 試験（Pool 1）の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の一部であるため、全ての死亡に関しては 2.7.3.3.2.5 項に示す。また、SS における EOT+30 日までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象について、以下に示す。

安全性の評価に用いたすべての臨床試験の EOT+30 日までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8.3.1-1（AC-065A302 試験）、表 2.7.4.8.3.1-2（AC-065A303 試験）、表 2.7.4.8.3.1-3（NS-304/-03 試験）及び表 2.7.4.8.3.1-4（AC-065A201 試験）に示した。

（1） Pool 1 の死亡

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の FAS における死亡の概要を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。AC-065A302 試験終了時の死亡例数は NS-304 群 100 例（17.4%）とプラセボ群 105 例（18.0%）であり、同程度であった。そのうちイベント評価委員が PAH による死亡と判定したのは、NS-304 群 70 例（12.2%）及びプラセボ群 83 例（14.3%）であった。

AC-065A302 試験の EOT+7 日までの死亡例数は、NS-304 群 46 例（8.0%）及びプラセボ群 37 例（6.4%）であった。そのうちイベント評価委員会によって PAH による死亡と判定されたのは NS-304 群 33 例（5.7%）、プラセボ群 27 例（4.6%）であり、両群で同程度であった。

表 2.7.4.2.1.2-1 AC-065A302 試験の死亡例の概要（FAS）

	NS-304 N = 574	プラセボ N = 582
試験終了時までの全ての死亡	100/574 (17.4)	105/582 (18.0)
PAH による死亡 [a]	70/574 (12.2)	83/582 (14.3)
EOT + 7 日までの全ての死亡	46 (8.0)	37 (6.4)
PAH による死亡 [b]	33/574 (5.7)	27/582 (4.6)

発現例数(%)
a：イベント評価委員会による判定

［5.3.5.3-2 p.388 Table 1-107 より引用］

EOT+30 日までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象は NS-304 群 55 例（9.6%）、プラセボ群 42 例（7.3%）であった（表 2.7.4.2.1.2-2）。各群で 2 例以上に報告された致死的転帰に至った重篤な有害事象は、主に PAH とその合併症に関連する事象であった。各群内で観察された死因の傾向は類似していた。致死的転帰に至った重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8.3.1-1 に、叙述を 2.7.6.17.4.1 項に示した。

表 2.7.4.2.1.2-2 AC-065A302 試験で EOT+30 日までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象（SS）（1/2）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群（N=575）		プラセボ群（N=577）	
致死的転帰に至った重篤な有害事象発現例数	55	9.6%	43[a]	7.5%
肺動脈性肺高血圧症	20	3.5%	16	2.8%
右室不全	7	1.2%	7	1.2%
突然死	6	1.0%	4	0.7%
心停止	3	0.5%	1	0.2%
心肺不全	3	0.5%	1	0.2%
急性右室不全	2	0.3%	3	0.5%
急性腎不全	2	0.3%	3	0.5%
心肺停止	2	0.3%	2	0.3%
多臓器不全	2	0.3%	2	0.3%
肺炎	2	0.3%	2	0.3%
交通事故	2	0.3%	1	0.2%
敗血症性ショック	2	0.3%	0	
心室細動	2	0.3%	0	
死亡	1	0.2%	2	0.3%
心原性ショック	1	0.2%	1	0.2%
呼吸困難	1	0.2%	1	0.2%
心筋梗塞	1	0.2%	1	0.2%
敗血症	1	0.2%	1	0.2%
徐脈	1	0.2%	0	
脳ヘルニア	1	0.2%	0	
脳出血	1	0.2%	0	
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	1	0.2%	0	
冠動脈不全	1	0.2%	0	
冠動脈閉塞	1	0.2%	0	
頭蓋脳損傷	1	0.2%	0	
深部静脈血栓症	1	0.2%	0	
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1	0.2%	0	
頭蓋内出血	1	0.2%	0	
低血糖症	1	0.2%	0	
低血圧	1	0.2%	0	
低酸素症	1	0.2%	0	
遠隔転移を伴う肺癌	1	0.2%	0	
多発性外傷	1	0.2%	0	
処置後敗血症	1	0.2%	0	
幹細胞移植	1	0.2%	0	
硬膜下血腫	1	0.2%	0	
心突然死	1	0.2%	0	
心室性頻脈	1	0.2%	0	
呼吸不全	0		2	0.3%
慢性右室不全	0		1	0.2%
虚血性大腸炎	0		1	0.2%
脱水	0		1	0.2%
下痢	0		1	0.2%
電解質失調	0		1	0.2%
血行動態不安定	0		1	0.2%
喀血	0		1	0.2%
血液量減少性ショック	0		1	0.2%
間質性肺疾患	0		1	0.2%
肺膿瘍	0		1	0.2%
肺移植	0		1	0.2%
肺移植拒絶反応	0		1	0.2%
壊死性大腸炎	0		1	0.2%
肺塞栓症	0		1	0.2%

表 2.7.4.2.1.2-2 AC-065A302 試験で EOT+30 日までに発現した致死的転帰に至った重篤な有害事象（SS）（2/2）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304 群（N=575）	プラセボ群（N=577）	
全身性硬化症	0	1	0.2%
嘔吐	0	1	0.2%

a：集計には AC-065A303 試験 2 日目に肺塞栓症を発現した 1 例（被験者 1404-21143）が含まれている。

［5.3.5.1-2 p.1469 Table 15-200 を引用］

（2） Pool 2 の死亡

Pool 2 に含まれた個々の試験及び国内試験における死亡について、試験ごとに示す。

1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）の死亡

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）において 61 例の死亡が報告された［NS-304→NS-304 群が 18/63 例（28.6%）、プラセボ→NS-304 群が 43/155 例（27.7%）］。このうち PAH による死亡と判定されたのは NS-304→NS-304 群で 13 例（20.6%）、プラセボ→NS-304 群で 38 例（24.5%）であった。

EOT+3 日までに致死的転帰に至った重篤な有害事象が 25.2%（55/218 例）発現した。このうち、NS-304→NS-304 群が 19/63 例（30.2%）、プラセボ→NS-304 群が 36/155 例（23.2%）であった。高頻度で報告された致死的転帰に至った重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症 24 例（11.0%）及び右室不全 19 例（8.7%）であった。急性右室不全、心肺不全及び心停止は各々5 例（2.3%）、4 例（1.8%）及び 3 例（1.4%）報告された（表 2.7.6.13.5.3-3）。

致死的転帰に至った重篤な有害事象一覧を 2.7.4.8 付録 表 2.7.4.8.3.1-2 に、叙述を 2.7.6 付録 2.7.6.17.4.1 項に示した。

2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）の死亡

本試験で死亡例は認められなかった。

3） 海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）における死亡

NS-304/-03 試験では、カットオフまでに 7 例が死亡した。死因は硬膜下血腫（被験者 005-004）、肺の悪性新生物及び心停止（被験者 006-002）、急性右室不全（被験者 003-003）、心不全（被験者 005-001）、突然死（被験者 007-008）及び安楽死（被験者 002-001）であった。被験者 004-001 は治験薬の投与中止から約 2 ヵ月後に右室不全により死亡した。致死的転帰に至った重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8.3.1-3 に示した。

（3） 国内試験における死亡

1） 進行中の国内第 II 相試験（AC-065A201）の死亡

AC-065A201 試験では、2 例が死亡した（被験者 P19-02 及び P17-02）。死因はいずれも右室不全であった。致死的転帰に至った重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.8.3.1-4 に、叙述を表 2.7.6.14.8-1 に示す。

2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）の死亡

NS-304 群の 1 例（被験者 008-01）は、投与 117 日目にうっ血性心不全を来たし、ストレス心筋症を発現、2 日後に播種性血管内凝固を続発した。その後、発現から 14 日目にうっ血性心不全で死亡した（5.3.5.4-1, Appendices 16.2.7.6）。死亡した被験者の叙述は 2.7.6.15.5.3（1）項に示す。

3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）の死亡

本試験で死亡例は認められなかった。

（4） 臨床薬理試験の死亡

すべての臨床薬理試験で死亡例は認められなかった。

（5） 死亡の要約

死亡の多くは、試験期間が長い海外第 III 相比較試験（AC-065A302）及びその継続試験（AC-065A303）で報告された。試験終了までに、AC-065A302 において NS-304 群 100 例と、プラセボ群 105 例が死亡し、その多くは（NS-304 群の 70/100 例及びプラセボ群 83/105 例）PAH による死亡であった。

さらにカットオフまでに、海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）で 7 例、国内第 II 相試験（AC-065A201）で 2 例の計 9 例が死亡した。ほとんどは PAH の進行によるものであった。国内 CTEPH 比較試験（AC-065B201）において、NS-304 群の 1 例がうっ血性心不全により死亡した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1） Pool 1 の重篤な有害事象

重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は、NS-304 群 251 例（43.7%）、プラセボ群 272 例（47.1%）で発現した（表 2.7.4.2.1.3-1 及び 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 125 及び Table 126）。高頻度に発現したのは肺動脈性肺高血圧症及び右室不全であり、いずれの有害事象も NS-304 群（各々14.3%及び 5.9%）でプラセボ群（各々22.0%及び 7.1%）より発現頻度は低かった。その他 NS-304 群でプラセボ群より発現頻度が低かった重篤な有害事象は、肺炎（NS-304 群 3.0%、プラセボ群 4.3%）及び失神（1.7%、3.5%）であった。

プラセボ群に比べて NS-304 群で発現頻度が高かった重篤な有害事象は、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%）及び心室細動（0.5%、0%）であった（表 2.7.4.2.1.3-1）。

重篤な有害事象一覧（致死的転帰に至った症例を除く）は表 2.7.4.8.3.2-1 に、詳細は 2.7.6.17.4.2 項に示した。

表 2.7.4.2.1.3-1 Pool 1 の重篤な有害事象（NS-304 群でプラセボ群より 2 例以上多く発現）（SS）

MedDRA/PT ver 16.0	NS-304		プラセボ		NS-304 － プラセボ
評価例数	575		577		
有害事象の発現例数	251	43.7%	272	47.1%	-3.5%
呼吸困難	17	3.0%	13	2.3%	0.7%
心房細動	7	1.2%	4	0.7%	0.5%
全身性エリテマトーデス	4	0.7%	1	0.2%	0.5%
急性腎盂腎炎	3	0.5%			0.5%
心室細動	3	0.5%			0.5%
気管支炎	6	1.0%	4	0.7%	0.4%
貧血	5	0.9%	3	0.5%	0.3%
肺感染	4	0.7%	2	0.3%	0.3%
交通事故	4	0.7%	2	0.3%	0.3%
心肺不全	3	0.5%	1	0.2%	0.3%
心カテーテル	3	0.5%	1	0.2%	0.3%
胃炎	3	0.5%	1	0.2%	0.3%
敗血症	3	0.5%	1	0.2%	0.3%
敗血症性ショック	3	0.5%	1	0.2%	0.3%
腹水	2	0.3%			0.3%
無力症	2	0.3%			0.3%
背部痛	2	0.3%			0.3%
白内障	2	0.3%			0.3%
子宮頚部上皮異形成	2	0.3%			0.3%
丹毒	2	0.3%			0.3%
頭痛	2	0.3%			0.3%
インフルエンザ	2	0.3%			0.3%
筋肉痛	2	0.3%			0.3%
四肢痛	2	0.3%			0.3%
硬膜下血腫	2	0.3%			0.3%
一過性脳虚血発作	2	0.3%			0.3%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1262 Table 125 を引用］

（2） Pool 2 における重篤な有害事象

重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は、NS-304 群 364 例（46.6%）、プラセボ群 276 例（47.0%）で発現した（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 31）。高頻度で報告された重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症（17.8%）及び右室不全（8.6%）であった。このほか、肺炎（3.3%）、呼吸困難（2.7%）及び失神（2.2%）が報告された。

Pool 2 に含められた個々の試験における重篤な有害事象を示す。

1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における重篤な有害事象

AC-065A303 試験において重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は 114 例（52.3%）で発現した（5.3.5.1-2, Table 15-196）。海外第 III 相比較試験（AC-065A302）での投与群別では、NS-304→NS-304 群 57.1%、プラセボ→NS-304 群で 50.3%であった（表 2.7.4.2.1.3-2）。

高頻度で報告された重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧症（23.4%）、右室不全（15.1%）、肺炎（3.2%）、急性右室不全及び失神（各 2.3%）であった。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.8.3.2-2 に、詳細は 2.7.6.17.4.2 項に示した。

表 2.7.4.2.1.3-2 AC-065A303 試験で発現した重篤な有害事象の AC-065A302 試験の投与群別の発現率（全体で 2 例以上、AC-065A303 試験で投与を受けたサブセット）

	全体		NS-304→NS-304 AC-065A302 AC-065A303		プラセボ→NS-304 AC-065A302 AC-065A303	
評価例数	218		63		155	
重篤な有害事象発現例数	114	52.3%	36	57.1%	78	50.3%
重篤な有害事象発現件数	230		78		152	
肺動脈性肺高血圧症	51	23.4%	15	23.8%	36	23.2%
右室不全	33	15.1%	10	15.9%	23	14.8%
肺炎	7	3.2%	2	3.2%	5	3.2%
急性右室不全	5	2.3%	1	1.6%	4	2.6%
失神	5	2.3%	1	1.6%	4	2.6%
気管支炎	4	1.8%	1	1.6%	3	1.9%
心肺不全	4	1.8%	2	3.2%	2	1.3%
下痢	4	1.8%	1	1.6%	3	1.9%
敗血症	4	1.8%	2	3.2%	2	1.3%
心房細動	3	1.4%	1	1.6%	2	1.3%
心停止	3	1.4%	3	4.8%	-	
胃腸出血	3	1.4%	2	3.2%	1	0.6%
喀血	3	1.4%	-		3	1.9%
左室不全	3	1.4%	1	1.6%	2	1.3%
下気道感染	3	1.4%	-		3	1.9%
肺感染	3	1.4%	2	3.2%	1	0.6%
肺塞栓症	3	1.4%	1	1.6%	2	1.3%
発熱	3	1.4%	1	1.6%	2	1.3%
腹痛	2	0.9%	1	1.6%	1	0.6%
心房頻脈	2	0.9%	-		2	1.3%
うっ血性心不全	2	0.9%	-		2	1.3%
心原性ショック	2	0.9%	1	1.6%	1	0.6%
呼吸困難	2	0.9%	1	1.6%	1	0.6%
細菌性肺炎	2	0.9%	-		2	1.3%
慢性腎不全	2	0.9%	1	1.6%	1	0.6%
突然死	2	0.9%	-		2	1.3%
尿路感染	2	0.9%	1	1.6%	1	0.6%

発現例数(%)
重篤な有害事象発現件数は、同一被験者で同じ PT が複数回発現した場合でも 1 件としてカウントした。
［5.3.5.1-2 p.271 Table 12-9 を引用］

2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）における重篤な有害事象

NS-304/-02 試験の Acute hemodynamic study では重篤な有害事象は報告されなかった。

二重盲検試験では、重篤な有害事象が NS-304 群 6 例（18.2%）、プラセボ群 4 例（40.0%）で発現した（5.3.5.1-1, Section 12.3.2）。NS-304 群で頭痛が 2 例、重篤な有害事象として報告された。

NS-304 群では、被験者 2/02 に頭痛、悪心、筋肉痛、胸痛、呼吸困難及び尿路感染の重篤な有害事象が発現した。悪心、筋肉痛、頭痛により、治験薬は減量された。被験者 1/05 に肺動脈性肺高血圧症及び鼻咽頭炎が発現し、被験者 3/01 には治験薬の減量を要した頭痛及び嘔吐が発現した。他の重篤な有害事象として、口腔乳頭腫（被験者 2/05）、坐骨神経痛（被験者 3/05）、薬物依存症及び間欠性精神病の既往歴のある被験者で精神病性障害（被験者 2/01）がそれぞれ 1 例に報告された。致死的転帰又は NS-304 の投与中止に至った重篤な有害事象は発現しなかった。

プラセボ群では、被験者 6/02 に前立腺腺腫、心不全、良性前立腺肥大症、尿閉及び慢性閉塞性肺疾患の重篤な有害事象が発現した。被験者 3/06 に肺動脈性肺高血圧症、呼吸困難、被験者 3/11 に肺動脈性肺高血圧症と白内障手術の重篤な有害事象が発現し、いずれの被験者も肺動脈性肺高血圧症の悪化により治験薬の投与を中止した。また、被験者 4/02 にアルコール相互作用（ゾルピデム）と呼吸抑制の重篤な有害事象が発現した。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.8.3.2-3 に、詳細は 2.7.6.17.3.1 項に示した。

3） 海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）における重篤な有害事象

NS-304/-03 試験において重篤な有害事象（致死的転帰を含む）はカットオフまでに 25 例（64.1%）で発現した。最も高頻度で報告された重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症（10 例、25.6%）及び右室不全（4 例、10.3%）であった。1 例の右室不全の重篤な有害事象は、治験薬の投与中止から約 3 ヵ月後に発現した（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 7）。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.8.3.2-4 に示した。

（3） 国内試験における重篤な有害事象

1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）における重篤な有害事象

AC-065A201 試験において重篤な有害事象（致死的転帰を含む）はカットオフまでに 15 例（40.5%）で発現した。

このうち 1 例（被験者 P17-02）は右室不全の重篤な有害事象を発現し、死亡に至った。1 例（被験者 P19-02）は右室不全による死亡例であり、本症例ではこの他に呼吸困難（2 件）、低酸素症及び右室不全が認められた。その他の被験者のうち 1 例（被験者 P11-02）で重篤な有害事象が 4 件発現し、内容は胆道仙痛、結腸腺癌、胆管結石、食道静脈瘤であった。また、1 例（被験者 P15-02）で、重篤な有害事象が 2 件発現し、内容は浮動性めまい、肺動脈性肺高血圧症で、浮動性めまいは治験薬の減量に至った有害事象であった。その他の被験者では、肺動脈性肺高血圧症が 2 例、嘔吐、右室不全、甲状舌管嚢胞、潰瘍性大腸炎、骨壊死、血圧低下、胸部不快感、インフルエンザ性肺炎、帯状疱疹が各 1 例で発現した。このうち肺動脈性肺高血圧症及び血圧低下の各 1 例は治験薬の投与中止に至った。

また、1 例（被験者 P30-01）は追跡調査期間中（同意の撤回により投与終了後 24 日目）に咳そうの悪化のために入院した。本事象は、症例報告書記載対象外であったが、追跡観察期間中に起こった事象であるため、安全性データベースに入力された（5.3.5.2-1、12.3.2 項）。

男性被験者 1 例で報告されたパートナーにおける稽留流産と妊娠（健常児を出産）は、安全性データベースに記録された。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.8.3.2-5 に、重篤な有害事象の詳細は表 2.7.6.14.8-2（投与期間中）及び 2.7.6.14.8-3（追跡調査期間中）に示した。

2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）における重篤な有害事象

AC-065B201 試験において重篤な有害事象（致死的転帰を含む）は NS-304 群 2 例（8.0%）で発現した。被験者 008-01 は、死亡に至ったうっ血性心不全、ストレス心筋症及び播種性血管内凝固の重篤な有害事象が発現した（2.7.4.2.1.2（3）2）項）。治験責任医師は、うっ血性心不全と治験

薬との関連性は低いとしながらも、因果関係は否定されなかった。被験者 001-02 に、治験薬の投与開始から 71 日後に右室不全が発現した（5.3.5.4-1, Table 174 及び Appendices 16.2.7.7）。これにより治験薬は 1400 μg/日から 1200 μg/日に減量され、重篤な有害事象は発現から 8 日後に消失した。治験責任医師はこの有害事象を治験薬との因果関係を「あり」と判定した。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.6.15.5.3-2 に、重篤な有害事象の詳細は 2.7.6.15.5.3（2）項（被験者 001-02）及び 2.7.6.15.5.3（1）項（被験者 008-01）に示した。

継続試験（AC-065B202）への移行期間中、2 例に重篤な有害事象が認められた。被験者 004-03（前試験では NS-304 群）で 120 日目に右室不全が発現し、これは用量を変更することなく 14 日後に消失した。被験者 015-01（前試験ではプラセボ群）で 130 日目に腎盂腎炎と敗血症が発現し、これらはいずれも尿道カテーテル留置に伴う合併症として評価された。いずれの事象も 18 日後に消失した。

3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）における重篤な有害事象

前試験（AC-065B201）を含めた NS-304 の全投与期間中において、重篤な有害事象は 9 例（34.6%）（前試験で NS-304 群 8 例、プラセボ群 1 例）で発現した（5.3.5.4-2、12.3.2 項）。NS-304→NS-304 群では、良性単クローン性高γグロブリン血症・肺炎（被験者 004-01）、低酸素症（被験者 014-02）、喀血［ワルファリン及びシルデナフィル併用（被験者 001-05）］、大腸出血［ロキソプロフェン及びワルファリン併用（被験者 004-02）］、胆管炎・肺炎・間質性肺疾患（被験者 005-01）、白内障手術（被験者 017-01）、右室不全（被験者 004-03）、上部消化管出血・肺高血圧症［ワルファリン併用（被験者 009-01）］が報告された。良性単クローン性高γグロブリン血症及び肺高血圧症（後に外科的肺動脈血栓内膜摘除術）は投与中止に至った有害事象としても報告された（2.7.4.2.1.4（1）3）c)項）。プラセボ→NS-304 群の 007-01 で心房粗動の重篤な有害事象が発現した。追跡観察期間中、被験者 016-03 に上室性頻脈の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.4-2、12.3.2 項）。

重篤な有害事象の一覧は表 2.7.6.16.5.3-1 に、重篤な有害事象の詳細は 2.7.6.16.7.1 項に示した。

（4） 臨床薬理試験における重篤な有害事象

臨床薬理試験において重篤な有害事象は 2 例報告された。肝障害患者を対象とした試験（AC-065-104）では、肝性脳症が高度の肝障害患者 1 例に報告された（重篤な有害事象一覧は表 2.7.4.8.3.2-6、詳細は 2.7.6 付録 2.7.6.17.1.1 項を参照）。QT/QTc 評価試験（AC-065-106）では、低血圧が報告され、投与中止に至った（2.7.4.2.1.4（1）4）項及び 2.7.4.2.1.5（7）1）項）（重篤な有害事象一覧は表 2.7.4.8.3.2-7、詳細は 2.7.6 付録 2.7.6.17.2.1 項を参照）。いずれの事象も未知で治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として報告された。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1） 投与中止に至った有害事象

1） Pool 1 の治験薬の投与中止に至った有害事象

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）では、治験薬の投与中止に至った有害事象は NS-304 群 181 例（31.5%）、プラセボ群 213 例（36.9%）で発現した（表 2.7.4.2.1.4-1）。イベント評価委員会が確認した MM イベントでの中止を除いた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NS-304 群 82 例（14.3%）、プラセボ群 41 例（7.1%）であった（5.3.5.1-2, Table 15-6）。

治験薬の投与中止に至った有害事象で頻度が高かったのは肺動脈性肺高血圧症（NS-304 群 13.4%、プラセボ群 23.4%）であり、イベント評価委員会が確認した MM イベントにより投与を中止した事象を含んでいる。右室不全により中止した被験者の割合は NS-304 群 2.4%、プラセボ群 4.0%であった。

治験薬の投与中止又は減量に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は 2.7.4.2.1.5（14）項に示す。

NS-304 群における治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬理作用や合併症から予測され得るものであった。プラセボ群で報告された有害事象は主に PAH の随伴症状であった。

年齢の部分集団において治験薬の投与中止に至った有害事象を評価したところ、NS-304 群及びプラセボ群のいずれにおいても、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、65 歳未満に比べて 65～74 歳の被験者が高かった。しかし、いずれの年齢群においても中止した被験者の割合はプラセボ群で高かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 141）。性、人種、地域又はベースライン時の BMI が NS-304 群の中止に影響を及ぼす傾向は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象の叙述及び患者一覧表は、それぞれ 5.3.5.3-3 Appendix 8 及び表 2.7.4.8.3.3-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.4-1 Pool 1 の治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 3 例以上）（SS）

SOC PT	NS-304		プラセボ	
評価例数	575		577	
有害事象の発現例数	181	31.5%	213	36.9%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90	15.7%	149	25.8%
肺動脈性肺高血圧症	77	13.4%	135	23.4%
呼吸困難	7	1.2%	10	1.7%
神経系障害	29	5.0%	8	1.4%
頭痛	19	3.3%	3	0.5%
浮動性めまい	4	0.7%	1	0.2%
心臓障害	25	4.3%	34	5.9%
右室不全	14	2.4%	23	4.0%
急性右室不全	1	0.2%	3	0.5%
胃腸障害	25	4.3%	8	1.4%
下痢	13	2.3%	-	
悪心	10	1.7%	3	0.5%
腹痛	4	0.7%	1	0.2%
筋骨格系および結合組織障害	16	2.8%	5	0.9%
四肢痛	6	1.0%	2	0.3%
筋肉痛	5	0.9%	-	
全身性エリテマトーデス	3	0.5%	1	0.2%
一般・全身障害および投与部位の状態	14	2.4%	9	1.6%
突然死	5	0.9%	1	0.2%
無力症	3	0.5%	1	0.2%
感染症および寄生虫症	10	1.7%	6	1.0%
肺炎	3	0.5%	3	0.5%
血管障害	6	1.0%	4	0.7%
外科および内科処置	4	0.7%	2	0.3%
臨床検査	3	0.5%	9	1.6%
歩行距離テスト異常			3	0.5%
腎および尿路障害	3	0.5%	2	0.3%
皮膚および皮下組織障害	3	0.5%		

発現例数(%)
他の PT に付随する PT/疾患進行は含めていない

［5.3.5.3-3 p.1391 Table 140 を引用］

2） Pool 2 の治験薬の投与中止に至った有害事象

NS-304 を投与した被験者の 29.8%が有害事象のために治験薬の投与を中止した（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 32）。投与中止に至った有害事象で頻度が高かったのは、肺動脈性肺高血圧症（12.5%）、右室不全（3.2%）、頭痛（2.9%）であった。

a) 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）における治験薬の投与中止に至った有害事象

23.9%（52/218 例）の被験者に投与中止に至った有害事象が発現した（表 2.7.6.13.5.3-7）。このうち 14 例（22.2%）が NS-304→NS-304 群、38 例（24.5%）がプラセボ→NS-304 群の被験者であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で頻度が高かったのは、肺動脈性肺高血圧症［全体 19 例（8.7%）：NS-304→NS-304 群 5 例、プラセボ→NS-304 群 14 例］及び右室不全［全体 10 例（4.6%）：NS-304→NS-304 群 2 例、プラセボ→NS-304 群 8 例］であった。治験薬の中止に至った有害事象一覧は表 2.7.4.8.3.3-2 に示す。

b) 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）の治験薬の投与中止に至った有害事象

4 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.8.3.3-3）。このうち NS-304 群の 2 例では、頭痛・潮紅・顎痛・チアノーゼ、頭痛・筋肉痛・無力症を、プラセボ群の 2 例では、呼吸困難・肺動脈性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症の有害事象により投与中止に至った。

c) 海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）の治験薬の投与中止に至った有害事象

9 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.8.3.3-4）。このうち発現頻度が高かったのは、肺動脈性肺高血圧症 3 例、右室不全及び肺移植が各 2 例であった。

3） 国内試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

a) 国内第 II 相試験（AC-065A201）の治験薬の投与中止に至った有害事象

24.3%（9/37 例）の被験者に投与中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、肺動脈性肺高血圧症 13.5%（5 例）、右室不全 5.4%（2 例）、血圧低下及び全身性エリテマトーデスが各 2.7%（1 例）であった。このうち、右室不全の 2 例は死亡、肺動脈性肺高血圧症の 2 例及び血圧低下の 1 例はその他の重篤な有害事象として報告された（2.7.6.14.6.3（3）項）。

b) 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）の治験薬の投与中止に至った有害事象

NS-304 群の被験者 1 例がうっ血性心不全及びストレス心筋症の有害事象により治験薬の投与を中止した。いずれの有害事象も重篤な有害事象としても報告された（2.7.4.2.1.3（3）2）項）。この被験者はうっ血性心不全によって死亡した（2.7.4.2.1.2（3）2）項）。プラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（5.3.5.4-1, Table 180）。

c) 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）の治験薬の投与中止に至った有害事象

2 例が治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した。1 例は良性単クローン性γグロブリン血症、もう 1 例は肺高血圧症であり、いずれも重篤な有害事象としても報告された（2.7.4.2.1.3（3）3）項）。

4） 臨床薬理試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

臨床薬理試験では NS-304 を投与された被験者の 36 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01）Part B（食事の影響）では 1 例が肝酵素上昇により投与を中止した。この有害事象はウォッシュアウト期間中のアルコール摂取に起因する可能性があった（2.7.6.3.6.3（3）項）。国内第 I 相試験（NS304/P1/01）Part I（食事の影響）では、1 例が血中クレアチンキナーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加により中止した（2.7.6.2.5.2（1）項）。海外第 I 相試験（AC-065-101）では、NS-304 群の 4 例が有害事象（筋肉痛、熱感・筋肉痛・注意力障害・異常感覚・動悸・耳鳴・浮動性めまい・口内乾燥、頭痛、悪心・悪夢）により治験薬を中止した（2.7.6.4.5.3（3）項）。海外第 I 相試験（AC-065-102）では、NS-304 1200 μg 1 日 2 回投与群の 4 例が有害事象（頭痛、ほてり・頭痛・四肢痛・悪心・傾眠、心電図 T 波逆転、頭痛・悪心）により治験薬の投与を中止した（2.7.6.10.5.3（2）項）。海外第 I 相試験（AC-065-106）では、

NS-304 群の 27 例が有害事象により治験薬を中止した。このうち発現頻度の高かったのは、頭痛（16 例）、筋肉痛、悪心（各 8 例）、顎関節症候群（6 例）であった。その他、低血圧（2.7.4.2.1.3（4）項に記載した重篤な有害事象を含む）、浮動性めまい、嘔吐（各 3 例）、起立性低血圧、パニック発作（各 1 例）等があった（2.7.6.11.6.3（3）項）。

2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象

海外第 III 相比較試験（AC-065A302：Pool 1）を中心に、注目すべき安全性に関する項目を調査し、Pool 2 のデータ及び個々の試験のデータは適宜考察した。Pool 1 の注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。関連する有害事象、臨床検査値等は、2.7.4.2.1.5（2）～（14）項に示した。

（1） 注目すべき有害事象の概要

注目すべき有害事象は、非臨床所見又は現時点での臨床知見もしくは NS-304 群とプラセボ群との間で発現頻度に差がみられた有害事象より設定した。注目すべき有害事象は、MedDRA SMQ 及び AIMQ に基づいて定義し、5.3.5.3-3 Appendix 7 にその詳細を示す。

Pool 1（AC-065A302 試験）の注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-1 Pool 1 の注目すべき有害事象の概要（SS）

特に注目すべき有害事象発現例数	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
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%

発現例数(%)

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。この事象は脳血管虚血の発現例数に含めている。

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） 眼及び網膜障害

ラットを用いた 24 ヵ月がん原性試験終了時の網膜血管の蛇行及び拡張の非臨床所見に基づいて、注目すべき有害事象を眼障害とし（4.2.3.4.1-2）、国内第 II 相及び海外第 III 相試験（AC-065A302）において眼底検査を行った（2.7.4.2.1.5（2）2）項）。また、AC-065A302 試験では眼科サブスタディを行い、眼科安全性評価委員会が盲検下で眼底検査所見を判定した（眼科安全性評価委員会報告書、5.3.5.3-6）。

眼障害を指す 2 つの注目すべき有害事象 PT グループを、統計解析計画書では SOC「眼障害」及び SMQ「網膜障害」を用いて定義した。SMQ「網膜障害」のグループは SOC「眼障害」のサブセットの 1 つであり、眼障害、霧視及び視力低下など、網膜の血管固有の PT ではないものが含まれる。

眼障害に関連する有害事象を試験間で比較した。さらに、AC-065A302 の眼底検査所見の結果についても考察する（5.3.5.3-6）。

1） 眼及び網膜障害の有害事象

a) Pool 1

眼及び網膜障害の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.5-2 に、眼及び網膜障害の有害事象を表 2.7.4.2.1.5-3 及び表 2.7.4.2.1.5-4 に示す。

SOC「眼障害」の有害事象の発現率は、NS-304 群で 11.0%、プラセボ群で 7.8%であった。主に眼痛、流涙増加、羞明によるものであり、プラセボ群より NS-304 群で高頻度に発現した（表 2.7.4.2.1.5-2）。視力障害に関連する有害事象の発現頻度は NS-304 群及びプラセボ群で同程度であった［霧視（0.9%及び 0.7%）、視力低下（いずれも 0.7%）、一過性視力低下（0.2%及び 0%）］。眼障害の発現について一定の傾向は認められなかった。

性別の部分集団解析では、女性における眼障害の有害事象の発現頻度はプラセボ群（8.2%）に比べて NS-304 群（13.1%）で高かった。NS-304 群で発現頻度が高かったのは、眼痛（2.0%、0.4%）、流涙増加（0.9%、0%）、羞明（0.9%、0%）及び結膜炎（0.9%、0.2%）、結膜充血（0.4%、0%）を含む結膜炎関連の有害事象の発現頻度が原因であった。男性では、眼障害の有害事象の発現率は NS-304 群で 2.6%、プラセボ群で 6.1%であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 122）。NS-304 群及びプラセボ群のいずれも、眼障害の有害事象においては、結合組織病に伴う PAH 患者（15.0%及び 9.1%）が他の原因による PAH よりも発現頻度が高かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 118 及び Table 119）。

眼障害の重篤な有害事象は NS-304 群で 0.5%（3 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。その内訳は被験者 1002-20367（71 歳女性）で脈絡膜炎と白内障、被験者 7006-22853（54 歳女性）で白内障が発現した。いずれの有害事象も治験責任医師によって因果関係は NS-304 と「関連なし」と判断された。被験者 6203-21024 では黄斑症及び霧視が発現し、いずれも治験責任医師により因果関係は治験薬と「関連あり」と判断されたが、被験者はストレスに曝され、シルデナフィル及び L-アルギニンを同時期に服用しており、これらが有害事象の原因である可能性も示唆された。治験薬、シルデナフィル及び L-アルギニンを一時的に中断した結果、両事象は消失し、NS-304 を再投与後も再発しなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、NS-304 群で 2 例（0.3%）認められ、眼障害の複視・視力低下（被験者 7001-22709）、眼痛（被験者 1401-21064）であった（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.7.5.1）。プラセボ群では眼障害のために治験薬を中止した被験者はいなかった。眼障害の有害事象の程度は、両群ともに多くは軽度又は中等度であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 124）。NS-304 群において、2 例（0.3%）に高度の眼痛が報告された。

