

## 審議結果報告書

令和 3 年 8 月 5 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ウプトラビ錠0.2mg、同錠0.4mg  
[一 般 名]      セレキシパグ  
[申 請 者 名]    日本新薬株式会社  
[申請年月日]    令和 2 年 11 月 25 日

### [審 議 結 果]

令和 3 年 7 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和3年7月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg

[一 般 名] セレキシパグ

[申 請 者] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 令和2年11月25日

[剤形・含量] 1錠中にセレキシパグ 0.2 mg 及び 0.4 mg を含有する錠剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 382 号、平成 28 年 6 月 20 日付け薬生審査発 0620 第 4 号）

[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

（下線部追加）

### [用法及び用量]

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

（変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 3 年 6 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販 売 名]    ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg  
[一 般 名]    セレキシパグ  
[申 請 者]    日本新薬株式会社  
[申請年月日]   令和 2 年 11 月 25 日  
[剤形・含量]   1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 及び 0.4 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

(下線部追加)

## [申請時の用法・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。

(変更なし)

## [目 次]

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....               | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                      | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                 | 2  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....               | 2  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                    | 2  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ... | 2  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....        | 5  |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....       | 28 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                      | 28 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、申請者により創製された非プロスタノイド構造の IP 受容体作動薬である。本薬及び主代謝物である MRE-269 は、血管拡張作用及び抗血小板凝集作用を示すことで、CTEPH の肺血行動態を改善すると考える。

本邦では、本剤は 2016 年 9 月に「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で承認されている。海外においては、「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で 2015 年 12 月に米国で承認されて以降、2021 年 5 月現在、欧米を含む 30 以上の国又は地域で承認されているが、本申請の対象となる効能・効果では開発中であり申請又は承認されていない。

今般、国内臨床試験成績を主要な根拠として、「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。また、本薬は「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（28 薬）第 382 号）

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の既承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1 試験）では、市販製剤と同一処方の本剤 0.2 mg 錠が用いられた。

本薬及び本薬の活性代謝物である MRE-269 の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 0.01 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 6.2.1 国内第Ⅱ相試験（AC-065B201 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施時期 2010 年■月～2012 年■月）

PEA 不能又は PEA 後に PH が残存若しくは再発した CTEPH 患者 25 例に、本薬 0.1 mg 1 日 2 回食後投与で開始し、被験者の忍容性に応じて、最大 0.8 mg 1 日 2 回まで段階的に増量して合計 17 週間反復経口投与したとき、本薬及び MRE-269 の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 : CTEPH 患者に本薬を反復投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータ

| 測定時期                   | 1 回投与量<br>(mg) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>b</sup><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng・h/mL) |
|------------------------|----------------|----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 本薬                     |                |    |                             |                                      |                                 |
| 維持用量<br>投与後<br>(17 週目) | 0.2            | 1  | 1.98 <sup>a</sup>           | 2.50 <sup>a</sup>                    | 6.66 <sup>a</sup>               |
|                        | 0.3            | 1  | 1.63 <sup>a</sup>           | 2.50 <sup>a</sup>                    | 4.66 <sup>a</sup>               |
|                        | 0.5            | 4  | 2.91±0.76                   | 2.50                                 | 9.52±5.99                       |
|                        | 0.6            | 4  | 5.06±3.90                   | 2.50                                 | 14.6±11.2                       |
|                        | 0.7            | 3  | 4.47±2.13                   | 2.50                                 | 15.0±8.4                        |
|                        | 0.8            | 11 | 10.2±6.1                    | 2.50                                 | 29.7±18.3                       |
| MRE-269                |                |    |                             |                                      |                                 |
| 維持用量<br>投与後<br>(17 週目) | 0.2            | 1  | 5.77 <sup>a</sup>           | 4.00 <sup>a</sup>                    | 36.1 <sup>a</sup>               |
|                        | 0.3            | 1  | 5.13 <sup>a</sup>           | 4.00 <sup>a</sup>                    | 23.1 <sup>a</sup>               |
|                        | 0.5            | 4  | 10.3±4.5                    | 3.25                                 | 51.1±28.6                       |
|                        | 0.6            | 4  | 9.38±1.14                   | 2.50                                 | 43.4±14.1                       |
|                        | 0.7            | 3  | 12.1±1.6                    | 4.00                                 | 71.4±9.8                        |
|                        | 0.8            | 11 | 16.3±8.9                    | 2.50                                 | 82.2±49.2                       |

a : 個別値、b : 中央値

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 CTEPH 患者における PK について

申請者は、CTEPH 患者と PAH 患者での本薬投与後の PK の異同について、以下のように説明した。PAH 患者に本薬 0.2～1.6 mg を 1 日 2 回、食後に反復投与したときの本薬及び MRE-269 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は表 2 のとおりであり (平成 28 年 8 月 16 日付け審査報告書 ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg)、CTEPH 患者 (表 1) と PAH 患者で本薬 0.2、0.6 及び 0.8 mg を 1 日 2 回反復投与したときの PK パラメータに大きな違いは認められなかった。

表 2 : PAH 患者に本薬を反復投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータ

| 測定時期                   | 1 回投与量<br>(mg) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng・h/mL) |
|------------------------|----------------|----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 本薬                     |                |    |                             |                                      |                                 |
| 維持用量<br>投与後<br>(16 週目) | 0.2            | 1  | 1.12                        | 2.5                                  | 2.60                            |
|                        | 0.4            | 2  | 2.28, 4.37 <sup>b</sup>     | 2.5                                  | 6.21, 9.61 <sup>b</sup>         |
|                        | 0.6            | 5  | 4.73±6.28                   | 2.5                                  | 16.0±13.3 <sup>c</sup>          |
|                        | 0.8            | 6  | 8.84±5.03                   | 2.5                                  | 33.7±24.6 <sup>d</sup>          |
|                        | 1.0            | 6  | 6.67±3.44                   | 3.25                                 | 27.3±13.4                       |
|                        | 1.2            | 3  | 12.5±5.8                    | 2.5                                  | 26.4, 61.7 <sup>e</sup>         |
|                        | 1.4            | 2  | 5.99, 14.7 <sup>b</sup>     | 4.0                                  | 22.3, 53.0 <sup>b</sup>         |
|                        | 1.6            | 7  | 16.9±6.8                    | 2.5                                  | 54.0±21.3                       |
| MRE-269                |                |    |                             |                                      |                                 |
| 維持用量<br>投与後<br>(16 週目) | 0.2            | 1  | 3.17                        | 4.0                                  | 14.3                            |
|                        | 0.4            | 2  | 5.13, 18.2 <sup>b</sup>     | 2.5                                  | 20.2, 55.2 <sup>b</sup>         |
|                        | 0.6            | 5  | 8.15±5.59                   | 2.5                                  | 35.5±22.5                       |
|                        | 0.8            | 7  | 13.8±9.0                    | 2.5                                  | 59.3±43.2 <sup>f</sup>          |
|                        | 1.0            | 6  | 12.7±6.1                    | 2.5                                  | 65.8±40.7                       |
|                        | 1.2            | 3  | 19.7±10.6                   | 4.0                                  | 86.8±40.8                       |
|                        | 1.4            | 2  | 19.6, 23.7 <sup>b</sup>     | 4.0                                  | 71.3, 151 <sup>b</sup>          |
|                        | 1.6            | 7  | 28.8±14.8                   | 2.5                                  | 136±73                          |

a : 中央値、b : 個別値、c : 4 例、d : 5 例、e : 2 例の個別値を記載、f : 6 例

また、これらの患者における曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub>) の用量比例性について、パワーモデルを用いて解析した結果は表 3 のとおりであり、いずれの PK パラメータも用量比例性を有することが示された。

表 3：本薬及び MRE-269 の PK パラメータの用量比例性

|                                      | C <sub>max</sub>           | AUC <sub>0-t</sub>         |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 本薬                                   |                            |                            |
| CTEPH 患者（AC-065B201 試験） <sup>a</sup> | 1.31450 [0.45100, 2.17800] | 1.26779 [0.36092, 2.17467] |
| PAH 患者（AC-065A201 試験） <sup>a</sup>   | 1.32408 [0.76229, 1.88588] | 1.34191 [0.86528, 1.81854] |
| MRE-269                              |                            |                            |
| CTEPH 患者（AC-065B201 試験） <sup>a</sup> | 0.77600 [0.22615, 1.32585] | 0.74789 [0.13115, 1.36463] |
| PAH 患者（AC-065A201 試験） <sup>a</sup>   | 1.04282 [0.35695, 1.72869] | 1.15389 [0.43837, 1.86940] |

傾き [両側 95%信頼区間]、a：最終維持用量での PK パラメータ

以上の PAH 患者と CTEPH 患者において検討された用量での曝露量の類似性、及びそれぞれの患者における曝露量の用量比例性の検討より、CTEPH 患者に本薬を申請用法・用量（0.2～1.6 mg を 1 日 2 回）で投与したときの本薬及び MRE-269 の曝露量は、PAH 患者への投与時と大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。PAH 患者と CTEPH 患者における本薬及び MRE-269 の曝露量について、投与量によっては検討例数が少なく、比較には限界があるものの、提示された PK データからは、PAH 患者と CTEPH 患者の間で大きな違いは認められていないとの申請者の説明は妥当と判断する。CTEPH 患者においても PAH 患者と同じ用法・用量を設定することの妥当性は国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の結果も踏まえて判断する必要がある（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

#### 6.R.2 PK に及ぼす年齢の影響について

申請者は、CTEPH 患者の平均年齢は 64.6±13 歳（CTEPH 診療ガイドライン）と比較的高いことを踏まえ、本薬の PK に及ぼす年齢の影響について、以下のように説明した。国内第Ⅰ相試験（NS304/P1/01）において、健康成人男性（21～29 歳）及び健康高齢男性（67～74 歳）に本薬 0.4 mg を 1 日 2 回反復投与したときの PK パラメータは表 4 のとおりであり、これらの集団間で本薬及び MRE-269 の PK パラメータは類似していた（「平成 28 年 8 月 16 日付け審査報告書 ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」参照）。

表 4：本薬を健康成人及び健康高齢者に反復投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータ

| 1 回投与量<br>(mg) | 集团     | 測定時点<br>(日) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sup>a</sup><br>(ng・h/mL) |
|----------------|--------|-------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
| 本薬             |        |             |    |                             |                               |
| 0.4            | 健康成人男性 | 1           | 6  | 8.55±1.33                   | 18.8±2.9                      |
|                |        | 10          | 6  | 8.71±0.79                   | 17.5±3.5                      |
|                | 健康高齢男性 | 1           | 6  | 7.75±1.59                   | 20.5±7.0                      |
|                |        | 10          | 6  | 7.17±3.21                   | 18.1±7.4                      |
| MRE-269        |        |             |    |                             |                               |
| 0.4            | 健康成人男性 | 1           | 6  | 7.40±1.23                   | 45.7±8.9                      |
|                |        | 10          | 6  | 10.2±1.6                    | 60.5±8.0                      |
|                | 健康高齢男性 | 1           | 6  | 7.79±2.32                   | 44.0±16.5                     |
|                |        | 10          | 6  | 8.65±1.61                   | 50.2±13.4                     |

a：健康成人男性の 1 日目は AUC<sub>0-∞</sub>、その他は AUC<sub>0-12h</sub>

また、CTEPH 患者を対象とした AC-065B201 試験における年齢別（65 歳以上と 65 歳未満）での本薬及び MRE-269 の PK パラメータについて、用量（0.2 mg/回）で補正した本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、65 歳未満でそれぞれ 1.78±1.10 ng/mL 及び 5.25±2.93 ng・h/mL、65 歳以上でそれぞれ 2.10±1.51 ng/mL 及

び  $6.43 \pm 4.82 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、MRE-269 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、65 歳未満でそれぞれ  $3.87 \pm 1.84 \text{ ng/mL}$  及び  $18.7 \pm 10.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、65 歳以上でそれぞれ  $3.92 \pm 1.63 \text{ ng/mL}$  及び  $21.4 \pm 10.7 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$  であり、年齢により大きな違いは認められなかった。

以上より、CTEPH 患者において本薬及び MRE-269 の PK に及ぼす年齢の影響は大きくないと考える。

機構は、提示された年齢別の PK パラメータの比較結果を踏まえ、健康成人と同様に CTEPH 患者においても本薬及び MRE-269 の PK パラメータに年齢による大きな違いは認められないとの申請者の説明は妥当と判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 5 に示す 3 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 5：主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名         | 相   | 対象患者                        | 登録例数 | 用法・用量の概略                                                                                                                                           | 主な評価項目           |
|------|------|-------------|-----|-----------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 評価   | 国内   | AC-065B201  | II  | CTEPH 患者                    | 34 例 | プラセボ又は本薬を 1 日 2 回食後経口投与。本薬は 1 回 0.1 mg から開始し、3 日（6 回）以上の間隔で 1 回量として 0.4 mg までは 0.1 mg ずつ、0.8 mg までは 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。                 | 有効性<br>安全性<br>PK |
|      |      | AC-065B202  | II  | AC-065B201 試験を完了した CTEPH 患者 | 27 例 | 本薬を 1 日 2 回食後経口投与。<br>AC-065B201 試験での本薬群からの移行例：AC-065B201 試験での最終維持用量を継続。<br>AC-065B201 試験でのプラセボ群からの移行例：プラセボを 4 週間投与後、AC-065B201 試験と同様の用法・用量で本薬を投与。 | 安全性              |
|      |      | NS304C-P3-1 | III | CTEPH 患者                    | 78 例 | プラセボ又は本薬を 1 日 2 回食後経口投与。本薬は 1 回 0.2 mg から開始し、3 日（6 回）以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ、上限を 1.6 mg として最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。                                  | 有効性<br>安全性       |

### 7.1 国内第 II 相試験（AC-065B201 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施時期 2010 年■月～2012 年■月）

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者における本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、ランダム化二重盲検比較試験が国内 22 施設で実施された〔目標症例数 32 例（プラセボ群 8 例、本薬群 24 例）〕。

投与開始から 5 週目までが増量期間、6 週目から 17 週目までが維持用量投与期間とされた。いずれの期間においても 1 日 2 回食後に本薬又はプラセボを経口投与することとされた。本薬群では、増量期間には、1 回量として本薬 0.1 mg から開始し、同一用量を 3 日（6 回）以上投与して被験者の忍容性に問題がなければ 1 回量として 0.1 mg ずつ、1 回 0.4 mg に増量以降は 1 回量として 0.2 mg ずつ増量し<sup>1)</sup>、可能な限り 1 回量として 0.8 mg まで増量することとされた。維持用量投与期間には、原則として増量期間で決定された維持用量を投与することとされ、患者の状態によっては治験責任（分担）医師の判断に

<sup>1)</sup> 患者の症状（右心不全）や背景因子を踏まえ、1 日間隔で 1 回 0.1 mg ずつ増量することも可能とされた。また、1 回 0.6 mg を超える用量への増量は、入院下（2 泊 3 日以上）で行うこととされた。



より 1 回量として 0.8 mg を上限として増減可能とされた。なお、最終評価（投与 17 週目）の少なくとも 4 週間前は、同一の用量を維持することとされた。本試験では ERA 又は PDE5 阻害薬併用の有無、CTEPH 疾患分類（末梢、残存、その他）を因子とした動的割付が行われた（本薬群とプラセボ群の割付比は 3 : 1）。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 75 歳以下の CTEPH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラス II ～IV
- 下記のいずれかに該当
  - ① 器質化した血栓が末梢に局在するため PEA 不能と治験責任（分担）医師に判断された患者
  - ② 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により、同意取得時点では PEA を施行しないと治験責任（分担）医師に判断された患者
  - ③ PEA 後に PH が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと治験責任（分担）医師に判断された患者
- mPAP が 25 mmHg 以上、かつ PAWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満
- 治験薬投与開始前 60 日以内（PEA 施行患者の場合は、PEA 施行後 180 日以上経過も満たす）に測定した PVR が 400 dyn·sec/cm<sup>5</sup> を超える
- 治験薬投与開始 90 日以上前から抗凝固薬が投与されている患者

ERA、PDE5 阻害薬、カルシウム拮抗薬を併用する場合は、治験薬投与開始 90 日以上前から投与されている場合に限り併用可能とされ（ERA と PDE5 阻害薬はいずれか一方のみ）、治験薬投与期間を通して可能な限り一定用量とすることとされた。なお、PGI<sub>2</sub> 製剤の投与は治験薬投与開始 4 週間以上前から、またベラプロストナトリウムの投与は治験薬投与開始 1 週間以上前から禁止された。

治験薬が投与された 34 例（プラセボ群 9 例、本薬群 25 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、主要評価項目を評価する上で支障となり得る治験実施計画書違反のある 6 例<sup>2)</sup>を除く 28 例が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 2 例（1 例、1 例）であり、中止理由は、原疾患・合併症状の悪化 1 例（0 例、1 例）、同意撤回 1 例（1 例、0 例）であった。なお、安全性解析対象集団の CTEPH の臨床分類の内訳は表 6 のとおりであった。

表 6：ベースライン時の CTEPH の臨床分類（安全性解析対象集団）

|                                        | プラセボ群<br>(9 例) | 本薬群<br>(25 例) |
|----------------------------------------|----------------|---------------|
| PEA 施行歴あり（施行後残存又は再発）                   | 11.1 (1)       | 12.0 (3)      |
| PEA 施行歴なし                              | 88.9 (8)       | 88.0 (22)     |
| 器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能              | 66.7 (6)       | 76.0 (19)     |
| 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断 | 22.2 (2)       | 12.0 (3)      |
| % (例数)                                 |                |               |

本薬群における最終維持用量<sup>3)</sup>（1 回量）の分布は 0.2 mg 4.0%（1 例）、0.3 mg 4.0%（1 例）、0.5 mg 16.0%（4 例）、0.6 mg 20.0%（5 例）、0.7 mg 12.0%（3 例）、0.8 mg 44.0%（11 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 17 週目における PVR のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 重度の拘束性肺疾患（全肺気量が予測値の 60%未満）、投与 17 週後のデータが欠測、PVR が正しく測定されていないと思われる場合等。

<sup>3)</sup> 本薬投与 17 週時の 4 週間以上前から維持されていた投与量。

表 7：投与 17 週目における PVR (dyn·sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (PPS)

|                  | プラセボ群<br>(7 例)  | 本薬群<br>(21 例) |
|------------------|-----------------|---------------|
| ベースライン           |                 |               |
| 平均値±標準偏差         | 756±303         | 700±302       |
| 中央値              | 733             | 640           |
| 投与 17 週目         |                 |               |
| 平均値±標準偏差         | 782±391         | 596±266       |
| 中央値              | 720             | 533           |
| 変化量              |                 |               |
| 平均値±標準偏差         | 26±180          | −104±191      |
| 中央値              | 103             | −100          |
| 変化量の群間差          |                 |               |
| 平均値 [両側 95%信頼区間] | −130 [−299, 39] |               |

副次評価項目である投与 17 週目における 6MWD のベースラインからの変化量は表 8 のとおりであった。

表 8：投与 17 週目における 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (PPS)

|                  | プラセボ群<br>(7 例) | 本薬群<br>(21 例) |
|------------------|----------------|---------------|
| ベースライン           |                |               |
| 平均値±標準偏差         | 344±121        | 376±81        |
| 中央値              | 373            | 370           |
| 投与 17 週目         |                |               |
| 平均値±標準偏差         | 371±85         | 395±64        |
| 中央値              | 357            | 374           |
| 変化量              |                |               |
| 平均値±標準偏差         | 27±49          | 19±55         |
| 中央値              | 8              | 10            |
| 変化量の群間差          |                |               |
| 平均値 [両側 95%信頼区間] | −9 [−57, 39]   |               |

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 88.9% (8/9 例)、本薬群 100% (25/25 例) であり、主な有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9：本薬群で 10%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

|       | プラセボ群<br>(9 例) | 本薬群<br>(25 例) |
|-------|----------------|---------------|
| 頭痛    | 44.4 (4)       | 60.0 (15)     |
| 下痢    | 22.2 (2)       | 52.0 (13)     |
| 鼻咽頭炎  | 0 (0)          | 44.0 (11)     |
| 顎痛    | 0 (0)          | 36.0 (9)      |
| 筋肉痛   | 11.1 (1)       | 28.0 (7)      |
| ほてり   | 0 (0)          | 20.0 (5)      |
| 倦怠感   | 0 (0)          | 16.0 (4)      |
| 悪心    | 11.1 (1)       | 16.0 (4)      |
| 潮紅    | 11.1 (1)       | 16.0 (4)      |
| 肝機能異常 | 0 (0)          | 12.0 (3)      |
| 右室不全  | 11.1 (1)       | 12.0 (3)      |
| 関節痛   | 11.1 (1)       | 12.0 (3)      |

% (例数)

死亡は本薬群で1例（うっ血性心不全）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は本薬群で2例（右室不全、ストレス心筋症・播種性血管内凝固）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。このうち、右室不全とストレス心筋症の転帰は回復、播種性血管内凝固は未回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で1例（うっ血性心不全・ストレス心筋症）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 国内第Ⅱ相長期継続試験（AC-065B202 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施時期 2010 年■月～20■年■月）

本薬を長期投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、AC-065B201 試験を完了した CTEPH 患者を対象とした非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された。

本試験は 4 週間の移行期とその後 140 週間の非盲検投与期間から構成された。移行期間中は、AC-065B201 試験で割り付けられた治験薬が AC-065B201 試験の最終維持用量<sup>4)</sup>で投与された。移行期終了後、AC-065B201 試験の本薬群は最終維持用量<sup>4)</sup>で投与継続することとされ、AC-065B201 試験のプラセボ群は AC-065B201 試験の本薬群と同様の用法・用量で維持用量が決定され、以降は原則として当該維持用量を投与することとされた。なお、治験期間中は、治験責任（分担）医師の判断により 1 回量として 0.8 mg を上限として増量が可能とされた。

AC-065B201 試験を完了した 32 例のうち、27 例が本試験に組み入れられた。このうち、1 例は AC-065B201 試験の治験薬（プラセボ）が誤って投与され、本薬の投与を受けることなく中止したことから、当該症例を除いた 26 例が安全性及び有効性の評価対象集団とされた。中止例は 10 例（上述した本薬投与前に中止した 1 例を含む）であり、主な中止理由は、併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の実施 3 例、試験開始後に ERA 又は PDE5 阻害薬を新たに投与 3 例であった。

有効性について、6MWD のベースライン値（平均値±標準偏差及び中央値、以下同様）は  $379 \pm 86$  m 及び 370 m であり、治験終了（中止）時におけるベースラインからの変化量は  $12 \pm 76$  m 及び 8 m であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 100%（26/26 例）であり、10 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 76.9%（20/26 例）、頭痛 65.4%（17/26 例）、下痢 61.5%（16/26 例）、顎痛 50.0%（13/26 例）であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 9 例（良性単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症・肺炎、喀血、出血性腸憩室、右室不全、肺炎・胆管炎・間質性肺疾患、心房粗動、上部消化管出血・PH、低酸素症、白内障手術）に認められた。喀血、良性単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症、出血性腸憩室、右室不全及び上部消化管出血については治験薬との因果関係は否定されなかったが、良性単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症（未回復）を除き転帰は軽快又は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（良性単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症、PH）に認められ、良性単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

<sup>4)</sup> 最終評価時（投与 17 週目）の少なくとも 4 週間前から維持された用量。

### 7.3 国内第Ⅲ相試験（NS304C-P3-1 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施時期 2016 年■月～継続中、データカットオフ：20■年■月■日）

CTEPH 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、二重盲検期（ランダム化二重盲検比較）、移行期及びオープンラベル期（非盲検非対照）からなる臨床試験が国内 61 施設で実施された〔目標症例数 72 例（各群 36 例）〕。安静時 PVR のベースラインから投与 20 週後までの変化量（平均値±標準偏差）について、本薬群では $-104 \pm 191 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、プラセボ群では $26 \pm 180 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 80%とし、Wilcoxon 順位和検定で群間比較を行うこととした場合、必要な被験者数は計 68 例（1 群 34 例）であった。除外割合を約 5%と仮定し、目標症例数は計 72 例（1 群 36 例）とされた。

本試験は 20 週間の二重盲検期、4 週間の移行期及びそれに続くオープンラベル期から構成された。二重盲検期のうち、投与開始から 12 週目までが用量調節期間、13 週目から 20 週目までが用量維持期間とされ、二重盲検期のいずれの期間でも 1 日 2 回食後に本薬又はプラセボを経口投与することとされた。本薬群では、用量調節期間には 1 回量として本薬 0.2 mg から開始し、同一用量を 3 日（6 回）以上投与して被験者の忍容性に問題がなければ 1 回量として 0.2 mg ずつ増量し、可能な限り 1 回量として 1.6 mg まで増量することとされた。減量を必要とする副作用が発現した場合は、治験責任（分担）医師の指示により 1 回量として 0.2 mg ずつ減量を可能とし、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は再増量も可能とされた。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔をあげ、忍容性に問題がないことを確認することとした。投与 12 週時までに被験者ごとの維持用量（最大耐用量）を決定し、用量維持期間には、用量調節期間で決定された維持用量を投与することとされた。なお、二重盲検期においては、リオシグアト併用の有無、CTEPH 疾患分類（末梢、残存、その他）及びスクリーニング期開始日の PVR を因子とした動的割付が行われた（本薬群とプラセボ群の割付比は 1 : 1）。移行期（21 週目から 24 週目）には、二重盲検期で割り付けられた治験薬を、用量維持期間と同じ用量で投与することとされた。オープンラベル期（25 週目から本剤の製造販売承認取得時まで）には、症例登録センターから医療機関に連絡された用量<sup>5)</sup>の本薬から開始し、用量調節が必要と治験責任（分担）医師が判断した場合は、オープンラベル期 12 週時までに被験者ごとの維持用量を決定し、維持用量での投与を継続することとされた。なお、移行期及びオープンラベル期において、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、1 回量として 1.6 mg を上限として用量の増減が可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳以下の CTEPH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラス I ～IV
- 下記のいずれかに該当
  - ① 器質化した血栓が末梢に局在するため PEA 不能と治験責任（分担）医師に判断された患者
  - ② 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により、同意取得時点では PEA を施行しないと治験責任（分担）医師に判断された患者