表 2.7.4.2.1.5-2 Pool 1 の眼及び網膜障害の有害事象の概要（SS）

眼及び網膜障害の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数				
眼障害	63	11.0%	45	7.8%
網膜障害	20	3.5%	11	1.9%
中止に至った有害事象発現例数				
眼障害	2	0.3%	-	
網膜障害	1	0.2%	-	
重篤な有害事象発現例数				
眼障害	3	0.5%	-	
網膜障害	1	0.2%	-	
致死的転帰に至った有害事象発現例数				
眼障害	-		-	
網膜障害	-		-	
有害事象件数				
眼障害	79		57	
網膜障害	23		13	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1471 Table 162、p.1486 Table 176 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-3 Pool 1 の眼障害の有害事象（SS）（1/2）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	63	11.0%	45	7.8%
眼痛	9	1.6%	2	0.3%
白内障	8	1.4%	6	1.0%
霧視	5	0.9%	4	0.7%
眼乾燥	4	0.7%	8	1.4%
視力低下	4	0.7%	4	0.7%
結膜炎	4	0.7%	3	0.5%
流涙増加	4	0.7%	1	0.2%
羞明	4	0.7%	1	0.2%
眼部腫脹	3	0.5%	2	0.3%
緑内障	3	0.5%	2	0.3%
眼刺激	2	0.3%	3	0.5%
アレルギー性結膜炎	2	0.3%	1	0.2%
結膜充血	2	0.3%		
後天性涙道狭窄	2	0.3%		
眼そう痒症	1	0.2%	3	0.5%
眼充血	1	0.2%	3	0.5%
眼瞼浮腫	1	0.2%	2	0.3%

表 2.7.4.2.1.5-3 Pool 1 の眼障害の有害事象（2/2）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
閉塞隅角緑内障	1	0.2%	1	0.2%
結膜出血	1	0.2%	1	0.2%
眼球突出症	1	0.2%	1	0.2%
眼脂	1	0.2%	1	0.2%
眼部不快感	1	0.2%	1	0.2%
眼の異常感	1	0.2%		
加齢黄斑変性	1	0.2%		
動脈硬化性網膜症	1	0.2%		
脈絡膜炎	1	0.2%		
角膜びらん	1	0.2%		
複視	1	0.2%		
眼の障害	1	0.2%		
眼出血	1	0.2%		
眼瞼出血	1	0.2%		
眼瞼下垂	1	0.2%		
角膜炎	1	0.2%		
黄斑変性	1	0.2%		
黄斑浮腫	1	0.2%		
黄斑症	1	0.2%		
近視	1	0.2%		
眼窩周囲浮腫	1	0.2%		
網膜動脈攣縮	1	0.2%		
網膜変性	1	0.2%		
一過性視力低下	1	0.2%		
視力障害	1	0.2%		
一過性黒内障			2	0.3%
乱視			1	0.2%
眼瞼痙攣			1	0.2%
糖尿病性眼病変			1	0.2%
虹彩癒着			1	0.2%
視神経症			1	0.2%
光視症			1	0.2%
老視			1	0.2%
網膜血管障害			1	0.2%
網膜症			1	0.2%
硝子体出血			1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1499 Table 189 を引用］

網膜障害に関連する眼障害の有害事象は、NS-304 群及びプラセボ群で差は認められなかった。NS-304 群では、動脈硬化性網膜症、網膜動脈攣縮及び網膜変性が各 1 例（0.2%）であり、プラセボ群では、網膜血管障害及び網膜症が各 1 例（0.2%）であった。

眼障害の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述は眼科安全性評価委員会報告書、5.3.5.3-6、Appendix 3 に示した。

表 2.7.4.2.1.5-4 Pool 1 の網膜障害の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304		プラセボ	
評価例数	575		577	
有害事象の発現例数	20	3.5%	11	1.9%
霧視	5	0.9%	4	0.7%
視力低下	4	0.7%	4	0.7%
羞明	4	0.7%	1	0.2%
加齢黄斑変性	1	0.2%		
動脈硬化性網膜症	1	0.2%		
眼の障害	1	0.2%		
眼出血	1	0.2%		
黄斑変性	1	0.2%		
黄斑浮腫	1	0.2%		
黄斑症	1	0.2%		
網膜変性	1	0.2%		
視力障害	1	0.2%		
光視症			1	0.2%
網膜血管障害			1	0.2%
網膜症			1	0.2%
硝子体出血			1	0.2%

発現例数(%)
網膜動脈攣縮は NS-304 群の 1 例（0.2%）に報告されたが、MedDRA ver.16.0 の SMQ「網膜障害」に該当しないため含めていない。

［5.3.5.3-3 p.1509 Table 198 を引用］

b) Pool 2

眼及び網膜障害について 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 56 に要約する。SOC「眼障害」の注目すべき有害事象が生じた、NS-304 群の発現率は、Pool 2 では 9.9%、Pool 1 では 11.0%であった（表 2.7.4.2.1.5-2）。Pool 2 の発現傾向は Pool 1 と同様であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 39）。

Pool 2 における網膜障害の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 48 に要約する。網膜障害の有害事象の発現割合は Pool 1 と同程度であった（Pool 2：3.2%、Pool 1：3.5%）。Pool 1 の事象に加えて、さらに 5 例の網膜障害の有害事象（霧視 3 例及び眼出血 2 例）が発現した。霧視が発現した 3 例のうち、2 例は海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で、1 例は海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）で報告された。眼出血はいずれも AC-065A303 試験で報告された。

Pool 2 において追加報告された眼及び網膜障害のうち、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

なお、完了した第 I 相～第 III 相試験において報告された眼障害の概要は、眼科安全性評価委員会報告書に記載されている（2.7.4.2.1.5（2）2）項）。

c) 国内試験

国内試験では、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った眼障害に関連する有害事象は報告されなかった。

国内第 II 相試験（AC-065A201）において眼障害に関連する有害事象が 9 例に発現し、内訳は網膜出血 4 例、白内障、眼乾燥、眼痛、眼充血、網膜静脈閉塞、硝子体剥離、強膜出血、結膜充血が各 1 例であった。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）の継続試験（AC-065B202）において、網膜出血（無症候性）及び黄斑症の有害事象がワルファリン、ロキソプロフェン及びシルデナフィルを併用中の被験者 004-02 に報告された（2.7.4.2.1.5（2）2）c)項）。

2） 眼底検査

a) 海外第 III 相比較試験（AC-065A302）における眼科サブスタディ

AC-065A302 試験の治験実施計画書改訂第 3 版で眼科サブスタディが導入され、22 ヵ国 33 施設において計 102 例（NS-304 群 54 例、プラセボ群 48 例）の被験者に実施された（5.3.5.1-2, Section 9.6.7.4.7）。このサブスタディは、ベースライン時、12 ヵ月来院及び EOS 来院（又は治験薬の投与中止）時の眼底検査を盲検下で評価した。眼科医/有資格眼科技師が共通のガイドラインに従ってデジタル画像を撮影し、それを外部の眼科安全性評価委員会に送付し、評価された。試験中に発現した異常所見の場合は追加の眼科精密検査を行うよう助言することも可能であった。眼科解析対象集団の人口統計学的特性は、年齢及び人種/民族性を除き、全試験対象集団と概ね一致した（5.3.5.1-2, Table 15-230）。スクリーニング時の年齢の中央値は 51.5 歳（最小値、最大値：18、75 歳）であり、被験者の 77.5%が 65 歳未満であった。アジア地域では、このサブスタディに参加した医療機関はなかった（5.3.5.1-2, Table 15-229）。

眼科解析対象集団において NS-304 群 2 例、プラセボ群 4 例に眼障害の有害事象が発現した。このうち NS-304 群の 2 例（羞明、加齢黄斑変性）及びプラセボ群の 1 例（羞明）に網膜障害の有害事象が発現した（5.3.5.1-2, Table 15-237）。

眼科サブスタディに参加した被験者のベースライン時及び治験薬投与期間中の眼底検査を表 2.7.4.2.1.5-5 に要約する。ベースライン時には NS-304 群では 68.1%の被験者で眼科所見が認められていたのに対して、プラセボ群では 54.5%であった。プラセボ群では、ベースライン後 75.0%の被験者に異常所見が認められ、特に黄斑変性は、ベースライン（40.9%）に比べてベースライン後（58.3%）に高頻度で報告された。一方 NS-304 群では、ベースライン後 58.5%の被験者に異常所見が認められ、新規所見やベースライン所見の悪化は報告されなかった（5.3.5.1-2, Table 15-239）。経時的な変化として、プラセボ群の 4 例で、12 ヵ月来院又は EOS 来院時において、試験期間中に発現した所見の悪化が認められた。

表 2.7.4.2.1.5-5 AC-065A302 試験のベースライン時及び
ベースライン後の眼底検査所見（眼科解析対象集団）

	NS-304 N=54		プラセボ N=48	
ベースライン時での眼科所見				
ベースライン時での評価例数	47		44	
眼科所見がある被験者数	32	68.1%	24	54.5%
眼科所見数	49		46	
黄斑変性	22	46.8%	18	40.9%
網膜色素脱失	6	12.8%	7	15.9%
網膜色素沈着	6	12.8%	6	13.6%
網膜血管障害	4	8.5%	4	9.1%
網膜変性	2	4.3%	1	2.3%
網膜出血	2	4.3%	1	2.3%
網膜血管瘤	2	4.3%	-	
網脈絡膜萎縮	1	2.1%	2	4.5%
眼の母斑	1	2.1%	2	4.5%
眼底検査異常	1	2.1%	-	
黄斑症	1	2.1%	-	
硝子体黄斑界面異常	1	2.1%	-	
黄斑線維症	-		3	6.8%
網膜滲出物	-		1	2.3%
網膜症	-		1	2.3%
ベースライン後の眼科所見				
ベースライン後の評価例数	41		36	
眼科所見がある被験者数	24	58.5%	27	75.0%
眼科所見数	36		46	
黄斑変性	15	36.6%	21	58.3%
網膜色素沈着	6	14.6%	4	11.1%
網膜色素脱失	5	12.2%	5	13.9%
網膜血管障害	3	7.3%	3	8.3%
網脈絡膜萎縮	1	2.4%	2	5.6%
眼の母斑	1	2.4%	1	2.8%
眼底検査異常	1	2.4%	1	2.8%
網膜変性	1	2.4%	1	2.8%
黄斑症	1	2.4%	-	
先行疾患の改善	1	2.4%	-	
硝子体黄斑界面異常	1	2.4%	-	
黄斑線維症	-		3	8.3%
視神経乳頭障害	-		1	2.8%
視神経乳頭陥凹	-		1	2.8%
網膜血管瘤	-		1	2.8%
網膜出血	-		1	2.8%
網膜症	-		1	2.8%

発現例数(%)

［5.3.5.1-2 p.284 Table 12-15 を引用］

網膜動脈蛇行は、ベースライン時の NS-304 群 4 例（8.5%）、プラセボ群 2 例（4.5%）で報告された。12 ヵ月又は EOS の評価時では、NS-304 群の 1 例で網膜動脈蛇行の重症度はベースライン時より低下した。両群とも網膜動脈蛇行の悪化は報告されなかった（5.3.5.1-2, Table 15-240）。

眼科サブスタディの結果から、眼科安全性評価委員会は、NS-304 群で眼障害関連の有害事象がプラセボ群より増加するというエビデンスを認められず、治験薬投与期間中に網膜動脈蛇行の悪化は認められなかったと評価した。

眼障害の重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の叙述を 5.3.5.3-3 Appendix 8 に示した。

b) Pool 2 における眼底検査

Pool 2 に含めた海外第 III 相継続試験（AC-065A303）、海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）及び海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）において、安全性評価項目としての眼底検査は設定されなかった。

c) 国内試験における眼底検査

第 II 相試験の眼底検査の概要は眼科安全性評価委員会報告書に示す（5.3.5.3-6）。なお、報告書には、完了した国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）、CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）のデータ及び国内第 II 相試験（AC-065A201）の投与 16 週までの中間データを含めた。

AC-065B201 試験において、治験実施医療機関 8 施設で被験者 10 例（NS-304 群 7 例、プラセボ群 3 例）の眼底検査が実施された。NS-304 群 7 例中 4 例はスクリーニング時と 17 週目の両時点で評価された。この 4 例中 3 例の眼底所見はスクリーニング時と 17 週目のいずれの時点においても正常であった。残る 1 例では、スクリーニング時の眼底検査は正常であったが、17 週目に軽微な静脈拡張（左眼）が観察され、異常と判定されたが有害事象として報告されなかった。また、NS-304 群 1 例及びプラセボ群 3 例が 17 週目のみ眼底検査を受け、正常として評価された。網膜動脈蛇行の所見は報告されなかった。

AC-065B202 試験において、7 例の眼底検査が実施された。このうち 4 例はいずれも AC-065B201 試験で NS-304 を投与し、AC-065B201 試験中に眼底検査を受け、他の 3 例は AC-065B202 試験でのみ眼底検査を受けた。1 例（ベースライン時に眼底検査を実施せず）で、NS-304 投与開始後 16 ヵ月に、黄斑症及び左眼の無症候性網膜出血が発現した。網膜出血は発現後 5 ヵ月で回復したことが追跡調査の眼底検査で確認された。AC-065B201 試験期間中に軽微な網膜静脈拡張の所見が認められた 1 例では、1 年後の追跡調査の眼底検査の結果は正常であった。その他の被験者は、AC-065B202 試験中の眼底検査は正常として報告された。網膜動脈蛇行の所見は報告されなかった。

AC-065A201 試験において、ベースライン時に 28 例の眼底検査が実施された。その後 4 例で異常所見（網膜出血及び網膜静脈閉塞）が認められ、有害事象として報告された。1 例目は、合併症としてインスリン依存型糖尿病を有し、ワルファリンカリウム又は NSAIDs を併用しており、治験薬投与後 28 ヵ月に網膜出血が認められた。2 例目は、結合組織病及び白内障を有する 70 歳女性であり、治験薬投与後 24 週に網膜出血が認められた。3 例目は、治験薬投与後 24 週に網膜

出血が認められ、抗凝固療法を行わず、その後の投与後 48 週及び 72 週の眼底検査では正常であった。また、4 例目は、スクリーニング時の眼底検査は評価できなかった被験者であり、治験薬投与後 24 週の眼底検査で網膜静脈拡張及び網膜出血が認められ、その後複数回実施された規定外の眼底検査で回復が確認された。

3） 眼科安全性評価委員会の審査及び勧告

眼科安全性評価委員会によって第 I 相～第 III 相の NS-304 試験の眼底検査を眼科安全性評価委員会報告書に要約された。健康被験者又は患者において、眼に関連する副作用の発現頻度が NS-304 群はプラセボ群より増加しなかった。全ての試験において、眼科サブスタディでは、治験薬投与下で網膜動脈蛇行の所見は認められなかった。NS-304 による眼及び網膜における安全性についての臨床所見は、第 I 相～第 III 相試験を通して一致していた。以上より眼科安全性評価委員会は、健康被験者及び調査対象疾患の被験者において、NS-304 の全身投与によって眼に関して安全性上の問題は生じないと結論し、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（5.3.5.3-6）。

4） 結論

ラットで実施した 24 ヵ月がん原性試験終了時の網膜動脈蛇行の所見に基づき、網膜血管異常を指す眼障害の有害事象について調査した。臨床的には、NS-304 群及びプラセボ群に差は認められなかった。眼科サブスタディでは、NS-304 群で治験薬投与期間中の新たな眼底所見又は既存の網膜動脈蛇行の悪化は報告されなかった。眼科安全性評価委員会は、第 I 相～第 III 相 NS-304 試験のデータの審査により、NS-304 群で眼に関連する有害作用がプラセボ群より増加するというエビデンスを認めなかった。治験期間中では網膜動脈蛇行の所見は認められなかった。眼科安全性評価委員会は本剤の承認後の追加モニタリング措置を勧告しなかった。

したがって、ラットにおける 24 ヵ月がん原性試験の終了時点での網膜動脈蛇行及び拡張に関する非臨床所見は臨床試験では確認されなかった。

（3） 出血及び判定された出血イベントの有害事象

プロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬は血小板凝集抑制作用を有するので、出血を注目すべき有害事象とした。非臨床試験では、活性代謝物である MRE-269 が *in vitro* でヒト血小板凝集能を抑制したが（4.2.1.1-17）、ラットにセレキシパグを経口投与した場合では、出血時間や凝固能への影響が認められなかった（4.2.1.3-14）。臨床試験においても、NS-304 の出血イベントについて調査した。

PAH 患者では、出血イベントに関連する有害事象の評価は数種の交絡因子が考えられる。進行性の血小板減少症は PAH 患者によく併発し、PAH は喀血のような出血症状の発現頻度を上昇させることが知られている。また、PAH 患者は一般集団と比べて、出血（特に消化管出血）を生じ易い結合組織病の罹患率が高い。さらにその他の因子として、PAH 治療に対する抗凝血薬や抗血栓療法の支持療法の使用がある [2)]。

本調査で出血に関連する有害事象は 2 段階で評価した。1 つは MedDRA/SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」又は MedDRA/SMQ「消化管の出血」に該当する有害事象、もう 1 つ（AC-065A302 についてのみ）は独立した盲検下での判定に基づいた。海外第 III 相比較試験（AC-065A302）においてこの判定は、全試験期間で出血に関連する有害事象の評価の一貫性を確保し、NS-304 群とプラセボ群の出血リスクを定量化して比較した。また特定の臓器やリスクのある被験者集団を特定するために計画し、大出血と大出血の基準に該当しない出血の区別及び治験薬との因果関係判定も行った（5.3.5.3-3 Appendix 2）。

1） 出血の有害事象

a) Pool 1

出血に関連する有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-6 に示す。出血に関連する有害事象が発現した割合は NS-304 群 15.5%及びプラセボ群 15.8%で同程度であった。

表 2.7.4.2.1.5-6 Pool 1 における出血関連の有害事象の概要（SS）

出血に関連する有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	89	15.5%	91	15.8%
中止に至った有害事象発現例数	2	0.3%	4	0.7%
重篤な有害事象発現例数	22	3.8%	20	3.5%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	2	0.3%	1	0.2%
有害事象件数	133		122	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1472 Table 163 を引用］

出血に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.5-7 に示す。両群とも高頻度で報告された出血に関連する有害事象は、鼻出血（NS-304 群 5.2%、プラセボ群 5.0%）、喀血（NS-304 群 2.4%、プラセボ群 3.1%）及び挫傷（両群 1.2%）であった。これらの発現頻度は両群で同程度であった。消化管出血に関連する事象に差は認められなかった。

脳血管出血に関連する事象は 2.7.4.2.1.5（3）3）項に記載した。

皮下/皮内出血の発現頻度は NS-304 群（3.7%）でプラセボ群（2.8%）よりわずかに高かった。この差は主に軽度又は中等度の血腫に起因すると考えられた。このうち NS-304 群の 71 歳の女性（被験者 3120-24684）で認められた下肢の血腫は、重篤な有害事象として報告された。これは非失神性転倒のあと、二次的に発生したものであった。

表 2.7.4.2.1.5-7 Pool 1 の出血関連の有害事象（SS）（1/2）

部位 PT（MedDRA ver.16.0）	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	89	15.5%	91	15.8%
気道	44	7.7%	45	7.8%
鼻出血	30	5.2%	29	5.0%
喀血	14	2.4%	18	3.1%
咽頭出血	1	0.2%	-	
肺出血	-		1	0.2%

表 2.7.4.2.1.5-7 Pool 1 の出血関連の有害事象（SS）（2/2）

部位 PT（MedDRA ver.16.0）	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
消化管	21	3.7%	21	3.6%
胃腸出血	5	0.9%	4	0.7%
吐血	4	0.7%	3	0.5%
血便排泄	4	0.7%	2	0.3%
直腸出血	3	0.5%	3	0.5%
上部消化管出血	2	0.3%	1	0.2%
痔出血	2	0.3%	-	
歯肉出血	1	0.2%	5	0.9%
出血性胃腸管血管異形成	1	0.2%	1	0.2%
便潜血陽性	1	0.2%	-	
食道静脈瘤出血	1	0.2%	-	
メレナ	-		1	0.2%
肛門出血	-		1	0.2%
皮下、皮内	21	3.7%	16	2.8%
挫傷	7	1.2%	7	1.2%
血腫	5	0.9%	1	0.2%
斑状出血	3	0.5%	2	0.3%
点状出血	3	0.5%	1	0.2%
皮下血腫	2	0.3%	1	0.2%
結膜出血	1	0.2%	1	0.2%
血性水疱	1	0.2%	-	
カテーテル留置部位出血	1	0.2%	-	
内出血発生の増加傾向	-		1	0.2%
皮膚出血	-		1	0.2%
血管穿刺部位内出血	-		1	0.2%
婦人科	8	1.4%	12	2.1%
月経過多	5	0.9%	1	0.2%
子宮出血	2	0.3%	1	0.2%
機能性子宮出血	1	0.2%	2	0.3%
腟出血	-		7	1.2%
不正子宮出血	-		2	0.3%
尿路	4	0.7%	1	0.2%
血尿	3	0.5%	1	0.2%
尿路出血	1	0.2%	-	
脳血管	4	0.7%	-	
硬膜下血腫	2	0.3%	-	
頭蓋内出血	1	0.2%	-	
くも膜下出血	1	0.2%	-	
眼/眼窩	4	0.7%	1	0.2%
眼窩周囲血腫	3	0.5%	1	0.2%
眼出血	1	0.2%	-	
眼瞼出血	1	0.2%	-	
硝子体出血	-		1	0.2%
部位不明	4	0.7%	3	0.5%
出血	1	0.2%	-	
出血性貧血	1	0.2%	-	
処置後血腫	1	0.2%	-	
処置後出血	1	0.2%	-	
処置による出血	-		1	0.2%
特発性血腫	-		1	0.2%
外傷性血腫	-		1	0.2%
その他の部位	-		1	0.2%
出血性関節症	-		1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1501 Table 190、5.3.5.1-2 p.11470 16.2.7.1 を改変］

致死的転帰に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は、両群間で差はほとんど認められなかった。

重篤な有害事象は、NS-304 群の 2 例で致死的出血が発現した。被験者 6802-22582 は交通事故による頭蓋脳損傷の結果、頭蓋内出血で死亡した。ワルファリンの併用投与を受けていた被験者 1002-20361 では自然発症の硬膜下血腫が発現し、これが原因となり交通事故に至った。プラセボ群で発現した重篤な有害事象の 1 例（被験者 6202-21012）は喀血により死亡した。致死的な転帰に至った有害事象で因果関係が否定できない事象はなかった。

抗血栓薬、NSAIDs、副腎皮質ホルモンのような出血に影響を与える薬剤の併用/非併用期間を用いて、出血に関連する有害事象を解析した（表 2.7.4.2.1.5-8）。その結果 NS-304 群及びプラセボ群のいずれも、出血の発現頻度はこれらの薬剤を併用していた期間で高かったが、両群間に差は認められなかった（5.3.5.1-2, Section 12.3.5.1）。薬剤の非併用期間中の出血に関連する有害事象の発現率は、NS-304 群で 7.1%、プラセボ群で 10.7%であった。薬剤を併用していない場合に、PAH 患者でよくみられる事象の喀血が、最も高頻度で報告された出血に関連する有害事象であった。薬剤の併用期間中の出血の有害事象の発現率は、NS-304 群で 16.5%、プラセボ群で 16.3%であった。鼻出血が最も高頻度で報告された出血に関連する有害事象であった。プラセボ群と比べて、NS-304 を経口抗凝血薬又は抗血小板薬と併用投与した場合に、NS-304 による出血イベントの全体発現頻度が上昇することは示唆されなかった。

PAH 疾患分類に基づき、出血に関連する有害事象を解析した。IPAH、HPAH、薬物・毒物誘発性 PAH、HIV 感染に伴う PAH 患者（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 164）及び結合組織病に伴う PAH 患者（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 165）で、全体集団と類似の結果が認められた。先天性心疾患に伴う PAH 患者の部分集団（NS-304 群 60 例、プラセボ群 50 例）においても、NS-304 群で出血に関連する有害事象が発現した割合（9 例、15.0%）は、全体集団及び他の PAH 疾患分類での割合とほぼ同じであった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 166）。

致死的転帰に至った有害事象は 2.7.6.17.4.1 項に、重篤な有害事象は 2.7.6.17.4.2 項に示す。

表 2.7.4.2.1.5-8 交絡因子となる薬剤の併用/非併用期間別の AC065A302 試験における出血関連の有害事象（SS）（1/2）

出血に関連する有害事象 MedDRA ver.16.0 PT	非併用期間 NS-304 N=141		プラセボ N=131		併用期間 NS-304 N=496		プラセボ N=492	
有害事象の発現例数	10	7.1%	14	10.7%	82	16.5%	80	16.3%
有害事象の発現件数	11		14		109		94	
喀血	6	4.3%	8	6.1%	10	2.0%	12	2.4%
鼻出血	3	2.1%	2	1.5%	27	5.4%	28	5.7%
痔出血	1	0.7%	-		1	0.2%	-	
血性水疱	1	0.7%	-		-		-	
挫傷	-		1	0.8%	7	1.4%	6	1.2%
胃腸出血	-		-		5	1.0%	4	0.8%
腟出血	-		-		1	0.2%	7	1.4%
吐血	-		1	0.8%	4	0.8%	2	0.4%
歯肉出血	-		-		1	0.2%	5	1.0%
血便排泄	-		-		4	0.8%	2	0.4%
血腫	-		-		5	1.0%	1	0.2%
月経過多	-		-		5	1.0%	1	0.2%

表 2.7.4.2.1.5-8 交絡因子となる薬剤の併用/非併用期間別の AC065A302 試験における出血関連の有害事象（SS）（2/2）

出血に関連する有害事象	非併用期間			併用期間			
MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=141	プラセボ N=131		NS-304 N=496		プラセボ N=492	
直腸出血	-	-		3	0.6%	3	0.6%
斑状出血	-	-		3	0.6%	2	0.4%
血尿	-	-		3	0.6%	1	0.2%
眼窩周囲血腫	-	-		3	0.6%	1	0.2%
点状出血	-	-		3	0.6%	1	0.2%
機能性子宮出血	-	1	0.8%	1	0.2%	1	0.2%
皮下血腫	-	-		2	0.4%	1	0.2%
上部消化管出血	-	-		2	0.4%	1	0.2%
子宮出血	-	-		2	0.4%	1	0.2%
結膜出血	-	-		1	0.2%	1	0.2%
出血性胃腸管血管異形成	-	-		1	0.2%	1	0.2%
不正子宮出血	-	-		-		2	0.4%
硬膜下血腫	-	-		2	0.4%	-	
肛門出血	-	-		-		1	0.2%
カテーテル留置部位出血	-	-		1	0.2%	-	
眼出血	-	-		1	0.2%	-	
眼瞼出血	-	-		1	0.2%	-	
出血性関節症	-	-		-		1	0.2%
出血	-	-		1	0.2%	-	
頭蓋内出血	-	-		1	0.2%	-	
尿路出血	-	-		1	0.2%	-	
出血性貧血	-	-		1	0.2%	-	
内出血発生の増加傾向	-	-		-		1	0.2%
メレナ	-	-		-		1	0.2%
便潜血陽性	-	-		1	0.2%	-	
食道静脈瘤出血	-	-		1	0.2%	-	
咽頭出血	-	-		1	0.2%	-	
処置後血腫	-	-		1	0.2%	-	
処置後出血	-	-		1	0.2%	-	
処置による出血	-	-		-		1	0.2%
肺出血	-	-		-		1	0.2%
皮膚出血	-	-		-		1	0.2%
特発性血腫	-	-		-		1	0.2%
くも膜下出血	-	-		1	0.2%	-	
外傷性血腫	-	-		-		1	0.2%
血管穿刺部位内出血	-	-		-		1	0.2%
硝子体出血	-	1	0.8%	-		-	

発現例数(%)
有害事象の発現件数は、同一被験者で同じ PT が複数回発現した場合でも 1 件としてカウントした。
交絡因子となる薬剤は、抗血栓薬、非ステロイド性抗炎症薬及びコルチコステロイドである。
［5.3.5.1-2 p.1540 Table 15-217 を引用］

b) Pool 2

Pool 2 における出血に関連する有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 57 に示す。出血に関連する有害事象が発現した割合は、Pool 2 の NS-304 群で 16.4%、Pool 1 の NS-304 群で 15.5%であった。Pool 1 と同様に、Pool 2 において高頻度で報告された出血の有害事象は、鼻出血（5.2%）及び喀血（3.1%）であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 40）。

Pool 1 で報告された有害事象に加えて、NS-304 群の 13 例で出血の重篤な有害事象が発現し、このうち 4 例は致死的転帰に至った。重篤な有害事象のうち 4 例は治験薬の投与中止に至った有害事象としても報告された。

致死的転帰に至った出血に関連する重篤な有害事象のうち 3 例は海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で報告された（5.3.5.1-2, Table 15-201）。被験者 3802-22434（NS-304→NS-304 群）に食道出血及び胃腸出血の重篤な有害事象が発現した。食道出血の重篤な有害事象は AC-065A303 試験の投与 76 日目に報告され、80 日目に消失した。その後、273 日目に、胃腸出血の重篤な有害事象が発現し、297 日目に治験薬の投与中止に至った。その後被験者は、300 日目に心肺機能不全により死亡した。被験者 6601-22133（NS-304→NS-304 群）は播種性血管内凝固症候群及び上部消化管出血の重篤な有害事象により死亡した。この重篤な有害事象は AC-065A303 試験の投与 21 日目に報告された。被験者は比較試験（AC-065A302）のベースライン時にワルファリンが投与されていた。この試験期間中、被験者はワルファリンとビタミン K が投与されていた。被験者 7002-22739（NS-304→NS-304 群）は処置後出血（腎生検）により、AC-065A303 試験の投与 142 日目に死亡した。被験者は試験期間中にヘパリンを投与されていた。致死的な転帰をたどっていない出血に関連する重篤な有害事象は出血（被験者 1402-26154、1007-20515）、喀血（被験者 4502-23271、1402-21089、1404-21141）及び血尿（被験者 4502-23033）であった（5.3.5.1-2, Table 15-196、Table 12-11）。被験者 1402-26154 は、胃腸出血の後に治験薬の投与を中止し、7 日後に肺動脈性肺高血圧症悪化による右心不全により死亡した。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）において致死的転帰に至った出血に関連する重篤な有害事象の 4 例目が報告された。被験者 005-004（NS-304→NS-304 群）に外科的処置が必要となった硬膜下血腫が発現した。その後、被験者は心停止により死亡した。なお、この被験者は試験期間中にアセノクマロールを併用していた。被験者 002-005（NS-304→NS-304 群）に頭部外傷による硬膜下血腫が発現した。治験責任医師の報告によると、この頭部外傷はアルコール乱用による転倒が原因と考えられた。この被験者は大腸のポリープによる胃腸出血の既往歴があり、試験期間中にワルファリンが投与されていた。残る 2 件の出血の重篤な有害事象は上部消化管出血［被験者 007-008（NS-304→NS-304 群）］と喀血［被験者 003-002（NS-304→NS-304 群）］であった。被験者 007-008 は試験期間中にアセノクマロールを併用していた。この被験者は約 1 年半後に死亡し、死因は突然死であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 7）。

c) 国内試験

国内試験では、最も高頻度で報告された出血に関連する有害事象は鼻出血であった。NS-304 群で出血に関連する重篤な有害事象は喀血（被験者 001-05）、大腸出血（被験者 004-02）及び上部消化管出血（被験者 009-01）であり、いずれも CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）で報告された。出血に関連する有害事象のうち、致死的転帰に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2） 判定された出血イベントの有害事象の解析（Pool 1）

出血に関連する有害事象は、外部の医学専門家 2 名によって盲検下で判定された。事前に定義された有害事象（SMQ「出血（臨床検査用語を除く）」及び SMQ「消化管の出血」）に基づいて症例を判定し、判定するために必要な情報が提出された。医学的専門家は、各症例が出血事象として適切であるかどうかを確認し、国際血栓止血学会の大出血の基準 [3)]に従って大出血又は大出血の基準に該当しない出血を判定し、入手した情報に基づいて判定することができなかった場合は判定不能とした。

大出血とは、次の事象のうち少なくとも 1 つに該当するものと定義した。

- 致死的出血
- 頭蓋内、脊髄内、眼内、後腹膜、関節内又はコンパートメント症候群を伴う筋肉内出血のような重要部位又は臓器における症候性出血
- 2 単位以上の全血又は赤血球の輸血に至るヘモグロビン濃度の 20 g/L（1.24 mmol/L）以上の低下を引き起こす出血

外部の医学専門家は、治験薬との因果関係についても「合理的な可能性あり」、「代替説明の可能性あり」、又は「評価不能」として判定した。

表 2.7.4.2.1.5-9 に判定結果を要約する。判定のために提出された有害事象の総数は NS-304 群で 139 件、プラセボ群で 126 件であり、大出血が確認された被験者の割合も NS-304 群 2.1%（12/575 例）、プラセボ群 2.1%（12/577 例）であり、両群で同程度であった。治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判定された有害事象が発現した被験者の割合は、NS-304 群で 4.5%（26/575 例）、プラセボ群で 3.5%（20/577 例）であった。

表 2.7.4.2.1.5-9 Pool 1 の出血イベントの有害事象に関する判定の概要（SS）

	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
Events submitted for adjudication				
Number of AEs submitted for adjudication	139		126	
Patients with at least one AE submitted for adjudication [n %]	88	15.3%	92	15.9%
Events confirmed as bleeding event				
Number of AEs confirmed as bleeding event	129		120	
Patients with at least one AE confirmed as bleeding event [n %]	85	14.8%	87	15.1%
Events confirmed as major bleeding event				
Number of AEs confirmed as major bleeding event	13		15	
Patients with at least one AE confirmed as major bleeding event [n %]	12	2.1%	12	2.1%
Events confirmed as non-major bleeding event				
Number of AEs confirmed as non-major bleeding event	116		105	
Patients with at least one AE confirmed as non-major bleeding event [n%]	77	13.4%	82	14.2%
Events confirmed as "reasonable possibility that the event is related to the study medication"				
Number of AEs confirmed as "reasonable possibility that the event is related to the study medication"	32		25	
Patients with at least one AE confirmed as "reasonable possibility that the event is related to the study medication" [n %]	26	4.5%	20	3.5%
Events confirmed as "alternative explanation is likely"				
Number of AEs confirmed as "alternative explanation is likely"	96		95	
Patients with at least one AE confirmed as "alternative explanation is likely" [n %]	64	11.1%	68	11.8%
Events confirmed as "unable to adjudicate"				
Number of AEs confirmed as "unable to adjudicate"	0		0	
Patients with at least one AE confirmed as "unable to adjudicate" [n%]	0		0	