<sup>5)</sup> 治験責任（分担）医師は、移行期終了時に各被験者がオープンラベル期への移行基準を満たす場合は症例登録センターに 3 次登録の連絡を行い、症例登録センターは、3 次登録が適切と判定すると、治験実施医療機関、治験依頼者及び担当モニターにオープンラベル期の開始用量（二重盲検期のプラセボ群からの移行例は 1 回量として 0.2 mg、本薬群からの移行例は移行期終了時の用量）を連絡した。移行期終了時に各被験者の盲検解除は行わず、最終被験者がオープンラベル期に移行した後に全被験者の開鍵を同時に行った。移行期終了時に、各被験者に対する本薬の用量が症例登録センターから各治験実施医療機関に連絡されることについては、本試験の「判定条件一覧（症例登録）」のみに規定しており、当該一覧は治験実施医療機関に提供していなかった。

③ PEA 後に PH が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと治験責任（分担）医師に判断された患者

- mPAP が 25 mmHg 以上、かつ PAWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- 下記の要件を全て満たす時期に測定した PVR が  $360 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  を超える
  - ① 治験薬投与開始前 30 日以内
  - ② PGI<sub>2</sub> 若しくはその誘導体、CTEPH 治療を目的とした薬剤（後述する併用可能とした薬剤及び CTEPH の基礎治療薬（抗凝固薬、利尿薬等）を除く）、又は他の治験薬を投与していた場合は、投与終了日から 90 日以上経過後
  - ③ PEA 施行患者の場合、PEA 施行 180 日以上経過後
  - ④ BPA 又は PTPA 施行患者の場合、BPA 又は PTPA 施行 90 日以上経過後
- ベースラインの PVR 測定の 90 日以上前から治験薬投与開始日まで添付文書で定められた有効用量の抗凝固薬が投与されている患者

ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬、カルシウム拮抗薬を併用する場合は、ベースラインの PVR 測定の 90 日以上前から投与されている場合に限り併用可能とされ、移行期終了又は中止時まで一定用量とすることとされた。なお、PGI<sub>2</sub> 製剤の投与はベースラインの PVR 測定の 90 日以上前から、またベラプロストナトリウムの投与はベースラインの PVR 測定の 1 週間以上前からオープンラベル期終了又は中止時まで禁止された。

#### ① 二重盲検期

治験薬が投与された 78 例（プラセボ群 39 例、本薬群 39 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 9 例（4 例、5 例）であり、中止理由は、有害事象の発現 7 例（4 例、3 例）、同意撤回 2 例（0 例、2 例）であった。なお、安全性解析対象集団の CTEPH の臨床分類の内訳は表 10 のとおりであった。

表 10：ベースライン時の CTEPH の臨床分類（安全性解析対象集団）

|                                        | プラセボ群<br>(39 例) | 本薬群<br>(39 例) |
|----------------------------------------|-----------------|---------------|
| PEA 施行歴あり（施行後残存又は再発）                   | 12.8 (5)        | 12.8 (5)      |
| PEA 施行歴なし                              | 87.2 (34)       | 87.2 (34)     |
| 器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能              | 64.1 (25)       | 61.5 (24)     |
| 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断 | 23.1 (9)        | 25.6 (10)     |
| %（例数）                                  |                 |               |

本薬群における維持用量<sup>6)</sup>（1 回量）の分布は、0.2 mg 2.6%（1 例）、0.4 mg 7.7%（3 例）、0.6 mg 15.4%（6 例）、0.8 mg 7.7%（3 例）、1.0 mg 5.1%（2 例）、1.2 mg 10.3%（4 例）、1.4 mg 5.1%（2 例）、1.6 mg 33.3%（13 例）、用量維持期間開始時までに中止したため維持用量不明 12.8%（5 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 20 週目における PVR のベースラインからの変化量は表 11 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

<sup>6)</sup> 投与 12 週時までに決定された維持用量。

表 11：投与 20 週目における PVR (dyn·sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (FAS)

|                  | プラセボ群<br>(39 例)       | 本薬群<br>(39 例) |
|------------------|-----------------------|---------------|
| ベースライン           |                       |               |
| 平均値±標準偏差         | 553.1±184.0           | 523.4±132.8   |
| 中央値              | 473.0                 | 493.0         |
| 20 週目            |                       |               |
| 平均値±標準偏差         | 548.5±288.4           | 425.3±158.6   |
| 中央値              | 440.0                 | 400.0         |
| 変化量              |                       |               |
| 平均値±標準偏差         | −4.6±163.6            | −98.2±111.3   |
| 中央値              | −18.0                 | −89.0         |
| 変化量の群間差          |                       |               |
| 平均値 [両側 95%信頼区間] | −93.5 [−156.8, −30.3] |               |
| p 値 <sup>a</sup> | 0.006                 |               |

a：Wilcoxon 順位和検定

PH 悪化（又は PH 悪化による死亡）による欠測については、最悪値で補完した。それ以外の欠測については、治験薬投与以降のデータがある場合は LOCF を適用し、それ以外の場合は BOCF を適用した。

副次評価項目である 6MWD のベースラインから 20 週目までの変化量は表 12 のとおりであった。

表 12：20 週目における 6MWD (m) のベースラインからの変化量 (FAS)

|                  | プラセボ群<br>(39 例)   | 本薬群<br>(39 例) |
|------------------|-------------------|---------------|
| ベースライン           |                   |               |
| 平均値±標準偏差         | 384.0±87.0        | 407.9±90.9    |
| 中央値              | 390.0             | 405.0         |
| 20 週目            |                   |               |
| 平均値±標準偏差         | 390.9±111.6       | 417.0±96.1    |
| 中央値              | 403.0             | 410.0         |
| 変化量              |                   |               |
| 平均値±標準偏差         | 6.9±56.2          | 9.1±32.9      |
| 中央値              | 12.0              | 15.0          |
| 変化量の群間差          |                   |               |
| 平均値 [両側 95%信頼区間] | 2.2 [−18.7, 23.0] |               |

PH 悪化（又は PH 悪化による死亡）による欠測については、0 で補完した。それ以外の欠測については、治験薬投与以降のデータがある場合は LOCF を適用し、それ以外の場合は BOCF を適用した。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 82.1% (32/39 例)、本薬群 97.4% (38/39 例) であり、主な有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13：いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

|      | プラセボ群<br>(39 例) | 本薬群<br>(39 例) |
|------|-----------------|---------------|
| 頭痛   | 28.2 (11)       | 56.4 (22)     |
| 下痢   | 10.3 (4)        | 46.2 (18)     |
| 悪心   | 10.3 (4)        | 35.9 (14)     |
| 倦怠感  | 2.6 (1)         | 25.6 (10)     |
| 食欲減退 | 0 (0)           | 20.5 (8)      |
| 顎痛   | 12.8 (5)        | 20.5 (8)      |
| 嘔吐   | 5.1 (2)         | 17.9 (7)      |
| 筋肉痛  | 0 (0)           | 15.4 (6)      |
| 腹痛   | 2.6 (1)         | 10.3 (4)      |
| 背部痛  | 5.1 (2)         | 10.3 (4)      |

|      |          |          |
|------|----------|----------|
| 四肢痛  | 5.1 (2)  | 10.3 (4) |
| 関節痛  | 12.8 (5) | 10.3 (4) |
| 鼻咽頭炎 | 15.4 (6) | 7.7 (3)  |
| 軟便   | 10.3 (4) | 5.1 (2)  |

% (例数)

死亡はプラセボ群で1例（心肺停止）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象はプラセボ群に2例（結腸癌、咯血）、本薬群に2例（心房頻脈、右室不全）認められ、プラセボ群の咯血と本薬群の心房頻脈は治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象の転帰は、いずれも軽快又は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に4例（腹部不快感、白血球数減少、頭痛、心肺停止）、本薬群に3例（下痢・悪心・回転性めまい、悪心、頭痛）認められ、プラセボ群の心肺停止を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## ② 本薬投与期<sup>7)</sup>

二重盲検期開始日から本薬を投与された被験者 39 例と、二重盲検期でプラセボを投与された被験者のうち、二重盲検期を完了した 35 例の計 74 例が移行期及びオープンラベル期に移行した。本薬が投与された 74 例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は26例であり、中止理由は、有害事象の発現11例、同意撤回6例、その他、治験責任医師判断4例、治験計画の遵守不可能3例、原疾患の悪化及び移行基準を満たさなかったため各1例であった。なお、安全性解析対象集団のCTEPHの臨床分類の内訳は表14のとおりであった。

表 14：本薬投与期のCTEPHの臨床分類（安全性解析対象集団）

|                                        | 本薬群<br>(74 例) |
|----------------------------------------|---------------|
| PEA 施行歴あり（施行後残存又は再発）                   | 13.5 (10)     |
| PEA 施行歴なし                              | 86.5 (64)     |
| 器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能              | 63.5 (47)     |
| 高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断 | 23.0 (17)     |
| % (例数)                                 |               |

オープンラベル期の維持用量（1 回量）の分布は 0.2 mg 2.7%（2/74 例）、0.4 mg 6.8%（5/74 例）、0.6 mg 5.4%（4/74 例）、0.8 mg 13.5%（10/74 例）、1.0 mg 10.8%（8/74 例）、1.2 mg 5.4%（4/74 例）、1.4 mg 4.1%（3/74 例）、1.6 mg 16.2%（12/74 例）、カットオフ時まで中止したため維持用量不明 35.1%（26/74 例）であった。

有効性について、6MWD のベースラインの値（平均値±標準偏差及び中央値、以下同様）は 410.4±86.7 及び 408.5 m（74 例）、48 週時は 433.8±87.8 及び 440.0 m（50 例）、ベースラインから 48 週時までの変化量は 15.4±45.2 及び 13.0 m であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 98.6%（73/74 例）であり、主な有害事象は表 15 のとおりであった。

<sup>7)</sup> 本薬群は二重盲検期開始日以降、プラセボ群はオープンラベル期開始日以降。

表 15：10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

|        | 本薬群<br>(74 例) |
|--------|---------------|
| 下痢     | 59.5 (44)     |
| 頭痛     | 52.7 (39)     |
| 鼻咽頭炎   | 39.2 (29)     |
| 悪心     | 35.1 (26)     |
| 嘔吐     | 21.6 (16)     |
| 倦怠感    | 20.3 (15)     |
| 背部痛    | 17.6 (13)     |
| 顎痛     | 16.2 (12)     |
| 関節痛    | 16.2 (12)     |
| 筋肉痛    | 14.9 (11)     |
| 食欲減退   | 13.5 (10)     |
| 浮動性めまい | 10.8 (8)      |
| 四肢痛    | 10.8 (8)      |
| 発疹     | 10.8 (8)      |

% (例数)

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 21 例に認められ、複数例に認められた事象は PH、脊椎圧迫骨折、大腸ポリープ及び肺炎（各 2 例）であり、肺炎の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例に認められ、複数例に認められた事象は悪心、頭痛（各 3 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦の CTEPH 診療ガイドラインの治療アルゴリズム（以下、「治療アルゴリズム」）において、CTEPH と診断された患者は全て PEA の適応が検討される。PEA の適応基準としては、mPAP が 30 mmHg 以上、PVR が 300 dyn・sec/cm<sup>5</sup> 以上、NYHA/WHO 機能分類がⅢ度以上、肺動脈病変の中枢端が外科的に到達しうる部位にあること、重篤な合併症（併存疾患）がないこと等が挙げられる（J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 116-27）。PEA は通常の胸骨正中切開下の開心術が実施可能なことが前提であり、高齢患者や、脳、心、肺、肝、腎等の重要臓器に機能障害を合併するために人工心肺や超低体温循環停止法を用いた手術が困難な患者等、PEA の適応とならない場合も多い（2014 年版慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント）。また、PEA を施行した患者であっても、術後に肺高血圧症状が残存・再発する場合がある（Ann Thorac Cardiovasc Surg 2011; 17: 435-45）。

治療アルゴリズムにおいて、PEA 不適応又は PEA 後に残存・再発した CTEPH 患者に対しては、BPA 及び／又は血管拡張療法が推奨されている。BPA の適応は、PEA が不適応とされた CTEPH 患者（PEA 後に PH が残存・再発した患者を含む）のうち、抗凝固療法、在宅酸素療法及び肺血管拡張薬等による内科的治療を行っても NYHA/WHO 機能分類がⅢ度以上の症状があり、mPAP が 30 mmHg 以上又は PVR が 300 dyn・sec/cm<sup>5</sup> 以上である患者とされている。したがって、肺血管拡張薬である本薬は、PEA 不適応又は PEA 後に残存・再発した CTEPH 患者に対して、BPA 施行前に投与が検討され则认为る。BPA 施行前から肺血管拡張薬を投与することで BPA 施行時の合併症の発現を軽減させる可能性が示唆された



報告 (Respir Investig 2017; 55: 270-5) から、BPA 施行前から本薬を投与することは有用であると考えられる。また、治療アルゴリズムに従い、複数回の BPA 施行後に十分な肺血行動態の改善が認められない場合、本薬の投与は継続され则认为。BPA は肺動脈の区域枝及び亜区域枝にある器質化血栓を標的とするのに対し、肺血管拡張薬は更にその末梢である直径が 0.1~0.5 mm の微小血管を標的とするとの報告 (Eur Respir Rev 2017; 26: 170105) があることから、BPA 施行後に十分な肺血行動態の改善が認められない患者に対して本薬を投与することは有用であると考えられる。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、BPA 施行歴の有無によらず、いずれの患者集団でもプラセボ群と比較して本薬群で PVR の改善が確認され、安全性について問題となる事象は認められなかったこと (「7.R.4 効能・効果及び対象患者について」の項参照) から、本薬は、PEA 不適応又は PEA 後に残存・再発した CTEPH 患者に対して、BPA 施行の有無によらず有用性が期待できると考える。

現在、本邦において CTEPH に対する効能・効果を有する肺血管拡張薬はリオシグアトのみであるため、本邦の PH 治療ガイドラインにおいて、CTEPH に対する血管拡張療法の第一選択薬はリオシグアトとされており、他の肺血管拡張薬との併用及び使い分けについては規定されていない。しかしながら、リオシグアトやその他の肺血管拡張薬を併用している被験者も組み入れられた NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、リオシグアト併用の有無及び肺血管拡張薬併用の有無によらず、いずれの患者集団でもプラセボ群と比較して本薬群で PVR の改善が認められ、安全性について問題となる事象は認められなかったこと (「7.R.4 効能・効果及び対象患者について」の項参照) から、本薬は、PEA 不適応又は PEA 後に残存・再発した CTEPH 患者に対して、単独投与又は他の肺血管拡張薬との併用投与のいずれでも有用性が期待できると考える。

以上より、本薬は、PEA 不適応又は PEA 後に残存・再発した CTEPH 患者の治療において、単独投与又はリオシグアトを含む他の肺血管拡張薬との併用投与が可能な肺血管拡張薬として新たな治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。CTEPH の治療では、内科的治療 (肺血管拡張療法)、外科的治療及び BPA が選択肢となるが、現時点では、生命予後の改善と換気血流の不均衡を是正して酸素化を改善するという観点から、根治性が証明されている治療は PEA のみである (Ann Thorac Surg 2012; 94: 97-103)。BPA は 2012 年以降、短期的には血行動態と運動耐容能を改善することが本邦を中心に報告されているが (Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 748-55、Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 756-62 等)、BPA の手技の標準化に関しては今後の検討が必要とされており、また、PEA ほど長期間や多数例の観察が行われていないため、治療直後にどの程度まで血行動態を改善できれば良好な長期成績が期待できるのかということも明確になってはいない。以上の状況から、PH 治療ガイドラインにおいては、第一選択として PEA の適応を検討し、適応がない場合又は PEA 後に肺高血圧が残存する場合に BPA の適応又は肺血管拡張療法の実施について検討することとされている。

本邦において、CTEPH の適応を有する薬剤は sGC 刺激薬であるリオシグアトのみであり、臨床現場においては他の PAH 治療薬が適応外使用されている実態 (J Am Coll Cardiol 2013; 62: D92-9) や、本申請にあたり実施された臨床試験の成績 (「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 効能・効果及び対象患者について」の項参照) を踏まえると、本薬は、PEA 不適応又は PEA 後に肺高血圧が残存・再発した CTEPH 患者の治療において、BPA 施行の有無やリオシグアトを含む他の肺血管拡張薬の併用の有無によらず投与が可能な薬剤であり、リオシグアトとは作用機序が異なる IP 受容体作動薬である本薬を新たな治療選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義はあると判断する。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験の主要評価項目を PVR のベースラインからの変化量としたことの妥当性並びに臨床試験で認められた PVR の改善の臨床的意義について、以下のように説明した。

### ① 主要評価項目を PVR のベースラインからの変化量としたことの妥当性について

PVR は右心負荷を反映する指標とされている。CTEPH の肺末梢部分には肺動脈リモデリング所見が認められ (Chest 1993; 104: 1441-4)、肺血管の肥厚や器質化した血栓による肺血管の狭窄により PAP の上昇が起こり、その結果、PVR が上昇する。PVR は右心カテーテル検査で得られた血行動態パラメータの数値を用いて算出されることから医師や患者の主観が入り難く、客観的に PH の病態を把握することが可能な指標である。CTEPH 患者の生命予後及び QOL は、PH の程度に左右される。CTEPH 患者への治療介入による PVR の低下が予後の改善に繋がることを示唆する報告は以下のとおりであり、これらの報告から、CTEPH 患者において PVR の低下は予後の改善と関連すると考える。

- PVR が  $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  未満、 $500\sim 1,000 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、 $1,000\sim 1,500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、 $1,500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  超の CTEPH 患者の 5 年生存率はそれぞれ 100%、88.9%、52.4%、40.0%である (肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017 年改訂版))
- PEA 不能の CTEPH 患者で mPAP 40 mmHg 超、PVR  $584 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  超、RAP 12 mmHg 超の場合、そうでない場合に比べ予後不良である (Respir Med 2009; 103: 1013-9)
- 入院中又は退院後 30 日以内の死亡率は、PEA 後に PVR  $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  以上の CTEPH 患者では 25.5%であるのに対して、PEA 後に PVR  $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  未満の CTEPH 患者では 2.7%である (Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006; 18: 257-64)

6 分間歩行試験は、簡便で方法も標準化されているため、PH を対象とした多くの臨床試験において汎用されてきたが、2012 年に 22 の臨床試験を用いたメタ解析から、治療による 6MWD の変化が臨床イベントを予測できないことが報告されており (J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1192-201)、PH 治療ガイドラインには、ベースラインの 6MWD が比較的良好な症例では、感度の面から 6MWD の変化は治療による効果を特定するには不十分であることが記載されている。さらに、6 分間歩行試験を繰り返し実施することにより薬効とは関係なく歩行距離が長くなること (J Am Coll Cardiol 2009; 54: S97-107)、治療の一貫としても実施するためベースラインで既に運動耐容能が改善されていること (Eur Respir J 2009; 34: 231-42)、症状が軽度でベースラインの歩行距離が長い患者においては天井効果があること (Thorax 2011; 66: 810-4) が報告されている。また、6MWD は患者の特性、意欲、併存症等の影響を受けることも知られており、特に、CTEPH 患者の年齢 (平均値±標準偏差) は  $64.6\pm 13$  歳 (CTEPH 診療ガイドライン) と比較的高齢であるため、年齢や合併症による運動耐容能の低下等が薬効評価へ及ぼす影響が大きいと考えられる。

以上より、AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の主要評価項目は、様々な因子の影響を受けやすい 6MWD より、客観的かつ生命予後との相関が良好で臨床的意義のある指標と考えられる PVR が適切であると考えた。

### ② 臨床試験で認められた PVR の改善の臨床的意義について

NS304C-P3-1 試験の本薬群の PVR のベースラインからの変化量 (平均値) は  $-98.2 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  であり、リオシグアトの第Ⅲ相試験の PVR のベースラインからの変化量 (平均値)  $-226 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  (N Engl J Med 2013; 369: 319-29) と比較して小さかったことに関して、以下の検討を行った。AC-065B201 試験

及び NS304C-P3-1 試験は PEA 施行歴のある被験者に加え、リオシグアト (NS304C-P3-1 試験のみ) やその他の肺血管拡張薬を投与している被験者も組入れ可能とした。また、近年 BPA の施行が普及してきており、NS304C-P3-1 試験はより実臨床に近い被験者を組み入れるため、BPA 施行歴のある被験者も組入れ可能とした。そのため、NS304C-P3-1 試験では PVR がある程度低下した被験者が組み入れられた可能性があり、当該試験の二重盲検期におけるベースラインの PVR (平均値±標準偏差) は、本薬群で  $523.4 \pm 132.8 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、プラセボ群で  $553.1 \pm 184.0 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  であった。リオシグアトの第Ⅲ相試験を含む CTEPH 患者を対象とした他の臨床試験の多くは、BPA 施行歴のある被験者や肺血管拡張薬を投与している被験者の組入れを原則禁止としており、ベースラインの PVR は  $700 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  以上であり、NS304C-P3-1 試験の対象患者のような前治療により比較的低い PVR のベースライン値を有する CTEPH 患者における PVR 低下の程度と病態との関係を示した報告はない。一方、PDE5 阻害薬による前治療のある日本人 CTEPH 患者に対するリオシグアトへの切替え、追加及び新規投与が有用であるとの報告 (Respir Investig 2017; 55: 270-5) において、被験者計 16 例の PVR (平均値±標準偏差) は、ベースライン  $579.3 \pm 284.9 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、リオシグアト投与後 6～12 カ月  $496.7 \pm 235.8 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  であり、ベースラインからの変化量 (平均値) は  $-82.7 \pm 161.1 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  であった。この報告から、既承認薬であるリオシグアトにおいても、前治療により NS304C-P3-1 試験と同程度の PVR のベースライン値の患者を対象とした場合、ベースラインからの PVR の変化量は NS304C-P3-1 試験と同程度となることが示唆される。

また、NS304C-P3-1 試験における PVR のベースラインからの変化量の群間差が、試験計画時の症例数設定に用いた群間差より小さかったことについて、NS304C-P3-1 試験では前治療の影響により PVR のベースライン値が比較的低かったことが推測されること及び PVR のベースライン値のばらつきが大きかったこと (最小値  $362 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、最大値  $1146 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ ) を踏まえ、AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験の二重盲検期について PVR の前後比を比較したところ、いずれの試験でもプラセボ群と比較して本薬群で PVR の前後比は同程度に低い値であった (表 16)。

表 16 : AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の PVR の前後比

|                       |                                       | AC-065B201 試験<br>(PPS)  |                         | NS304C-P3-1 試験 (二重盲検期)<br>(FAS) |                         |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                       |                                       | プラセボ群<br>(7 例)          | 本薬群<br>(21 例)           | プラセボ群<br>(39 例)                 | 本薬群<br>(39 例)           |
| PVR の前後比 <sup>a</sup> | 幾何平均値<br>[両側 95%信頼区間]                 | 0.997<br>[0.799, 1.244] | 0.834<br>[0.732, 0.951] | 0.941<br>[0.875, 1.012]         | 0.787<br>[0.723, 0.856] |
| 治療効果                  | 幾何平均値の比 <sup>b</sup><br>[両側 95% 信頼区間] | 0.837<br>[0.653, 1.073] |                         | 0.836<br>[0.749, 0.933]         |                         |

a : AC-065B201 試験は投与 17 週目の PVR/ベースラインの PVR、NS304C-P3-1 試験 (二重盲検期) は投与 20 週目の PVR/ベースラインの PVR

b : 本薬群/プラセボ群

さらに、CTEPH 患者への治療介入 (肺血管拡張薬投与) による PVR の低下と予後の改善に関する報告 (J Thromb Haemost 2007; 5: 483-9、Eur Respir Rev 2015; 24: 272-82 等) では、いずれも AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験に比べ PVR のベースライン値が高いものの、治療薬投与後のベースラインからの変化量が  $-239 \sim -116 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  であり、PVR の低下とともに予後の改善が示されている。したがって、NS304C-P3-1 試験の対象患者のように前治療により比較的低い PVR のベースライン値を有する患者を含め、CTEPH 患者への治療介入により PVR を  $100 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$  程度低下させることは予後の改善に繋がると解釈でき、本薬の投与により認められた PVR の低下は臨床的に意義があると考えられる。