発現例数(%)
被験者/イベントは 2 つ以上のカテゴリにおいてカウントされることがあるが、1 つのカテゴリ内で最も不良な転帰を示している

［5.3.5.3-3 p.1513 Table 202 を引用］

データベースロックの直前に追加された NS-304 群の 2 例で発現した出血に関連する有害事象は解析には含めなかったが、データベースロック後に盲検下で判定された。被験者 6802-22582 は頭蓋内出血の有害事象（大出血）が発現し、被験者 2602-22493 は血便排泄（大出血）及び出血（大出血の基準に該当しない出血）が発現した。治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判定された事象はなかった。また、プラセボ群の被験者 1404-21141 の喀血は、大出血の基準に該当しない出血として判定され、出血の原因が他に起因する可能性があるとして、誤ってデータベースに含められなかった。この被験者には他に喀血の有害事象が 2 回発現し、同じ判定結果であった。これらの有害事象の判定について表 2.7.4.2.1.5-10 及び表 2.7.4.2.1.5-11 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-10 Pool 1 の大出血と判定された出血関連の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象発現例数	14	2.4%	12	2.1%
有害事象発現件数	15		15	
胃腸出血	3	0.5%	3	0.5%
上部消化管出血	2	0.3%	1	0.2%
硬膜下血腫	2	0.3%		
出血性胃腸管血管異形成	1	0.2%	1	0.2%
血便排泄	1	0.2%	1	0.2%
鼻出血	1	0.2%		
血腫	1	0.2%		
痔出血	1	0.2%		
頭蓋内出血	1	0.2%		
くも膜下出血	1	0.2%		
喀血 [a]			3	0.5%
肛門出血			1	0.2%
メレナ			1	0.2%
硝子体出血			1	0.2%

発現例数(%)

a：被験者 6202-21012 における有害事象、喀血はデータベースロック前に判定され、この有害事象は後に治験責任医師によって除外された。

解析には含められなかった頭蓋内出血（被験者 6802-22582）と血便排泄（被験者 2602-22493）は後に大出血として判定されたため、データベースロック後に追加した。

［5.3.5.3-3 p.1532 Table 203 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-11 Pool 1 の治験薬との因果関係が否定できない出血関連の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象発現例数	26	4.5%	20	3.5%
有害事象発現件数	32		25	
鼻出血	10	1.7%	3	0.5%
喀血	8	1.4%	8	1.4%
直腸出血	2	0.3%		
機能性子宮出血	1	0.2%	1	0.2%
胃腸出血	1	0.2%		
血便排泄	1	0.2%		
尿路出血	1	0.2%		
痔出血	1	0.2%		
月経過多	1	0.2%		
子宮出血	1	0.2%		
挫傷			4	0.7%
喀血			2	0.3%
斑状出血			1	0.2%
出血性関節症			1	0.2%
吐血			1	0.2%
腟出血			1	0.2%

発現例数(%)

*被験者 2604-22556 と被験者 6202-21012 における有害事象、喀血はデータベースロック前に判定され、この有害事象は後に治験責任医師によって除外された。データベースロック後に判定された NS-304 群の被験者 2 例 3 件の追加出血イベントと、誤ってデータベースに含められなかったプラセボ群の 1 例における事象は、治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判定された。

［5.3.5.3-3 p.1535 Table 205 を引用］

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、NS-304 群 4.5%、プラセボ群 3.5%で NS-304 群が高く、主に鼻出血（NS-304 群 1.7%、プラセボ群 0.5%）に起因するものと考えられた（表 2.7.4.2.1.5-11）。直腸及び肛門の出血（直腸出血、血便排泄、痔出血）の発現頻度も NS-304 群で高く、治験薬との因果関係の可能性があった。このうち大出血と判定されたのは、鼻出血、痔出血、血便排泄の各 1 例であった（表 2.7.4.2.1.5-10）。

「大出血の基準に該当しない事象」と判定された事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 204 に示し、「代替説明の可能性あり」と判定された事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 206 に示した。

3） 脳血管出血

a） Pool 1

脳血管出血は NS-304 群で 4 例（0.7%）発現したが、プラセボ群には認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-12）。

脳血管出血の 4 例はいずれも重篤であり、大出血と判定されたが、抗凝血薬の使用や交通事故が原因の可能性があったため、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。このうち 2 例は致死的転帰に至った。被験者 6802-22582 は交通事故による頭蓋脳損傷し、頭蓋内出血により死亡した。被験者 1002-20361 はワルファリン投与中であり、自然発症の硬膜下血腫が発現し、交通事故を引き起こした。被験者 1601-21242 は外科処置が必要な慢性硬膜下血腫が発現した。ワルファリンの服用（2007 年に開始）は硬膜下血腫の発現の報告日に中止され、治験薬の投与を継続中に消失した。被験者 4106-22372 は失神発作後にクモ膜下出血が発現した。これはオピオイド鎮痛薬の反復投与によるものであった。この被験者はフェンプロクモンを服用し、国際標準比（INR）は 4.9 であった。2 例の致死的転帰の症例を除いて、NS-304 群では脳血管出血の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

これらの症例の叙述を 5.3.5.3-3 Appendix 8 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-12 Pool 1 の脳血管出血の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577
有害事象の発現例数	4	0.7%	0
硬膜下血腫	2	0.3%	-
頭蓋内出血	1	0.2%	-
くも膜下出血	1	0.2%	-

発現例数(%)
被験者 7301-23906 の脳血管発作は虚血性（急性塞栓性）脳卒中として報告されたため、除外した。この事象は MACE 及び脳血管虚血の解析に含めている。

［5.3.5.3-3 p.1498 Table 188 を改変］

b） Pool 2

Pool 2 では、Pool 1 で発現した脳血管出血の有害事象 4 例に加えて、2 例が報告された（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 55）。2 例 2 件（被験者 005-004 及び被験者 002-005）の硬膜下血腫はいずれも海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）で重篤な有害事象として報告され、このうち 1 例（被験者 005-004）は致死的転帰に至った（2.7.4.2.1.5（3）1）b)項）。

c) 国内試験

国内試験では、脳血管出血事象は報告されなかった。

4） 結論

出血の有害事象の発現率は NS-304 群（15.5%）とプラセボ群（15.8%）で同程度であった。両群とも最も頻度が高かった有害事象は鼻出血、喀血及び挫傷であった。致死的転帰に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は両群で同程度であった。

経口抗凝血薬又は抗血小板薬と NS-304 を併用投与した場合に、NS-304 群において出血イベントの発現頻度がプラセボ群より高くなることは示唆されなかった。さらに、出血イベントの発現頻度を上昇させることが知られている併用薬によって出血イベントの発現頻度が上昇することもなかった（5.3.5.1-2, Section 12.3.5.1）。

出血に関連する有害事象の外部の医学専門家による判定の結果、大出血と判定された割合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されなかった有害事象の発現率は NS-304 群 4.5%、プラセボ群 3.5%であり、この差は主に鼻出血の発現頻度が NS-304 群で高いためであった。脳血管出血イベントはいずれも大出血と判定されたが、NS-304 との因果関係は「関連なし」と評価された。

以上より、AC-0065A302 試験の外部の医学専門家による判定結果を含め、NS-304 臨床試験全体の出血イベントと関連する有害事象の解析から、NS-304 によって出血のリスクがプラセボより増大すること、経口抗凝血薬又は抗血小板薬と NS-304 を併用した場合に出血のリスクが増大することは証明されなかった。

（4） 主要心血管イベント（MACE）

安全性データに基づくのではなく一般的に MACE に対する注意が必要と考え、MACE を注目すべき有害事象として評価した。

1） MACE

a) Pool 1

MACE は NS-304 群で 14 例（2.4%）、プラセボ群で 8 例（1.4%）発現した（表 2.7.4.2.1.5-13 及び表 2.7.4.2.1.5-14）。曝露で補正したところ、有害事象の平均年間発現数は NS-304 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.016 及び 0.010 件/年であった。NS-304 群及びプラセボ群で有害事象別の差はわずかであった。MACE の原因が NS-304 によるものであるとは特定されなかった。脳血管虚血については、次項に示す（2.7.4.2.1.5（4）2）項）。

表 2.7.4.2.1.5-13 Pool 1 の MACE の有害事象の概要（SS）

MACE の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	14	2.4%	8	1.4%
中止に至った有害事象の発現例数	8	1.4%	2	0.3%
重篤な有害事象の発現例数	14	2.4%	7	1.2%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	10	1.7%	6	1.0%
平均年間発現数	0.016		0.010	
有害事象件数	14		8	
患者-年	851.529		794.505	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1467 Table 158 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-14 Pool 1 の MACE の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象発現例数	14	2.4%	8	1.4%
突然死	5	0.9%	4	0.7%
心肺停止	2	0.3%	2	0.3%
急性心筋梗塞	1	0.2%	1	0.2%
心筋梗塞	1	0.2%	1	0.2%
脳梗塞	1	0.2%		
脳血管発作	1	0.2%		
冠動脈不全	1	0.2%		
虚血性脳卒中	1	0.2%		
心突然死	1	0.2%		
視床梗塞			1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1497 Table 187 を引用］

b) Pool 2

MACE について 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 37 及び Table 54 に要約する。Pool 2 で MACE の発現頻度（2.4%）は、Pool 1 での発現頻度（2.4%）と同じであった。Pool 2 で追加報告された 5 例の MACE のうち、4 例は海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で発現し、被験者 1201-20697 は、心突然死により死亡した。被験者 3801-26032 は自宅で突然死亡した。被験者 7002-22731 は重度の肺動脈性肺高血圧症悪化の発現下で突然死亡した（5.3.5.1-2, Table 15-201）。被験者 4501-23694 は脳梗塞が発現した（5.3.5.1-2, Table 15-188）。進行中の海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、被験者 007-008 の突然死が報告された（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 7）。

c) 国内試験

国内試験では、MACE は報告されなかった。

2） 脳血管虚血

a) Pool 1

脳血管虚血に関連する有害事象は NS-304 群で 5 例（0.9%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）発現した（表 2.7.4.2.1.5-15）。PT 別の有害事象を表 2.7.4.2.1.5-16 に示す。

脳血管虚血に関連する有害事象が発現した 6 例のうち、NS-304 群の 4 例及びプラセボ群の 1 例は重篤であったが、致死的転帰に至った有害事象はなかった。NS-304 群の重篤な症例 4 例のうち 3 例に先天性心疾患の既往歴があった。重篤な有害事象（脳梗塞）が発現した被験者 7102-23096 は、血栓症及び不整脈の既往歴があった。重篤な有害事象（一過性脳虚血発作）が発現した被験者 4902-23842 は、事象発現時の INR から、ワルファリンの投与量が適切でなかったことが示唆された。重篤な有害事象（虚血性脳卒中）が発現した被験者 7003-22761 は、心房中隔欠損症及び三尖弁閉鎖不全症を合併していたが、抗凝血薬が併用投与されていなかった。NS-304 群の 4 例目の被験者 7301-23906 は、重篤な有害事象（一過性脳虚血発作及び脳血管発作）が発現し、治験薬の投与中止に至った。この被験者には僧帽弁閉鎖不全症、血管炎を伴う関節リウマチ及び本態性高血圧の既往歴があった。プラセボ群で、重篤な有害事象（視床梗塞）が発現した被験者 2003-21531 には、第 V 因子ライデン変異及び心房中隔欠損症の既往歴があった。

NS-304 群の非重篤な一過性脳虚血発作が発現した被験者 1601-21236 は、心房頻脈（高周波アブレーションにより治療）及び心室中隔欠損症の既往歴があった

表 2.7.4.2.1.5-15 Pool 1 の脳血管虚血の有害事象の概要（SS）

脳血管虚血の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	5	0.9%	1	0.2%
中止に至った有害事象の発現例数	1	0.2%	-	
重篤な有害事象の発現例数	4	0.7%	1	0.2%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		-	
有害事象件数	5		1	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1477 Table 168 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-16 Pool 1 の脳血管虚血の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	5	0.9%	1	0.2%
一過性脳虚血発作	3	0.5%	-	
脳梗塞	1	0.2%	-	
脳血管発作	1	0.2%	-	
虚血性脳卒中	1	0.2%	-	
視床梗塞	-		1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1503 Table 192 を引用］

b) Pool 2

Pool 2 では、脳血管虚血の有害事象が 1 例追加された（5.3.5.3-3 Appendix 5、Table 42、Table 62）。海外第 III 相継続試験（AC-065A303）の被験者 4501-23694（NS-304→NS-304 群）で 456 日目に脳梗塞が発現した。この被験者は肺動脈性肺高血圧症の重篤な有害事象のために 649 日目に治験薬を中止した。

3） 結論

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の MACE の発現頻度は、NS-304 群とプラセボ群で同程度であったが、脳血管虚血イベントでは差がみられた。Pool 1 と Pool 2 で MACE の発現頻度は同程度であった。

以上より、NS-304 群における脳血管虚血イベントは、脳血管虚血が好発しやすい既往歴を有する被験者で生じたものであり、NS-304 投与との関連はないと考えられた。

（5） 貧血

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）において、NS-304 群とプラセボ群との間で貧血に関連する有害事象の発現頻度にわずかな差があったため、貧血を注目すべき有害事象として評価した。一般集団と比べて、PAH 患者では、心不全や結合組織病を含め、合併症を多く罹患しており、貧血や出血の原因となる薬剤（ERA のような）が投与されることも多い。鉄欠乏性貧血は IPAH 患者で発現頻度が高いことが知られている [4,5]。

1） 貧血に関連する有害事象

a) Pool 1

貧血に関連する有害事象は、NS-304 群で 60 例（10.4%）、プラセボ群で 46 例（8.0%）発現した（表 2.7.4.2.1.5-17）。

表 2.7.4.2.1.5-17 Pool 1 の貧血の有害事象の概要（SS）

貧血関連の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	60	10.4%	46	8.0%
中止に至った有害事象発現例数	0		0	
重篤な有害事象発現例数	6	1.0%	3	0.5%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	0		0	
有害事象件数	72		54	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1465 Table 156 を引用］

高頻度で報告された有害事象は両群ともに貧血及び鉄欠乏性貧血であった（表 2.7.4.2.1.5-18）。

致死的転帰に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、重篤な有害事象は NS-304 群で 6 例（1%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）発現した。

NS-304 群で発現した重篤な有害事象のうち、3 例は出血が原因であった（被験者 2004-21564、3303-23455、3120-24684）。被験者 1202-20721 は骨髄異形成症候群が疑われ、被験者 1002-20367 は胃腸管血管異形成が疑われた。被験者 6901-22646 は腹部超音波検査にて、脾腫及び脾機能亢進が明らかになった。NS-304 群で貧血の重篤な有害事象が発現した 6 例のうち 4 例に関して、臨床安全性データベース又は Argus Safety のいずれかに 80 g/L 未満へのヘモグロビン減少が入力されていた。6 例はいずれも輸血された。

プラセボ群で発現した重篤な有害事象は、被験者 1002-20377 に鉄欠乏性貧血が発現し、被験者 1402-21109 は喀血の後に小球性低色素性貧血と診断された。被験者 6202-21012 は喀血の発現下で

貧血が生じた。このうち 2 例に関して、80 g/L 未満へのヘモグロビン減少が臨床安全性データベース又は Argus Safety のいずれかに入力されていた。3 例はいずれも輸血された。

既往歴において NS-304 群の 11.3%、プラセボ群の 11.1%に貧血があった（5.3.5.3-3 Appendix 4A、Table 56）。

輸血は、NS-304 群の 12 例、プラセボ群の 13 例で報告された。3 例（NS-304 群 1 例とプラセボ群 2 例）を除くすべての被験者について、輸血された血液の単位数に関する情報を入手した。NS-304 群で平均 5.7 単位（定期的に輸血を受けた被験者 1002-20374 を除いた場合は 4.2 単位）、プラセボ群で 3.3 単位（情報が欠如している 2 例を除く）が輸血された。NS-304 群で輸血を受けた 7 例の貧血は、出血が原因で発現した。3 例（被験者 1002-20374 を含む）は貧血を合併しており、この治療のために輸血が行われていた。被験者 1002-20374 には定期的な輸血によって治療されている遺伝性出血性毛細血管拡張症の既往歴があり、全試験期間中に 21 単位が輸血された。残る 2 例はそれぞれ B 細胞性リンパ腫及び骨髄異形成症候群の発現下での貧血が治療された。プラセボ群の 10 例は出血が原因で輸血を受け、残る 3 例は治験開始時から合併していた毛細血管拡張症による貧血又は原因不明の貧血のために輸血を受けた。

表 2.7.4.2.1.5-18 Pool 1 における貧血の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
貧血の有害事象の発現例数	60	10.4%	46	8.0%
貧血	48	8.3%	31	5.4%
鉄欠乏性貧血	5	0.9%	15	2.6%
ヘモグロビン減少	3	0.5%	2	0.3%
ヘマトクリット減少	3	0.5%	1	0.2%
汎血球減少症	1	0.2%	1	0.2%
出血性貧血	1	0.2%		
低色素性貧血	1	0.2%		
小球性貧血	1	0.2%		
骨髄異形成症候群	1	0.2%		
正色素性正球性貧血	1	0.2%		

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1495 Table 185 を引用］

PAH 治療薬の併用別の貧血に関連する有害事象及びヘモグロビン減少を表 2.7.4.2.1.5-19 に示す。NS-304 以外の PAH 治療薬を投与されなかった被験者における貧血の有害事象の発現率は NS-304 群で 4.5%、プラセボ群で 6.7%であった。PAH 治療薬と NS-304 を併用投与した被験者の貧血の発現頻度はプラセボ群より高く、プラセボとの差は ERA 又は PDE-5 阻害薬を併用した被験者で最も大きかった。

貧血の部分集団解析において、BMI が 30 kg/m^2 を超える被験者において、貧血に関連する有害事象の発現頻度は NS-304 群とプラセボ群で同程度であったが、BMI が 25 kg/m^2 未満及び 25～30 kg/m^2 のカテゴリでは、NS-304 群の方が高く、全体の SS（NS-304 群 8.3%、プラセボ群 5.4%）の傾向と類似していた（5.3.5.3-3 Appendix 4A、Table 113 及び Table 114）。PAH 疾患分類に基づいた評価から、結合組織病に伴う PAH 患者では、発現頻度は NS-304 群とプラセボ群で同程度であ

った（約 10%）。他の PAH 疾患分類では、発現率は NS-304 群で約 8%、プラセボ群では 2～4%であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A、Table 118 及び Table 119）。

曝露量で調整した貧血の有害事象の発現頻度は、プラセボ群より NS-304 群で高かった（2.7.4.2.1.6（1）1）項）。しかし、NS-304 群の用量域全体で用量の増加に伴う発現頻度の上昇は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-19　Pool 1 の貧血に関連する有害事象（ベースライン時の PAH 治療薬の併用別）（SS）

PAH 治療薬の併用	MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
なし	n	112		120	
	有害事象の発現例数	5	4.5%	8	6.7%
	貧血	4	3.6%	8	6.7%
	低色素性貧血	1	0.9%		
ERA のみ	n	94		76	
	有害事象の発現例数	14	14.9%	7	9.2%
	貧血	10	10.6%	5	6.6%
	鉄欠乏性貧血	2	2.1%	3	3.9%
	ヘマトクリット減少	2	2.1%		
	汎血球減少症	1	1.1%		
PDE-5 阻害薬のみ	n	190		184	
	有害事象の発現例数	21	11.1%	10	5.4%
	貧血	20	10.5%	8	4.3%
	鉄欠乏性貧血	2	1.1%	1	0.5%
	ヘマトクリット減少			1	0.5%
	ヘモグロビン減少			1	0.5%
ERA +PDE-5 阻害薬	n	179		197	
	有害事象の発現例数	20	11.2%	21	10.7%
	貧血	14	7.8%	10	5.1%
	ヘモグロビン減少	3	1.7%	1	0.5%
	鉄欠乏性貧血	1	0.6%	11	5.6%
	ヘマトクリット減少	1	0.6%		
	出血性貧血	1	0.6%		
	小球性貧血	1	0.6%		
	骨髄異形成症候群	1	0.6%		
	正色素性正球性貧血	1	0.6%		
	汎血球減少症			1	0.5%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.9275 Table 5、p.9276 Table 6、p.9277 Table 7、p.9278 Table 8 を改変］

b)　Pool 2

貧血に関連する有害事象について NS-304 群で比較すると、Pool 2 の発現割合（10.6%）は Pool 1 の発現割合（10.4%）と同程度であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 52、Table 35）。Pool 1 と同様に、Pool 2 でも最も高頻度で報告された有害事象は貧血であった（8.6%）。また、Pool 2 での全体的な有害事象の発現傾向は Pool 1 と一致していた。

Pool 2 では、Pool 1 で報告された貧血に関連する重篤な有害事象に加えて、2 例が報告された（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 52）。いずれの事象も海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）で発現した。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、貧血に関連する有害事象（貧血、鉄欠乏性貧血、汎血球減少症、ヘモグロビン減少）は 16/218 例（7.3%）であった（5.3.5.1-2, Table 15-186）。この 16 例中 2 例は NS-304→NS-304 群、14 例はプラセボ→NS-304 群であった（5.3.5.1-2, Table 15-188）。

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）では、貧血に関連する有害事象は報告されなかった。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、貧血に関連する重篤な有害事象が 2 例発現した。被験者 002-005 は臨床検査値で、ヘモグロビン減少（60 g/L、基準値 120～150 g/dL）とヘマトクリット減少（0.22、基準値 0.36～0.46）が認められ、輸血された。その後、貧血は消失し、続発症は生じなかった（ヘモグロビン 118 g/L、ヘマトクリット 0.39）。この被験者は胃腸出血（ポリープ切除）の既往歴があり、その後小球性貧血及び低色素性貧血の重篤な有害事象を発現した。臨床検査値はヘモグロビン減少（70 g/L）とヘマトクリット減少（0.26）が認められた。被験者は鉄欠乏及び低ヘモグロビンを治療するために輸血及び鉄剤が投与された。被験者 003-004 は貧血及び骨髄異形成症候群の重篤な有害事象が発現し、輸血された（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 7）。

c) 国内試験

国内試験では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った貧血に関連する有害事象は発現せず、輸血を受けた被験者もいなかった。

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、貧血に関連する有害事象は 7 例（18.9%）報告された。内訳は貧血（4 例、10.8%）及び鉄欠乏性貧血（3 例、8.1%）であった（5.3.5.2-1、表 110）。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、軽度の貧血が NS-304 群の 1 例（4.0%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった（5.3.5.4-1, Table 36 及び Table 174）。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、7 例（26.9%）に貧血に関連する有害事象が発現し、その内訳は貧血（3 例、11.5%）、鉄欠乏性貧血（4 例、15.4%）であった（5.3.5.4-2、表 11 及び表 38）。

2） 貧血に関連する臨床検査データ

a) Pool 1

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）における規定来院時のヘモグロビン濃度の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 274 に示す。ベースライン時のヘモグロビン濃度の中央値（最小値、最大値）は NS-304 群で 139 g/L（68、208 g/L）、プラセボ群で 140 g/L（74、237 g/L）であった。36 ヵ月目までに中央値のヘモグロビン濃度で最も低下幅が大きかったのは、NS-304 群で 4 g/L、プラセボ群で 1 g/L であった。全投与期間（EOT+7 日）を通して、最低値までの変化量の中央値は NS-304 群で-10 g/L（最小値、最大値：-77、24 g/L）、プラセボ群で-7 g/L（最小値、最大値：-84、25 g/L）であった。図 2.7.4.2.1.5-1 に示したように、ヘモグロビン濃度の中央値の低下は投与開始後 3 ヵ月以内であらわれたが、その後安定して進行せずに推移した。

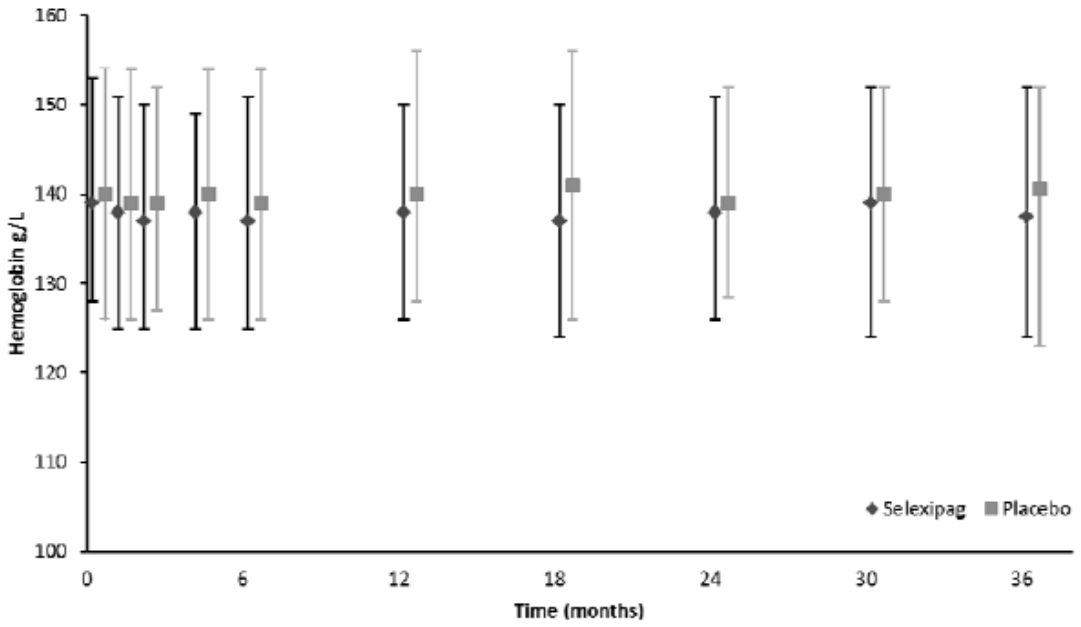


図 2.7.4.2.1.5-1 Pool 1 におけるヘモグロビン濃度の中央値（Q1、Q3）の推移
Selexipag：NS-304

［5.3.5.3-3 p.2304 Table 274 を改変］

36 ヵ月目までの規定来院時のヘモグロビンのベースライン時から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 であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 274）。

Pool 1 では、SS の欠測値のない被験者で、ベースライン後のいずれかの時点における 100 g/L 未満までのヘモグロビン減少が NS-304 群で 8.6%、プラセボ群で 5.0%であった（表 2.7.4.2.1.5-20）。Argus Safety において、重篤な有害事象（貧血など）として追加報告されたが、それを裏付ける臨床検査値が中央測定されていないため臨床安全性データベースでは検出されなかった。この Argus Safety からの追加情報を考慮に入れると、100 g/L 未満までのヘモグロビン減少の発現率は NS-304 群で 9.6%、プラセボ群で 7.3%であった。

80 g/L 未満までのヘモグロビン減少は、SS の欠測値のない被験者のうち、NS-304 群で 1.3%、プラセボ群で 0.7%に報告された。Argus Safety からの追加情報を考慮に入れると、発現率は NS-304 群で 2.8%、プラセボ群で 1.9%であった。

ヘモグロビンが 80 g/L 未満にまで減少し、輸血した被験者の一覧表を 5.3.5.1-2, Table 15-281 に示す。

高度のヘモグロビンの減少は、NS-304 群及びプラセボ群のいずれにおいても、ほとんどは女性で発現した（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 271）。ヘモグロビンが 100 g/L 未満まで減少した NS-304 群の 48 例中 44 例、プラセボ群の 28 例中 26 例が女性であった。80 g/L 未満までのヘモグロビン減少は、NS-304 群の 7 例中 6 例、プラセボ群の 4 例中 2 例が女性であった。

BMI については、25 kg/m^2 未満及び 25～30 kg/m^2 の被験者では、高度ヘモグロビンの減少傾向は全体の傾向と類似していた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 264）。BMI が 30 kg/m^2 を超える被験者では、高度の（特に 80 g/L 未満までの）ヘモグロビンの減少の発現頻度は NS-304 群でプラセボ群より低かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 265）。

表 2.7.4.2.1.5-20 Pool 1 の著しいヘモグロビン減少（SS）

	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
< 100 g/L（臨床安全性データベース）	48 / 555	(8.6)	28 / 562	(5.0)
Argus からの< 100 g/L 追加症例	7		14	
< 100 g/L（Argus からの追加症例を含む）	55 / 575	(9.6)	42 / 577	(7.3)
< 80 g/L（臨床安全性データベース）	7 / 555	(1.3)	4 / 562	(0.7)
Argus からの< 80 g/L 追加症例	9		7	
< 80 g/L（Argus からの追加症例を含む）	16 / 575	(2.8)	11 / 577	(1.9)

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.2291 Table 261、Argus Safety を引用］

ベースライン時の PAH 治療薬別の高度のヘモグロビン減少について表 2.7.4.2.1.5-21 に示す。PDE-5 阻害薬のみを併用した NS-304 群で、ヘモグロビンが 100 g/L まで減少した割合が、プラセボ群に比べて最も高かった。しかし、ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用ではその割合はプラセボ群より低いか同等であったため、PDE-5 阻害薬でヘモグロビンが減少する傾向は認められなかった。NS-304 群及びプラセボ群のいずれも、80 g/L 未満までのヘモグロビン減少はすべて PAH 治療薬を併用した被験者で生じており、この割合は、ERA 単独投与を併用した NS-304 群で最も高かった。

表 2.7.4.2.1.5-21 Pool 1 の著しいヘモグロビン減少
（ベースライン時の PAH 治療薬の併用別）（SS）

PAH 治療薬の併用		NS-304 N=575		プラセボ N=577	
なし	n	112		120	
	< 100 g/L	6 / 109	5.5%	5 / 115	4.3%
	< 80 g/L	0 / 109	0.0%	0 / 115	0.0%
ERA のみ	n	94		76	
	< 100 g/L	5 / 90	5.6%	1 / 75	1.3%
	< 80 g/L	3 / 90	3.3%	0 / 75	0.0%
PDE-5 阻害薬のみ	n	190		184	
	< 100 g/L	24 / 185	13.0%	8 / 180	4.4%
	< 80 g/L	3 / 185	1.6%	2 / 180	1.1%
ERA +PDE-5 阻害薬	n	179		197	
	< 100 g/L	13 / 171	7.6%	14 / 192	7.3%
	< 80 g/L	1 / 171	0.6%	2 / 192	1.0%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.9283 Table 13、p.9284 Table 14、p.9285 Table 15、p.9286 Table 16 を改変］

b) Pool 2

ヘモグロビンの、100 g/L 未満までの減少は NS-304 群の 8.7%、80 g/L 未満までの減少は 1.3%で報告された（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 76）。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、100 g/L 未満及び/又は 80 g/L 未満までの高度のヘモグロビン減少は 15/170 例（8.8%）に報告された（5.3.5.1-2, Table 15-254、Table 15-255）。このうち、10/119 例（8.4%）がプラセボ→NS-304 群であり、このうち 8 例は比較試験（AC-065A302）

中に高度のヘモグロビンの減少は発現しなかった。NS-304→NS-304 群の 5/51 例（9.8%）では、比較試験中で既に高度のヘモグロビン減少が発現していた（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.8.2）。

海外第 II 相比較試験（NS-0304/-02）では、80 g/L 未満までのヘモグロビン減少は NS-304 群の 1 例（被験者 02-01）に報告された（5.3.5.1-1, Table 17、Appendix 16.2.8.1）。

c) 国内試験

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、投与開始後のヘモグロビンの 100 g/L 未満までの減少が 10 例（うち 1 例はベースライン時も 100 g/L 未満）、80 g/L 未満までの減少が 1 例報告された（5.3.5.2-1、表 132）。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、ベースライン時のヘモグロビン値が正常であった NS-304 群の 1 例で、投与 17 週目にヘモグロビンが 100 g/L 未満（97 g/L）まで減少し、プラセボ群の 1 例では、ベースライン時（87 g/L）及び投与 5 週目（94 g/L）のヘモグロビン値が 100 g/L 未満であった（5.3.5.4-1, Appendices 16.2.8.6）。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、1 例で、ヘモグロビン値が 100 g/L 未満（89 g/L）まで減少し、また 1 例で、80 g/L 未満（79 g/L）まで減少した。いずれの被験者もベースライン時のヘモグロビン値は正常であった（5.3.5.4-2、付録 16.2.8.4）。

3） 結論

貧血は PAH 患者でよくみられる合併症であり、これは Pool 1 における被験者の既往症あるいは合併症とも一致した。ベースラインにおいて、貧血に関連する事象の既往症あるいは合併症としての罹患率は、NS-304 群で 11.3%、プラセボ群で 11.1%であった。

貧血に関連する有害事象の発現頻度は NS-304 群がプラセボ群より上昇した。Pool 1 において、貧血に関連した有害事象の発現率は、NS-304 群で 10.4%、プラセボ群で 8.0%だった。貧血に関連する重篤な有害事象の発現率は NS-304 群で 1%、プラセボ群で 0.5%であった。致死的転帰に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。

ヘモグロビン濃度の中央値が投与開始後 3 ヵ月間は低下したが、その後安定したことから、進行性でないことが示唆された。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%、80 g/L 未満までの減少は NS-304 群 2.8%、プラセボ群 1.9%であった。輸血された割合は NS-304 群とプラセボ群で同じであった。継続試験（AC-065A303）において、100 g/L 未満及び/又は 80 g/L 未満までのヘモグロビン減少は 15/170 例（8.8%）であり、このうち 2/3 の被験者が二重盲検期間のプラセボからオープンラベル試験において NS-304 に切り替えられ、多くの被験者で二重盲検投与期間中に著しいヘモグロビン減少は生じていなかった。

以上より、ヘモグロビン濃度に対する NS-304 の影響は否定できないが、貧血に関連する有害事象によって治験薬の投与が中止された被験者はいなかったことから、その影響は臨床上許容できると考えられた。

（6） 血小板減少

非臨床試験において、ラット及びイヌで軽度の血小板数の減少が認められた。そのため、血小板減少に関連する有害事象及び血小板数への影響を注目すべき有害事象とし、ヒトでの安全性を評価した。

1） 血小板減少に関連する有害事象

a) Pool 1

血小板減少に関連する有害事象は NS-304 群で 1.7%、プラセボ群で 1.9%発現し、両群で同程度であった（表 2.7.4.2.1.5-22）。

血小板減少に関連する有害事象を PT 別に 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 201 に示す。致死的転帰に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-22 Pool 1 の血小板減少の有害事象の概要（SS）

血小板減少の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	10	1.7%	11	1.9%
中止に至った有害事象発現例数	-		-	
重篤な有害事象発現例数	2	0.3%	-	
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		-	
有害事象件数	10		14	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1494 Table 184 を引用］

b) Pool 2

血小板減少に関連する有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 71 に示す。Pool 2 において、NS-304 群で血小板減少の発現頻度（2.0%）は Pool 1 の発現頻度（1.7%）と同程度であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 51）。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、血小板数減少 3 例（1.4%）、血小板減少症 2 例（0.9%）及び汎血球減少症 1 例（0.5%）が報告された（5.3.5.1-2, Table 15-185）。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）とその継続試験（NS-304/-03）では、血小板減少に関連する有害事象は報告されなかった。

c) 国内試験

国内試験では、血小板減少に関連する有害事象は報告されなかった。

2） 血小板の臨床検査データ

a) Pool 1

血小板数が 75 GI/L 未満まで減少した割合は NS-304 群で 12 例（2.2%）、プラセボ群で 14 例（2.5%）であった。血小板数の 50 GI/L 未満までの減少は NS-304 群で 3 例（0.5%）、プラセボ群で 2 例（0.4%）認められた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 261）。NS-304 群で 50 GI/L 未満まで減少したのは被験