機構は、有効性評価の主たる試験である NS304C-P3-1 試験において、本薬投与後に 6MWD の改善が認められなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NS304C-P3-1 試験は、PEA や BPA 施行歴のある被験者及びリオシグアトやその他の肺血管拡張薬を投与している被験者も組入れ可能とし、ベースラインの 6MWD に上限を設定しなかった<sup>8)</sup> ため、運動耐容能が改善傾向にあった被験者が組み入れられ、ベースラインの 6MWD が高かったことが要因の一つであると考え。NS304C-P3-1 試験のベースラインの 6MWD (平均値±標準偏差) はプラセボ群 384.0±87.0 m、本薬群 407.9±90.9 m であり、既承認薬であるリオシグアトの第Ⅲ相試験のプラセボ群 356±75 m、リオシグアト群 342±82 m (N Engl J Med 2013; 369: 319-29) と比較しても、高値であった。上述のとおり、PH 治療ガイドラインにおいて、ベースラインの 6MWD が長い患者においては 6MWD による治療効果の評価は不十分であることが記載されている。さらに、ESC/ERS ガイドライン (Eur Respir J 2015; 46: 903-75) において、REVEAL レジストリから示された 6MWD 440 m 超が CTEPH の現在の治療目標として取り上げられているが、様々な因子が考慮されるべきであり、高齢者や合併症を有する患者では 440 m よりも短い 6MWD が治療目標として許容されうることが記載されている。なお、NS304C-P3-1 試験の被験者 (年齢の平均値: 66.3~68.3 歳) は、リオシグアトの第Ⅲ相試験の被験者 (年齢の平均値: 59 歳 (N Engl J Med 2013; 369: 319-29) ) と比較しても高齢であった。一方、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の 6MWD の変化量について、ベースラインの 6MWD や年齢を含む背景因子によるサブグループ解析を行ったが、各部分集団の例数が少ないため、明確な傾向は認められなかった (表 17)。

表 17 : NS304C-P3-1 試験 (二重盲検期) の投与 20 週目における 6MWD (m) の  
ベースラインからの変化量のサブグループ解析 (FAS)

|                        |                | プラセボ群<br>(39 例) |                  | 本薬群<br>(39 例) |                     |
|------------------------|----------------|-----------------|------------------|---------------|---------------------|
|                        |                | 例数              | 変化量 <sup>a</sup> | 例数            | 変化量 <sup>a</sup>    |
| 年齢                     | 65 歳未満         | 10              | -9.0±88.4        | 14            | 11.4±21.3           |
|                        | 65 歳以上 75 歳未満  | 19              | 12.1±45.6        | 16            | 13.5±42.7           |
|                        | 75 歳以上         | 10              | 12.9±31.2        | 9             | -2.4±28.2           |
| 性別                     | 男性             | 10              | 12.3±42.0        | 10            | 12.2±27.8           |
|                        | 女性             | 29              | 5.0±60.8         | 29            | 8.0±34.9            |
| 罹病期間                   | 中央値 (1.7 年) 未満 | 17              | 9.0±43.0         | 22            | 6.2±28.7            |
|                        | 中央値 (1.7 年) 以上 | 22              | 5.2±65.5         | 17            | 12.7±38.2           |
| CTEPH 分類 <sup>b</sup>  | 末梢             | 25              | 3.8±62.8         | 24            | 7.8±33.0            |
|                        | 残存             | 5               | 8.8±15.0         | 5             | 20.6±20.9           |
|                        | その他            | 9               | 14.2±54.3        | 10            | 6.4±38.9            |
| PEA 施行歴                | 無              | 34              | 6.6±60.0         | 34            | 7.4±34.2            |
|                        | 有              | 5               | 8.8±15.0         | 5             | 20.6±20.9           |
| BPA 又は PTPA 施行歴        | 無              | 17              | -12.3±69.9       | 20            | 7.7±31.8            |
|                        | 有              | 22              | 21.7±38.2        | 19            | 10.5±34.8           |
| リオシグアト併用               | 無              | 15              | 14.7±38.9        | 15            | -3.6±31.6           |
|                        | 有              | 24              | 2.0±65.0         | 24            | 17.0±31.8           |
| ERA 併用                 | 無              | 32              | 8.2±59.5         | 33            | 11.5±33.8           |
|                        | 有              | 7               | 0.9±40.8         | 6             | -4.3±25.4           |
| PDE5 阻害薬併用             | 無              | 38              | 7.1±56.9         | 37            | 9.7±33.7            |
|                        | 有              | 1               | 0.0 <sup>d</sup> | 2             | -1, -6 <sup>d</sup> |
| 肺血管拡張薬 <sup>c</sup> 併用 | 無              | 13              | 18.3±40.6        | 13            | -3.6±34.2           |
|                        | 有              | 26              | 1.2±62.5         | 26            | 15.4±31.0           |

<sup>8)</sup> 試験開始時は上限 500 m としていたが、試験期間中に上限なしに変更

|             |                                |    |                        |    |                   |
|-------------|--------------------------------|----|------------------------|----|-------------------|
| PVR         | 600 dyn・sec/cm <sup>5</sup> 未満 | 28 | 23.5±39.9              | 28 | 7.9±35.9          |
|             | 600 dyn・sec/cm <sup>5</sup> 以上 | 11 | −35.5±70.2             | 11 | 12.0±25.0         |
| 6MWD        | 中央値 (403 m) 未満                 | 20 | 2.7±73.1               | 19 | 7.9±38.8          |
|             | 中央値 (403 m) 以上                 | 19 | 11.3±31.2              | 20 | 10.2±27.1         |
| WHO 機能分類クラス | I                              | 2  | −40, −228 <sup>d</sup> | 1  | 52.0 <sup>d</sup> |
|             | II                             | 26 | 12.9±35.7              | 23 | 5.2±29.2          |
|             | III                            | 11 | 18.3±53.3              | 15 | 12.1±37.9         |
|             | IV                             | 0  | —                      | 0  | —                 |

a：平均値±標準偏差

b：「末梢」は器質化した血栓が末梢に局在するために PEA の施行が不能と判断された患者、「残存」は PEA 後に PH が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候はみられず、再手術に適さないと判断された患者、「その他」は高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断された患者

c：リオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬

d：個別値

以上より、NS304C-P3-1 試験において、プラセボ群及び本薬群の 6MWD のベースラインからの変化量に差が認められなかった要因として、ベースライン時の 6MWD が高値であったことが影響した可能性が考えられたが、要因を特定することは困難であった。しかしながら、上述したように臨床的に意義のある PVR の改善が認められているため、CTEPH に対する本薬の有効性は示されたものと考える。

機構は、以下のように考える。2018 年に開催された第 6 回 PH ワールド・シンポジウムにおける CTEPH に関するタスクフォースでは、臨床試験において適切とされる主要評価項目は明らかにされなかった。一方で、欧州呼吸器学会によるステートメント（Eur Respir J 2020 <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>）においては、CTEPH の重症度を 6MWD ではなく血行動態の指標である PVR や mPAP を用いて議論していること、PAH と比較してもさらに患者数の限られる CTEPH 患者を対象に、死亡や臨床的悪化等のイベントの発現を主要評価項目とする検証的試験を実施することは困難であること等を踏まえると、現時点では客観的な血行動態指標である PVR のベースラインからの変化量を AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験の主要評価項目に設定したことは妥当であると判断する。その上で、AC-065B201 試験においてプラセボ群に比べ本薬群で PVR の改善傾向が示され、NS304C-P3-1 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で有意に大きい PVR の改善が示されたことから、PEA 不適応又は PEA 後に肺高血圧が残存・再発した CTEPH 患者における本薬の PVR 低下効果は示されたものと判断する。PVR の低下量と CTEPH 患者の予後改善との関係が現時点で明確になっているとまでは言えないが、BPA の実施が困難であるような医療機関の患者、重度の腎機能障害により造影剤の使用が制限される患者等においては治療の選択肢がさらに限られることを踏まえると、患者によっては経口薬である本薬が重要な治療となる可能性がある。さらに、PEA 不適応と判断される患者の中には、PEA を考慮すべきであるが重篤な合併症を有するため手術できない患者も含まれることが想定され、そのような患者では本薬により僅かでも PVR が低下すれば、侵襲性の高い開心術をできる状況を待つことなく病状の改善が得られることも期待でき、NS304C-P3-1 試験で示された PVR の低下効果には一定の意義がある。副次評価項目である 6MWD について、NS304C-P3-1 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で有効性は示されなかったものの、NS304C-P3-1 試験は 6MWD に関して投与群間の位置関係が十分に評価可能な試験としては計画されていなかったことに留意する必要がある。また、申請者の説明に加えて、CTEPH 患者においては全身持久力運動や筋力トレーニング、呼吸訓練等リハビリテーションの影響により運動耐容能や最高酸素摂取量が改善するとの報告（Circulation 2006; 114: 1482-9）もあり、薬物療法だけに限らない治療が 6MWD に及ぼす影響を完全に排除することができないことも考慮すると、症例数が限られる NS304C-P3-1 試験の

結果から 6MWD について有効性が示されなかった要因を特定することが困難であるという申請者の説明に一定の合理性はある。

以上の検討内容を踏まえて総合的に、PEA 不適応又は PEA 後に肺高血圧が残存・再発した CTEPH 患者に対する本薬の臨床的意義のある有効性は示されたものと判断するが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、CTEPH 患者と PAH 患者における安全性プロファイルの異同について、以下のように説明した。日本人 CTEPH 患者を対象とした NS304C-P3-1 試験の本薬投与期と日本人 PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験における有害事象<sup>9)</sup>の発現状況は、表 18 のとおりであり、NS304C-P3-1 試験の本薬投与期における全有害事象、死亡に至った有害事象、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割合はいずれも AC-065A201 試験より低かった。事象別では、嘔吐、食欲減退及び発疹の発現割合は、AC-065A201 試験と比較して NS304C-P3-1 試験の本薬投与期で高かったが、大きな違いはなかった。

表 18：CTEPH 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

|                    | CTEPH 患者                       | PAH 患者                  |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------|
|                    | NS304C-P3-1 試験の本薬投与期<br>(74 例) | AC-065A201 試験<br>(37 例) |
| 全有害事象              | 98.6 (73)                      | 100 (37)                |
| 死亡に至った有害事象         | 0 (0)                          | 8.1 (3)                 |
| 重篤な有害事象            | 28.4 (21)                      | 56.8 (21)               |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象   | 16.2 (12)                      | 35.1 (13)               |
| 主な事象 <sup>a</sup>  |                                |                         |
| 下痢                 | 59.5 (44)                      | 64.9 (24)               |
| 頭痛                 | 52.7 (39)                      | 78.4 (29)               |
| 鼻咽頭炎               | 39.2 (29)                      | 67.6 (25)               |
| 悪心                 | 35.1 (26)                      | 54.1 (20)               |
| 嘔吐                 | 21.6 (16)                      | 18.9 (7)                |
| 倦怠感                | 20.3 (15)                      | 21.6 (8)                |
| 背部痛                | 17.6 (13)                      | 35.1 (13)               |
| 顎痛                 | 16.2 (12)                      | 45.9 (17)               |
| 関節痛                | 16.2 (12)                      | 27.0 (10)               |
| 筋肉痛                | 14.9 (11)                      | 21.6 (8)                |
| 食欲減退               | 13.5 (10)                      | 10.8 (4)                |
| 浮動性めまい             | 10.8 (8)                       | 10.8 (4)                |
| 四肢痛                | 10.8 (8)                       | 16.2 (6)                |
| 発疹                 | 10.8 (8)                       | 8.1 (3)                 |
| 潮紅                 | 8.1 (6)                        | 35.1 (13)               |
| 鼻出血                | 8.1 (6)                        | 24.3 (9)                |
| 肺高血圧症 <sup>b</sup> | 6.8 (5)                        | 27.0 (10)               |
| ほてり                | 4.1 (3)                        | 21.6 (8)                |

% (例数)

a：NS304C-P3-1 試験の本薬投与期に 10%以上又は AC-065A201 試験で 20%以上に発現した事象

b：NS304C-P3-1 試験 (MedDRA/J ver.19.0 PT) では肺高血圧症、AC-065A201 試験 (MedDRA/J ver.17.0 PT) では肺動脈性肺高血圧症

<sup>9)</sup> NS304C-P3-1 試験の本薬投与期は MedDRA/J ver.19.0 PT、AC-065A201 試験は MedDRA/J ver.17.0 PT

CTEPH 患者は一般的には PAH 患者と比較して高齢であるが、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における年齢別の有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、65 歳未満と比べて 65～74 歳及び 75 歳以上で高まる傾向は認められなかった。個別の有害事象について、本薬群では年齢が高いほど食欲減退の発現割合が高まる傾向が認められたが（65 歳未満：7.1%（1 例）、65～74 歳：18.8%（3 例）、75 歳以上：44.4%（4 例））、いずれも軽度又は中等度であり、オープンラベル期には全て回復した。