者 1008-25402、1401-26186 及び 1406-26243 であった（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.8.2）。被験者 1008-25402（ベースライン時 : 267 GI/L）は 550 日目にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断され、729 日目の血小板数は 21 GI/L であった。この被験者は化学療法を受け、幹細胞移植後に 801 日目に敗血症により死亡した。被験者 1401-26186 では、190 日目の血小板数は 44 GI/L であった。この被験者のスクリーニング及びベースライン時の血小板数は 85 GI/L と少なく、29 日目に非重篤な軽度の血小板減少症が発現した。被験者 1406-26243 は、混合型結合組織病（MCTD）のためにプレドニゾロンを併用投与されており、8 日目の血小板数は 45GI/L であった。ベースライン時の血小板データは入手できなかった。この被験者は 16 日目に高度であるが非重篤な有害事象である帯状疱疹により試験を中止した。ベースライン時に汎血球減少症を合併していた被験者 4006-26736 では、398 日目の血小板数は 44GI/L であった。スクリーニング時の血小板数も少なく 77GI/L であった。

なお、Pool 2 の NS-304 群で血小板数が著しく減少した被験者の割合は、Pool 1 と一致した（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 76）。

b) 国内試験

国内試験では、血小板数の著しい異常は報告されなかった。

3） 結論

血小板減少に関連する有害事象及び血小板数の臨床検査データからは、血小板に対する NS-304 の影響は示唆されなかった。

（7） 低血圧

低血圧は IP 受容体作動薬のクラスエフェクトであるため、低血圧を注目すべき有害事象として評価した。注目すべき低血圧を指す 2 つの AIMQ を「低血圧」及び「症候性低血圧」として統計解析計画書で定義した。低血圧に関連する有害事象（特に「低血圧」）について以下に考察する。

1） 低血圧に関連する有害事象

a) Pool 1

Pool 1 での低血圧に関連する有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-23 に要約する。低血圧に関連する有害事象の発現率は NS-304 群及びプラセボ群で 5.9%及び 3.8%であった。両群で頻度が高かった有害事象は低血圧及び起立性低血圧であった（表 2.7.4.2.1.5-24）。

低血圧に関連する重篤な有害事象は、両群で各 4 例（0.7%）発現した。NS-304 群 1 例（被験者 4902-23845）で致死的転帰に至った重篤な有害事象が発現した報告された（別の致死的転帰に至った重篤な有害事象も発現）。この 1 例は NS-304 200 µg 1 日 2 回投与とコルヒチンによる併用治療を受けた MCTD 患者であった。14 日目に状態の「悪化」により入院し、同日死亡した。報告された死因は低血圧、低血糖（入院時の血中グルコース 35 mg/dL）及び徐脈であった。この致死的転帰に至った有害事象は治験責任医師により NS-304 投与との因果関係は「関連なし」と判定された。

NS-304 群のその他の低血圧に関連する重篤な有害事象は、大腸 3D-CT 検査後の脱水による低血圧及び失神（329 日目、被験者 4001-20032）、労作性失神後の低血圧及び失神（いずれも 40 日目）及び循環虚脱（238 日目、被験者 1302-20785）、起立性低血圧及び失神（389 日目、被験者 2005-21596）であった。

プラセボ群における重篤な有害事象は、治験薬の投与中止に至った急性腎不全に関連する低血圧（被験者 3160-24985）、低血圧及び失神（被験者 2009-21716）、低血圧及び非重篤な循環虚脱（被験者 3903-21803）、起立性低血圧（被験者 3129-25973）であった。また、プラセボ群の 1 例が非重篤な有害事象の低血圧により治験薬を中止した（被験者 6503-21893）。

低血圧に関連する有害事象により治験薬が減量されたのは、NS-304 群の 4 例（0.7%）であり、12 週目（用量調節期）までに発現した。プラセボ群では、12 週目までに報告された低血圧の有害事象により 3 例（0.5%）が治験薬を減量（1 例）又は中止（2 例）した（5.3.5.1-2, Table 15-207）。バイタルサインの変化と死亡との関係の評価を 2.7.4.2.1.5（7）2）項に示す。

表 2.7.4.2.1.5-23 Pool 1 の低血圧関連の有害事象の概要（SS）

低血圧に関連する有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	34	5.9%	22	3.8%
中止に至った有害事象発現例数	-		2	0.3%
重篤な有害事象発現例数	4	0.7%	4	0.7%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	1	0.2%	-	
有害事象件数	42		23	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1476 Table 167 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-24 Pool 1 の低血圧の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	34	5.9%	22	3.8%
低血圧	29	5.0%	18	3.1%
起立性低血圧	5	0.9%	3	0.5%
血圧低下	-		1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1502 Table 191 を引用］

PAH 治療薬別に AIMQ「低血圧」の有害事象の解析を行った。ベースライン時で PDE-5 阻害薬のみを併用していた被験者では、低血圧に関連する有害事象の発現頻度が、NS-304 群でプラセボ群よりわずかに高かった（表 2.7.4.2.1.5-25）。なお、NS-304 群では重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4C, Table 19）。ERA＋PDE-5 阻害薬を併用していた被験者では、その発現率は NS-304 群で 8.4%、プラセボ群で 3.0%であり、重篤度は概ね非重篤であった（NS-304 群で 15 件中 1 件、プラセボ群で 6 件中 1 件が重篤）（5.3.5.3-3 Appendix 4C, Table 20）。ベースライン時に ERA のみを併用していた被験者では、低血圧に関連する有害事象の発現頻度は NS-304 群よりプラセボ群が高かった。

表 2.7.4.2.1.5-25 Pool 1 の低血圧関連の有害事象（PAH 治療薬の併用別）（SS）

PAH 治療薬の併用	MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
なし	n	112		120	
	有害事象の発現例数	4	3.6%	3	2.5%
	低血圧	4	3.6%	2	1.7%
	血圧低下			1	0.8%
ERA のみ	n	94		76	
	有害事象の発現例数	4	4.3%	5	6.6%
	低血圧	3	3.2%	5	6.6%
	起立性低血圧	1	1.1%		
PDE-5 阻害薬のみ	n	190		184	
	有害事象の発現例数	11	5.8%	8	4.3%
	低血圧	9	4.7%	7	3.8%
	起立性低血圧	2	1.1%	1	0.5%
ERA +PDE-5 阻害薬	n	179		197	
	有害事象の発現例数	15	8.4%	6	3.0%
	低血圧	13	7.3%	4	2.0%
	起立性低血圧	2	1.1%	2	1.0%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.9279 Table 9、p.9280 Table 10、p.9281 Table 11、p.9282 Table 12 を引用］

b) Pool 2

Pool 2 での低血圧に関連する有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 61 に示す。低血圧に関連する有害事象の発現率は Pool 2 の NS-304 群で 6.5%、Pool 1 で 5.9%であった。この有害事象発現率の差の原因は、主に「低血圧」によるものであった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 41）。

Pool 1 で報告された有害事象に加えて、海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で 1 例（被験者 3802-22434）低血圧が重篤な有害事象として報告されたが、低血圧の有害事象のために治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

c) 国内試験

国内試験では、7 例の低血圧に関連する有害事象が報告され、このうち 1 例は重篤であった。

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、血圧低下の有害事象が 4 例発現し、このうち 1 例は重篤な有害事象（被験者 P21-01）として報告され、治験薬の投与中止に至った。この被験者には PAH 治療薬や利尿薬を含む多くの薬剤が投与されており、ベースライン時の血圧は低かった。別の 1 例は休薬に至った。また、低血圧が 3 例（うち 1 例は血圧低下と重複）発現し、1 例が減量に至った（5.3.5.2-1、表 110、表 120 及び表 125）。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、血圧低下の有害事象が 1 例報告され、治験薬の減量に至った（5.3.5.4-2、表 11 及び表 35）。

d) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験（AC-065-106）において、健康成人女性 1 例で症候性低血圧の重篤な有害事象が報告された。この事象は治験薬の 1200 μg 1 日 2 回までの漸増期間中に生じ、発現日と同日に消

失した。これにより治験薬投与は中止した。また、3 例の健康成人女性も非重篤な低血圧に関連する事象により同日に治験薬投与を中止した。

2） Pool 1 の用量調節期間中のバイタルサインの変化と死亡との関係の評価

用量調節期間中（12 週目±7 日まで）のバイタルサインの変化と死亡との関係を評価するために、用量調節期に NS-304 群で発現した致死的転帰に至った有害事象について、潜在的な血圧の低下が致死的転帰に関与する因子であるかどうかを評価した（表 2.7.4.2.1.5-26）。

用量調節期間中の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特定されなかった。いずれの事象も基礎疾患の PAH に関連するものであった。

表 2.7.4.2.1.5-26 Pool 1 の用量調節期間中のバイタルサインの変化と死亡との関係の評価

被験者番号	報告された死亡原因	MedDRA ver.16.0 PT	死亡日（Day）	ベースラインと死亡前の最後のバイタルサイン（Day）	漸増中最大投与量 (μg b.i.d.)	備考
NS-304						
1001_20333	右心不全による低酸素症	低酸素症 右心不全	32	Baseline: BP: 122/81 (Day 1) HR: 104 (Day 1) Last: BP: 105/64 (Day 27) HR: 126 (Day 27)	1000	死亡の前に低酸素症のため入院
1401_21071	PAH の悪化	肺動脈性肺高血圧症 疾患進行	50	Baseline: BP: 87/67 (Day 1) HR: 79 (Day 1) Last: BP: 98/72 (Day 29) HR: 97 (Day 29)	1200	-
1401_26195	PAH の悪化	肺動脈性肺高血圧症 疾患進行	14	Baseline: BP: 117/98 (Day 1) HR: 87 (Day 1) Last: BP: NA HR: NA	400	死亡する前に PAH の悪化のため入院
1404_21163	被験者が自宅で死亡していた。死亡原因は提供されなかった。	突然死	57	Baseline: BP: 126/91(Day 1) HR: 88 (Day 1) Last: BP: 139/111 (Day 32) HR: 57 (Day 32)	1400	-
2701_23331	右心不全	右心不全	70	Baseline: BP: 110/70 (Day 1) HR: 85 (Day 1) Last: BP: 100/70 (Day 68) HR: 91 (Day 68)	1400	死亡の前に肺炎による脱水で入院
4902_23845	低血圧、徐脈、低血糖	徐脈 低血圧 低血糖	14	Baseline: BP: 100/80 (Day 1) HR: 100 (Day 1) Last: BP: NA HR: NA	200	死亡の前に全身健康状態の悪化で入院
6504_21923	PAH の悪化	肺動脈性肺高血圧症 疾患進行	39	Baseline: BP: 108/77 (Day 1) HR: 74 (Day 1) Last: BP: 112/72 (Day 38) HR: 95 (Day 38)	400	死亡の前に心原性ショックで入院

発現例数(%)

［5.3.5.1-2 p.7116 16.2.5.2、p.9470 16.2.6.2.5、p.11470 16.2.7.1、p.20175 16.2.9.1 を改変］

3） 血圧データ

Pool 1 では、NS-304 群及びプラセボ群における収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧のベースライン時から予定来院までの変化量の平均値及び中央値は変化が認められず、PAH 治療薬の併用とは無関係であった（2.7.4.4.1.1 項）。NS-304 群における収縮期血圧のベースライン時からの低下（< 90 mmHg 及び低下幅が> 40 mmHg）の報告頻度はプラセボ群より高くなかった。

治験薬の投与期間中に発現した血圧低下の概要を表 2.7.4.4.1.1-2 に示す。NS-304 群において収縮期血圧が< 90 mmHg まで低下した割合（9.7%）はプラセボ群（6.7%）より高かった。しかし、NS-304 群で収縮期血圧のベースライン時から> 40 mmHg の低下の発現頻度（2.3%）はプラセボ群（3.0%）より高くなかった。拡張期血圧の低下の頻度は両群で同程度であった。

4） 結論

Pool 1 では、低血圧に関連する有害事象の発現頻度が NS-304 群で高かった。この主な原因は低血圧（非重篤）の発現件数が多かったためである。臨床的に問題となるような有害事象（致死的転帰に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象）は、ベースライン時における PAH 治療薬との併用とは無関係であり、NS-304 群及びプラセボ群での低血圧に関連する有害事象の発現頻度は同程度であった。さらに、NS-304 群で起立性低血圧が発現した割合（5 例、0.9%）はプラセボ群（3 例、0.5%）と同程度であった。

ベースライン時で PDE-5 阻害薬のみ併用していた被験者では、低血圧の有害事象の発現割合は NS-304 群でプラセボ群よりわずかに高かった（表 2.7.4.2.1.5-25）。NS-304 群で重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4C, Table 19）。PDE-5 阻害薬＋ERA を併用していた被験者では、低血圧関連の有害事象の発現率は NS-304 群で 8.4%、プラセボ群で 3.0%であった。ベースライン時の PAH 治療薬に基づくと、低血圧に関連する重篤な有害事象の発現頻度に差はなかった。（5.3.5.3-3 Appendix 4C, Table 20）。

血圧データから、NS-304 群及びプラセボ群において、ベースライン時の PAH 治療薬の併用とは関係なく、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧のベースライン時から規定来院までの変化量の平均値及び中央値に注目すべき傾向はみられなかった（2.7.4.4.1.1 項）。NS-304 群において収縮期血圧の低下（< 90 mmHg 及びベースライン時より> 40 mmHg 低下）が報告された頻度はプラセボ群に比べて高くなかった。

NS-304 群において収縮期血圧が< 90 mmHg まで低下した割合（9.7%）はプラセボ群（6.7%）より高かった。しかし、収縮期血圧のベースラインからの> 40 mmHg 低下が報告された割合は NS-304 群（2.3%）でプラセボ群（3.0%）より低かった。

試験の用量調節期間中のバイタルサインの著しい変化と死亡との関係は確認されなかった。

以上より、血圧に対する NS-304 の影響は臨床上問題とならない程度であることが示唆された。

（8） 甲状腺機能亢進症とその他の甲状腺障害

マウス及びラットで実施した 24 ヵ月がん原性試験において甲状腺腫の発現頻度の上昇がみられたことから、甲状腺障害を注目すべき有害事象として評価した。この所見により、AC-065-101、

AC-065A302、AC-065A201、AC-065B201 及び AC-065B202 試験において甲状腺機能をモニターすることとした。

1） 甲状腺機能亢進症に関連する有害事象

a) Pool 1

甲状腺機能亢進症の症例は、広域 MedDRA SMQ「甲状腺機能亢進症」に含まれる PT が発現した症例として定義した（5.3.5.3-3 Appendix 7 参照）。甲状腺機能亢進症に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-27 に要約する。甲状腺機能亢進症に関連する有害事象の発現割合は、NS-304 群で 12 例（2.1%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）であった。PT 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-28 に示す。

甲状腺機能亢進症を表す有害事象（PT 甲状腺機能亢進症及びバセドウ病）は NS-304 群で 9 例（1.6%）報告された。この 9 例中 7 例（1.2%）は軽度、2 例（0.3%）は中等度であった。プラセボ群では報告されなかった。これらの症例を 5.3.5.1-2, Table 15-282 に要約した（重篤な有害事象を含む）。

甲状腺機能亢進症に関連する重篤な有害事象が、NS-304 群で 2 例（0.3%）発現し、このうち 1 例は治験薬の投与中止に至った。重篤な有害事象である甲状腺機能亢進症（症候性）は NS-304 の投与開始から 11 ヵ月後に報告され、同時に自己免疫性甲状腺炎及び甲状腺腫と診断された（被験者 4903-23873）。この被験者は、甲状腺刺激ホルモン（TSH）減少（ベースライン時 0.92 MU/L、投与 330 日目 0.015 MU/L）及び遊離トリヨードサイロニン（T_3）増加（ベースライン時 5.2 pmol/L、330 日目 9.55 pmol/L）が報告された。治験薬の投与は中止され、3 週間後に消失した。もう 1 例の重篤な有害事象はバセドウ病であり、NS-304 の投与開始から 12 ヵ月後に診断された（被験者 7001-22727）。この被験者の TSH は低下し（ベースライン時 1.53 MU/L、370 日目<0.04 MU/L、420 日目 0.01 MU/L）、遊離 T_3 は増加した（ベースライン時 5.2 pmol/L、370 日目及び 420 日目>16.9 pmol/L）。412 日目にメトプロロール、413 日目にチアマゾールによる治療が開始された。有害事象は消失しなかったが、NS-304 の投与は継続された。

非重篤な症例 7 例中 2 例（被験者 7006-22851 と被験者 7006-22861）はチアマゾールによる治療を受け、NS-304 の投与は変更されなかった。

甲状腺機能亢進症と甲状腺摘除の既往歴のある被験者 1401-26191 で、351 日目に甲状腺機能亢進症が再発した。以前から甲状腺機能亢進症が潜在していた被験者 2009-21711 で、137 日目に甲状腺機能亢進症が発現した。結合組織病の被験者 2009-21714 で、613 日目に甲状腺機能亢進症が発現した。これら 3 例はチアマゾールによる治療後に有害事象は消失し、その間 NS-304 の投与は変更されなかった。

被験者 4002-20001 は、アミオダロンの併用投与期間（184～790 日目）中の 700 日目頃に甲状腺機能亢進症が発現した。その後アミオダロンは中止され、有害事象は消失し、その間 NS-304 の投与は継続された。被験者 3177-26469 は投与 1 日目に甲状腺機能亢進症（無症候性）と診断され、治験薬の投与期間中に悪化は報告されなかった（TSH：ベースライン時 0.05 MU/L、369 日目 0.9 MU/L）。

表 2.7.4.2.1.5-27 Pool 1 の甲状腺機能亢進症の有害事象の概要（SS）

甲状腺機能亢進症の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	12	2.1%	3	0.5%
中止に至った有害事象発現例数	1	0.2%	1	0.2%
重篤な有害事象発現例数	2	0.3%	-	
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		-	
有害事象件数	12		4	

発現例数(%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加は甲状腺機能低下症として削除した

［5.3.5.3-3 p.1492 Table 182 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-28 Pool 1 における甲状腺機能亢進症の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	12	2.1%	3	0.5%
甲状腺機能亢進症	8	1.4%	-	
自己免疫性甲状腺炎	2	0.3%	-	
眼球突出症	1	0.2%	1	0.2%
バセドウ病	1	0.2%	-	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.2%	-	
甲状腺腫	-		1	0.2%
サイロキシン増加	-		1	0.2%
トリヨードチロニン増加	-		1	0.2%

発現例数(%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加は甲状腺機能低下症として削除した

［5.3.5.3-3 p.1510 Table 199 を改変］

b) Pool 2

甲状腺機能亢進症に関連する有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 69 に示す。NS-304 群で甲状腺機能亢進症に関連する有害事象（Pool 1 で除外された事象を除く）の発現率は 1.9%であったのに対して、Pool 1 では 2.1%であり（表 2.7.4.2.1.5-27）、Pool 2 での事象の発現傾向は Pool 1 と同様であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 49）。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）において、比較試験（AC-065A302）でプラセボが投与されていた被験者で、非重篤な有害事象が 3 件［甲状腺機能亢進症（被験者 3303-23452）、甲状腺腫（被験者 4501-23691）、慢性甲状腺炎（被験者 6103-20669）］追加報告された（5.3.5.1-2, 表 15-185）。甲状腺機能亢進症の有害事象が発現した被験者には甲状腺中毒症（甲状腺機能亢進症）の既往歴があり、有害事象に対してチアマゾールによる治療が開始された。

c) 国内試験

国内試験では甲状腺機能亢進症に関連する有害事象は報告されなかった。

2） 甲状腺機能検査の臨床検査データ

a) Pool 1

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の治験実施計画書改訂第 4 版において、甲状腺機能検査の評価が追加された（5.3.5.1-2, Section 9.9.2）。

AC-065A302 試験における各規定来院時の甲状腺機能検査［遊離 T_3、遊離サイロキシン（T_4）及び TSH］の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 307 に示す。T_3 及び T_4（平均値）のベースライン時から定期的来院までの変化量は両群間に違いは認められなかった。NS-304 群ではほとんどの規定来院時に、ベースライン時と比べて TSH の軽度低下（ベースライン時中央値 2.5 MU/L から最大 0.3 MU/L 低下）がみられた（図 2.7.4.2.1.5-2）が、プラセボ群では、変化はみられなかった。全投与期間（EOT＋7 日まで）中、最低値までの変化量の中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群で-0.68 MU/L（-46.5、16.9 MU/L）であり、プラセボ群では-0.43 MU/L（-56.2、6.7 MU/L）であった。

年齢（スクリーニング時：65 歳未満及び 65～74 歳）に基づいた解析から、TSH（中央値）のベースライン時からの経時的変化は NS-304 群の 65～74 歳で NS-304 群の 65 歳未満より低下していた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 308）。プラセボ群では、いずれの年齢群でも経時的変化はほとんど認められなかった。

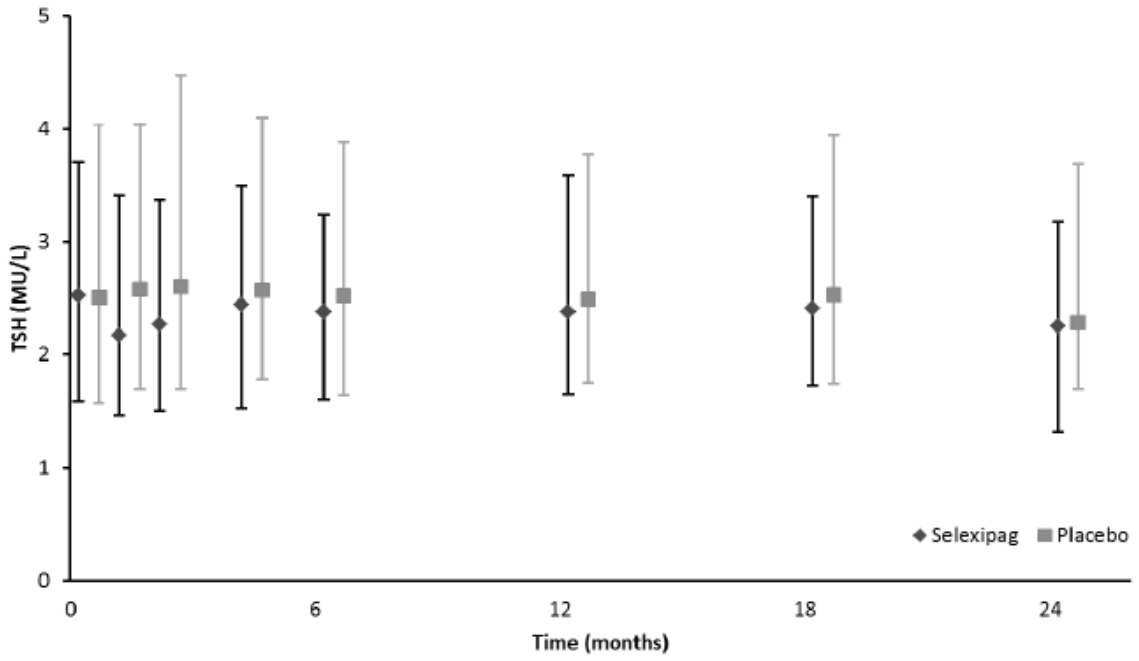


図 2.7.4.2.1.5-2 Pool 1 の TSH の中央値（Q1、Q3）の経時的推移（SS）
Selexipag：NS-304
［5.3.5.3-3 p.2614 Table 307 を改変］

b) 国内試験

AC-065A201 試験の治験実施計画書第 2.0 版において、甲状腺機能検査（TSH、T_3、T_4）の検査項目が追加された。

AC-065A201 試験における各規定来院時の甲状腺機能検査（T_3、T_4 及び TSH）の概要を 5.3.5.2-1、表 130 に示す。T_3 及び T_4 のベースラインから各規定来院で、平均値に大きな変化は認められなかった。NS-304 群の TSH の中央値は、16 週目まではベースライン時と比べてわずかな低下がみられたが、その後はベースライン時と同程度の値であった。

c) 臨床薬理試験

甲状腺機能に対する NS-304 投与の影響は認められなかった。

3） 結論

甲状腺機能亢進症を表す有害事象（PT「甲状腺機能亢進症」又は PT「バセドウ病」）は、Pool 1 において NS-304 群の 9 例（1.6%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。報告されたものに高度の有害事象はなかった。ベースライン時と比べて、NS-304 群で TSH の中央値にわずかな低下（ベースライン時の中央値 2.5 MU/L から最大 0.3 MU/L 低下）がみられた。プラセボ群では、明らかな中央値の変化はなかった。両群ともに T_3 及び T_4 の平均値に変化は観察されなかった。

甲状腺障害と PAH との関係を示唆するものや IP 受容体作動薬による甲状腺機能亢進症が文献で報告されている [6,7,8,9]。文献において、PAH 患者の調査では甲状腺機能検査の必要性があることを示唆されている [10]。過去に発表された調査 [11]から、プロスタサイクリンは IP 受容体に作用することによって甲状腺機能に影響する可能性のあることが示されている。

甲状腺機能亢進症を指す有害事象が NS-304 群の被験者にのみ報告され、TSH の中央値の軽度低下も Pool 1 の NS-304 群で観察されていることから、他の IP 受容体作動薬で報告されたように、NS-304 は甲状腺濾胞細胞に対する刺激作用を通じて甲状腺機能に影響する可能性が示唆された。

（9） 肝障害

非臨床及び臨床試験の安全性の評価に基づくものではないが、薬剤誘発性肝障害に対する注意が必要と考え、肝障害を注目すべき有害事象とした。広域 MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」を用いたが、PAH 集団では抗凝血薬が高頻度で用いられることから、MedDRA SMQ「肝臓に関連する凝固および出血障害」は除外した。

PAH 患者では、右心不全による中心静脈圧上昇に起因するうっ血性肝障害を合併することが多く、臨床症状としては肝うっ血と腹水が発現する。

1） 肝障害に関連する有害事象

a) Pool 1

肝障害に関連する有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-29 に示す。肝障害に関連する有害事象の発現率は NS-304 群で 7.3%、プラセボ群で 6.4%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は NS-304 群の方が高く、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群の方が高かった。致死的転帰に至った有害事象は報告されなかった。

肝障害の有害事象の発現状況を PT 別に表 2.7.4.2.1.5-30 に示す。両群で最も高頻度で発現した有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加であり、いずれもプラセボ群の発現頻度が高かった。プラセボ群より NS-304 群で発現頻度が高かった有害事象は腹水、肝硬変及び脂肪肝であり、合併症に起因するものであることが考えられた。

肝障害に関連する重篤な有害事象は、NS-304 群で 6 例発現した。このうち 2 例は腹水であった。被験者 1401-21080 では、投与 412 日目に腹水が発現した。臨床検査データは、アミノトランスフェラーゼは上昇したが 3×基準値上限（ULN）未満であった。アルカリホスファターゼ（ALP）は 306 U/L であり、総ビリルビンは正常範囲内であった。また、投与 320 日目に肝硬変と食道静脈瘤出血（重篤な有害事象）が報告されていた。腹水は NS-304 の投与継続中の 768 日目に消失した。ベースライン時の肝機能は異常値であり、アミノトランスフェラーゼは ULN を超えていた（中央測定）。被験者 7303-23963 では、腹水及び末梢性浮腫（重篤な有害事象）と右室不全が同日に報告された。NS-304 の投与は中断され、有害事象は発現から約 1 ヵ月後に消失した。その時点の被験者の臨床検査値は入手できなかった。肝機能値の重篤な有害事象は、被験者 2903-23038 で ALT 増加（9.8×ULN）及び AST 増加（18.5×ULN）が発現した。総ビリルビンは正常であった。この事象は肺動脈性肺高血圧症、敗血症、急性腎不全、心室細動及び心室頻脈の重篤な有害事象の発現下で報告された。その後、被験者は肺動脈性肺高血圧症の悪化により死亡した。全身性強皮症（SSc）の既往歴のある被験者 7105-23157 では、肝硬変及び肝結節を示唆する腹部 CT 所見が認められ、肝生検を受けるために入院した。肝新生物及び肝腫瘤（生検の結果、高度異型結節であった）の重篤な有害事象と、腹水、高窒素血症、ALT 及び AST 増加の非重篤な有害事象が発現した。試験期間中に報告された ALT 及び AST の最高値は 3×ULN 未満であり、総ビリルビンは 2×ULN を下回っていた。被験者 1901-21341 に肝嚢胞の重篤な有害事象が報告された。この事象は、治験薬の投与中止後も消失しないままであり、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。被験者 7103-23124 はベースライン時に結節性再生性過形成を合併していたが、結節性再生性過形成（悪化）の重篤な有害事象が報告された。

プラセボ群では、肝障害に関連する重篤な有害事象が 3 例発現した。被験者 1401-21065 は ALT 増加の重篤な有害事象が発現した。発現日の ALT 及び AST 値はそれぞれ 156 U/L 及び 76 U/L であった（Argus Safety）。その後、この有害事象は消失した。被験者 3901-21743 では、敗血症性ショック及び肺炎の重篤な有害事象に伴う肝腎症候群の重篤な有害事象が発現した。この有害事象は消失しないまま、急性右室不全により死亡した。被験者 3103-24233 では、急性肝不全及び肝機能検査異常の重篤な有害事象が発現した。この有害事象の発現日の ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン値はそれぞれ 321 U/L、489 U/L、263 U/L 及び 74 µmol/L であった。この重篤な有害事象はいずれも治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された。

その他、被験者 3118-24622 は、肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与中止に至った。

表 2.7.4.2.1.5-29 Pool 1 の肝障害に関連する有害事象の概要（SS）

肝障害関連の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	42	7.3%	37	6.4%
中止に至った有害事象発現例数	-		2	0.3%
重篤な有害事象発現例数	6	1.0%	3	0.5%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		-	
有害事象件数	51		48	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1478 Table 169 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-30 Pool 1 の肝障害に関連する有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	42	7.3%	37	6.4%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	1.4%	11	1.9%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	1.4%	10	1.7%
腹水	7	1.2%	1	0.2%
血中ビリルビン増加	5	0.9%	7	1.2%
高ビリルビン血症	4	0.7%	1	0.2%
肝酵素上昇	3	0.5%	6	1.0%
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0.5%	3	0.5%
肝腫大	3	0.5%	3	0.5%
肝硬変	3	0.5%	-	
肝機能検査異常	2	0.3%	6	1.0%
肝機能異常	2	0.3%	1	0.2%
脂肪肝	2	0.3%	-	
薬物性肝障害	1	0.2%	2	0.3%
抱合ビリルビン増加	1	0.2%	1	0.2%
肝嚢胞	1	0.2%	1	0.2%
トランスアミナーゼ上昇	1	0.2%	1	0.2%
肝病変	1	0.2%	-	
肝腫瘤	1	0.2%	-	
肝新生物 [a]	1	0.2%	-	
肝臓痛	1	0.2%	-	
肝細胞損傷	1	0.2%	-	
結節性再生性過形成	1	0.2%	-	
食道静脈瘤出血	1	0.2%	-	
門脈圧亢進症	1	0.2%	-	
急性肝不全	-		1	0.2%
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-		1	0.2%
肝臓うっ血	-		1	0.2%
胆汁うっ滞性肝炎	-		1	0.2%
肝腎症候群	-		1	0.2%
門脈圧亢進性胃障害	-		1	0.2%
門脈拡張	-		1	0.2%
食道静脈瘤	-		1	0.2%

発現例数(%)

a：肝悪性腫瘍の既往歴のある被験者

［5.3.5.3-3 p.1504 Table 193 を引用］

b) Pool 2

Pool 2 の肝障害に関連する有害事象の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 63 に示す。肝障害に関連する有害事象の発現率は Pool 2 の NS-304 群で 8.8%に対して、Pool 1 では 7.3%であった。この差は Pool 2 の腹水の発現頻度（1.9%）が Pool 1 の発現頻度（1.2%）よりわずかに高かったことに起因する（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 43）。全体的には、Pool 2 の有害事象の発現傾向は Pool 1 と一致した。

Pool 1 で報告された症例に加えて、Pool 2 で 3 例の肝障害の重篤な有害事象が発現した。このうち 1 例は海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で報告された。被験者 3802-22434（NS-304→NS-304 群）は、腹水が発現した（5.3.5.1-2, Table 15-196）。同日に下痢、腸炎、発熱及び尿路感染の重篤な有害事象が発現した。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、被験者 004-001 に肝機能検査異常が発現した。臨床検査値は AST 6.1×ULN（213 U/L、ULN 35U/L）、ALT 6.6×ULN（230U/L、ULN 35U/L）、ALP 1.6×ULN（166 U/L、ULN 105 U/L）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）1.2×ULN（48 U/L、ULN 40 U/L）であった。比較試験（NS-0304/-02）組み入れ時には原発性胆汁性肝硬変を合併し、胆嚢切除していた。被験者 002-003 では、肝うっ血及び上腹部痛が発現した。AST 及び ALT の臨床検査値は正常範囲内にあり、γ-GTP は 2.8×ULN（150 U/L、ULN 53 U/L）であった。その後、腹水の重篤な有害事象が発現した。本症例は、比較試験（NS-304/-02）組み入れ時に消化性潰瘍及び貧血を合併していた（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 7）。

c) 国内試験

国内試験において、2 例 3 件の肝胆道系障害の重篤な有害事象が報告された。国内第 II 相試験（AC-065A201）で被験者 P11-02 に胆道疝痛及び胆管結石、国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）で被験者 005-01 に胆管炎の重篤な有害事象がそれぞれ発現した（5.3.5.2-1、表 120、5.3.5.4-2、表 38）。治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害の有害事象はなかった。

AC-065A201 試験では、2 例（胆道疝痛・胆管結石・胆石症、肝機能異常が各 1 例）に肝障害に関連する有害事象が発現した。上述のとおり、胆道疝痛及び胆管結石は重篤な有害事象であった。また、肝機能検査異常 3 例、ALT 増加、AST 増加及び肝酵素上昇が各 1 例についても有害事象として報告された（5.3.5.2-1、表 110）。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、NS-304 群の 3 例（12.0%）に肝機能異常の有害事象が報告された（5.3.5.4-1, Table 163）。プラセボ群では肝酵素上昇及び γ-GTP 増加が各 1 例に報告された。

AC-065B202 試験では、3 例（11.5%）に肝機能異常が報告され、内訳は、胆管結石、胆管炎及び胆石症が各 1 例であった。胆管炎の有害事象は上述のとおり重篤な有害事象であった。ALT、AST、血中ビリルビン、γ-GTP、ALP 増加及び肝機能検査異常も各 1 例報告された（5.3.5.4-2、表 28）。

2） 肝機能検査データ

a) Pool 1

プラセボ群では、総ビリルビンのベースライン時からの平均変化量は、ベースライン時より増加していたが、NS-304 群ではそのような傾向はなかった。

ALT 増加（> 3×ULN）が NS-304 群の 1 例（被験者 3129-25972）とプラセボ群の 5 例（0.9%）で発現した（表 2.7.4.2.1.5-31、5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 293）。このプラセボ群の 5 例中 3 例は> 5×ULN であった。NS-304 群では> 5×ULN はなかった。同様に、AST 増加（> 3×ULN）の発現頻度は、NS-304 群よりプラセボ群で高く、増加幅も大きかった。NS-304 群では Hy's Law case（ALT 及び/又は AST > 3×ULN 及び総ビリルビン> 2×ULN）に該当する被験者はいなかったが、プラセボ群では、1 例が該当した（被験者 3103-24233）。eDish プロット（図 2.7.4.2.1.5-3）から、ALT 増加又はビリルビン増加の被験者数は NS-304 群よりプラセボ群で多いことが認められた。

表 2.7.4.2.1.5-31 Pool 1 の肝機能検査異常（SS）

	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
肝機能検査異常	n / N	%	n / N	%
ALT or AST ＞3×ULN	2 / 554	0.4%	6 / 564	1.1%
ALT or AST ＞5×ULN	-		3 / 564	0.5%
ALT or AST ＞8×ULN	-		2 / 564	0.4%
ALT ＞3×ULN + TBIL ＞2×ULN	-		1 / 564	0.2%
ALT or AST ＞3×ULN + TBIL ＞2×ULN	-		1 / 564	0.2%[a]

発現例数(%)
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
TBIL=総ビリルビン、ULN=正常値上限
a：Hy's Law case（被験者 3901-21746）は継続試験（AC-065A303）1 日目に発現したため、AC-065A302 で報告された。

［5.3.5.3-3 p.1590 Table 224、p.2593 Table 293 を改変］

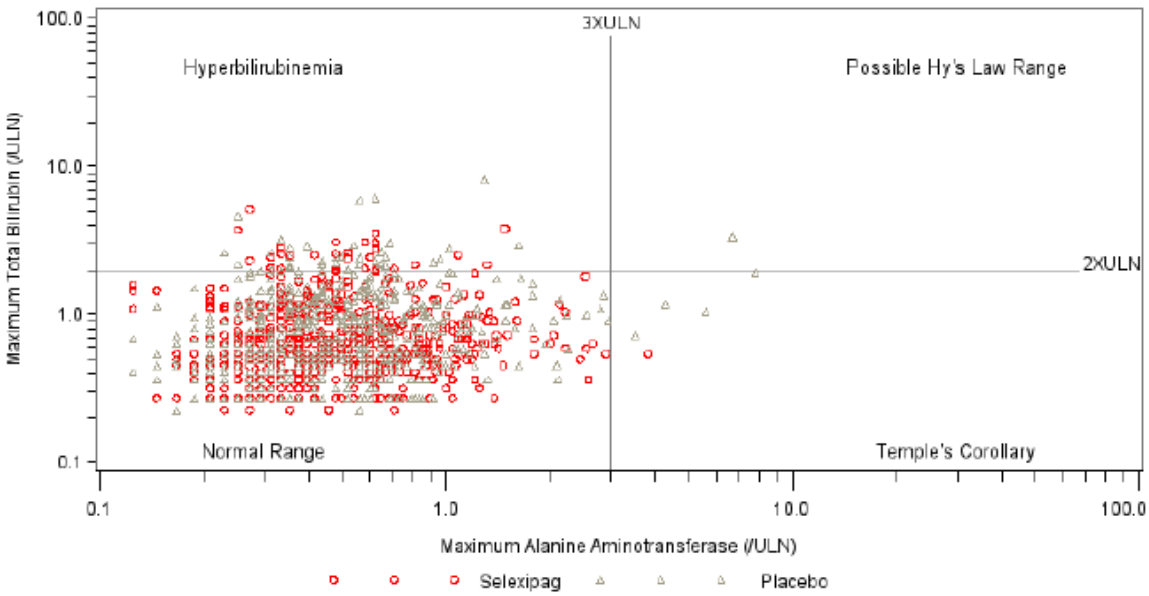


図 2.7.4.2.1.5-3 Pool 1 の総ビリルビンと ALT の eDish プロット（SS）
Selexipag：NS-304

［5.3.5.3-3 p.3010 Figure 294 を引用］

b) Pool 2

Pool 2 では NS-304 群で ALT 増加（> 3×ULN）が 5 例（0.7%）報告されたが、Pool 1 では 1 例であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 73、Table 79）。このうち 2 例は> 5×ULN の ALT 増加であった。いずれも海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で報告された。> 2×ULN の総ビリルビンは、3.5%の被験者で発現した。Pool 2 では、NS-304 を投与した被験者では Hy's Law case（ALT 及び/又は AST > 3×ULN 及び総ビリルビン> 2×ULN）に該当しなかった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 10、Figure 1）。

Pool 2 に含められた個々の試験において注目される肝機能検査異常について以下に説明する。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では ALT 増加（>3×ULN）が 1 例（被験者 1401-21056）報告され、治験責任医師はボセンタンの併用投与に起因すると判断した。>5×ULN の ALT 増加が 2 例（被験者 1401-21073 と被験者 1401-26182）報告され、被験者 1401-26182 では> 5×ULN の AST 増加も報告された。いずれも比較試験（AC-065A302）ではプラセボが投与されていた。7.3%の被験者で総ビリルビン増加（> 2×ULN）が報告された。Hy's Law case に該当する 1 例（被験者 3901-21746）は、AC-065A302 試験中にプラセボが投与され、NYHA/WHO 機能分類クラス IV の心不全を併発し、AC-065A303 試験の 1 日目に発現した。これは AC-065A302 試験の治験総括報告書（5.3.5.1-2）で報告された。

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）では NS-304 群及びプラセボ群のそれぞれ 1 例に ALT 及び/又は AST の著しい増加が認められた。被験者 4/01（NS-304 群）は Sitaxentan の併用投与中であり、ALT 増加［1 日目の 35 U/L から 162 日目に 96 U/L（3.2×ULN）まで］及び AST 増加［1 日目の 32 U/L から 162 日目に 76 U/L（3.0×ULN）まで］が生じた。被験者 5/02（プラセボ群）では、AST 増加［-29 日目の 51 U/L から 114 日目に 90 U/L（3.6×ULN）まで］が生じた（5.3.5.1-1）。

c) 国内試験

国内第 II 相試験（AC-065A201）では 136 週目までに、γ-GTP の高値異常が 5 例、AST の高値異常が 1 例認められた（5.3.5.2-1、表 132）。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、NS-304 群及びプラセボ群のいずれにおいても、生化学的検査値のベースライン時から投与 17 週目までの平均変化量は概ね小さかった。> 3×ULN のアミノトランスフェラーゼ増加が NS-304 群で報告された（被験者 024-01）。この被験者の ALT は投与 92 日目で 3.4×ULN であった（5.3.5.4-1, Appendices 16.2.8.7）。

CTEPH 患者における国内第 II 相継続試験（AC-065B202）では、EOS 又は投与中止までの来院を通して、生化学的検査値のベースライン時からの平均変化量は小さかった。> 3×ULN の ALT 及び AST 増加が 2 例報告された。被験者 005-01 の ALT 及び AST は 1075 日目に各 4.8×ULN 及び 9.7×ULN まで増加し、これは胆石症及び胆管炎に関連していた。被験者 024-01 で、92 日目及び 151 日目にそれぞれ 3.4×ULN 及び 3.2×ULN までの ALT 増加及び AST 増加が生じた（5.3.5.4-2、付録 16.2.8.5）。治験責任医師は NS-304 の投与継続が有益と判断し、次試験において NS-304 の投与を継続した。

3） 結論

今回報告された肝障害を表す有害事象は、PAH に関連する肝症状としてよく知られているものであった。肝酵素上昇の発現頻度は NS-304 群でプラセボ群より低く、薬剤誘発性肝障害は示唆されなかった。

（10） 腎機能障害

腎機能障害に関連する有害事象の発現頻度は NS-304 群及びプラセボ群で差がみられたため、注目すべき有害事象として評価した。

1） 腎機能障害の有害事象

a) Pool 1

腎機能障害に関連する有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-32 に示す。腎機能障害に関連する有害事象の発現率は NS-304 群で 7.3%、プラセボ群で 4.5%であった。

致死的転帰に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、両群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも重篤な有害事象であった。

表 2.7.4.2.1.5-32 Pool 1 の腎機能障害の有害事象の概要（SS）

腎機能障害関連の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	42	7.3%	26	4.5%
中止に至った有害事象発現例数	3	0.5%	2	0.3%
重篤な有害事象発現例数	10	1.7%	7	1.2%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	2	0.3%	3	0.5%
有害事象件数	46		28	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1485 Table 175 を引用］

腎機能障害に関連する有害事象の PT 別の発現状況を表 2.7.4.2.1.5-33 に示す。両群とも発現頻度が高かった事象は急性腎不全であり、NS-304 群の方がプラセボ群に比べて高かった。

急性腎不全は両群ともに 6 例（1.0%）が、重篤な有害事象として報告された。NS-304 群の 5 件、プラセボ群の 3 件は、右室不全又は肺動脈性肺高血圧症（悪化）の重篤な有害事象の発現下で生じた。この重篤な有害事象は NS-304 群の 2 例（被験者 2903-23038 と被験者 4005-20122）及びプラセボ群の 3 例（被験者 6502-21862、被験者 3126-25881、被験者 3101-24175）で致死的転帰に至り、1 例は心原性ショックの重篤な有害事象の発現下で、別の 1 例は心房細動の発現下で生じた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 126）。この重篤な有害事象を発現した NS-304 群の 1 例（被験者 1307-20932）及びプラセボ群の 2 例（被験者 2601-22461 と被験者 3126-25881）で、＞1.5×ULN 又は 1.5×ベースライン値のクレアチニン増加が認められた（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.8.1）。

重篤な有害事象として、両群の各 1 例に腎不全が発現した。NS-304 群の被験者 2008-21685 は、ベースライン時に慢性腎不全で、腎摘除の既往歴があり、クレアチニンはベースライン時の 1.1×ULN から投与期間中に 1.9×ULN まで増加した。プラセボ群の被験者 6401-25731 は、クレアチニンはベースライン時の 1.2×ULN から投与期間中に 1.7×ULN まで増加した（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.8.2）。

腎機能障害に関連する有害事象が発現した被験者に対して、ベースライン時に交絡因子（血清クレアチニン> 133 µmol/L、クレアチニンクリアランス< 60 mL/min、糖尿病の既往歴、腎機能不全）として考えられるものが 1 つ以上存在した（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 175）。腎機能不全の有害事象（腎不全、急性腎不全、腎機能障害、血中クレアチニン増加）が発現した NS-304 群 27 例中 10 例、プラセボ群 15 例中 10 例で、ベースライン時の血清クレアチニンが> 133 µmol/L 及び/又はクレアチニンクリアランスが< 60 mL/min であった（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.8）。

MedDRA/SOC「腎および尿路障害」が NS-304 群の 10.3%、プラセボ群の 13.1%で、ベースライン時に既往症又は合併症として報告されていたことは、PAH や関連する結合組織病疾患において、これらの事象の発現頻度が高いことを反映している（5.3.5.1-2, Table 15-32）。

性別の部分集団解析では、男女ともに腎機能障害に関連する有害事象はプラセボ群より NS-304 群で発現頻度が高かったが、その発現頻度は女性（NS-304 群 6.3%、プラセボ群 4.1%）より男性（NS-304 群 14.5%、プラセボ群 7.8%）の方が高かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 122）。発現率に最も性差がみられたのは急性腎不全であり、男性で NS-304 群 5.1%、プラセボ群 1.7%、女性ではそれぞれ 1.7%、1.1%であった。

表 2.7.4.2.1.5-33 Pool 1 における腎機能障害の有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	42	7.3%	26	4.5%
急性腎不全	14	2.4%	7	1.2%
血中クレアチニン増加	7	1.2%	5	0.9%
低ナトリウム血症	4	0.7%	3	0.5%
腎機能障害	4	0.7%		
腎不全	3	0.5%	4	0.7%
血中尿素増加	3	0.5%	1	0.2%
高カリウム血症	2	0.3%	5	0.9%
慢性腎不全	2	0.3%	1	0.2%
ループス腎炎	2	0.3%		
尿量減少	1	0.2%	1	0.2%
急性腎前性腎不全	1	0.2%		
高窒素血症	1	0.2%		
血中カルシウム減少	1	0.2%		
血中カリウム増加	1	0.2%		
血液透析	1	0.2%		
血液量増加症	1	0.2%		
低カルシウム血症	1	0.2%		
中毒性ネフロパシー	1	0.2%		
正色素性正球性貧血	1	0.2%		
乏尿	1	0.2%		
無尿			1	0.2%
血中ナトリウム減少			1	0.2%
糖尿病性腎症			1	0.2%
白血球尿			1	0.2%
腎炎			1	0.2%
ネフローゼ症候群			1	0.2%
心膜炎			1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1508 Table 197 を引用］

b) Pool 2

腎機能障害に関連する有害事象の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 47、Table 67 に示す。腎機能障害に関連する有害事象の発現率は Pool 2 の NS-304 群で 7.8%、Pool 1 では 7.3%であった。Pool 2 における事象の発現傾向は Pool 1 と同様であった。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、急性腎不全の有害事象が 3 例（1.4%）発現し、いずれも比較試験（AC-065A302）ではプラセボ群であった。高窒素血症、高カリウム血症及び慢性腎不全が各 2 例（0.9%）、腎不全、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、低アルブミン血症、虚血性腎症、尿細管間質性腎炎が各 1 例（0.5%）に発現した（5.3.5.1-2, Table 15-185）。

Pool 1 に比べて Pool 2 において、4 件の腎機能障害に関連する重篤な有害事象が追加された。海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、被験者 6101-20624（NS-304→NS-304 群）に慢性腎不全と虚血性腎症が、被験者 6701-22179（プラセボ→NS-304 群）に慢性腎不全が、被験者 7002-22739（NS-304→NS-304 群）に尿細管間質性腎炎の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.1-2, Table 15-196）。

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）では、NS-304 群の 1 例に低ナトリウム血症の有害事象が発現した。プラセボ群の 1 例に無尿の有害事象が発現した（5.3.5.1-1）。

c) 国内試験

国内試験において、重篤又は治験薬の投与中止に至った腎機能障害に関連する有害事象は報告されなかった。

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、腎機能障害に関連する有害事象は 5 例（低カリウム血症 3 例、蛋白尿、腎機能障害が各 1 例）に報告された（5.3.5.2-1、表 110）。また、尿中血陽性も 2 例報告された。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、NS-304 群の 1 例に蛋白尿が報告された（5.3.5.4-1, Table 163）。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、高尿酸血症、尿蛋白が各 2 例（7.7%）、尿中血陽性、緊張性膀胱、低カリウム血症、蛋白尿、腎機能障害が各 1 例に報告された（5.3.5.4-2、表 11）。

2） 腎機能検査データ

a) Pool 1

クレアチニンの平均値及び中央値は経時的な変化はみられなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 237）。

ベースライン時から各規定来院までにクレアチニンクリアランスの平均値は、両群ともに低下がみられ、プラセボ群の方が低下した。クレアチニンの増加（> 1.5×ULN 又は 1.5×ベースライン値）が NS-304 群の 5.1%、プラセボ群の 5.9%に発現し、両群の各 1 例のクレアチニンは> 3×ULN 又は 3×ベースライン値まで増加した（表 2.7.4.2.1.5-34）。クレアチニンクリアランス推定値から、< 30 mL/min 及び< 60 mL/min まで低下した被験者の割合は、NS-304 群がプラセボ群より低かった。血中尿素窒素（BUN）の増加が認められた被験者の割合に群間差はほとんどなかった。

クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに関して、ベースラインからの調整平均変化量（ベースライン値を共変量とした一般線形混合モデル）の解析から、NS-304 群とプラセボ群で類似の傾向が認められた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Figure 288 及び Figure 289）。

表 2.7.4.2.1.5-34 Pool 1 における腎機能検査異常（SS）

		NS-304 N=575		プラセボ N=577	
		n / N	%	n / N	%
クレアチニン	> 1.5×ULN or 1.5×BL	28 / 554	5.1%	33 / 564	5.9%
	> 3×ULN or 3×BL	1 / 554	0.2%	1 / 564	0.2%
クレアチニンクリアランス	< 60 mL/min	73 / 554	13.2%	82 / 564	14.5%
	< 30 mL/min	10 / 554	1.8%	14 / 564	2.5%
尿素窒素	> 2.5×ULN	3 / 554	0.5%	4 / 564	0.7%
	> 5×ULN	0 / 554	0.0%	0 / 564	0.0%

BL=ベースライン値、ULN=基準値上限
クレアチニンクリアランスは Cockroft-Gault 式を用いて推定した
被験者は 2 回以上カウントされることがある

［5.3.5.3-3 p.1590 Table 224 を引用］

b) Pool 2

Pool 2 の腎機能検査異常の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 73 に示す。クレアチニンの増加（> 1.5×ULN 又は 1.5×ベースライン値）が報告された割合は Pool 2 の NS-304 群（7.3%）で Pool 1（5.1%）よりわずかに高かった。Pool 2 においてクレアチニンクリアランス推定値が< 60 mL/min であった被験者の割合（13.7%）は Pool 1（13.2%）と同程度であった。

c) 国内試験

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、クレアチニン及び BUN の高値異常が 1 例認められた。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）及び継続試験（AC-065B202）では、クレアチニン又は BUN のベースライン時からの著しい変化は報告されなかった。クレアチニン及び BUN の平均値の経時的変化は NS-304 群とプラセボ群で同様であった。

3） 結論

腎不全は PAH 疾患においてよくみられる症状である [12,13,14]。NS-304 群の 10.3%及びプラセボ群の 13.1%の被験者で、MedDRA/SOC「腎および尿路障害」がベースライン時に既往症又は合併症として報告されていたことは、PAH や関連する結合組織病疾患において、これらの事象の発現頻度が高いことを反映している。

Pool 1 において、急性腎不全（PT：急性腎不全）は NS-304 群で 14 例（2.4%）、プラセボ群で 7 例（1.2%）報告された。しかし、致死的転帰に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であり、大部分が右室不全又は肺動脈性肺高血圧症（悪化）の重篤な有害事象の発現下で生じた。両群とも、その他の被験者の大半でベースラインにおいて腎機能障害が存在し、規定された臨床検査からは、進行性の悪化は認められなかった。

臨床検査結果から腎機能に対する NS-304 の影響は示唆されず、NS-304 群において< 60 mL/min までのクレアチニンクリランスの低下の発現割合はプラセボ群より小さく、クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの経時的変化は NS-304 群とプラセボ群で同様であった。さらに、低血圧との関係も認められなかった。有害事象と臨床検査データの解析に基づくと、腎機能に対する NS-304 の影響は確認されなかった。

（11） 発疹及び皮膚障害

発疹及び皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度に差がみられたため、注目すべき有害事象として評価した。発疹及び皮膚障害の解析は MedDRA 高位グループ語（HLGT）「発疹および皮疹 NEC」に基づいて定義した。

1） Pool 1

発疹及び皮膚障害に関連する有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-35 に示す。発疹及び皮膚障害に関連する有害事象の発現率は NS-304 群で 11.1%、プラセボ群で 8.3%であった。発疹は、NS-304 群で 2.6%、プラセボ群で 2.9%に既往歴があった。

発疹に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1.5-36 に示す。発現頻度の高かった有害事象は、両群とも、発疹、紅斑及びそう痒症であった。NS-304 群の 1 例（被験者 2007-21658）は発疹の有害事象により治験薬投与を中止し、プラセボ群の 1 例（被験者 1301-20752）は発疹の重篤な有害事象（高度の皮疹）が発現した。

性別の部分集団解析から、女性では発疹の発現率が NS-304 群で 4.8%、プラセボ群で 3.0%であった。男性では、それぞれ 3.4%及び 1.7%であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 122）。発疹に関連する有害事象はアジア人より白人/ヒスパニック系で発現頻度が高かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 120）。発疹に関連する有害事象の中で最も発現率が高かったのは発疹であり、その発現率は白人/ヒスパニック系では NS-304 群 5.4%、プラセボ群 3.0%であり、アジア人では、それぞれ 2.4%及び 2.5%であった。

表 2.7.4.2.1.5-35 Pool 1 の発疹及び皮膚障害の有害事象の概要（SS）

発疹及び皮膚障害の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	64	11.1%	48	8.3%
中止に至った有害事象発現例数	1	0.2%	-	
重篤な有害事象発現例数	-		1	0.2%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		-	
有害事象件数	79		58	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1484 Table 174 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-36 Pool 1 の発疹に関連する有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	64	11.1%	48	8.3%
発疹	26	4.5%	16	2.8%
紅斑	13	2.3%	8	1.4%
そう痒症	11	1.9%	16	2.8%
蕁麻疹	6	1.0%	2	0.3%
全身性そう痒症	3	0.5%	2	0.3%
光線過敏性反応	3	0.5%	1	0.2%
斑状皮疹	3	0.5%	1	0.2%
そう痒性皮疹	3	0.5%	1	0.2%
アレルギー性そう痒症	2	0.3%	1	0.2%
紅斑性皮疹	2	0.3%	1	0.2%
斑状丘疹状皮疹	2	0.3%	1	0.2%
顔面腫脹	1	0.2%	3	0.5%
血管浮腫	1	0.2%	-	
全身性皮疹	1	0.2%	-	
蝶形皮疹	-		2	0.3%
小水疱性皮疹	-		1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1507 Table 196 を引用］

2） Pool 2

Pool 2 の発疹及び皮膚障害に関連する有害事象の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 66 に示す。Pool 2 の NS-304 群での発現頻度（11.1%）は Pool 1（11.1%）と同じであった。有害事象の追加報告の割合はプラセボ→NS-304 群で 7.7%、NS-304→NS-304 群で 4.8%であった。Pool 1 と同様に、Pool 2 でも発現頻度が高かった有害事象は発疹、紅斑及びそう痒症であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 46）。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

3） 国内試験

SOC「皮膚および皮下組織障害」の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

国内第 II 相試験（AC-065A201）では、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は 7 例（18.9%）に発現した（5.3.5.2-1、表 110）。内訳は発疹 3 例、蕁麻疹、皮膚炎、紅斑、紫斑・皮膚腫瘤が各 1 例であった。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は NS-304 群 4 例（16.0%）、プラセボ群 2 例（22.2%）に発現した。NS-304 群では湿疹（2 例）、そう痒症、全身性そう痒症が各 1 例、プラセボ群では接触性皮膚炎、乾皮症が各 1 例であった（5.3.5.4-1, Table 163）。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は 12 例（46.2%）に発現した。頻度が高かった有害事象は接触性皮膚炎（3 例、11.5%）、湿疹、蕁麻疹（各 2 例、7.7%）であった。他の有害事象は 1 例ずつ報告された（5.3.5.4-2、表 28）。

4） 結論

皮膚反応はエポプロステノール（Flolan USPI）で報告されている。NS-304 群で報告された皮膚反応の特徴は認められず、光線過敏症の明らかな徴候もなかった。

（12） 骨障害

イヌにおける亜急性及び急性毒性試験で、骨形成増加が報告された（4.2.3.2-7、4.2.3.2-8）。この所見は疼痛（骨痛、関節痛）を示唆する徴候や生化学的検査値の変化を伴わなかった。この非臨床所見の臨床所見との関連性を評価するために、国内試験（AC-065A201、AC-065B201 及び AC-065B202）ではオステオカルシン、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、I 型プロコラーゲン N-ペプチド、I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）、骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）を、海外第 III 相比較試験（AC-065A302）では BAP 及び CTx を評価し、骨代謝マーカーの調査をした。

1） Pool 1

SMQ「骨粗鬆症/骨減少症」及び SMQ「骨壊死」及び文字列に「骨折」を含む PT で表される骨障害に関連する有害事象（顎痛などのプロスタサイクリン関連有害事象を含む）を表 2.7.4.2.1.5-37 及び表 2.7.4.2.1.5-38 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-37 Pool 1 の骨障害の有害事象の概要（SS）

骨障害関連の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	175	30.4%	66	11.4%
中止に至った有害事象発現例数	1	0.2%	1	0.2%
重篤な有害事象発現例数	6	1.0%	10	1.7%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		-	
有害事象件数	233		78	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1466 Table 157 を引用］

骨障害に関連する有害事象の発現率は、NS-304 群で 30.4%、プラセボ群で 11.4%であった。この差は、選択した検索アルゴリズムに NS-304 群（25.7%）でプラセボ群（5.7%）より頻度が高かった顎痛（プロスタサイクリン関連有害事象）が含まれていることに起因している（表 2.7.4.2.1.5-38）。顎の骨折は NS-304 群ではみられなかったが、プラセボ群の 1 例で報告された。骨痛は NS-304 群（1.6%）でプラセボ群（0.3%）より頻度が高かった。

骨粗鬆症は NS-304 群でのみ 4 例（0.7%）に発現した。75 歳の女性（被験者 2008-21684）では、重篤な有害事象として報告され、骨粗鬆症性骨折の重篤な有害事象も発現した。プラセボ群では、1 例に骨粗鬆症性骨折（非重篤）が発現した。骨減少症は NS-304 群の 1 例（0.2%）、プラセボ群の 2 例（0.3%）に発現した。骨密度減少に関連する有害事象は両群ともに 5 例（0.9%）で発現した。

AC-065A302 試験における各規定来院時の骨代謝マーカー（BAP 及び CTx）及びベースライン時からの絶対的変化量の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 207 に示す。BAP 及び CTx（平均値）のベースライン時からの変化量は、両群とも一定の傾向は認められなかった。平均 CTx 値の標準偏差は大きかった。

骨障害に関連する重篤な有害事象は、NS-304 群で 6 例（1.0%）、プラセボ群で 10 例（1.7%）発現し、その割合は同程度であった。NS-304 群の内訳は骨粗鬆症性骨折・骨粗鬆症、大腿骨骨折、下肢骨折、腰椎骨折、歯膿瘍、歯感染が各 1 例に報告された（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 126）。両群の 1 例が骨障害に関連する有害事象により治験薬投与を中止した。重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.17.4.2 項に示す。

以上より、Pool 1 において、NS-304 群で発現頻度が高かった顎痛及び骨痛のプロスタサイクリン関連有害事象以外に、骨障害に関連する有害事象に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-38 Pool 1 の骨障害の有害事象（SS）

骨障害分類 PT（MedDRA ver.16.0）	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	175	30.4%	66	11.4%
疼痛関連	155	27.0%	35	6.1%
顎痛	148	25.7%	33	5.7%
骨痛	9	1.6%	2	0.3%
尻径部痛	1	0.2%	1	0.2%
感染性合併症	13	2.3%	10	1.7%
歯膿瘍	8	1.4%	5	0.9%
歯感染	5	0.9%	3	0.5%
口腔膿瘍	1	0.2%	1	0.2%
骨髄炎	-		1	0.2%
骨密度関連	5	0.9%	5	0.9%
骨粗鬆症	4	0.7%	-	
骨減少症	1	0.2%	2	0.3%
C-テロペプチド増加	-		3	0.5%
骨折	16	2.8%	19	3.3%
歯牙破折	2	0.3%	2	0.3%
肋骨骨折	2	0.3%	-	
足骨折	1	0.2%	3	0.5%
腰椎骨折	1	0.2%	2	0.3%
上肢骨折	1	0.2%	2	0.3%
足関節部骨折	1	0.2%	1	0.2%
手骨折	1	0.2%	1	0.2%
骨粗鬆症性骨折	1	0.2%	1	0.2%
骨盤骨折	1	0.2%	1	0.2%
脊椎圧迫骨折	1	0.2%	1	0.2%
大腿骨骨折	1	0.2%	-	
腓骨骨折	1	0.2%	-	
下肢骨折	1	0.2%	-	
手首関節骨折	1	0.2%	-	
橈骨骨折	-		3	0.5%
寛骨臼骨折	-		1	0.2%
大腿骨頚部骨折	-		1	0.2%
前腕骨折	-		1	0.2%
顎の骨折	-		1	0.2%
骨壊死	-		1	0.2%
恥骨骨折	-		1	0.2%
外傷性骨折	-		1	0.2%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1496 Table 186 を改変］

2） Pool 2

Pool 2 の骨障害に関連する有害事象の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 53 に示す。Pool 2 の NS-304 群で骨障害に関連する有害事象の発現頻度（31.1%）は、Pool 1（30.4%）と同程度であった。また、Pool 1 と同じく、Pool 2 で発現頻度が高かった骨障害に関連する有害事象は顎痛（26.4%）であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 36）。

Pool 1 に加えて、Pool 2 では、骨障害に関連する重篤な有害事象が 2 例と、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例、追加で報告された（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 53）。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、顎痛は 21.1%に発現し、このうち 1 例で治験薬の投与中止に至った（5.3.5.1-2, Table 15-185、Table 12-11）。また 1 例（被験者 7001-22724）に顎の骨折及び骨髄炎の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.1-2, Table 15-196）。

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）では、顎痛以外に骨障害に関連する有害事象は報告されなかった。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、骨盤骨折の重篤な有害事象が 1 例（被験者 006-001）で報告された。この有害事象は失神による転倒で生じたものであった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 7）。

3） 国内試験

国内第 II 相試験（AC-065A201）（カットオフ時点の投与 136 週目まで）では、顎痛 17 例（45.9%）の発現頻度が最も高く、次いで顎関節症候群 2 例、頚部痛、骨壊死、骨粗鬆症、圧迫骨折が各 1 例報告された。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、NS-304 群で顎痛が 9 例、外傷性肋骨骨折が 1 例報告された。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、骨粗鬆症、腰椎骨折、骨の良性新生物、歯牙損傷、オステオカルシン増加、血清 I 型プロコラーゲン N-プロペプチド増加が各 1 例報告された。

これらの有害事象のうち、AC-065A201 試験の骨壊死は重篤な有害事象であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。国内試験では、骨代謝マーカーの明らかな変化は認められなかった。

4） 結論

骨障害に関連する有害事象の差は顎痛（全試験）及び骨痛（AC-065A302）のプロスタサイクリン関連有害事象によるものであった。Pool 1 では、骨密度減少及び骨折に関連する可能性のある有害事象は NS-304 群とプラセボ群で同様であった。第 II 相及び第 III 相試験では、骨代謝マーカーの変化や骨障害に関連する有害事象から、NS-304 がヒトでの骨形成に影響を与えることは示唆されなかった。

（13） 悪性腫瘍

NS-304 群とプラセボ群で発現頻度にわずかな差が認められたことから、注目すべき有害事象として悪性腫瘍を評価した。有害事象として報告された悪性腫瘍の一部は、臨床的にあるいは組織学的に確定診断されておらず、「疑い」として報告されているため、さらなる情報が必要である。

1） Pool 1

Pool 1 では、悪性腫瘍の有害事象の発現率は、NS-304 群で 1.9%、プラセボ群で 0.7%であった（表 2.7.4.2.1.5-39 及び表 2.7.4.2.1.5-40）。

悪性腫瘍の病歴の有無について、それぞれ 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 171、Table 172 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-39 Pool 1 の悪性腫瘍の有害事象の概要（SS）

悪性腫瘍関連の有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	11	1.9%	4	0.7%[a]
中止に至った有害事象発現例数	1	0.2%	-	
重篤な有害事象発現例数	7	1.2%	4	0.7%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	2	0.3%	-	
有害事象件数	14		4	

発現例数(%)

a：プラセボ群の追加被験者（被験者 1001-20332）に肺新生物が発現した。

［5.3.5.3-3 p.1479 Table 170 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-40 Pool 1 における悪性腫瘍の概要（SS）（1/2）

被験者 年齢/性別	PAH 疾患 分類	関連する病歴	関連する併用療法	有害事象記載名	有害事象名（PT）	発現日	転帰	治験薬 との関連	程度	重篤
皮膚悪性腫瘍										
NS-304										
1002-20367 71/F	結合組織病に伴う	結腸ポリープの既往歴	アザチオプリン	Basal cell carcinoma on nose	基底細胞癌	473	Res-no seq	N	Moderate	N
2008-21684[a] 75/F	結合組織病に伴う	混合型結合組織病（シャープ症候群）	プレドニゾン	Basal cell carcinoma	基底細胞癌	374	Res-with seq	N	Moderate	Y
				Excision of basalioma	基底細胞癌	742	Res-no seq	N	Mild	Y
3406-23661 68/F	IPAH	NA	NA	Suspicious nose tumor left (Basalioma)	基底細胞癌	> 551	Unresolved	N	Severe	N
				Suspicious upper leg tumor left (keratoacanthoma malignant)	ケラトアカントーマ	> 704	Unresolved	N	Moderate	N
3120-24684[b] 71/F	IPAH	悪性黒色腫及び子宮内膜癌の既往歴	NA	Basal cell carcinomabiopsy proven	基底細胞癌	633	Res-no seq	N	Moderate	N
				肺線癌の欄を参照						
プラセボ										
4001-20031 68/M	結合組織病に伴う	全身性強皮症	NA	Neck melanoma	悪性黒色腫	154	Res-no seq	N	Moderate	Y
乳房悪性腫瘍										
NS-304										
1201-20695 65/F	IPAH	乳癌（右乳房）（腫瘍摘出術及び放射線療法で治療）	NA	Breast cancer recurrent	再発乳癌	1181	Res-no seq	N	Severe	Y
4005-20127 50/F	結合組織病に伴う	全身性強皮症、レイノー症候群、間質性肺疾患	プレドニゾン、アザチオプリン	Suspected metastatic breast carcinoma	遠隔転移を伴う乳癌	259	Res-no seq	N	Moderate	N
6001-20152 35/F	IPAH	NA	NA	Breast cancer	乳癌	965	Unresolved	N	Moderate	Y
プラセボ										
1601-21243 70/F	IPAH	乳癌の既往で乳房切除	NA	Breast cancer	乳癌	732	Unresolved	N	NA	Y
3155-24835 67/F	IPAH	子宮摘出	NA	Breast cancer	乳癌	> 717	Unresolved	N	Severe	Y
3156-24866 58/F	結合組織病に伴う	全身性強皮症、レイノー症候群、シェーグレン症候群	NA	Malignant mass found in left breast	乳癌	34	Unresolved	N	Severe	Y