表 19：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|                  | 65 歳未満<br>(24 例) |               | 65～74 歳<br>(35 例) |               | 75 歳以上<br>(19 例) |              |
|------------------|------------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|--------------|
|                  | プラセボ群<br>(10 例)  | 本薬群<br>(14 例) | プラセボ群<br>(19 例)   | 本薬群<br>(16 例) | プラセボ群<br>(10 例)  | 本薬群<br>(9 例) |
| 全有害事象            | 100<br>(10)      | 100<br>(14)   | 73.7<br>(14)      | 93.8<br>(15)  | 80.0<br>(8)      | 100<br>(9)   |
| 死亡に至った有害事象       | 10.0<br>(1)      | 0.0<br>(0)    | 0.0<br>(0)        | 0.0<br>(0)    | 0.0<br>(0)       | 0.0<br>(0)   |
| 重篤な有害事象          | 20.0<br>(2)      | 14.3<br>(2)   | 5.3<br>(1)        | 0.0<br>(0)    | 0.0<br>(0)       | 0.0<br>(0)   |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 10.0<br>(1)      | 7.1<br>(1)    | 5.3<br>(1)        | 6.3<br>(1)    | 20.0<br>(2)      | 11.1<br>(1)  |

%（例数）

また、本剤の製造販売後に得られた安全性情報として、本薬の最新の PBRER（調査期間：2019 年 12 月 21 日～2020 年 12 月 20 日）において過敏症反応（血管浮腫、蕁麻疹等）が本薬の新たな副作用として特定され、海外で本薬の製造販売を行っている Janssen Research & Development 社が 20 年 月 日に CCDS を改訂し、Contraindications に Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients、Postmarketing data に Hypersensitivity reactions、Urticaria 及び Angioedema が追記された。国内における「過敏症反応」の発現状況について、SMQ「過敏症」（狭域）を用いて確認したところ、本剤販売開始から 2021 年 1 月 31 日までに入手した「過敏症反応」のうち、3 例以上発現した副作用は、発疹 13 例、顔面浮腫 6 例、蕁麻疹 4 例、薬疹 3 例であり、現在調査中の情報も含まれるが、現時点で本薬の関与が強く疑われる副作用情報は認められなかった。PBRER の EXECUTIVE SUMMARY の結論において、本薬のベネフィット・リスクプロファイルは、臨床試験で確立された PAH の適応において依然として良好であり、以前の PBRER 評価の所見と一致していると記載されていることから、現時点で「過敏症反応」について問題となるような安全性上の懸念はないと考えるが、CCDS が改訂されたことを踏まえ、本剤の添付文書のその他の副作用の項に、過敏症、蕁麻疹及び血管浮腫を追記する。

以上より、CTEPH 患者において本薬の良好な忍容性が確認され、CTEPH 患者における安全性プロファイルは PAH 患者における既知の安全性プロファイルと同様であることから、本薬の安全性に重大な懸念はなく、高齢者の多い CTEPH 患者においても PAH 患者と同様の注意喚起により想定されるリスクの管理は可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の CTEPH 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験での有害事象の発現状況、並びに国内外の製造販売後調査等で報告された PAH 患者における本薬の安全性情報について検討した結果等も考慮すると、現時点では、CTEPH 患者と PAH 患者における本薬の安全性プロファイルは同様であると判断する。また、年齢別の安全性に関する申請者の説明、及び本薬の PK に及ぼす年齢の影響の検討結果（「6.R.2 PK に及ぼす年齢の影響について」の項参照）等も考慮すると、現時

点では、高齢の CTEPH 患者で非高齢の CTEPH 患者よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないと判断する。しかしながら、CTEPH と同様に PH の病態を呈する PAH 治療に関しては、重症例に対して PGI<sub>2</sub> 誘導体、ERA、PDE5 阻害薬等作用機序が異なる複数の薬剤を用いる多剤併用療法が提唱されており、欧州呼吸器学会によるステートメント（Eur Respir J 2020 <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>）において CTEPH 治療における多剤併用療法についても言及されていること、症例数は限られるものの本薬と PAH 治療薬（sGC 刺激薬、ERA 及び PDE5 阻害薬）併用時に安全性上問題となるほどの懸念は示唆されていないこと等を踏まえると、今後実臨床において CTEPH に対しても本薬と既存の PAH 治療薬が併用されることも想定されるため、多剤併用時の安全性も含め、製造販売後には申請者が関連情報の主体的な収集と提供に努める必要があると判断する（「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

#### 7.R.4 効能・効果及び対象患者について

本剤の効能・効果を「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」とすることの妥当性についての申請者の説明は、以下のとおりであった。

##### ① 適応症について

申請者は、手術不適応例及び PEA 後の残存・再発 PH 例における本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。NS304C-P3-1 試験に登録された患者を、治験責任（分担）医師の判断にて、「器質化した血栓が末梢に局在するために PEA の施行が不能と判断された患者」、「PEA 後に PH が持続又は再発し、急性血栓塞栓症再発の徴候は見られず、再手術に適さないと判断された患者」及び「高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断された患者」に分類した。このうち、「器質化した血栓が末梢に局在するために PEA の施行が不能と判断された患者」及び「高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断された患者」が手術不適応例に該当する。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、手術不適応例及び PEA 後の残存・再発 PH 例における有効性は表 20 のとおりであり、手術不適応例では、6MWD 及び mPAP は本薬群とプラセボ群ではほとんど差は認められなかったが、PVR 及び CI はプラセボ群と比較して本薬群で改善が認められた。PEA 後の残存・再発 PH 例では、PVR、6MWD、mPAP 及び CI のいずれも、プラセボ群と比較して本薬群で改善が認められた。

表 20：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の手術不適応例及び PEA 後の残存・再発 PH 例における有効性 (FAS)

|                                |        | 手術不適応例<br>(68 例) |               | PEA 後の残存・再発 PH 例<br>(10 例) |              |
|--------------------------------|--------|------------------|---------------|----------------------------|--------------|
|                                |        | プラセボ群<br>(34 例)  | 本薬群<br>(34 例) | プラセボ群<br>(5 例)             | 本薬群<br>(5 例) |
| PVR (dyn・sec/cm <sup>5</sup> ) | ベースライン | 541.9±187.6      | 514.1±135.1   | 629.6±150.6                | 586.6±106.0  |
|                                | 20 週目  | 546.4±306.3      | 416.6±157.1   | 563.0±126.5                | 484.0±174.2  |
|                                | 変化量    | 4.5±172.6        | -97.5±111.3   | -66.6±55.5                 | -102.6±123.9 |
| 6MWD (m)                       | ベースライン | 377.2±81.5       | 408.8±95.7    | 430.2±118.6                | 402.4±53.6   |
|                                | 20 週目  | 383.8±110.5      | 416.1±101.1   | 439.0±119.2                | 423.0±57.9   |
|                                | 変化量    | 6.6±60.0         | 7.4±34.2      | 8.8±15.0                   | 20.6±20.9    |
| mPAP (mmHg)                    | ベースライン | 35.2±8.6         | 35.1±5.6      | 37.0±6.5                   | 35.6±4.0     |
|                                | 20 週目  | 33.4±10.5        | 33.2±6.6      | 36.4±9.2                   | 32.2±6.8     |
|                                | 変化量    | -1.9±4.6         | -2.0±3.7      | -0.6±4.7                   | -3.4±4.7     |
| CI (L/min/m <sup>2</sup> )     | ベースライン | 2.62±0.42        | 2.75±0.62     | 2.34±0.29                  | 2.30±0.19    |



|  |              |                         |                        |                        |                        |
|--|--------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|  | 20 週目<br>変化量 | 2.47±0.49<br>-0.16±0.42 | 3.14±0.80<br>0.38±0.60 | 2.44±0.41<br>0.11±0.25 | 2.51±0.44<br>0.22±0.33 |
|--|--------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|

平均値±標準偏差

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、手術不適応例及び PEA 後の残存・再発 PH 例における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、いずれの集団でも、全有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。手術不適応例では、死亡に至った有害事象、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に群間差は認められなかった。PEA 後の残存・再発 PH 例では、死亡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発現せず、重篤な有害事象は本薬群の 1 例に発現した。

表 21：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の手術不適応例及び PEA 後の残存・再発 PH 例における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|                  | 手術不適応例<br>(68 例) |               | PEA 後の残存・再発 PH 例<br>(10 例) |              |
|------------------|------------------|---------------|----------------------------|--------------|
|                  | プラセボ群<br>(34 例)  | 本薬群<br>(34 例) | プラセボ群<br>(5 例)             | 本薬群<br>(5 例) |
| 全有害事象            | 82.4 (28)        | 97.1 (33)     | 80.0 (4)                   | 100 (5)      |
| 死亡に至った有害事象       | 2.9 (1)          | 0.0 (0)       | 0.0 (0)                    | 0.0 (0)      |
| 重篤な有害事象          | 8.8 (3)          | 2.9 (1)       | 0.0 (0)                    | 20.0 (1)     |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 11.8 (4)         | 8.8 (3)       | 0.0 (0)                    | 0.0 (0)      |

% (例数)

個別の有害事象について、手術不適応例においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 20%以上高かった事象は、頭痛（プラセボ群 29.4%（10 例）、本薬群 58.8%（20 例）、以下、同順）、下痢（11.8%（4 例）、41.2%（14 例））、悪心（8.8%（3 例）、38.2%（13 例））及び倦怠感（2.9%（1 例）、26.5%（9 例））であり、いずれも非重篤であった。PEA 後の残存・再発 PH 例において、本薬群で 2 例以上に発現した有害事象は、下痢（0%（0 例）、80.0%（4 例））、顎痛（20.0%（1 例）、40.0%（2 例））、頭痛（20.0%（1 例）、40.0%（2 例））、血圧低下（0%（0 例）、40.0%（2 例））、食欲減退（0%（0 例）、40.0%（2 例））であり、いずれも非重篤であった。

続いて、申請者は、BPA 施行歴の有無別の本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における BPA 施行歴の有無別の有効性は表 22 のとおりであり、BPA 施行歴の有無によらず、mPAP は本薬群とプラセボ群でほとんど差は認められなかったが、PVR 及び CI はプラセボ群と比較して本薬群で改善が認められた。6MWD は、プラセボ群では BPA 施行歴ありの集団でのみ延長し、本薬群では BPA 施行歴の有無によらず延長した。

表 22：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における BPA 施行歴の有無別の有効性（FAS）

|                                |        | BPA 施行歴あり<br>(41 例) |               | BPA 施行歴なし<br>(37 例) |               |
|--------------------------------|--------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
|                                |        | プラセボ群<br>(22 例)     | 本薬群<br>(19 例) | プラセボ群<br>(17 例)     | 本薬群<br>(20 例) |
| PVR (dyn・sec/cm <sup>5</sup> ) | ベースライン | 491.0±109.4         | 524.1±111.4   | 633.5±229.0         | 522.8±153.3   |
|                                | 20 週目  | 464.9±121.5         | 414.9±128.2   | 656.6±395.1         | 435.1±185.7   |
|                                | 変化量    | -26.0±58.1          | -109.1±111.6  | 23.1±240.2          | -87.8±112.9   |
| 6MWD (m)                       | ベースライン | 392.6±91.0          | 387.4±80.7    | 372.8±82.9          | 427.5±97.6    |
|                                | 20 週目  | 414.3±97.7          | 397.9±79.7    | 360.5±123.7         | 435.2±108.4   |
|                                | 変化量    | 21.7±38.2           | 10.5±34.8     | -12.3±69.9          | 7.7±31.8      |
| mPAP (mmHg)                    | ベースライン | 32.5±5.3            | 34.3±5.3      | 39.2±10.1           | 36.1±5.5      |

|                            |                        |                                      |                                     |                                      |                                     |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|                            | 20 週目<br>変化量           | 30.4±6.1<br>-2.2±3.2                 | 31.4±6.2<br>-2.9±4.1                | 38.1±12.8<br>-1.1±5.9                | 34.7±6.7<br>-1.4±3.5                |
| CI (L/min/m <sup>2</sup> ) | ベースライン<br>20 週目<br>変化量 | 2.55±0.34<br>2.49±0.33<br>-0.06±0.33 | 2.58±0.48<br>2.97±0.61<br>0.38±0.62 | 2.64±0.50<br>2.43±0.63<br>-0.21±0.49 | 2.80±0.70<br>3.14±0.93<br>0.34±0.54 |

平均値±標準偏差

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における BPA 施行歴の有無別の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、BPA 施行歴の有無によらず、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向であったが、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に群間差は認められなかった。

表 23：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における BPA 施行歴の有無別の有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

|                  | BPA 施行歴あり<br>(41 例) |               | BPA 施行歴なし<br>(37 例) |               |
|------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
|                  | プラセボ群<br>(22 例)     | 本薬群<br>(19 例) | プラセボ群<br>(17 例)     | 本薬群<br>(20 例) |
| 全有害事象            | 77.3 (17)           | 94.7 (18)     | 88.2 (15)           | 100 (20)      |
| 死亡に至った有害事象       | 0.0 (0)             | 0.0 (0)       | 5.9 (1)             | 0.0 (0)       |
| 重篤な有害事象          | 4.5 (1)             | 5.3 (1)       | 11.8 (2)            | 5.0 (1)       |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 13.6 (3)            | 5.3 (1)       | 5.9 (1)             | 10.0 (2)      |

% (例数)