表 2.7.4.2.1.5-40 Pool 1 における悪性腫瘍の概要（SS）（2/2）

被験者 年齢/性別	PAH 疾患 分類	関連する病歴	関連する併用療法	有害事象記載名	有害事象名（PT）	発現日	転帰	治験薬 との関連	程度	重篤
血液及びリンパ系悪性腫瘍										
NS-304										
1008-25402 52/F	結合組織 病に伴う	限定された全身性強皮症、指潰瘍、デジタル石灰沈着症	NA	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	550	Death	N	Severe	Y
7303-23977 58/M	IPAH	NA	NA	B-cell lymphoma cells of the marginal zone	リンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫	141	Unresolved	N	Moderate	N
6601-22133 39/F	結合組織 病に伴う	混合型結合組織病 MCTD	プレドニゾロン	Suspected lymphangitis carcinomatosa	癌性リンパ管症	729	Unresolved	N	Moderate	Y
固形臓器悪性腫瘍										
NS-304										
3120-24684[b] 71/F	IPAH	悪性黒色腫と子宮内膜癌の既往歴	NA	Adenocarcinoma of lung-biopsy proven	肺腺癌	661	Res-no seq	N	Severe	Y
				基底細胞癌の欄を参照						
5001-22101 44/F	結合組織 病に伴う	全身性エリテマトーデス、C 型肝炎、肝硬変	プレドニゾン、アザチオプリン	Metastatic colorectal carcinoma	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	Approx. 11 months	Death	N	Severe	Y
プラセボ										
1001-20332	結合組織 病に伴う	間質性肺疾患、悪性肺腫瘍	シクロホスファミド、プレドニゾロン	Lung neoplasm	良性/悪性不明の左上葉の肺病変の増大	29	Unresolved	N	Mild	N

a：1 事象に対して 2 件の有害事象（基底細胞癌及び基底細胞腫切除）が悪性腫瘍として報告された。
b：皮膚カテゴリと固形臓器カテゴリの悪性腫瘍が生じた。
IPAH=特発性肺動脈性肺高血圧症；NA=該当せず；PT=基本語（MedDRA ver.16.0）

［5.3.5.1-2 p.958 Table 15-182、p.1445 16.2.4.2、p.1612 16.2.4.4、p.2395 16.2.4.5、p.11470 16.2.7.1 を改変］

a) 皮膚悪性腫瘍

皮膚悪性腫瘍は NS-304 群の 4 例、プラセボ群の 1 例で発現した（表 2.7.4.2.1.5-40）。NS-304 群では、被験者 2008-21684（副腎皮質ホルモンを併用）は重篤な有害事象として基底細胞癌が発現し（374 日目）、切除後に回復として報告された。被験者 1002-20367（結合組織病、アザチオプリンを併用）は非重篤な基底細胞癌が発現し（473 日目）、これは後に回復として報告された。被験者 3406-23661 は非重篤な基底細胞癌（551 日目）及びケラトアカントーマ（704 日目）が報告された。被験者 3120-24684 は非重篤な基底細胞癌が発現した（633 日目）。この被験者は悪性疾患（悪性黒色腫及び子宮内膜癌）の既往歴があった。この被験者には肺腺癌［2.7.4.2.1.5（13）1）d)項参照］も発現した。プラセボ群では、被験者 4001-20031 で悪性黒色腫が発現した。

b) 乳房悪性腫瘍

乳房悪性腫瘍の有害事象は両群ともに 3 例で報告され、このうち各 1 例には乳癌の既往歴があった。NS-304 群では、重篤な有害事象は被験者 6001-20152 の乳癌（965 日目）と被験者 1201-20695 の再発乳癌（1181 日目）であった。遠隔転移を伴う乳癌は SSc 及び間質性肺疾患を合併した被験者 4005-20127 に報告され、アザチオプリンを併用投与していた。事象は 20 日後に消失し、続発症は生じなかった。この被験者は約 2.5 ヵ月後に深部静脈血栓症で死亡した。

プラセボ群では 3 例［被験者 1601-21243（732 日目）、被験者 3155-24835（717 日目）及び被験者 3156-24866（34 日目）］の重篤な有害事象である乳癌を発現した。

c) 血液及びリンパ系悪性腫瘍

血液及びリンパ系の悪性腫瘍は NS-304 群でのみ 3 例報告された。SSc 及び喫煙の既往歴がある被験者 1008-25402 は 550 日目に重篤な有害事象としてびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が報告され、治験薬の投与中止に至った。この被験者は幹細胞移植後に敗血症により死亡した。被験者 7303-23977 は投与 141 日目にリンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫の有害事象が報告された。被験者 6601-22133 は、投与 729 日目に癌性リンパ管症の疑いが報告された。1.5 ヵ月後のさらなる検査により、両肺の線状結節影の縮小が認められ、これは初期診断（癌性リンパ管症の疑い）と一致しなかった。腫瘍マーカーは正常であり、末梢リンパ腺腫は認められなかった。MCTD であった被験者は SLE の再燃とも診断され、血管炎、肺炎、急性心不全を発症し、癌性リンパ管症の疑いが最初に報告されてから 2 ヵ月後に胃腸出血及び播種性血管内凝固症候群を伴う高度の敗血症により死亡した。予定されていた追加検査の前に死亡したため、癌性リンパ管症の確定診断は下されなかった。

d) 固形臓器悪性腫瘍

固形臓器悪性腫瘍は NS-304 群で 2 例、プラセボ群で 1 例報告された。

NS-304 群では前述の非重篤な基底細胞癌の被験者 3120-24684 で、NS-304 投与 661 日目に肺腺癌が報告された。被験者 5001-22101 は SLE、肝硬変及び C 型肝炎を合併しており、アザチオプリンとプレドニゾンを併用していた。投与 346 日目に、遠隔転移を伴う結腸直腸癌（重篤な有害事象）が報告された。被験者は 40 日後に死亡した。

プラセボ群では、被験者 1001-20332 で、29 日目に詳細不明の肺新生物が軽度の非重篤な有害事象として報告された。この被験者には SSc 及び悪性肺新生物の既往歴があり、シクロホスファミドとプレドニゾロンを併用していた。

2） Pool 2

悪性腫瘍の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 64 に示す。Pool 2 の NS-304 群で悪性腫瘍の有害事象が発現割合 1.8%は、Pool 1 での 1.9%と同程度であった。

Pool 1 に加えて Pool 2 では、悪性腫瘍の有害事象が 3 例発現し、いずれも重篤であり、このうち 1 例は致死的転帰に至った。有害事象の発現状況を PT 別に 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 44 に示す。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、被験者 1201-20696（プラセボ→NS-304 群）で、NS-304 投与開始後 68 日目に節外辺縁帯 B 細胞リンパ腫（粘膜関連リンパ組織型）が報告された（5.3.5.1-2, Table 15-196）。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、悪性腫瘍の重篤な有害事象は 2 例に報告された。被験者 006-002 は 453 日目に肺の悪性新生物と診断された。この被験者は心停止（重篤な有害事象）により死亡したが、剖検は行われなかった。なお、この被験者には膀胱癌の既往歴があった。被験者 003-010 は 1240 日目に神経内分泌腫瘍（胃新生物）と診断された（表 2.7.4.8.3.2-4）。

3） 国内試験

国内第 II 相試験（AC-065A201）において、ポリペクトミーの既往のある 53 歳の男性 PAH 患者（被験者 P11-02）で結腸腺癌（重篤な有害事象）が報告された。以前に実施した内視鏡検査で認められた大腸ポリープの経過観察のために、投与開始後 644 日目に入院した。645 日目にポリープ切除し、その生検により横行結腸の高分化型管状腺癌と報告された。この重篤な有害事象は NS-304 との因果関係は「なし」として報告され、続発症を生じることなく消失した。

4） 結論

Pool 1 において報告された悪性腫瘍の全体発現状況は 1 患者-年当たり 0.016 件であり、これは、海外で実施されたマシテンタンの PAH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験[15]における、プラセボ群での発現状況の 1 患者-年当たり 0.014 件と同程度であった。なお、Pool 1 のプラセボ群における悪性腫瘍の発現割合（1 患者-年当たり 0.005 件）はそれより低かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 170）。

Pool 1 において悪性腫瘍に関して NS-304 群とプラセボ群との間で観察された発現頻度の差は皮膚悪性腫瘍（基底細胞癌：NS-304 群 4 例、悪性黒色腫：プラセボ群 1 例）と血液及びリンパ系悪性腫瘍（B 細胞性リンパ腫及び十分立証されなかった癌性リンパ管症：NS-304 群 3 例、プラセボ群 0 例）に由来した。乳房及び他の固形臓器の悪性腫瘍で群間差はなかった。

Pool 2 における悪性腫瘍の有害事象の発現頻度は、Pool 1 と同程度であった。計 3 例の悪性腫瘍の有害事象が追加報告され、このうち 1 例は、海外第 III 相比較試験（AC-065A302）においてプラセボを投与されていた海外第 III 相継続試験（AC-065A303）の被験者に報告された B 細胞性リ

ンパ腫であった。悪性腫瘍の潜伏期間が短かった（10 週未満）ことから、NS-304 の投与と「おそらく関連なし」と思われる。海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、膀胱癌の既往歴のある被験者に肺の悪性新生物が報告されたほか、1 例で胃新生物が発現した。

進行中の国内第 II 相試験（AC-065A201）において、ポリペクトミーの既往歴のある被験者 1 例に結腸腺癌が発現した。

よくみられた腫瘍型である基底細胞癌との関連性は明らかにならなかった。曝露量で補正した皮膚悪性腫瘍（基底細胞癌及び扁平細胞癌）の発現状況は Pool 1 で 1 患者-年当たり 0.003 件であったのに対してマシテンタンを用いた試験では 1 患者-年当たり 0.002 件であり、同程度であった。Pool 2 において皮膚悪性腫瘍の追加報告はなかった。また、PAH と B 細胞性リンパ腫の併発に関して多くの文献報告がされている [16,17,18)]。

NS-304 の遺伝毒性又は免疫毒性を示唆する所見が全くなく、げっ歯類のがん原性試験においてヒトと関連する腫瘍所見もないことから（2.4.4.4 項）、NS-304 の悪性腫瘍に対する影響はないと考えた。

（14） プロスタサイクリン関連有害事象

NS-304 群とプラセボ群におけるプロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度に差が認められたため、注目すべき有害事象として評価した。プロスタサイクリン関連有害事象は、顎痛、顎関節症候群、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、潮紅、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、浮動性めまいと定義した。

1） Pool 1

プロスタサイクリン関連有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-41 に示す。プロスタサイクリン関連有害事象の発現率は NS-304 群で 91.0%、プラセボ群で 62.2%であった。両群ともに、頭痛、悪心及び下痢の頻度が高かった（表 2.7.4.2.1.5-42）。

有害事象の程度が高度であったプロスタサイクリン関連有害事象は NS-304 群（頭痛：11.3%、下痢：4.7%、悪心：2.4%）がプラセボ群（頭痛：1.9%、下痢：1.6%、悪心：0.7%）より発現率が高かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 124）。治験責任医師により治験薬投与に関連ありと判定されたプロスタサイクリン関連有害事象は、頭痛（NS-304：61.4%及びプラセボ：24.8%）、下痢（36.0%及び 9.5%）、悪心（26.8%及び 10.7%）、嘔吐（13.6%及び 3.3%）及び顎痛（24.9%及び 4.5%）であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 123）。

表 2.7.4.2.1.5-41 Pool 1 のプロスタサイクリン関連有害事象（SS）

プロスタサイクリン関連有害事象	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	523	91.0%	359	62.2%
中止に至った有害事象発現例数	43	7.5%	10	1.7%
重篤な有害事象発現例数	13	2.3%	3	0.5%
致死的転帰に至った有害事象発現例数	-		1	0.2%
程度別有害事象				
軽度	126	21.9%	178	30.8%
中等度	287	49.9%	154	26.7%
高度	110	19.1%	27	4.7%
減量に至った有害事象	267	46.4%	65	11.3%
有害事象の初発までの期間				
中央値（日）(95%信頼区間)	11.0 (9.0, 14.0)		57.0 (45.0, 93.0)	
Q1（日）(95%信頼区間)	3.0 (2.0, 4.0)		16.0 (14.0, 20.0)	
Q3（日）(95%信頼区間)	28.0 (23.0, 32.0)		1248.0 (967.0, NE)	
有害事象の発現件数	1652		761	
患者-年	851.529		794.505	
平均年間発現数	1.940		0.958	
有害事象の期間（日）				
>=1	1652	100.0%	761	100.0%
>=5	1270	76.9%	569	74.8%
>=10	1070	64.8%	473	62.2%

発現例数(%)
再発性事象に対する Andersen-Gill モデル

［5.3.5.3-3 p.1482 Table 173 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-42 Pool 1 のプロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象の発現例数	523	91.0%	359	62.2%
頭痛	375	65.2%	182	31.5%
下痢	244	42.4%	106	18.4%
悪心	192	33.4%	105	18.2%
顎痛	148	25.7%	33	5.7%
嘔吐	104	18.1%	49	8.5%
四肢痛	97	16.9%	44	7.6%
筋肉痛	92	16.0%	34	5.9%
浮動性めまい	86	15.0%	85	14.7%
潮紅	70	12.2%	28	4.9%
関節痛	62	10.8%	44	7.6%
筋骨格痛	18	3.1%	12	2.1%
顎関節症候群	4	0.7%	2	0.3%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1506 Table 195 を引用］

年齢別の部分集団解析から、プロスタサイクリン関連有害事象の大半の発現頻度は、65 歳未満と 65～74 歳の被験者間で類似していた（表 2.7.4.2.1.5-43）。頭痛の発現頻度が NS-304 群及びプラセボ群で高く、年齢別の発現傾向は両群間で類似していた。嘔吐など、個々の有害事象の発現頻度で差が認められたが、この差は被験者背景だけで説明できなかった。また、75 歳以上の部分集団では症例数が限られていたことから、適切に評価することができなかった。

表 2.7.4.2.1.5-43 Pool 1 の年齢別のプロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575			プラセボ N=577		
	＜65 歳 N=476	65-74 歳 N=91	≧ 75 歳 N=8	＜65 歳 N=470	65-74 歳 N=102	≧75 歳 N=5
頭痛	315 66.2%	55 60.4%	5 62.5%	154 32.8%	28 27.5%	-
下痢	195 41.0%	44 48.4%	5 62.5%	85 18.1%	20 19.6%	1 20.0%
悪心	162 34.0%	25 27.5%	5 62.5%	86 18.3%	17 16.7%	2 40.0%
顎痛	129 27.1%	18 19.8%	1 12.5%	27 5.7%	6 5.9%	-
嘔吐	101 21.2%	2 2.2%	1 12.5%	41 8.7%	7 6.9%	1 20.0%
四肢痛	69 14.5%	25 27.5%	3 37.5%	32 6.8%	12 11.8%	-
筋肉痛	76 16.0%	14 15.4%	2 25.0%	29 6.2%	4 3.9%	1 20.0%
浮動性めまい	70 14.7%	13 14.3%	3 37.5%	68 14.5%	15 14.7%	2 40.0%
潮紅	55 11.6%	15 16.5%	-	23 4.9%	5 4.9%	-
関節痛	54 11.3%	8 8.8%	-	32 6.8%	12 11.8%	-
筋骨格痛	12 2.5%	6 6.6%	-	10 2.1%	2 2.0%	-
顎関節症候群	3 0.6%	1 1.1%	-	1 0.2%	1 1.0%	-

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.792 Table 111、p.832 Table 112 を改変］

性別の部分集団解析では、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は女性と男性で類似していた（表 2.7.4.2.1.5-44）。頭痛の発現頻度が NS-304 群の女性で高かったが、プラセボ群でも同様の傾向がみられ、被験者背景に起因していると考えられた。悪心や嘔吐など、個々の有害事象の発現頻度に性差が認められたが、この差は被験者背景だけで説明できなかった。筋肉痛も女性で発現頻度が高かったが、プラセボ群では、女性と男性で同程度であった。

表 2.7.4.2.1.5-44 Pool 1 の性別のプロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304（N=575）				プラセボ（N=577）			
	女性 N=458		男性 N=117		女性 N=462		男性 N=115	
頭痛	319	69.7%	56	47.9%	159	34.4%	23	20.0%
下痢	194	42.4%	50	42.7%	87	18.8%	19	16.5%
悪心	171	37.3%	21	17.9%	92	19.9%	13	11.3%
顎痛	121	26.4%	27	23.1%	28	6.1%	5	4.3%
嘔吐	101	22.1%	3	2.6%	42	9.1%	7	6.1%
四肢痛	79	17.2%	18	15.4%	36	7.8%	8	7.0%
筋肉痛	81	17.7%	11	9.4%	27	5.8%	7	6.1%
浮動性めまい	75	16.4%	11	9.4%	79	17.1%	6	5.2%
潮紅	63	13.8%	7	6.0%	22	4.8%	6	5.2%
関節痛	49	10.7%	13	11.1%	40	8.7%	4	3.5%
筋骨格痛	16	3.5%	2	1.7%	10	2.2%	2	1.7%
顎関節症候群	4	0.9%	-		1	0.2%	1	0.9%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1058 Table 122 を引用］

人種/民族性別の部分集団解析では、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は白人/ヒスパニック系とアジア人で類似していた（表 2.7.4.2.1.5-45）。しかし、嘔吐及び顎痛など、個々の有害事象の発現頻度に差が認められたが、これは被験者背景だけで説明できなかった。黒人及びその他の部分集団では症例数が限られていたことから、適切な評価は行えなかった。地域及び BMI

別でも、部分集団間で発現頻度は類似していた（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 113、Table 114、Table 115、Table 116、Table 117）。

表 2.7.4.2.1.5-45 Pool 1 の人種/民族性別のプロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304（N=575）								プラセボ（N=577）							
	白人/ヒスパニック		アジア人		黒人		その他		白人/ヒスパニック		アジア人		黒人		その他	
	N=428		N=125		N=13		N=9		N=433		N=120		N=14		N=10	
頭痛	292	68.2%	68	54.4%	8	61.5%	7	77.8%	140	32.3%	35	29.2%	3	21.4%	4	40.0%
下痢	185	43.2%	47	37.6%	10	76.9%	2	22.2%	72	16.6%	26	21.7%	5	35.7%	3	30.0%
悪心	140	32.7%	46	36.8%	5	38.5%	1	11.1%	78	18.0%	19	15.8%	5	35.7%	3	30.0%
顎痛	121	28.3%	20	16.0%	6	46.2%	1	11.1%	28	6.5%	2	1.7%	2	14.3%	1	10.0%
嘔吐	62	14.5%	39	31.2%	2	15.4%	1	11.1%	34	7.9%	11	9.2%	4	28.6%	-	
四肢痛	85	19.9%	10	8.0%	2	15.4%	-		40	9.2%	1	0.8%	3	21.4%	-	
筋肉痛	72	16.8%	16	12.8%	2	15.4%	2	22.2%	25	5.8%	8	6.7%	-		1	10.0%
浮動性めまい	60	14.0%	24	19.2%	2	15.4%	-		60	13.9%	23	19.2%	1	7.1%	1	10.0%
潮紅	49	11.4%	18	14.4%	1	7.7%	2	22.2%	18	4.2%	9	7.5%	1	7.1%	-	
関節痛	52	12.1%	8	6.4%	2	15.4%	-		33	7.6%	5	4.2%	4	28.6%	2	20.0%
筋骨格痛	13	3.0%	2	1.6%	3	23.1%	-		9	2.1%	2	1.7%	1	7.1%	-	
顎関節症候群	1	0.2%	3	2.4%	-		-		1	0.2%	1	0.8%	-		-	

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1010 Table 120、p.1050 Table 121 を改変］

ベースライン時の PAH 治療薬ごとのプロスタサイクリン関連有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.5-46 に示す。プロスタサイクリン関連有害事象の多くは、他の PAH 治療薬にも共通してみられるものであり、プラセボ群での発現頻度によって説明可能である。しかし、他の PAH 治療薬と NS-304 を併用投与した場合、多くのプロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度はプラセボ群より高く、NS-304 の単独投与より高かった。たとえば、頭痛、下痢及び潮紅の発現頻度は、プラセボ群と比べて、PDE-5 阻害薬単剤又は PDE-5 阻害薬＋ERA を併用投与した場合に高く、NS-304 の単独投与より高かった。悪心及び嘔吐の発現頻度は、ERA 単剤又は PDE-5 阻害薬＋ERA を併用投与した方が、NS-304 の単独投与より高かった。顎痛の発現頻度は、NS-304 の単独投与に比べて、ERA＋PDE-5 阻害薬を 2 剤併用した被験者で高かった。

表 2.7.4.2.1.5-46 Pool 1 のベースライン時における PAH 治療薬別の
プロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304（N=575）								プラセボ（N=577）							
	併用なし N=112		ERA のみ N=94		PDE-5 阻害薬のみ N=190		ERA+PDE-5 阻害薬 N=179		併用なし N=120		ERA のみ N=76		PDE-5 阻害薬のみ N=184		ERA+PDE-5 阻害薬 N=197	
頭痛	63	56.3%	59	62.8%	117	61.6%	136	76.0%	38	31.7%	29	38.2%	43	23.4%	72	36.5%
下痢	26	23.2%	34	36.2%	84	44.2%	100	55.9%	12	10.0%	12	15.8%	31	16.8%	51	25.9%
悪心	25	22.3%	35	37.2%	47	24.7%	85	47.5%	13	10.8%	15	19.7%	29	15.8%	48	24.4%
顎痛	16	14.3%	20	21.3%	38	20.0%	74	41.3%	6	5.0%	1	1.3%	9	4.9%	17	8.6%
嘔吐	11	9.8%	19	20.2%	32	16.8%	42	23.5%	8	6.7%	8	10.5%	12	6.5%	21	10.7%
四肢痛	15	13.4%	12	12.8%	29	15.3%	41	22.9%	2	1.7%	12	15.8%	12	6.5%	18	9.1%
筋肉痛	18	16.1%	18	19.1%	32	16.8%	24	13.4%	8	6.7%	3	3.9%	15	8.2%	8	4.1%
浮動性めまい	13	11.6%	13	13.8%	27	14.2%	33	18.4%	11	9.2%	13	17.1%	27	14.7%	34	17.3%
潮紅	6	5.4%	6	6.4%	22	11.6%	36	20.1%	2	1.7%	5	6.6%	6	3.3%	15	7.6%
関節痛	13	11.6%	11	11.7%	21	11.1%	17	9.5%	8	6.7%	4	5.3%	12	6.5%	20	10.2%
筋骨格痛	-		4	4.3%	4	2.1%	10	5.6%	3	2.5%	2	2.6%	1	0.5%	6	3.0%
顎関節症候群	-		2	2.1%	2	1.1%	-		-		-		-		2	1.0%

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.9233 Table 1、p.9241 Table 2、p.9249 Table 3、p.9261 Table 4 を改変］

プロスタサイクリン関連の重篤な有害事象の発現率は NS-304 群で 2.3%、プラセボ群で 0.5%であり、下痢（両群とも 0.5%）、嘔吐（両群とも 0.3%）、頭痛、筋肉痛及び四肢痛（NS-304 群 0.3%、プラセボ群 0%）が発現した（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 126）。NS-304 群で致死的転帰に至ったプロスタサイクリン関連有害事象はなかった。また、有害事象の持続期間は、両群ともに 60%以上の症例で 10 日以上であった（表 2.7.4.2.1.5-41）。

治験薬の投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象の発現率は NS-304 群（7.5%）でプラセボ群（1.7%）より高かった。その内訳は頭痛（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%）及び嘔吐（0.3%、0.2%）であった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 140）。12 週目まで（すなわち用量調節期間中）に発現した治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象を投与群別に実施した解析において（表 2.7.4.2.1.5-47）、治験薬の減量又は投与中止の原因はプロスタサイクリン関連有害事象であり、プラセボ群より NS-304 群で高かった。NS-304 の用量別に解析したところ、12 週目或いは治験薬の減量又は投与中止までに発現した有害事象は、800 µg 1 日 2 回投与までの用量で、頭痛、下痢、顎痛及び悪心等の有害事象の発現頻度について用量依存的な上昇が認められたが、800 µg 1 日 2 回投与を超える用量では発現頻度は安定した（5.3.5.1-2, Table 15-206）。

年齢別の部分集団解析から、プロスタサイクリン関連有害事象による治験薬の中止率は NS-304 群の 65～74 歳（13.2%）が 65 歳未満（6.3%）より高かった（表 2.7.4.2.1.5-48）。これらの有害事象が治験薬投与開始早期に生じ、NS-304 群の 65～74 歳 12 例中 11 例が 96 日以内に中止した。

表 2.7.4.2.1.5-47　AC-065A302 の 12 週目の治験薬の減量又は中止に至った有害事象（いずれかの群で 3 例以上）（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304 N=575		プラセボ N=577	
有害事象発現例数	342	59.5%	141	24.4%
有害事象発現件数	643		226	
頭痛	169	29.4%	31	5.4%
下痢	71	12.3%	8	1.4%
悪心	61	10.6%	14	2.4%
筋肉痛	34	5.9%	11	1.9%
嘔吐	31	5.4%	6	1.0%
顎痛	27	4.7%	3	0.5%
四肢痛	26	4.5%	6	1.0%
関節痛	20	3.5%	4	0.7%
浮動性めまい	14	2.4%	10	1.7%
腹痛	10	1.7%	1	0.2%
肺動脈性肺高血圧症	9	1.6%	37	6.4%
無力症	8	1.4%	5	0.9%
潮紅	8	1.4%	3	0.5%
上腹部痛	8	1.4%	1	0.2%
疼痛	8	1.4%	1	0.2%
疲労	7	1.2%	1	0.2%
筋骨格痛	7	1.2%	1	0.2%
背部痛	6	1.0%	3	0.5%
動悸	6	1.0%	-	
食欲減退	5	0.9%	3	0.5%
不眠症	5	0.9%	1	0.2%
筋痙縮	5	0.9%	-	
低血圧	4	0.7%	3	0.5%
骨痛	4	0.7%	2	0.3%
胸部不快感	4	0.7%	1	0.2%
回転性めまい	4	0.7%	-	
呼吸困難	3	0.5%	5	0.9%
腹部不快感	3	0.5%	1	0.2%
ほてり	3	0.5%	-	
視力低下	3	0.5%	-	
右室不全	2	0.3%	6	1.0%
咳嗽	2	0.3%	3	0.5%
末梢性浮腫	1	0.2%	4	0.7%
鼻出血	-		3	0.5%

発現例数(%)

［5.3.5.1-2 p.1503 Table 15-207 を引用］

表 2.7.4.2.1.5-48 Pool 1 の年齢別の治験薬の中止に至った
プロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304（N=575）			プラセボ（N=577）		
	＜65 歳 N = 476	65-74 歳 N= 91	≧ 75 歳 N = 8	＜65 歳 N = 470	65-74 歳 N = 102	≧ 75 歳 N = 5
有害事象発現例数	30 6.3%	12 13.2%	1 12.5%	8 1.7%	2 2.0%	-
頭痛	14 2.9%	4 4.4%	1 12.5%	3 0.6%	-	-
下痢	9 1.9%	4 4.4%	-	-	-	-
悪心	6 1.3%	3 3.3%	1 12.5%	3 0.6%	-	-
顎痛	1 0.2%	-	-	-	-	-
嘔吐	1 0.2%	1 1.1%	-	1 0.2%	-	-
四肢痛	4 0.8%	2 2.2%	-	1 0.2%	1 1.0%	-
筋肉痛	4 0.8%	1 1.1%	-	-	-	-
浮動性めまい	1 0.2%	3 3.3%	-	1 0.2%	-	-
潮紅	2 0.4%	-	-	1 0.2%	1 1.0%	-
関節痛	1 0.2%	-	-	1 0.2%	-	-
筋骨格痛	1 0.2%	-	-	1 0.2%	-	-
顎関節症候群	-	-	-	-	-	-

発現例数(%)

［5.3.5.3-3 p.1395 Table 141、p.1402 Table 142 を改変］

プロスタサイクリン関連有害事象の初発までの期間（中央値）の Kaplan-Meier 推定値は NS-304 群（11 日；95%信頼区間：9～14 日）がプラセボ群（57 日；95%信頼区間：45～93 日）より短かった（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 154）。Andersen-Gill モデルを用いて、有害事象を多重イベントとした発現までの期間を解析し、Nelson-Aalen 推定値を用いて平均累積関数データを計算した。これによりプロスタサイクリン関連有害事象の報告頻度は試験の早期、特に 12 週間の用量調節期で高かったことが示唆される（図 2.7.4.2.1.5-4、5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 155）。

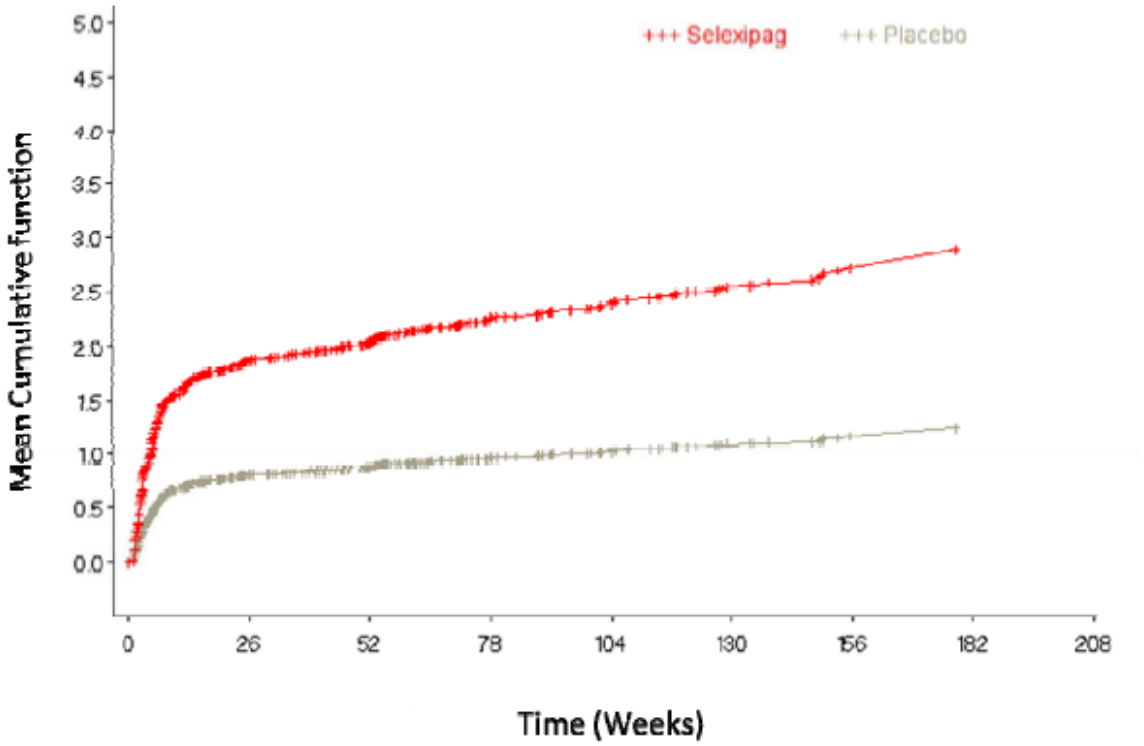


図 2.7.4.2.1.5-4 有害事象の平均累積関数：プロスタサイクリン関連有害事象（Pool 1）
Selexipag：NS-304

［5.3.5.3-3 p.1523 Figure 24 を引用］

投与期間（用量調節期及び用量維持期）別に解析すると、海外第 III 相比較試験（AC-065A302）のいずれの投与群でも、プロスタサイクリン関連有害事象の発現率は、用量調節期（12 週間）の方が、用量維持期（約 58 週間）より高く、NS-304 群でそれぞれ 86.6%及び 72.1%、プラセボ群で 51.8%及び 46.9%であった（表 2.7.4.2.1.5-49）。本解析において、最も頻度が高かったプロスタサイクリン関連有害事象は頭痛であった。

表 2.7.4.2.1.5-49 AC-065A302 試験の投与期間中に発現した
プロスタサイクリン関連有害事象（用量調節期と用量維持期別）（SS）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304				プラセボ			
	用量調節期 N=509		用量維持期 N=509		用量調節期 N=508		用量維持期 N=508	
有害事象の発現例数	441	86.6%	367	72.1%	263	51.8%	238	46.9%
有害事象の発現件数	1174		878		453		424	
頭痛	328	64.4%	203	39.9%	144	28.3%	99	19.5%
下痢	182	35.8%	151	29.7%	62	12.2%	67	13.2%
悪心	148	29.1%	100	19.6%	65	12.8%	51	10.0%
顎痛	134	26.3%	105	20.6%	20	3.9%	20	3.9%
筋肉痛	76	14.9%	48	9.4%	24	4.7%	16	3.1%
四肢痛	73	14.3%	66	13.0%	26	5.1%	31	6.1%
嘔吐	72	14.1%	39	7.7%	21	4.1%	28	5.5%
潮紅	57	11.2%	52	10.2%	19	3.7%	16	3.1%
浮動性めまい	50	9.8%	53	10.4%	42	8.3%	58	11.4%
関節痛	37	7.3%	47	9.2%	25	4.9%	27	5.3%
筋骨格痛	14	2.8%	11	2.2%	3	0.6%	10	2.0%
顎関節症候群	3	0.6%	3	0.6%	2	0.4%	1	0.2%

発現例数(%)
用量調節期及び用量維持期の両期間ともに投与された被験者
有害事象の発現件数は、両群の被験者別の特有の有害事象の PT の件数を合計したものである。
1 つの治療及び 1 つの期間下で 1 つの有害事象が反復発現した被験者は、当該治療及び期間に対してその有害事象カテゴリについて 1 回のみカウントしている。

［5.3.5.1-2 p.1588 Table 15-241 を引用］

2） Pool 2

プロスタサイクリン関連有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 65 に示す。Pool 2 において、プロスタサイクリン関連有害事象の発現率は NS-304 群では 90.1%であったのに対して、Pool 1 では 91.0%であった（表 2.7.4.2.1.5-41）。PT 別の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 45 に示す。Pool 1 と同様に、Pool 2 で頻度が高かったのは頭痛、悪心及び下痢であった。

Pool 1 に加えて、Pool 2 で 6 例にプロスタサイクリン関連有害事象の重篤な有害事象が発現し、また 9 例がプロスタサイクリン関連有害事象により治験薬の投与中止に至った。

海外第 III 相継続試験（AC-065A303）で報告されたプロスタサイクリン関連有害事象を表 2.7.4.2.1.5-50 に示す。AC-065A303 試験では 218 例のうち、NS-304→NS-304 群が 63 例（28.9%）、プラセボ→NS-304 群が 155 例（71.1%）であった。なお、比較試験（AC-065A302）における NS-304 の投与期間の中央値が約 70 週間であったのに対して、AC-065A303 試験のカットオフ時点では 37 週間であった。

最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛（NS-304→NS-304 群 38.1%、プラセボ→NS-304 群 61.3%）であった。プロスタサイクリン関連有害事象の重篤な有害事象は 4 例に発現した。被験者 1401-21073 に重篤な下痢及び嘔吐が発現し、嘔吐は治験薬の投与中止に至った。残る 3 例（被験者 3802-22434、被験者 7303-23972、被験者 7303-23973）は重篤な下痢が発現した（5.3.5.1-2, Table 15-196、Table 12-11）。治験薬の投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は下痢、頭痛が各 3 例（1.4%）、四肢痛 2 例（0.9%）、浮動性めまい、悪心、顎痛、嘔吐が各 1 例（0.5%）であった。治験薬の投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象はいずれもプラセボ→NS-304 群で報告された（5.3.5.1-2, Table 12-11）。

AC-065A302 試験での投与群別にみると、NS-304→NS-304 群では、AC-065A303 試験でプロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は低かった。プラセボ→NS-304 群では、NS-304 に切り替え後、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度は概ね高く、AC-065A302 試験における NS-304 群の発現頻度と同程度であった。

表 2.7.4.2.1.5-50 AC-065A302 と AC-065A303 試験で発現したプロスタサイクリン関連有害事象の被験者内比較（AC-065A303 試験で投与を受けたサブセット）

MedDRA ver.16.0 PT	NS-304→NS-304				プラセボ→NS-304			
	AC-065A302 N=63		AC-065A303 N=63		AC-065A302 N=155		AC-065A303 N=155	
頭痛	38	60.3%	24	38.1%	45	29.0%	95	61.3%
下痢	27	42.9%	15	23.8%	33	21.3%	63	40.6%
悪心	25	39.7%	9	14.3%	33	21.3%	35	22.6%
嘔吐	21	33.3%	7	11.1%	15	9.7%	24	15.5%
顎痛	12	19.0%	9	14.3%	4	2.6%	37	23.9%
浮動性めまい	10	15.9%	4	6.3%	20	12.9%	14	9.0%
筋肉痛	11	17.5%	-		7	4.5%	22	14.2%
四肢痛	7	11.1%	2	3.2%	6	3.9%	23	14.8%
関節痛	7	11.1%	7	11.1%	6	3.9%	14	9.0%
潮紅	4	6.3%	3	4.8%	5	3.2%	15	9.7%
筋骨格痛	1	1.6%	-		2	1.3%	-	
顎関節症候群	-		-		1	0.6%	-	

発現例数(%)
AC-065A303 試験で投与された被験者 218 例を解析対象とし、そのうち AC-065A302 試験で NS-304 群であった被験者 63 例を NS-304→NS-304 群、プラセボ群であった 155 例をプラセボ→NS-304 群とした。
1 つの治療及び 1 つの試験下で 1 つの有害事象が反復発現した被験者は、当該治療及び試験に対してその有害事象カテゴリについて 1 回のみカウントしている。有害事象の発現件数はその合計である。
［5.3.5.1-2 p.264 Table 12-6 を引用］

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）では、Acute hemodynamic study（単回投与）で 43 例中 22 例（51.2%）にプロスタサイクリン関連有害事象が報告された（200 μg：8 例、400 μg：14 例）。二重盲検試験（反復投与）では、NS-304 群の 29 例（87.9%）及びプラセボ群の 5 例（50.0%）にプロスタサイクリン関連有害事象が発現した（表 2.7.4.2.1.5-51）（5.3.5.1-1, Table 37、Table 39、Appendix 16.2.7.1）。プロスタサイクリン関連の重篤な有害事象は NS-304 群の 2 例に発現した。被験者 2/02 に悪心、頭痛、筋肉痛の重篤な有害事象が、被験者 3/01 に頭痛及び嘔吐の重篤な有害事象がそれぞれ発現した。NS-304 群の 1 例（被験者 3/08）は頭痛及び筋肉痛の有害事象のために治験薬の投与を中止した。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、カットオフまでにプロスタサイクリン関連の重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2.1.5-51 NS-304/-02 試験で発現したプロスタサイクリン関連有害事象（SS）

MedDRA ver.12.0 PT	NS-304 N=33		プラセボ N=10	
有害事象の発現例数	29	87.9%	5	50.0%
頭痛	22	66.7%	2	20.0%
顎痛	12	36.4%	-	
四肢痛	10	30.3%	-	
悪心	9	27.3%	-	
下痢	6	18.2%	1	10.0%
潮紅	6	18.2%	-	
浮動性めまい	5	15.2%	-	
筋肉痛	4	12.1%	-	
嘔吐	3	9.1%	-	
関節痛	1	3.0%	-	
筋骨格痛	-		2	20.0%

発現例数(%)

［5.3.5.1-1 p203 Table 39 を改変］

3） 国内試験

国内第 II 相試験（AC0-065A201）では、136 週目までに 35 例（94.6%）にプロスタサイクリン関連有害事象が報告された（5.3.5.2-1、表 29）。重篤な有害事象は被験者 P04-02 の嘔吐のみであった（5.3.5.2-1、表 120）。136 週目までに治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）では、NS-304 群の 96.0%、プラセボ群の 77.8%にプロスタサイクリン関連有害事象が報告された。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.4-1, Table 35 及び Appendices 16.2.7.1）。

国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）では、26 例全例（100%）にプロスタサイクリン関連有害事象が報告された。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.4-2、表 28）。

4） 結論

Pool 1 において、プロスタサイクリン関連有害事象は NS-304 群の被験者の 91%で報告された。プラセボ群において高頻度（62%）で認められた頭痛、下痢、悪心など、このカテゴリに含められた有害事象は PAH 集団ではよくみられる事象であるが、NS-304 群で高い頻度でみられたことに加えて、被験者 1 例当たりに報告された個々の事象の発現頻度及び有害事象の重症度はいずれも高かった。これらの有害事象の大半は非重篤であったが、忍容性の問題により、用量の減量に至ることが多く、被験者によっては投与中止に至ることもあった（NS-304 群 7.5%、プラセボ群 1.7%）。

プロスタサイクリン関連有害事象は NS-304 投与開始後早期に発現した。Pool 1 において、初発までの時間の中央値（95%信頼区間）は 11 日（9～14 日）であったのに対して、プラセボ群では 57 日（45～93 日）であった。海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）において、プロスタサイクリン関連有害事象は、Acute hemodynamic study に 200 又は 400 μg の NS-304 を単回投与した後に 51%の被験者に報告された。これらは低用量で早期に発現し、有害事象が回復することや NS-304 に対する忍容性が得られることが認められたことから、用量との関連性はないと思われた。

人口統計学的因子全体で、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度に若干の差のあることが示唆された。また、65 歳以上の被験者で中止率が高かった。

NS-304 におけるプロスタサイクリン関連の有害事象は、IP 受容体作動薬に典型的な薬物有害反応であり、増量期間中に発現頻度が高く、重症度も高かった。しかし、その大部分は非重篤であり、致死的な転帰に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の解析

（1） 用量別の有害事象発現頻度（Pool 1）

AC-065A302 試験の用量別の有害事象を検討するため、IMTD 別、週ごとの最頻用量別又は有害事象発現時用量別の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4B に示した。最頻用量は有害事象が発現した週での最高用量と定義した。最頻用量別又は発現時用量別有害事象の発現頻度は、用量調節期については患者週あたりの発現頻度、用量維持期及び全投与期間については患者月あたりの発現頻度で示した。また、AC-065A201 試験及び NS-304/-02 試験の有害事象の発現時用量別の発現頻度については 5.3.5.3-4 Section 2 に示した。

すべての有害事象、注目すべき有害事象及び死亡を除く重篤な有害事象（死亡前 2 日以内の重篤な有害事象として定義）について解析し、地域別の部分集団解析も行った。

SCS 統計解析計画の付録（5.3.5.3-3 Appendix 1B）にその方法を示した。

1） 有害事象

全試験期間（用量調節期＋用量維持期）に関して、週ごとの最頻用量別の有害事象発現頻度では一定の傾向は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 127）。また、地域別でも一定の傾向は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 247～Table 252）。

用量調節期（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 407）及び用量維持期（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 267）における有害事象の評価から、全体的又は地域別にも一定の傾向は認められなかった。

IMTD 別の解析から、用量が増加するに従って貧血の発現頻度の上昇が認められた（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 1）。NS-304 群では、注目すべき有害事象の貧血の発現率は、6.7%（0 μg）～13.6%（1600 μg 1 日 2 回）であった。プラセボ群では、錠剤数に対応する発現率は、4.3%～9.1%であった。週ごとの最頻用量別又は有害事象の発現時用量別の解析では、貧血の発現頻度は NS-304 群でプラセボ群より高かったが、用量依存的に発現率が上昇する傾向は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 128, Table 268, Table 408, Table 548, Table 688 及び Table 828）。出血、低血圧及びプロスタサイクリン関連有害事象を含め、他の有害事象についても用量依存性は示唆されなかった（表 2.7.4.2.1.6-1）。

表 2.7.4.2.1.6-1 Pool 1 の注目すべき有害事象（貧血、出血、低血圧、プロスタサイクリン）の週ごとの最頻用量別発現率（SS）

注目すべき有害事象	最頻用量 b.i.d. (μg)	NS-304 発現件数/患者月	プラセボ 発現件数/患者月
貧血	0	2 / 85.1 (0.02350)	0 / 67.5 (0)
	0-200	8 / 981.4 (0.00815)	0 / 308.7 (0)
	200-400	9 / 1289.8 (0.00698)	2 / 308.5 (0.00648)
	400-600	5 / 1313.3 (0.00381)	5 / 431.3 (0.01159)
	600-800	9 / 1479.3 (0.00608)	2 / 306.2 (0.00653)
	800-1000	4 / 849 (0.00471)	2 / 537.7 (0.00372)
	1000-1200	6 / 917.9 (0.00654)	1 / 481.1 (0.00208)
	1200-1400	2 / 854.3 (0.00234)	2 / 624.2 (0.00320)
	1400-1600	27 / 3327.4 (0.00811)	40 / 7287.3 (0.00549)
	Overall	72 / 11097.6 (0.00649)	54 / 10353.7 (0.00522)
出血	0-200	11 / 981.4 (0.01121)	4 / 308.7 (0.01296)
	200-400	25 / 1289.8 (0.01938)	9 / 308.5 (0.02918)
	400-600	21 / 1313.3 (0.01599)	9 / 431.3 (0.02087)
	600-800	13 / 1479.3 (0.00879)	6 / 306.2 (0.01960)
	800-1000	9 / 849 (0.01060)	6 / 537.7 (0.01116)
	1000-1200	14 / 917.9 (0.01525)	6 / 481.1 (0.01247)
	1200-1400	8 / 854.3 (0.00936)	15 / 624.2 (0.02403)
	1400-1600	32 / 3327.4 (0.00962)	67 / 7287.3 (0.00919)
	Overall	133 / 11097.6 (0.01198)	122 / 10353.7 (0.01178)
低血圧	0	2 / 85.1 (0.02350)	0 / 67.5 (0)
	0-200	2 / 981.4 (0.00204)	1 / 308.7 (0.00324)
	200-400	4 / 1289.8 (0.00310)	4 / 308.5 (0.01297)
	400-600	12 / 1313.3 (0.00914)	2 / 431.3 (0.00464)
	600-800	2 / 1479.3 (0.00135)	1 / 306.2 (0.00327)
	800-1000	4 / 849 (0.00471)	2 / 537.7 (0.00372)
	1000-1200	3 / 917.9 (0.00327)	0 / 481.1 (0)
	1200-1400	5 / 854.3 (0.00585)	0 / 624.2 (0)
	1400-1600	8 / 3327.4 (0.00240)	13 / 7287.3 (0.00178)
	Overall	42 / 11097.6 (0.00378)	23 / 10353.7 (0.00222)
プロスタサイクリン関連有害事象	0	3 / 85.1 (0.03525)	11 / 67.5 (0.16296)
	0-200	277 / 981.4 (0.28224)	72 / 308.7 (0.23324)
	200-400	341 / 1289.8 (0.26439)	104 / 308.5 (0.33715)
	400-600	272 / 1313.3 (0.20711)	78 / 431.3 (0.18084)
	600-800	197 / 1479.3 (0.13317)	74 / 306.2 (0.24169)
	800-1000	177 / 849 (0.20847)	66 / 537.7 (0.12275)
	1000-1200	105 / 917.9 (0.11439)	62 / 481.1 (0.12886)
	1200-1400	104 / 854.3 (0.12173)	44 / 624.2 (0.07049)
	1400-1600	176 / 3327.4 (0.05289)	250 / 7287.3 (0.03431)
	Overall	1652 / 11097.6 (0.14886)	761 / 10353.7 (0.07350)

患者月は、4 患者週（28 日）として定義した
EOT から EOT+7 までの期間中に被験者 1 例に少なくとも 1 件の有害事象が発現した場合、その被験者は治験薬の最終投与後さらに 7 日間 0 μg の治験薬が投与されたとした。
［5.3.5.3-3 p.4192 Table 128、p.4401 Table 235、p.4410 Table 236、p.4421 Table 240 を改変］

2） 重篤な有害事象

全投与期間（用量調節期＋用量維持期）で、週ごとの最頻用量別の重篤な有害事象又は死亡を除く重篤な有害事象の発現頻度に対して一定の傾向は認められなかった。これらの有害事象は、

各用量で十分な事象数がないため、傾向を確認できなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 253 及び Table 260）。地域（中国を含む）別についても、一定の傾向は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 254～Table 259）。

用量調節期（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 533～539）及び用量維持期（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 393～399）おける重篤な有害事象の評価から、全体的又は地域別の一定の傾向は認められなかった。

IMTD 別の重篤な有害事象は、重篤な有害事象の発現頻度が低かった 0 μg 投与カテゴリ（23%）を除き、IMTD カテゴリ全体で類似していた（44～45%）（5.3.5.3-3 Appendix 4B, Table 106）。重篤な有害事象が用量依存的であるとは認められなかった。

3） 結論

全体的に試験期間別又は地域ごとの用量別の有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、一定の傾向は認められなかった。IMTD 別の解析から、注目すべき有害事象の貧血の発現頻度は用量依存的に増加した。この他には発現頻度が用量依存的な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は NS-304 の低用量カテゴリと高用量カテゴリで同程度であった。

（2） 安全性と曝露の相関

ロジスティック回帰モデルを用いて、血漿中濃度-時間曲線下面積に基づいたセレキシパグとその活性代謝物（MRE-269）の複合曝露と Pool 1 における NS-304 の安全性との関係を評価した。結果を母集団薬物動態/薬力学報告書（5.3.3.5-2）に示す。

1） 有害事象

プロスタサイクリン関連有害事象の発現率は、プラセボに対して最高投与量で約 20～30%上昇すると予測された。共変量とした PAH 治療薬の併用により、PAH 治療薬の併用なしと ERA 及び PDE-5 阻害薬の併用では有害事象の発現率に最大で 20%の差が認められた。結合組織病に伴う PAH では、IPAH 及び先天性心疾患に伴う PAH と比べて、有害事象の発現率は最大 10%高くなると予測された。

出血及び胃腸出血と曝露との間では、統計的に有意な関係は認められなかった。

2） 臨床検査データ

NS-304 投与では、プラセボ投与に比べてヘモグロビン濃度はわずかに低下するが、その程度はセレキシパグ及び MRE-269 への曝露が増加するに従って統計的有意になると予測された（プラセボ：138.84 G/L、最高用量の NS-304：134.58 G/L まで低下）。赤血球数も同様で 4.66 TI/L から 4.58 TI/L まで減少すると予測された。

白血球では、高い曝露で統計的有意に減少することが予測された（プラセボ：6.82 GI/L、最高用量の NS-304：6.26 GI/L まで減少）。

いずれの場合も、結合組織病に伴う PAH 患者では、他の原因による PAH 患者と比べて大きく減少することが予測された。

3） バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）と曝露との間に統計的に有意な関係は認められなかった。

4） 結論

薬物動態/薬力学モデルから、セレキシパグ及びその活性代謝物の曝露とプロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度との関係が示唆された。しかし、臨床データでは、そのような有害事象は早期の、おおむね低用量で発現することが示唆された（2.7.4.2.1.5（14）項）。しかし、他の PAH 治療薬の併用、特に PDE-5 阻害薬の併用で、プロスタサイクリン関連有害事象の発現頻度が上昇した（2.7.4.2.1.5（14）1）項）。

ヘモグロビンを含む一部の臨床検査値は、セレキシパグの曝露が若干影響することが示唆された。ヘモグロビン減少及び貧血の有害事象はプラセボ群に比べて NS-304 群で高い頻度で報告された（2.7.4.2.1.5（5）項）。

曝露とバイタルサイン変数との関係は示唆されなかった。

2.7.4.2.2 個々の有害事象の文章による説明

評価資料とした臨床検査の重篤な有害事象の被験者ごとの叙述は、試験ごとに 2.7.6.17 項に記載した。AC-065A302（AC-065A303 試験を含む）の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.17.4 項、NS-304/-02 試験は 2.7.6.17.3 項、AC-065A201 試験は 2.7.6.14.8 項、AC-065B201 試験は 2.7.6.15.5.3（1）項及び 2.7.6.15.5.3（2）項、AC-065B202 試験は 2.7.6.16.7.1 項、AC-065-104 試験は 2.7.6.17.1 項、AC-065-106 試験は 2.7.6.17.2 項に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査データの評価

海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）と海外第 III 相比較試験（AC-065A302）では、異なる中央検査施設で臨床検査が行われた。進行中の海外第 III 相継続試験（AC-065A303）では、中央検査施設あるいは各施設の検査施設で実施した。中央検査施設と各施設の検査施設で異なる単位が用いられた場合は、いずれも標準国際単位に変換した。

2.7.4.3.2 血液学的検査

2.7.4.3.2.1 Pool 1

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）でみられた血液学的検査値異常（5.3.5.1-2, Table 9-2 で定義）の概要を 5.3.5.1-2, Table 15-251、Table 12-19 に示す。ヘモグロビン減少及び血小板減少については、2.7.4.2.1.5（5）2）項及び 2.7.4.2.1.5（6）2）項で考察している。白血球数減少については、以下に詳細を記載する。

（1） 白血球数

白血球数の減少（< 3.0 GI/L と定義）は、NS-304 群で 5.0%、プラセボ群で 2.0%に認められ、< 2.0 GI/L の白血球数減少はNS-304 群 5 例（0.9%）とプラセボ群 1 例（0.2%）報告された（表 2.7.4.3.2.1-1）。白血球数が< 2.0 GI/L まで減少した症例は、NS-304 群の 5 例（被験者 1401-21068、被験者 2602-22491、被験者 2602-22493、被験者 4006-26736、被験者 7101-23063）であった（5.3.5.1-2 Appendices 16.2.8.2）。シクロスポリンを併用していた SLE の被験者 1 例（被験者 1401-21068）で発現した白血球数減少は、発熱を随伴していた（5.3.5.1-2, Table 15-283）。試験期間中に白血球数が< 2.0 GI/L まで減少した NS-304 群の 5 例中 3 例（被験者 2602-22493、被験者 4006-26736、被験者 7101-23063）の白血球数はベースライン時ですでに< 3.0 GI/L であった。また、3 例はヘモグロビン値異常の原因となる合併症［結合組織病（被験者 1401-21068、被験者 2602-22491）、肝硬変と B 型肝炎（被験者 7101-23063）］があり、1 例は汎血球減少症（被験者 4006-26736）の既往歴があった。結合組織病の合併症がある 2 例は、骨髄抑制が生じるシクロホスファミドを併用していた。プラセボ群の MCTD の 1 例（被験者 3183-26677）で重篤な有害事象として好中球減少症が報告された。これらの被験者では、感染に関連する有害事象は報告されなかった（5.3.5.1-2, Table 15-283）。さらに、NS-304 群とプラセボ群で感染関連の有害事象の発現頻度の差から、白血球機能に影響しないことが示唆された。

表 2.7.4.3.2.1-1 Pool 1 の著しい血液学的検査異常（SS）

		NS-304 N=575			プラセボ N=577		
		n	N	%	n	N	%
ヘモグロビン	< 80 g/L	7	555	1.3%	4	562	0.7%
	< 100 g/L	48	555	8.6%	28	562	5.0%
	> max (ULN, BL)+ 20 g/L	3	555	0.5%	9	562	1.6%
	> max (ULN, BL)+ 40 g/L	0	555	0.0%	0	562	0.0%
ヘマトクリット	< 0.20	0	555	0.0%	0	562	0.0%
	< 0.28 (女性) , < 0.32 (男性)	19	555	3.4%	11	562	2.0%
	> 0.55 (女性) , > 0.6 (男性)	16	555	2.9%	17	562	3.0%
	> 0.65	0	555	0.0%	4	562	0.7%
白血球数	< 2.0 GI/L	5	555	0.9%	1	560	0.2%
	< 3.0 GI/L	28	555	5.0%	11	560	2.0%
	> 20.0 GI/L	5	555	0.9%	0	560	0.0%
	> 100.0 GI/L	0	555	0.0%	0	560	0.0%
血小板数	< 50 GI/L	3	553	0.5%	2	561	0.4%
	< 75 GI/L	12	553	2.2%	14	561	2.5%
	> 600 GI/L	0	553	0.0%	0	561	0.0%
	> 999 GI/L	0	553	0.0%	0	561	0.0%

ベースライン後の著しい異常は、投与開始時のレベルと異なる場合のみ記載
2 回以上カウントされることがある

［5.3.5.3-3 p.2291 Table 261 を引用］

2.7.4.3.2.2 Pool 2

Pool 2 でみられた血液学的検査値異常の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 76 に示す。ヘモグロビン及び血小板数の減少については、2.7.4.2.1.5（5）2）項及び 2.7.4.2.1.5（6）2）項で考察している。

（1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）

AC-065A303 試験では、NS-304 群でベースライン時から各規定来院までにヘモグロビン及び血小板数において若干の変化が認められたが、検査値のばらつきが大きかった（5.3.5.1-2, Section 12.4.1.2）。

（2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）

両群とも、ベースライン時から二重盲検試験の投与終了時までの血液学的検査値の平均変化量は大きな違いはなかった（5.3.5.1-1, Section 12.4）。

2.7.4.3.2.3 国内試験

（1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）

ベースラインから投与 136 週目までの全来院時までの血液学的検査値の平均変化量は小さく、一定の傾向は認められなかった（5.3.5.2-1、12.4.1 項）。

（2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）

両群とも、ベースライン時から 17 週目の定期的来院時までの血液学的検査値の平均変化量が小さく、両群間で差は認められなかった（5.3.5.4-1, Section 12.4）。

（3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）

ベースラインから EOT までの全来院時までの血液学的検査値の平均変化量が小さく、一定の傾向は認められなかった（5.3.5.4-2、12.4 項）。

2.7.4.3.3 生化学的検査

2.7.4.3.3.1 Pool 1

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）の生化学的検査のベースライン時から定期的来院時までの変化量の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 237 に示す。生化学的検査値異常（5.3.5.1-2, Table 9-2 で定義）の概要を表 2.7.4.3.3.1-1 に示す。クレアチニン、クレアチニンクリアランス及び BUN は、2.7.4.2.1.5（10）2）項で考察している。

両群とも、グルコース、ナトリウム、カリウム及びアルブミンのベースラインからの平均変化量に臨床上問題となるような差は認められなかった。

カリウム減少（< 3.2 mmol/L）が NS-304 群で 5.1%、プラセボ群で 4.6%報告され、このうち NS-304 群の 2.2%、プラセボ群の 1.2%は、3.0 mmol/L より低値であった（表 2.7.4.3.3.1-1）。NS-304 群の 1 例は低カリウム血症のために NS-304 の投与量を減量した（5.3.5.1-2, Table 15-207）。両群とも、カリウムが< 3.0 mmol/L まで減少した被験者はすべて、異常所見の発現時又はその直前に利尿薬を併用していたことから、NS-304 投与により右室機能が改善し、利尿薬に起因する低カリウム血症が生じた可能性が示唆された。

有害事象として報告された生化学的検査（血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、血中カリウム減少）は、5.3.5.1-2, Table 15-182 及び Section 12.3.5.5.4 に示す。血中ブドウ糖濃度に対する有害事象の発現頻度は、NS-304 群とプラセボ群で同様であった。

表 2.7.4.3.3.1-1 Pool 1 の生化学的検査異常（ナトリウム、カリウム、アルブミン）（SS）

		NS-304 N=575			プラセボ N=577		
		n	/ N	%	n	/ N	%
ナトリウム	< 130 mmol/L	6	/ 554	1.1%	7	/ 564	1.2%
	NA or< 130 mmol/L	6	/ 554	1.1%	7	/ 564	1.2%
	> 150 mmol/L or > 155 mmol/L	4	/ 554	0.7%	4	/ 564	0.7%
	> 155 mmol/L	1	/ 554	0.2%	1	/ 564	0.2%
カリウム	< 3.0 mmol/L	12	/ 554	2.2%	7	/ 563	1.2%
	< 3.2 mmol/L or < 3.0 mmol/L	28	/ 554	5.1%	26	/ 563	4.6%
	> 5.5 mmol/L or > 6.0 mmol/L	22	/ 554	4.0%	16	/ 563	2.8%
	> 6.0 mmol/L	8	/ 554	1.4%	7	/ 563	1.2%
アルブミン	< 20 g/L	1	/ 554	0.2%	0	/ 564	0.0%
	< 30 g/L or < 20 g/L	5	/ 554	0.9%	4	/ 564	0.7%

NA=該当せず
被験者は 2 回以上カウントされることがある。

［5.3.5.3-3 p.1590 Table 224 を改変］

2.7.4.3.3.2 Pool 2

Pool 2 でみられた生化学的検査の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 73 に示す。肝機能検査値の増加については、2.7.4.2.1.5（9）2）項に示す。クレアチニン、クレアチニンクリアランス及び BUN は 2.7.4.2.1.5（10）2）項に示し、他の生化学検査値異常は、個々の試験（AC-065A302 を除く）ごとに示す。

（1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）

AC-065A303 試験では、ベースラインから各規定来院時の生化学的検査値の変化量を 5.3.5.1-2, Table 15-260 に示す。NS-304 群で、生化学的検査のベースラインからの平均変化量のばらつきは大きかった。

カリウム減少（< 3.2 mmol/L）が 8.9%に報告され、< 3.0 mmol/L が 5.4%であった（5.3.5.1-2, Table 15-261）。

（2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）

ベースライン時から二重盲検試験の投与終了までの生化学的検査値の平均変化量は両群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1、Section 12.4）。

2.7.4.3.3.3 国内試験

（1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）

ベースライン時から各来院時期までの生化学的検査値の一定の傾向は認められなかった（5.3.5.2-1、12.4.1 項）。

（2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）

両群とも、ベースラインから 17 週目までの生化学的検査値の平均変化量は小さく、一定の傾向は認められなかった。

NS-304 群の 1 例（被験者 008-01）において TSH の上昇（ベースライン時 8.1 MU/L、13 週目 13.5 MU/L）が認められた（5.3.5.4-1, Appendices 16.2.8.8）。

（3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）

ベースラインから EOS 又は投与中止までの生化学的検査値の平均変化量は小さく、一定の傾向は認められなかった（5.3.5.4-2、12.4 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 Pool 1

海外第 III 相比較試験（AC-065A302）では各規定来院時にトラフ血漿中濃度における収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧が測定された。その概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 328 に、一覧を 5.3.5.1-2, Table 15-267 に示す。

ベースライン時の収縮期血圧の中央値（最小値、最大値）は NS-304 群で 112 mmHg（85、186 mmHg）、プラセボ群で 110 mmHg（80、170 mmHg）であった（表 2.7.4.4.1.1-1）。

ベースライン時から 36 ヵ月目までの収縮期血圧（中央値）で、最も低下幅が大きかったのは NS-304 群で-2 mmHg であった。プラセボ群ではすべてベースライン時から低下していなかった。拡張期血圧（中央値）は、両群とも低下はみられなかった。全投与期間（EOT+7 日まで）中の収縮期血圧の最低値の変化量（中央値）は両群とも-10 mmHg であった。

ベースラインから 36 ヵ月目までにみられた収縮期血圧（中央値）の最も大きな上昇は両群とも 5 mmHg であった。拡張期血圧は、最も大きな上昇は NS-304 群で 3 mmHg、プラセボ群で 0.5 mmHg であった。全投与期間（EOT+7 日まで）中の収縮期血圧の最高値の変化量（中央値）は両群とも 10 mmHg であった。拡張期血圧の最高値の変化量（中央値）は両群とも 8 mmHg であった。

平均血圧のデータはプラセボ群と NS-304 群の収縮期血圧及び拡張期血圧のデータの傾向と一致した。

試験期間中のベースライン時からの変化量を解析したところ、年齢（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 329）、PAH 治療薬の併用（5.3.5.3-3 Appendix 4C, Table 21～24）とは関係なく NS-304 群とプラセボ群で類似していた。

表 2.7.4.4.1.1-1 Pool 1 の収縮期血圧と拡張期血圧の概要（SS）

		NS-304		プラセボ	
			変化		変化
		N=575	N=575	N=577	N=577
収縮期血圧(mmHg)					
ベースライン時	Non-missing	575		577	
	中央値	112.00	-	110.00	-
	最小値, 最大値	85.0 , 186.0	-	80.0 , 170.0	-
最低値	Non-missing	554	554	565	565
	中央値	101.50	-10.00	100.00	-10.00
	最小値, 最大値	72.0 , 170.0	-62.0 , 30.0	68.0 , 145.0	-60.0 , 30.0
最高値	Non-missing	554	554	565	565
	中央値	124.00	10.00	123.00	10.00
	最小値, 最大値	85.0 , 190.0	-41.0 , 56.0	82.0 , 196.0	-39.0 , 76.0
拡張期血圧(mmHg)					
ベースライン時	Non-missing	575		577	
	中央値	70.00	-	70.00	-
	最小値, 最大値	45.0 , 110.0	-	38.0 , 106.0	-
最低値	Non-missing	554	554	565	565
	中央値	63.00	-9.00	62.00	-8.00
	最小値, 最大値	40.00 , 111.0	-43.0 , 25.0	40.00 , 100.0	-40.0 , 30.0
最高値	Non-missing	554	554	565	565
	中央値	80.00	8.00	80.00	8.00
	最小値, 最大値	50.0 , 120.0	-20.0 , 40.0	43.0 , 120.0	-25.0 , 51.0

［5.3.5.3-3 p.3213 Table 328 を改変］

投与期間中に発現した低血圧の概要を表 2.7.4.4.1.1-2 に示す。収縮期血圧が< 90 mmHg まで低下した割合はプラセボ群（6.7%）より NS-304 群（9.7%）で高かった。しかし、ベースライン時から> 40 mmHg の低下の発現頻度は NS-304 群（2.3%）よりプラセボ群（3.0%）で高かった。拡張期血圧の低下の発現頻度は NS-304 群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4.4.1.1-2 Pool 1 で発現した低血圧（SS）

	NS-304 N=575			プラセボ N=577		
	n		%	n		%
収縮期血圧 ＜90 mmHg	54 /	554	9.7%	38 /	565	6.7%
Missing	21			12		
拡張期血圧< 50 mmHg	18 /	554	3.2%	22 /	565	3.9%
Missing	21			12		
収縮期血圧の低下幅 ＞40 mmHg	13 /	554	2.3%	17 /	565	3.0%
Missing	21			12		
拡張期血圧の低下幅 ＞20 mmHg	92 /	554	16.6%	74 /	565	13.1%
Missing	21			12		

［5.3.5.1-2 p.309 Table 12-21 を引用］

2.7.4.4.1.2 Pool 2

Pool 2 のデータの多くは Pool 1 のデータであるため、結果は一致していた。バイタルサイン及び体重の要約統計量の経時的推移を 5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 84 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及びそれぞれベースラインで調整した値について一般線形モデルを用いて経時的に解析したところ、変化は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 82 及び Table 83）。

Pool 2 に含まれる個々の試験［海外第 III 相比較試験（AC-065A302）を除く］ごとに以下に考察する。

（1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）

AC-065A303 試験では、海外第 III 相比較試験（AC-065A302）と同様に、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数のベースライン時から規定来院までの平均変化量は小さかった（5.3.5.1-2, Table 15-271）。

収縮期血圧値が< 90 mmHg まで低下した被験者の割合は 14.3%であった（5.3.5.1-2, Table 15-272）。収縮期血圧のベースライン時からの低下幅が> 40 mmHg は 3.6%、拡張期血圧のベースライン時からの低下幅が> 20 mmHg は 16.8%であった。収縮期血圧が< 90 mmHg まで低下した被験者の割合は AC-065A302 試験の NS-304 群より高かった（14.3%及び 9.7%）が、AC-065A302 試験のベースライン時から低下幅が> 20 又は> 40 mmHg である被験者の割合は同程度であった（5.3.5.1-2, Table 15-269）。

（2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）

Acute hemodynamic study における単回投与 4 時間後のバイタルサインでは、400 μg 投与で収縮期血圧及び拡張期血圧（中央値）はそれぞれ 5.0 mmHg 及び 7.0 mmHg 上昇し、心拍数（中央値）も 3.0 bpm 増加した。200 μg 投与では、拡張期血圧（中央値）は 2.5 mmHg 上昇したが、収縮期血圧の上昇及び脈拍数の増加は認められなかった（5.3.5.1-1, Table 47）。至適用量が投与された二重盲検試験投与終了時に測定されたバイタルサインでは、プラセボ群に比べて血圧の上昇、心拍数の増加は認められなかった（5.3.5.1-1, Table 48）。

（3） 海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）

本試験ではバイタルサインを測定していない。

2.7.4.4.1.3 国内試験

（1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）

ベースラインから投与 136 週目までの平均変化量は、収縮期血圧で-5.5～8.8 mmHg、拡張期血圧で 0.0～15.5 mmHg、脈拍数で 0.0～25.0 bpm であった（5.3.5.2-1、12.5.1 項）。低血圧及び血圧低下の有害事象については 2.7.4.2.1.5（7）1）c) 項に記載した。個体差が大きいことや被験者数が少ないこと、さらに対照群がないことなどから、適切に評価できなかった。

（2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）

バイタルサインの経時的な推移は、NS-304 群とプラセボ群で同様であった（5.3.5.4-1, Section 12.5.1）。

（3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）

バイタルサインの経時的な推移は、特筆すべき点はなかった。一部の被験者で外れ値が認められた。バイタルサインに関する有害事象（血圧低下）が、全投与期間で 1 例認められた（5.3.5.4-2、12.5.1 項、12.2.2.4 項、12.2.2.5 項）。

2.7.4.4.1.4 臨床薬理

海外第 I 相試験（AC-065-106）では、NS-304 群及びプラセボ/モキシフロキサシン群のいずれにおいても、起立時心拍数にベースラインからの平均値の変化は認められなかった。NS-304 群では、仰臥位及び立位の心拍数に軽度増加が認められた（仰臥位でのベースラインからの最大平均変化量：22 日目の 1600 µg 1 日 2 回投与の朝の投与 2 時間後に+ 11.4 bpm）。

仰臥位、立位、起立時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）に明らかな変化は認められず、NS-304 群とプラセボ/モキシフロキサシン群にも大きな違いは確認されなかった（5.3.4.1-2, Section 12.4.1）。