BPA 後の残存・再発 PH 例において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、下痢（プラセボ群 0% (0 例)、本薬群 63.2% (12 例)、以下、同順）、頭痛（22.7% (5 例)、47.4% (9 例)）、悪心（4.5% (1 例)、36.8% (7 例)）、倦怠感（4.5% (1 例)、31.6% (6 例)）、食欲減退（0% (0 例)、21.1% (4 例)）であり、いずれも非重篤であった。また、BPA 施行歴の有無によらず、同様の傾向が認められた。

IP 受容体作動薬である本薬は、PEA 及び BPA では治療することができない微小血栓が存在する末梢肺血管においても肺血管拡張作用が期待でき（Eur Respir Rev 2017; 26: 170105）、上記のデータから手術不応例、PEA 後の残存・再発 PH 例及び BPA 後の残存・再発 PH 例それぞれの患者において、本薬の投与により PVR 及び CI の改善が認められ、PEA や BPA の有無で安全性プロファイルに違いはみられなかった。

## ② 併用薬の影響

申請者は、リオシグアトを含む肺血管拡張薬併用の有無別の本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における肺血管拡張薬<sup>10)</sup> 併用の有無別の PVR のベースラインからの変化量は表 24 のとおりであり、併用がなかった場合は本薬群でのみ PVR が低下した。また、併用があった場合はいずれの群でも PVR が低下し、本薬群ではプラセボ群よりも大きな PVR の低下が認められた。

<sup>10)</sup> リオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬

表 24 : NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における肺血管拡張薬<sup>10)</sup> の併用の有無別の  
PVR (dyn・sec/cm<sup>5</sup>) のベースラインからの変化量 (FAS)

|          | 併用あり                    |                                | 併用なし               |                      |
|----------|-------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|
|          | プラセボ群                   | 本薬群                            | プラセボ群              | 本薬群                  |
| 肺血管拡張薬   | 26 例<br>-20.3±163.4     | 26 例<br>-90.6±95.7             | 13 例<br>26.8±165.8 | 13 例<br>-113.2±140.7 |
| リオシグアト   | 24 例<br>-19.8±170.2     | 24 例<br>-87.2±98.7             | 15 例<br>19.7±155.0 | 15 例<br>-115.7±130.7 |
| ERA      | 7 例<br>-22.0±46.7       | 6 例<br>-61.7±66.7              | 32 例<br>-0.8±179.7 | 33 例<br>-104.8±117.1 |
| PDE5 阻害薬 | 1 例<br>0.0 <sup>a</sup> | 2 例<br>-154, -110 <sup>a</sup> | 38 例<br>-4.7±165.8 | 37 例<br>-96.3±113.9  |

上段：例数、下段：投与 20 週目における PVR のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)  
a：個別値

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における肺血管拡張薬<sup>10)</sup> 併用の有無別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、肺血管拡張薬の有無別で、全有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 25 : NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における肺血管拡張薬<sup>10)</sup> の併用の有無別の  
有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

|                  | 肺血管拡張薬併用あり<br>(52 例) |               | 肺血管拡張薬併用なし<br>(26 例) |               |
|------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
|                  | プラセボ群<br>(26 例)      | 本薬群<br>(26 例) | プラセボ群<br>(13 例)      | 本薬群<br>(13 例) |
| 全有害事象            | 80.8 (21)            | 96.2 (25)     | 84.6 (11)            | 100 (13)      |
| 死亡に至った有害事象       | 3.8 (1)              | 0.0 (0)       | 0.0 (0)              | 0.0 (0)       |
| 重篤な有害事象          | 11.5 (3)             | 3.8 (1)       | 0.0 (0)              | 7.7 (1)       |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 11.5 (3)             | 11.5 (3)      | 7.7 (1)              | 0.0 (0)       |

% (例数)

リオシグアト又は ERA の併用の有無別で、有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。なお、PDE5 阻害薬の併用例は本薬群で 2 例、プラセボ群で 1 例であったため、PDE5 阻害薬併用の有無別の有害事象発現割合の比較は困難であった。

本薬群で ERA を併用していた症例で発現割合が高い傾向が認められた腹部不快感、腹痛、下痢及び浮動性めまいの発現割合は、それぞれ 16.7% (1 例)、33.3% (2 例)、66.7% (4 例) 及び 33.3% (2 例) であり、ERA を併用していなかった症例の発現割合はそれぞれ 3.0% (1 例)、6.1% (2 例)、42.4% (14 例) 及び 3.0% (1 例) であった。いずれの有害事象も非重篤であり、ERA を併用していた症例の下痢及び浮動性めまい各 1 例と、ERA を併用していなかった症例の下痢 3 例及び腹部不快感 1 例を除きいずれも回復した。また、本薬群で PDE5 阻害薬を併用していた症例では腹痛及び下痢が発現しており、発現割合はそれぞれ 50% (1 例) 及び 100% (2 例) であり、PDE5 阻害薬を併用していなかった症例の発現割合はそれぞれ 8.1% (3 例)、43.2% (16 例) であった。いずれの有害事象も非重篤であり、PDE5 阻害薬を併用していた症例の下痢 1 例と、PDE5 阻害薬を併用していなかった症例の下痢 3 例を除き、いずれも回復した。

以上より、肺血管拡張薬併用例においても本薬投与による PVR の改善効果が認められ、また肺血管拡張薬併用の有無別の有害事象の発現状況に臨床的な意義のある差は認められなかった。

### ③WHO 機能分類

申請者は、WHO 機能分類のクラス別の本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における WHO 機能分類クラス別の有効性は表 26 のとおりであった。なお、本試験では、クラス I の被験者数が少ないため比較は困難であり、また、クラスⅣの被験者は含まれていなかった。クラスⅡ及びⅢのいずれも、mPAP 及び 6MWD は本薬群とプラセボ群でほとんど差は認められなかったが、PVR 及び CI はプラセボ群と比較して本薬群で改善が認められた。

表 26：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における WHO 機能分類クラス別の有効性（FAS）

|                                   |        | クラス I                                   |                    | クラス II          |               | クラス III         |               |
|-----------------------------------|--------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|                                   |        | プラセボ群<br>(2 例)                          | 本薬群<br>(1 例)       | プラセボ群<br>(26 例) | 本薬群<br>(23 例) | プラセボ群<br>(11 例) | 本薬群<br>(15 例) |
| PVR<br>(dyn・sec/cm <sup>5</sup> ) | ベースライン | 734 <sup>a</sup> , 1146 <sup>a</sup>    | 487.0 <sup>a</sup> | 529.4±172.0     | 523.0±143.7   | 538.8±120.5     | 526.5±123.7   |
|                                   | 20 週目  | 1429 <sup>a</sup> , 1429 <sup>a,b</sup> | 496.0 <sup>a</sup> | 500.7±230.4     | 410.3±165.7   | 501.3±141.1     | 443.5±154.9   |
|                                   | 変化量    | 283 <sup>a</sup> , 695 <sup>a</sup>     | 9.0 <sup>a</sup>   | -28.7±119.9     | -112.7±103.4  | -37.5±76.6      | -83.0±124.1   |
| 6MWD<br>(m)                       | ベースライン | 228 <sup>a</sup> , 410 <sup>a</sup>     | 426.0 <sup>a</sup> | 407.7±83.2      | 432.8±92.7    | 339.9±73.1      | 368.7±78.9    |
|                                   | 20 週目  | 0 <sup>a,b</sup> , 370 <sup>a</sup>     | 478.0 <sup>a</sup> | 420.5±94.2      | 438.0±102.0   | 358.2±79.5      | 380.7±79.6    |
|                                   | 変化量    | -228 <sup>a</sup> , -40 <sup>a</sup>    | 52.0 <sup>a</sup>  | 12.9±35.7       | 5.2±29.2      | 18.3±53.3       | 12.1±37.9     |
| mPAP<br>(mmHg)                    | ベースライン | 55 <sup>a</sup> , 55 <sup>a</sup>       | 40.0 <sup>a</sup>  | 33.7±7.5        | 34.3±5.8      | 36.2±6.1        | 36.2±4.7      |
|                                   | 20 週目  | 53 <sup>a</sup> , 66 <sup>a,b</sup>     | 44.0 <sup>a</sup>  | 31.7±9.0        | 32.2±6.7      | 33.8±6.7        | 33.6±6.1      |
|                                   | 変化量    | -2 <sup>a</sup> , 11 <sup>a</sup>       | 4.0 <sup>a</sup>   | -1.9±4.4        | -2.1±4.3      | -2.4±3.7        | -2.6±2.8      |
| CI<br>(L/min/m <sup>2</sup> )     | ベースライン | 1.98 <sup>a</sup> , 2.92 <sup>a</sup>   | 3.73 <sup>a</sup>  | 2.53±0.35       | 2.62±0.54     | 2.74±0.51       | 2.74±0.66     |
|                                   | 20 週目  | 1.54 <sup>a,b</sup> , 1.58 <sup>a</sup> | 3.89 <sup>a</sup>  | 2.44±0.42       | 3.02±0.87     | 2.68±0.45       | 3.05±0.67     |
|                                   | 変化量    | -1.38 <sup>a</sup> , -0.40 <sup>a</sup> | 0.16 <sup>a</sup>  | -0.09±0.39      | 0.40±0.69     | -0.06±0.28      | 0.31±0.36     |

平均値±標準偏差

a：個別値、b：投与 64 日目に心肺停止により治験薬投与を中止（転帰：死亡）したため、最悪値で補完

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢのいずれにおいても、有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かったが、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向は認められなかった（表 27）。

表 27：NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における WHO 機能分類クラス別の有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

|                  | クラス I          |              | クラス II          |               | クラス III         |               |
|------------------|----------------|--------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|                  | プラセボ群<br>(2 例) | 本薬群<br>(1 例) | プラセボ群<br>(26 例) | 本薬群<br>(23 例) | プラセボ群<br>(11 例) | 本薬群<br>(15 例) |
| 全有害事象            | 100 (2)        | 100 (1)      | 80.8 (21)       | 95.7 (22)     | 81.8 (9)        | 100 (15)      |
| 死亡に至った有害事象       | 50.0 (1)       | 0.0 (0)      | 0.0 (0)         | 0.0 (0)       | 0.0 (0)         | 0.0 (0)       |
| 重篤な有害事象          | 50.0 (1)       | 0.0 (0)      | 7.7 (2)         | 4.3 (1)       | 0.0 (0)         | 6.7 (1)       |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 50.0 (1)       | 0.0 (0)      | 3.8 (1)         | 8.7 (2)       | 18.2 (2)        | 6.7 (1)       |

% (例数)

プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、クラスⅡでは頭痛（プラセボ群 23.1%（6 例）、本薬群 69.6%（16 例）、以下、同順）、下痢（11.5%（3 例）、47.8%（11 例））、

倦怠感（0.0%（0例）、34.8%（8例））、悪心（7.7%（2例）、34.8%（8例））、食欲減退（0.0%（0例）、26.1%（6例））、クラスⅢでは下痢（プラセボ群 9.1%（1例）、本薬群 40.0%（6例）、以下、同順）、悪心（18.2%（2例）、40.0%（6例））であり、いずれも非重篤であった。

以上より、WHO 機能分類のクラスⅡ及びⅢにおいては、本薬投与による PVR 及び CI の改善効果が確認され、また、安全性については本薬の既知の安全性プロファイルと同様であり、良好な忍容性が確認された。NS304C-P3-1 試験ではクラスⅠの被験者が少なく、クラスⅣの被験者は含まれなかったが、本薬は血管平滑筋の弛緩作用や細胞増殖抑制作用、血小板凝集抑制作用により肺血行動態を改善し CTEPH に対する有効性を示すと考えられること、また、本薬は CTEPH と病理学的類似性のある PAH の適応においてクラスⅠ及びⅣの患者も投与対象としていることから、クラスⅠ及びⅣの CTEPH 患者においても本薬投与による有効性は期待できると考える。さらに、本薬の安全性プロファイルは CTEPH 患者と PAH 患者で同様であり、国内外における本薬の製造販売後の成績、公表文献等において、本薬の臨床使用に関して問題となるような安全性上の懸念は認められていないことから、クラスⅠ及びⅣの CTEPH 患者に対しても安全性上の懸念はないと考える。したがって、いずれの WHO 機能分類クラスの CTEPH 患者も本薬の投与対象とすることは妥当と考える。ただし、NS304C-P3-1 試験に組み入れられた本薬群の WHO 機能分類クラスⅠの被験者は 1 例であり、また、クラスⅣの被験者は組み入れられていなかったことから、添付文書の効能・効果に関連する注意において、WHO 機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

以上①～③より、本薬は PEA、BPA、リオシグアトを含む肺血管拡張薬等の前治療や WHO 機能分類クラスによらず投与可能であり、申請効能・効果を「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。NS304C-P3-1 試験において、有効性の主要評価項目である PVR のベースラインからの変化量について、全体集団におけるプラセボとの比較で本薬の有効性が示され、「器質化した血栓が末梢に局在するために PEA の施行が不能と判断された患者」及び「高リスク（合併症、高齢等）又はその他の理由により PEA を施行しないと判断された患者」に該当する手術不適応例、PEA 後又は BPA 後に PH が残存・再発した患者のいずれの部分集団においても本薬の有効性が示された。また、安全性についても本薬の既知の安全性プロファイルと同様の忍容性が確認された。さらに、リオシグアトを含む肺血管拡張薬等の併用の有無別の有効性及び安全性の結果から、併用薬の有無によらず本薬の有効性及び安全性が示されたことも踏まえ、PEA や BPA の施行の有無、及びリオシグアトを含む肺血管拡張薬の併用の有無によらず、上述のいずれの CTEPH 患者に対しても本薬を適用することは妥当と判断する。

本薬を適用可能な WHO 機能分類クラスに関しては、NS304C-P3-1 試験に組み入れられた患者の大部分を占めたクラスⅡ及びⅢについては、いずれのクラスにおいても本薬の有効性及び安全性が示唆されたと判断できる。クラスⅠの患者については自覚症状がなく発見が遅れ、専門医でなければクラスⅠの状態でも CTEPH と診断を確定することは困難であること、クラスⅣの患者については適応外治療も含め既に治療が開始されていることが想定され、他の PAH 治療薬の併用について制限がある臨床試験の選択基準に適合する症例に限られること等を考慮すると、NS304C-P3-1 試験に組み入れられたクラスⅠの患者が 1 例であったこと及びクラスⅣの患者の組入れがなかったことはやむを得ない。なお、クラスⅠの患者では本薬投与前後の比較において PVR の改善はみられなかった。しかしながら、CTEPH が進行性の重篤な疾患であり、腎機能障害や全身合併症により PEA や BPA の適応から外れる患者においては

肺血管拡張薬のみが治療法となること、既承認効能・効果である PAH と同様に、治療や病態の変化により CTEPH 患者の WHO 機能分類クラスが変動する可能性があること、本薬の作用機序及び PAH に対する承認時の WHO 機能分類別の本薬の有効性、安全性データを踏まえると、WHO 機能分類の特定のクラスで本薬の有効性が得られない可能性は低いと考えられること等を考慮すると、クラスⅡ及びⅢで有効性が示されている本薬を比較的軽症であるクラスⅠ及び重症であるクラスⅣの CTEPH 患者にも投与できる治療薬とすることが妥当と判断する。一方で、添付文書においてクラスⅠ及びⅣの CTEPH 患者に対する有効性及び安全性が確立していないことを注意喚起することが適切であり、申請者の対応は妥当と判断する。

以上より、本薬の適応を前治療や WHO 機能分類によらず全ての「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」患者とすることが適切であると判断する。本薬の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の CTEPH 患者における用法・用量について、以下のように説明した。健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（AC-065-101 試験）において、本薬 0.4 mg を 1 日 2 回投与から開始し、1 回量として 0.2 mg ずつ漸増した結果、1.6 mg を 1 日 2 回投与までの忍容性及び安全性が確認された。また、PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NS-304/-02 試験）において、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回投与から開始し、1 回量として 0.2 mg ずつ漸増した結果、0.8 mg を 1 日 2 回投与までの忍容性及び安全性が確認された。これらの試験結果を参考に、CTEPH 患者に対して初めて本薬を投与する AC-065B201 試験では、開始用量、増量幅及び最高用量をそれぞれ 1 回量として 0.1、0.1 又は 0.2 及び 0.8 mg と設定したが、最高用量に到達した本薬群 9 例のうち、3 例は PVR の改善が認められなかったことから、1 回量が 0.8 mg を超える用量を必要とする患者の存在が示唆された。この結果を踏まえ、NS304C-P3-1 試験における開始用量、増量幅及び最高用量は、本剤の PAH に係る承認用法・用量と同様にそれぞれ 1 回量として 0.2、0.2 及び 1.6 mg と設定した。NS304C-P3-1 試験の結果、いずれの維持用量でも、有効性が示され、安全性は許容可能であった。なお、臨床試験では増量間隔を 3 日以上としたが、1 回量として 0.2～1.0 mg を投与していた被験者のうち、7 日以上の間隔で増量された被験者が 51.3%～69.2%と多かったことから、増量間隔は 7 日間以上とすることが妥当と考えた。

以上より、本剤の CTEPH 患者における用法・用量は、既承認の PAH 患者における用法・用量と同様とすることが妥当と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の CTEPH 患者における用法・用量を PAH 患者と同一の用法・用量とすることは妥当と考える。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の使用実態下における長期投与時の安全性等を検討することを目的として、観察期間を 1 年とした目標症例数 300 例（安全性解析対象症例として）の CTEPH 患者を対象とした使用成績調査を実施する。

目標症例数については、以下のように設定した。CTEPH の日本人患者数は、難病情報センターの特定疾患医療受給者証交付件数によると、令和元年度で 4160 人であり、平成 27 年度の 2829 人から、年間 330 人程度の増加で推移している。本剤の臨床的位置付け等から使用患者数を予測し、300 例を収集する

こととした。これは、本剤の重要なリスクと考える出血関連事象（NS304C-P3-1 試験での発現割合 35.1%）のリスク因子についても一定の評価が可能な症例数であると考ええる。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた症例数は限られていることから、製造販売後調査に本剤が投与された CTEPH 患者を対象とした調査を実施し、実臨床における長期投与時の安全性並びに PAH 治療薬との併用時の安全性等について、情報収集する必要がある。製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は CTEPH における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、効能・効果、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年7月9日

### 申請品目

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 〔販 売 名〕 | ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg |
| 〔一 般 名〕 | セレキシパグ                  |
| 〔申 請 者〕 | 日本新薬株式会社                |
| 〔申請年月日〕 | 令和2年11月25日              |

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 臨床的位置付けについて

専門委員より、本薬と既承認同効薬のリオシグアトとの使い分けについては、承認後に使用成績調査等で得られる実臨床での安全性情報（後述する本薬の出血リスクを含む）等も踏まえて今後確立していくことが期待されとの意見が出された上で、現時点で本薬は、PEA 不適応又は PEA 後に PH が残存・再発した CTEPH 患者の治療において、BPA 施行の有無やリオシグアトを含む他の肺血管拡張薬の併用の有無によらず投与が可能な薬剤であるとした機構の判断、本剤を新たな治療選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

#### 1.2 有効性について

本申請で有効性の根拠とされた AC-065B201 試験及び NS304C-P3-1 試験の主要評価項目として、PVR のベースラインからの変化量を設定したことは妥当であり、PEA 不適応又は PEA 後に PH が残存・再発した CTEPH 患者における本薬の PVR 低下効果は示されたとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、他の指標による本薬の有効性の解釈について、臨床試験では mPAP は十分に低下しなかったものの、心拍出量の増加が得られたと考えられることから、病態の改善に寄与したと判断できるとの意見が出され、CTEPH に対する本薬の意義のある有効性は示されたとした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.3 安全性について

現時点では、CTEPH 患者と PAH 患者における本薬の安全性プロファイルは同様であるとした機構の判断、及び高齢の CTEPH 患者で非高齢の CTEPH 患者よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないとした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。また、専門委員より、実臨床で他の抗血栓



薬と本薬を同時投与したときの出血関連の有害事象の発現状況や IP 受容体作動薬に特徴的な有害事象の発現状況等について、使用成績調査で情報収集する必要があるとの意見が出されたことも踏まえ、使用成績調査において、出血等の副作用の発現状況についても確認する計画とすることが適切と機構は判断した（審査報告（2）「1.5 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

#### 1.4 効能・効果について

本薬の投与対象を、PEA や BPA の施行の有無、リオシグアトを含む肺血管拡張薬の併用の有無及び WHO 機能分類クラスによらず全ての PEA 不適応又は PEA 後に PH が残存・再発した CTEPH 患者とすることは可能であり、WHO 機能分類クラスに関しては、クラス I 及び IV の CTEPH 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確立していないことについて注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び添付文書の効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

〔効能・効果〕

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

（下線部今回追加）

〔効能・効果に関連する注意〕

＜効能共通＞

- ・ 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

＜外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症＞

- ・ WHO 機能分類クラス I 及び IV における有効性及び安全性は確立していない。

（下線部今回追加）

#### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項を設定すること、表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 30 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

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

| 安全性検討事項                                        |              |                                                          |
|------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク                                    | 重要な潜在的リスク    | 重要な不足情報                                                  |
| ・ 低血圧<br>・ 出血<br>・ 肺静脈閉塞性疾患を有する患者<br>・ 甲状腺機能異常 | ・ 網膜障害を含む眼障害 | ・ 小児（PAH）<br>・ 肝機能障害のある患者<br>・ 腎機能障害のある患者<br>・ 長期投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項                                    |              |                                                          |
| ・ 使用実態下における長期投与時の有効性（PAH）                      |              |                                                          |

下線部：本申請での追記箇所

表 29：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                                                                  | 追加のリスク最小化活動                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（CTEPH）</li> <li>・特定使用成績調査（長期使用）（PAH）</li> <li>・特定使用成績調査（長期使用）（CTEPH）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（CTEPH）による情報提供</li> </ul> |

下線部：本申請での追記箇所

表 30：特定使用成績調査計画の骨子（案）

|        |                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 使用実態下における安全性の検討                                              |
| 調査方法   | 連続調査方式                                                       |
| 対象患者   | 本剤の投与を開始した CTEPH 患者                                          |
| 観察期間   | 本剤投与開始より 1 年間                                                |
| 予定症例数  | 300 例                                                        |
| 主な調査項目 | 出血、未知の副作用、副作用の発生状況、安全性に影響を与える要因、肺血管拡張薬、抗凝固薬及び抗血小板薬等との併用時の安全性 |

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁  | 行  | 訂正前              | 訂正後              |
|----|----|------------------|------------------|
| 14 | 14 | 肺血管拡張薬を併用している被験者 | 肺血管拡張薬を投与している被験者 |

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

### 〔効能・効果〕

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

（下線部今回追加）

### 〔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。

### 〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語                                                          | 日本語                                       |
|------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| BOCF             | Baseline observation carried forward                        | ベースライン観測値延長法                              |
| BPA              | Balloon pulmonary angioplasty                               | バルーン肺動脈拡張術                                |
| CCDS             | Company core data sheet                                     | 企業中核データシート                                |
| CI               | Cardiac index                                               | 心係数                                       |
| CTEPH            | Chronic thromboembolic pulmonary hypertension               | 慢性血栓塞栓性肺高血圧症                              |
| CTEPH 診療ガイドライン   | —                                                           | 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）診療ガイドライン（日本肺高血圧・肺循環学会） |
| ERA              | Endothelin receptor antagonist                              | エンドセリン受容体拮抗薬                              |
| ESC/ERS ガイドライン   | —                                                           | 欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 肺高血圧治療・診断ガイドライン           |
| FAS              | Full analysis set                                           | 最大の解析対象集団                                 |
| IP 受容体           | Prostacyclin receptor                                       | プロスタサイクリン受容体                              |
| LC-MS/MS         | Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析                      |
| LOCF             | Last observation carried forward                            | 最終観測値延長法                                  |
| mPAP             | Mean pulmonary artery pressure                              | 平均肺動脈圧                                    |
| 6MWD             | 6-minute walk distance                                      | 6 分間歩行距離                                  |
| 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                                 |
| PAP              | Pulmonary artery pressure                                   | 肺動脈圧                                      |
| PAWP             | Pulmonary artery wedge pressure                             | 肺動脈楔入圧                                    |
| PBRER            | Periodic benefit-risk evaluation report                     | 定期的ベネフィット・リスク評価報告                         |
| PDE5             | Phosphodiesterase 5                                         | ホスホジエステラーゼ 5                              |
| PEA              | Pulmonary endarterectomy                                    | 肺動脈内膜摘除術                                  |
| PGI <sub>2</sub> | Prostacyclin                                                | プロスタサイクリン                                 |
| PH               | Pulmonary hypertension                                      | 肺高血圧症                                     |
| PH 治療ガイドライン      | —                                                           | 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会）         |
| PK               | Pharmacokinetics                                            | 薬物動態                                      |
| PPS              | Per protocol set                                            | 治験実施計画書に適合した解析対象集団                        |
| PTPA             | Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty             | 経皮経管的肺動脈拡張術                               |
| PVR              | Pulmonary vascular resistance                               | 肺血管抵抗                                     |
| QOL              | Quality of life                                             | 生活の質                                      |
| RAP              | Right atrial pressure                                       | 右房圧                                       |
| sGC              | Soluble guanylate cyclase                                   | 可溶性グアニル酸シクラーゼ                             |
| SMQ              | Standardised MedDRA queries                                 | MedDRA 標準検索式                              |
| WHO              | World health organization                                   | 世界保健機関                                    |
| 機構               | —                                                           | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構                         |
| 本剤               | —                                                           | ウプトラビ錠                                    |
| 本薬               | —                                                           | セレキシパグ                                    |