2.7.4.4.2 体重

2.7.4.4.2.1 Pool 1

AC-065A02 試験における定期的来院時の体重の概要を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 328 に示す。全投与期間（EOT+7 日まで）中、最低値までの変化量（中央値）は NS-304 群で-2.0 kg（最小値、最大値：-33.1、6.0 kg）であり、プラセボ群では-1.1 kg（最小値、最大値：-21.3、8.0 kg）であった。

体重減少の有害事象は NS-304 群の 2.8%、プラセボ群の 1.4%で報告された。食欲減退の有害事象は NS-304 群の 5.9%、プラセボ群の 3.3%で報告された（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 110）。

2.7.4.4.2.2 Pool 2

（1） 海外第 III 相継続試験（AC-065A303）

体重のベースライン時からの経時的推移は Pool 1 とほぼ同じであり、最低値までの変化量（中央値）は-2.0 kg（最小値、最大値：-40.5、6.0 kg）であった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 84）。

（2） 海外第 II 相比較試験（NS-304/-02）

体重はスクリーニング来院時のみ測定されたため、経時的な変化は確認できなかった。（5.3.5.1-1）。

2.7.4.4.2.3 国内試験

国内試験では、安全性評価項目として体重を測定していない。

2.7.4.4.3 心電図

2.7.4.4.3.1 Pool 1

心電図検査は、12 ヵ月来院時の投与後 2 時間と 4 時間に実施した。心拍数（中央値）は NS-304 群で 74.0 bpm、プラセボ群で 72.0 bpm であった。投与後 2 時間の心拍数の投与前値からの変化量の中央値（最小値、最大値）は、NS-304 群で 5.0 bpm（-27.0、37.0 bpm）、プラセボ群 2.0 bpm（-19.0、31.0 bpm）であった。投与後 4 時間では、各々3.0 bpm（-25.0、39.0 bpm）及び 2.0 bpm（-23.0、33.0 bpm）であった。PR 間隔の変化は心拍数で観察された変化と一致した。投与後 2 時間及び 4 時間に、心電図記録の QRS 間隔及び Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）に臨床上問題となるような変化は確認されなかった（5.3.5.1-2, Table 15-277）。

2.7.4.4.3.2 Pool 2

治験薬投与期間中に発現した心電図の異常所見は NS-304 群の 86.2%で認められた（5.3.5.3-3 Appendix 5, Table 86）。頻度が高かった心電図の異常所見は洞調律（77.0%）、右室肥大（60.3%）及び T 波異常（57.2%）であり、QT 延長は 8.2%であった。

2.7.4.4.3.3 国内試験

（1） 国内第 II 相試験（AC-065A201）

NS-304 の投与開始後 16 週までに、ベースライン時に比較して QTc の延長が 37 例中 12 例でみられた。内訳はベースライン時の 450 msec 以下から投与後に 450～480 msec へ延長した例が 10 例、450～480 msec 以下から投与後に 480～500 msec に延長した例が 2 例で、ベースライン時の 500 msec 以下から 500 msec 以上まで QTc が延長した例は認められなかった。また QTc のベースライン時からの変動では、37 例中 7 例で 30～60 msec の変動を示した。しかし、60 msec を超える延長を示した被験者は認められなかった。QTc 延長が発現した被験者の心電図は専門医によって審査され、臨床的に重要な変化でないことが評価された（5.3.5.2-1、12.5.2.1 項）。

投与 136 週目までの長期投与期間において頻度が高かった心血管系の有害事象は、右室不全（13.5%）、血圧低下（10.8%）、動悸及び心室性期外収縮（8.1%）であった（5.3.5.2-1、12.2.2.6 項、表 129）。

（2） 国内 CTEPH 第 II 相比較試験（AC-065B201）

NS-304 群で投与開始後に QTc が 480 msec を超えた被験者はいなかった。プラセボ群では投与開始後の各来院時に QTc が 450 msec を超えた被験者はいなかった。いずれの心電図パラメータもベースラインから顕著な変化は認められず、QTc の延長傾向もみられなかった。いずれの心電図パラメータについても、平均値の推移は NS-304 群とプラセボ群で同様であった（5.3.5.4-1, Section 12.5.3）。

EOS 又は試験中止までの来院時における心電図パラメータ（QT、QTc、QRS、PR 及び RR）のベースラインからの平均変化量は小さく、大きな違いはなかった（5.3.5.4-1, Table 188）。

NS-304 群では投与開始後に 450 msec を超える QTc 延長が 25 例中 4 例（16.0%）に発現した。しかし、3 例の QTc は 450 msec を超えたが、ベースライン時から 30 msec を超える延長ではなく、

臨床上問題となるような変化ではなかった（5.3.5.4-1, Appendices 16.2.9.4）。残る 1 例（被験者 005-03）の QTc は、ベースライン時の 419 msec から 17 週目の 456 msec まで延長した。

（3） 国内 CTEPH 第 II 相継続試験（AC-065B202）

投与開始後に 450 msec を超え、ベースライン時から 30 msec を超える QTc 延長が 6 例に発現した（5.3.5.4-2、付録 16.2.9.4）。このうち 2 例は、ベースライン時から 60 msec を超えて延長した。

2.7.4.4.3.4 海外 QT/QTc 評価試験（AC-065-106）

AC-065-106 試験（5.3.4.1-2）では、心拍数補正法として被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）を選択し、主要評価項目は、各時点におけるベースライン調整及びプラセボ補正後の QTcI に対する効果（ΔΔQTc）とした。

最大投与量（1 回 1600 μg、1 日 2 回）の NS-304 では、心室再分極に及ぼす影響は認められなかった。QTcI のベースラインからの変化量（ΔQTcI）はいずれの時点においても小さかった。プラセボ補正後のΔQTcI（ΔΔQTcI）は、NS-304 の 800 μg/回投与では 1.4 msec（90%信頼区間の上限値：3.9 msec）を、1600 μg/回投与では-0.7 msec（90%信頼区間の上限値：2.1 msec）をそれぞれ超えることはなかった（表 2.7.4.4.3.4-1、図 2.7.4.4.3.4-1）。QTcF に対する影響はこれらの結果と一致した。

モキシフロキサシン（陽性対照）400 mg を投与した際の平均ΔΔQTcI 間隔は、最高値は 7.5 msec（90%信頼区間の下限値：4.8 msec）を示したが、投与後のいずれの時点においても、90%信頼区間の下限値が 5.0 msec を超えなかった。しかし、モキシフロキサシンの濃度とΔΔQtcI との関係について concentration-QTc 解析し、本試験は分析感度を有すると判断した。

ICH E14 ガイダンスの規定に基づいて評価したところ、試験の結果は明らかに陰性であった［2 つの用量の NS-304 によるΔΔQTcI の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間と等しい）の上限は 10 msec を下回った］。

NS-304 群では、480 msec を超える QTcI 延長が生じた被験者及びベースラインからの変化量（ΔQTcI）が 30 msec を超えた被験者はいなかった。NS-304 の心伝導（PR 及び QRS 間隔）に対する影響は認められなかった。T 波の形態変化が認められた時点は少なく、両群間で差は認められなかった。

表 2.7.4.4.3.4-1 AC-065-106 試験の ΔΔQTcI 間隔の経時変化（msec）

時間（hr）	NS-304 800 µg（N=84）		NS-304 1600 µg（N=58）		モキシフロキサシン（N=66）	
	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI	Mean ± SE	90%CI
0	-1.9 ± 1.5	-4.3～0.6	-2.3 ± 1.7	-5.1～0.5	-1.1 ± 1.6	-3.8～1.6
0.5	1.4 ± 1.5	-1.0～3.9	-1.3 ± 1.7	-4.0～1.5	-1.6 ± 1.6	-4.3～1.1
1	-0.9 ± 1.5	-3.4～1.5	-2.8 ± 1.7	-5.6～-0.1	0.4 ± 1.6	-2.3～3.1
1.5	-0.7 ± 1.5	-3.1～1.8	-0.9 ± 1.7	-3.7～1.9	5.7 ± 1.6	3.0～8.4
2	0.0 ± 1.5	-2.4～2.5	-0.7 ± 1.7	-3.5～2.1	5.6 ± 1.6	2.9～8.3
3	-2.9 ± 1.5	-5.3～-0.4	-2.2 ± 1.7	-4.9～0.6	7.5 ± 1.6	4.8～10.2
4	-2.6 ± 1.5	-5.0～-0.1	-4.3 ± 1.7	-7.1～-1.5	5.9 ± 1.6	3.2～8.6
5	-2.4 ± 1.5	-4.8～0.1	-3.2 ± 1.7	-6.0～-0.4	6.5 ± 1.6	3.9～9.2
6	0.8 ± 1.5	-1.7～3.2	-3.0 ± 1.7	-5.8～-0.3	4.1 ± 1.7	1.4～6.8
7	0.2 ± 1.5	-2.2～2.7	-2.2 ± 1.7	-5.0～0.6	5.0 ± 1.6	2.3～7.7
8	-1.1 ± 1.5	-3.6～1.3	-3.4 ± 1.7	-6.1～-0.6	5.2 ± 1.6	2.5～7.9
10	-1.6 ± 1.5	-4.0～0.9	-5.5 ± 1.7	-8.3～-2.7	5.4 ± 1.6	2.7～8.1
12	-3.2 ± 1.5	-5.6～-0.7	-3.5 ± 1.7	-6.3～-0.7	4.0 ± 1.6	1.3～6.7

NS-304 800 µg：Day 11、NS-304 1600 µg：Day 23、モキシフロキサシン：Day 2 又は 24

［5.3.4.1-2 p.153 Table 15.3.3、p.171 Table 15.3.4B を改変］

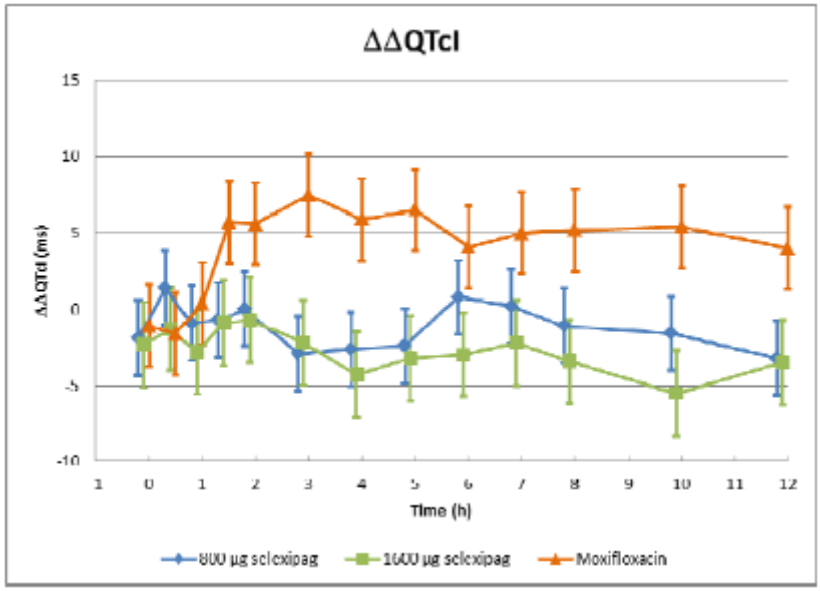


図 2.7.4.4.3.4-1 AC-065-106 試験の ΔΔQTcI 間隔（平均値± 90%信頼区間）の経時変化（msec）

NS-304 800 µg：11 日目（N=84）、NS-304 1600 µg：23 日目（N=58）、モキシフロキサシン：2 又は 24 日目（N=66）

［5.3.4.1-2 p.78 Figure 9 を引用］

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢別

Pool 1 の年齢群別の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4A Table 111（65 歳未満と 65～74 歳）及び Table 112（75 歳以上）に示す。年齢群別の被験者数は、65 歳未満で NS-304 群 476 例（709 患者-年）、プラセボ群 470 例（639 患者-年）及び 65～74 歳で NS-304 群 91 例（116 患者-年）、プラセボ群 102 例（137 患者-年）であった。75 歳以上の被験者は少なく（NS-304 群 8 例、プラセボ群

5 例）、この年齢群で適切な評価を行うことはできなかった（5.3.5.3-3 Appendix 4A Table 17 及び Table 18）。

NS-304 群の有害事象の発現率は、65 歳未満及び 65～74 歳で各々97.9%及び 100.0%、プラセボ群で各々97.0%及び 96.1%であった。有害事象の発現傾向は 65 歳未満と 65～74 歳で類似していたが、NS-304 群での有害事象発現率では、右室機能不全及び疲労は 65～74 歳で高頻度、嘔吐は 65 歳未満で高頻度など、一部の有害事象の発現頻度で差が認められた。

NS-304 の投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は 65～74 歳の被験者で高く、これについては 2.7.4.2.1.5（14）1）項で考察している。

2.7.4.5.1.2 性別

Pool 1 の性別の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 122 に示す。性別の被験者数は、女性が NS-304 群で 458 例（674 患者-年）、プラセボ群で 462 例（642 患者-年）及び男性が NS-304 群で 117 例（168 患者-年）、プラセボ群で 115 例（144 患者-年）であった（5.3.5.3-3, Appendix 4A Table 30）。

NS-304 群の有害事象の発現率は、男性及び女性で各々95.7%及び 98.9%、プラセボ群で各々93.9%及び 97.6%であった。有害事象別では、貧血関連の有害事象の発現頻度が NS-304 群の女性で高く、「貧血」の発現率は女性で 9.4%、男性で 4.3%であった。プラセボ群では、各々5.4%及び 5.2%であった（2.7.4.2.1.5（5）項参照）。その他の有害事象の発現傾向は、男性と女性で類似していた。

2.7.4.5.1.3 人種/民族性別

Pool 1 の人種/民族性別の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 120（白人とアジア人）及び Table 121（黒人とその他）に示す。人種/民族性別の被験者数は、白人 861 例［NS-304 群 428 例（636 患者-年）、プラセボ群 433 例（581 患者-年）］及びアジア人 245 例［NS-304 群 125 例（174 患者-年）、プラセボ群 120 例（171 患者-年）］であった。黒人 27 例（NS-304 群 13 例、プラセボ群 14 例）及びその他 19 例（NS-304 群 9 例、プラセボ群 10 例）は、人種/民族性に関する評価を行うには例数が少なかった（5.3.5.3-3, Appendix 4A Table 28 及び Table 29）。

有害事象の発現傾向は白人とアジア人で類似していた。肺動脈性肺高血圧症の発現率は、白人で NS-304 群 22.9%、プラセボ群 40.0%であった。同様にアジア人では、NS-304 群の発現率は 21.6%であり、白人と同程度であったが、プラセボ群は 24.2%で白人より低かった。

プロスタサイクリン関連の有害事象の発現傾向は白人とアジア人部分集団で類似していた。しかし、一部の有害事象の発現頻度で差が認められた（2.7.4.2.1.5（14）1）項参照）。

発疹関連の有害事象（発疹、汎発性発疹、斑状皮疹など）の発現頻度はアジア人より白人で高かった（2.7.4.2.1.5（11）1）項参照）。

2.7.4.5.1.4 地域別

Pool 1 の地域別の有害事象を 5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 115（アジアと東欧）、Table 116（西欧/オーストラリアと北米）及び Table 117（中南米）に示す。地域別の被験者数は、アジア 228 例［NS-304 群 115 例（163 患者-年）、プラセボ群 113 例（159 患者-年）］、東欧 302 例［NS-304

群 150 例（245 患者-年）、プラセボ群 152 例（210 患者-年）］、西欧/オーストラリア 320 例［NS-304 群 161 例（228 患者-年）、プラセボ群 159 例（211 患者-年）］及び北米 192 例［NS-304 群 95 例（128 患者-年）、プラセボ群 97 例（129 患者-年）］であった。中南米の被験者数はそれより少なく、NS-304 群 54 例（78 患者-年）、プラセボ群 56 例（77 患者-年）であった（5.3.5.3-3, Appendix 4A Table 21～23）。

有害事象の発現傾向は地域の部分集団間で類似しており、人種/民族性の部分集団データに合致していた。人種/民族性との違いは肺動脈性肺高血圧症の発現頻度に認められ、東欧では、NS-304 群 21.3%及びプラセボ群 44.1%、西欧/オーストラリアでは、21.1%及び 41.5%、中南米では 18.5%及び 35.7%であった。しかし、アジア（19.1%及び 23.9%）及び北米（28.4%及び 26.8%）では発現頻度は同程度であった。

AC-065A201 試験、NS-304/-02 試験、AC-065A302 試験の 3 試験で発現した有害事象を東アジア（日本、中国、韓国、台湾）と東アジア以外の地域に分類して比較した（5.3.5.3-4 SECTION 2, ae1_ea 及び ae1_nea）。東アジアと東アジア以外の地域で有害事象の発現傾向は類似していた。また日本（AC-065A201 試験）と日本以外の東アジア（AC-065A302 試験）においても、有害事象の発現傾向は類似していた。東アジアに比べて日本での発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、顎痛、下痢、頭痛、背部痛、四肢痛、ほてり、潮紅、倦怠感及び関節痛であった。

2.7.4.5.1.5 PAH 疾患分類別

Pool 1 のベースライン時の PAH 疾患分類別の有害事象を SOC ごとに、5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 118 及び Table 119 に示す。PAH 疾患分類別の被験者数は、PAH1 カテゴリ（IPAH/HPAH/薬物・毒物誘発性 PAH/HIV 感染に伴う PAH）の NS-304 群 348 例とプラセボ群 362 例、PAH2 カテゴリ（結合組織病に伴う PAH）の NS-304 群 167 例とプラセボ群 165 例であった。PAH3 カテゴリ（先天性心疾患に伴う PAH）は NS-304 群 60 例とプラセボ群 50 例であった（5.3.5.3-3, Appendix 4A Table 24～27）。

有害事象の発現傾向は PAH の疾患分類カテゴリ間で類似していた。しかし PAH2 カテゴリ（結合組織病に伴う PAH 患者）において貧血の発現頻度は NS-304 群とプラセボ群とでほぼ同じであったが、それ以外のカテゴリでは、SS 全体の傾向と一致して、NS-304 群で高かった（2.7.4.2.1.5（5）項参照）。

2.7.4.5.1.6 BMI カテゴリ別

Pool 1 のベースラインの BMI カテゴリ別有害事象を SOC ごとに、5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 113 及び Table 114 に示す。BMI 別の被験者数は、BMI< 25 kg/m^2 の NS-304 群 268 例（379 患者-年）とプラセボ群 267 例（370 患者-年）、BMI 25～30 kg/m^2 の NS-304 群 149 例（220 患者-年）とプラセボ群 163 例（225 患者-年）及び BMI> 30 kg/m^2 の NS-304 群 158 例（242 患者-年）とプラセボ群 147 例（191 患者-年）であった（5.3.5.3-3, Appendix 4A Table 19 及び Table 20）。

有害事象の発現傾向は BMI カテゴリ間で類似していた。しかし BMI> 30 kg/m^2 において有害事象として報告された貧血の頻度が NS-304 群とプラセボ群とでほぼ同じであったが、それ以外の BMI カテゴリでは、SS 全体の傾向と一致して、NS-304 群で高かった（2.7.4.2.1.5（5）項参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事の影響

NS-304 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するために、国内で標準食による影響（NS304/P1/01 試験）及び海外で高脂肪食による影響［QGUY/2006/NS-304/-01（Part B）試験］を検討した。食後投与により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、本剤の薬物動態に対する食事の影響は臨床上問題にならないと考えられた（2.7.1.3.2 項）。食後に比べて絶食時では、NS-304 群で有害事象（主に頭痛、悪心、嘔吐等のプロスタサイクリン関連有害事象）が多く発現した。

2.7.4.5.2.2 PAH 治療薬の併用別

貧血の有害事象及び著しいヘモグロビン減少に関して、ベースライン時の PAH 治療薬の併用別の部分集団解析を 2.7.4.2.1.5（5）1）項に示した。PAH 治療薬を併用していない被験者では、貧血の有害事象の発現率は NS-304 群で 4.5%、プラセボ群で 6.7%であった。PAH 治療薬を併用した被験者では貧血の発現頻度がプラセボ群より高く、ERA 単独（NS-304 群 14.9%、プラセボ群 9.2%）又は PDE-5 阻害薬単独（NS-304 群 11.1%、プラセボ群 5.4%）を併用した被験者でプラセボ群との差が認められた。ERA＋PDE-5 阻害薬の 2 剤併用の被験者では発現頻度は両群で同程度であった（NS-304 群 11.2%、プラセボ群 10.7%）。著しいヘモグロビン減少に関して、ベースラインの PAH 療法に従って行った評価から、ヘモグロビンが<100 g/L まで減少した被験者の割合は NS-304 と PDE-5 阻害薬を併用投与されていた被験者でプラセボとの差があった（NS-304 群 13.0%、プラセボ群 4.4%）。しかし、ERA+PDE-5 阻害薬を併用投与された被験者では両群ともに低いが同程度あり（NS-304 群 7.6%、プラセボ群 7.3%）、一定の傾向はみられなかった。

低血圧関連の有害事象をベースライン時の PAH 治療薬別に解析したところ（2.7.4.2.1.5（7）1）項）、ベースライン時に PDE-5 阻害薬単独投与していた被験者において、低血圧関連の発現頻度は NS-304 群でプラセボ群よりわずかに高かった（NS-304 群 5.8%、プラセボ群 4.3%）。NS-304 群では低血圧関連の重篤な有害事象は発現しなかった。PDE-5 阻害薬と ERA の併用療法を受けていた被験者では、低血圧関連の発現頻度は NS-304 群で 8.4%、プラセボ群で 3.0%であった。この有害事象は概ね非重篤であった（NS-304 群の 15 件中 1 件、プラセボ群の 6 件中 1 件が重篤）。ベースライン時に ERA 単独投与していた被験者では、NS-304 群の低血圧関連の発現頻度はプラセボ群より低かった。PAH 治療薬に基づいた血圧に対する明確な影響は認められなかった。

ベースライン時における PAH 治療薬ごとのプロスタサイクリン関連有害事象の部分集団評価については、2.7.4.2.1.5 (14) 1) 項に示している。プロスタサイクリン関連有害事象の多くは NS-304 以外の PAH 治療薬でも共通しており、プラセボ群の発現頻度で説明できた。しかし、プラセボ補正後の発現頻度は、NS-304 と PAH 治療薬を併用投与した被験者の方が、NS-304 を単独投与した被験者より高かった。NS-304 群において、PDE-5 阻害薬の単独投与及び ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用でのプラセボ補正後の頭痛の発現率はそれぞれ 38.2%及び 39.4%であったが、ERA 単独投与の被験者又は PAH 治療薬を併用しなかった被験者ではともに 24.6%であった。下痢では、PDE-5 阻害薬単独投与及び ERA+PDE-5 阻害薬の併用投与でのプラセボ補正後の発現率はそれぞれ

27.4%及び 30.0%であったが、ERA の単独投与で 20.4%、PAH 治療薬の併用なしでは 13.2%であった。悪心では、ERA 単独投与を受けた被験者で 17.5%、ERA+PDE-5 阻害薬の 2 剤併用で 23.1%であったが、PDE-5 阻害薬単独投与及び PAH 治療薬の併用なしではそれぞれ 9.0%及び 11.5%であった。

以上より、PAH 治療薬の併用によって安全性面でのリスクが大きくなることはなかった。ヘモグロビンに対する NS-304 の影響は大きくなく、併用した PAH 治療薬に基づいて観察された影響に一定の傾向は認められなかった。低血圧は、併用した PAH 治療薬に関係なく、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、PAH 治療薬の併用投与により NS-304 に関連する有害事象、特に頭痛、下痢及び悪心など、一部の有害事象の発現頻度が上昇した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 ワルファリン

ワルファリンは PAH 患者によく処方される薬剤であるが、治療域は狭いため、海外第 I 相試験（QGUY/2006/NS-304/-01、5.3.3.1-2）において、NS-304 とワルファリンとの薬物相互作用（DDI）試験を行った。S-ワルファリンは主に CYP2C9 に、R-ワルファリンは主に CYP3A4 により代謝される。ワルファリンを NS-304 の存在下及び非存在下で投与した場合、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値とその 90%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内にあり、生物学的に同等であった。

NS-304 をワルファリンの存在下及び非存在下で投与した場合、セレキシパグの AUC_{0-t} 及び MRE-269 の AUC_{0-t} と C_{max} の幾何平均比とその 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲にあり、生物学的に同等であったが、セレキシパグの C_{max} の 90%信頼区間の下限（0.77）は 0.8～1.25 をわずかに下回った（2.7.2.2.2.3（4）項、2.7.2.3.3.3（1）項参照）。

2.7.4.5.3.2 ロピナビル・リトナビル配合錠

In vitro で NS-304 及び MRE-269 が有機アニオン輸送ポリペプチド輸送体（OATP1B1 と OATP1B3）の基質であり、ロピナビル・リトナビル配合錠はこれらの輸送体の阻害作用を持つため、NS-304 とロピナビル・リトナビル配合錠の DDI 試験を（AC-065-109、5.3.3.4-1）行った。さらに、ロピナビル・リトナビル配合錠は CYP3A4 の強力な阻害薬であり、P-糖タンパク質の阻害薬でもあることが知られている。HIV 感染に伴う PAH 患者にはロピナビル・リトナビル配合錠と NS-304 を併用する可能性がある。ロピナビル・リトナビル配合錠併用では、NS-304 の単独投与と比較してセレキシパグの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加し、半減期は 1.5 倍に延長した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（セレキシパグとロピナビル・リトナビル配合錠併用／セレキシパグ単独）及びその 90%信頼区間はそれぞれ、2.07（1.67～2.58）及び 2.23（1.86～2.69）であった。MRE-269 はロピナビル・リトナビル配合錠の存在下で、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.3 倍及び 1.1 倍に増加した。MRE-269 の半減期はロピナビル・リトナビル配合錠の存在下で 35%短縮した（2.7.2.3.3.3（2）項参照）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

NS-304 の全臨床試験で、合計 6 例の妊娠が報告された。報告された妊娠のうち、NS-304 と避妊手段との間に関連性はなかった。

Pool 1 では、妊娠は 3 例（NS-304 群 1 例、プラセボ群 2 例）で報告された（5.3.5.3-3 Appendix 4A, Table 109、Appendix 8）。プラセボ群の 1 例（被験者 1308-26125）に異所性妊娠破裂が生じ、2 例［被験者 2009-21717（NS-304 群）と被験者 1405-26217（プラセボ群）］は妊娠中絶を受けた。なお、すべての被験者で治験薬投与を中止した。さらに、治験薬の最終投与後 8 日に NS-304 群で 1 例妊娠が報告された。この被験者は妊娠前に経口避妊薬を中止し、その後、治験薬とボセンタンを中止した。妊娠 31 週目に、帝王切開により健康な男児を出産した（5.3.5.1-2, 12.3.4）。

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）では、妊娠が重篤な有害事象として報告された（被験者 007-005）。オープンラベルの治験薬投与は中止され、妊娠 33 週目に帝王切開により女児を出産した。この女児に異常は認められなかった（5.3.5.3-3 Appendix 5, Listing 3）。

海外第 I 相試験（AC-065-106）では、1 例で［被験者 116-1111（プラセボ/モキシフロキサシン群）］試験 3 日目に妊娠が判明し、治験責任医師によって試験を中止された。この被験者は妊娠中絶を受けた。

2.7.4.5.5 過量投与

海外第 II 相継続試験（NS-304/-03）において、NS-304 の過量投与が 2 例報告された。1 例（被験者 003-002）の過量投与は偶発的であり、もう 1 例（被験者 001-003）は、医師が被験者に治験実施計画書を逸脱して 1600 µg 1 日 2 回投与を超える用量まで増量するよう指示した。

被験者 003-002 はオープンラベル治療の開始後 1133 日目の夕方に誤って 1600 µg のところ、3200 µg の NS-304 を単回摂取した。被験者は軽度の悪心を報告したが翌日消失し、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。この被験者は翌朝の服薬はせず、夕方より 1600 µg 1 日 2 回投与を再開した。

被験者 001-003（ボセンタンを併用）は 2400 µg 1 日 2 回投与で 104 日間（試験 1214～1318 日目）投与され、その後用量は 1800 µg 1 日 2 回に減量して 30 日間（試験 1319～1349 日目）投与、その後 1600 µg 1 日 2 回投与に減量された。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。被験者は 1600 µg 1 日 2 回投与によって PAH の症状が改善しなかったため、治験責任医師はさらに高用量まで増量することを決定した。カットオフ時点では、安全性及び有効性に問題ないことから治験薬投与は継続されていた。

2.7.4.5.6 薬物乱用

臨床試験又はプロスタサイクリンに関する最新の知見から、乱用の可能性は示されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

PAH 患者において離脱及び反跳現象は特に調査しなかった。海外第 III 相比較試験（AC-065A302）で morbidity イベントが発現した被験者は、被験者に NS-304 を投与する継続試験（AC-065A303）に組み入れられたか、治験責任医師の判断で他の療法に変更された。

反跳現象は静脈内投与された短時間作用型プロスタサイクリンでよく知られている[19]。静脈内投与された薬剤のいずれについても、突然の投与中止や急激な減量による PAH 悪化のリスクに関する用法・用量に関連する使用上の注意は、エポプロステノール、トレプロスチニルの添付文書に記載されている。

NS-304 の突然の投与中断又は中止によって反跳現象が引き起こされるかを評価するために探索的に解析を行った。AC-065A302 において治験薬を連続して 2 日以上未服薬（最終投与後 7 日以内に AC-065A303 試験に移行した場合を除く）であり、その前 4 週間以内に臨床的悪化イベントを発現していない被験者を調査の対象とした。

投与中止又は中断後 2～7 日以内に生じた PAH 悪化を示す重篤な有害事象を社内の医学専門家がデータベースロック前に盲検下で治験薬の投与中止又は中断に関連する有害事象か判定した。判定に用いた PT 一覧及び判定方法の詳細は 5.3.5.3-3 Appendix 3 に示す。

調査対象には、NS-304 群の 192 例（33.4%）で 213 件及びプラセボ群の 127 例（22.0%）で 134 件が該当した。治験薬の投与中止又は中断後 2～7 日以内に NS-304 群 3 例及びプラセボ群 2 例に PAH 悪化に起因する重篤な有害事象が発現した。NS-304 群の重篤な有害事象の 3 例中 2 例（被験者 2006-21630 と被験者 1601-21253）は治験薬の投与中止又は中断に関連する事象と判定されたが、プラセボ群では同様に判定された症例はなかった。治験薬の投与中止又は中断に関連すると判定された重篤な有害事象について、以下に説明する。

重篤な有害事象の右室不全は、NS-304 の 1 回 400 μg 1 日 2 回投与の中止後 3 日目に報告された（被験者 2006-21630）。被験者は NS-304 を 11 日間投与され、投与中止後 11 日目に当該事象のために入院した。治験薬との因果関係は治験責任医師によって「関連なし」と判断された。当該事象によって被験者は 5 日間入院し、28 日後に後遺症もなく回復した。

重篤な有害事象の中等度の右室不全は、NS-304 の 1 回 1400 μg 1 日 2 回投与の中止後に報告された（被験者 1601-21253）。この事象は治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断され、退院日までに後遺症もなく回復した（11 日間入院）。被験者は約 14 ヵ月間 NS-304 を投与されていたが正確な治験薬中止日は不明であった（2014 年 1 月）。治験薬が 2014 年 1 月 29 日から 31 日に中止されたと仮定すると、右室不全は事前に規定された期間内の発現であるため、反跳現象と評価された。

以上より、NS-304 の突然の投与中止又は中断した全てのケースのうち、治験薬の投与中止又は中断に関連すると判定された重篤な有害事象は 2/192 例と少なく、このうち 1 例は NS-304 の曝露が低用量かつ投与期間も短い（11 日）こと、他の 1 例では時間関係が不確実であり、症状の悪化も緩慢であったことを踏まえると、今回の解析の結果から、NS-304 の治験薬の投与中止又は中断によって反跳現象を示唆する有害事象が引き起こされたとは考えられなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する NS-304 の影響に関する試験は実施していない。

2.7.4.6 120 日安全性アップデート

120 日安全性アップデート（報告対象期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA へ提出された（5.3.5.3-7）。

120 日安全性アップデートの報告対象期間に収載されたデータと 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの安全性データを比較した結果、予測できない新たな安全性所見は認められず、追加の安全性データにより安全性プロファイルの評価がかわることはなかった。

2.7.4.7 市販後データ

セレキシパグは 2016 年 1 月から米国で販売が開始されたところであり、市販後データの集積はまだ行われていない。

2.7.4.8 付録

Page 157～3347　医薬品部会不提出部分

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

1. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-5. ＜資料番号 5.4-58＞
2. Florian JA, Tornøe CW, Brundage R, Parekh A, Garnett CE. Population pharmacokinetic and concentration-QTc models for moxifloxacin: pooled analysis of 20 thorough QT studies. J Clin Pharmacol. 2011;51:1152-62. ＜資料番号 5.4-59＞
3. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:115-21. ＜資料番号 5.4-60＞
4. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. Am J Hum Genet. 2008;82:1241-8. ＜資料番号 5.4-61＞
5. Zhu HJ, Wang X, Gawronski BE, Brinda BJ, Angiolillo DJ, Markowitz JS. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation. J Pharmacol Exp Ther. 2013;344:665-72. ＜資料番号 5.4-62＞

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. 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＞
2. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, et al. Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2010;74:2200-5. ＜資料番号 5.4-63＞
3. 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＞
4. 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＞
5. 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＞
6. 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＞
7. 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＞
8. 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＞

9. 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＞

10. 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＞

11. 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＞

12. 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＞

13. 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＞

14. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. Chest. 2012;141:363-73. ＜資料番号 5.4-64＞

15. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest. 2003;123:344-50. ＜資料番号 5.4-65＞

2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S43-54. ＜資料番号 5.4-66＞

2. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). Circulation. 2014;129:57-65. ＜資料番号 4.3-11＞

3. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3:692-4. ＜資料番号 5.4-67＞

4. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JS, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. Eur Respir J. 2011;38:1453-60. ＜資料番号 5.4-68＞

5. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2011;37:1386-91. ＜資料番号 5.4-69＞

6. 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＞

7. 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＞

8. 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＞

9. 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＞

10. 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＞

11. 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＞

12. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2009;30:394-403. ＜資料番号 5.4-70＞

13. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-39. ＜資料番号 5.4-71＞

14. Schrier RW, Bansal S. Pulmonary hypertension, right ventricular failure, and kidney: different from left ventricular failure? Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1232-7. ＜資料番号 5.4-72＞

15. 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＞

16. 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＞

17. 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＞

18. 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＞

19. 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＞

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

1. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-5. ＜資料番号 5.4-58＞

2. Florian JA, Tornøe CW, Brundage R, Parekh A, Garnett CE. Population pharmacokinetic and concentration-QTc models for moxifloxacin: pooled analysis of 20 thorough QT studies. J Clin Pharmacol. 2011;51:1152-62. ＜資料番号 5.4-59＞

3. 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＞

4. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2127-34. ＜資料番号 5.4-73＞