

目次

2.5	臨床に関する概括評価	4
2.5.1	製品開発の根拠	4
2.5.1.1	NS-304（セレキシパグ）	4
2.5.1.2	目標適応症の臨床的/病態生理学的側面	4
2.5.1.3	臨床開発の経緯	9
2.5.1.4	規制当局によるガイダンスや助言	10
2.5.1.5	臨床データパッケージ	10
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	12
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	12
2.5.3.1	薬物動態	12
2.5.4	有効性の概括評価	14
2.5.4.1	対象患者集団の特性	15
2.5.4.2	試験方法	16
2.5.4.3	有効性の主要な結果	20
2.5.4.4	部分集団解析	23
2.5.4.5	長期投与時の有効性及び耐薬性	24
2.5.4.6	推奨される用法・用量	24
2.5.4.7	観察された効果の臨床的意義	25
2.5.5	安全性の概括評価	27
2.5.5.1	安全性評価方法	27
2.5.5.2	全般的な曝露状況	28
2.5.5.3	対象患者の背景	28
2.5.5.4	安全性に関する結果	29
2.5.5.5	部分集団における有害事象発現率の差異	37
2.5.5.6	投与量と有害事象	37
2.5.5.7	長期投与時の安全性	38
2.5.5.8	特別な患者集団および状況下における安全性	38
2.5.5.9	世界における市販後使用経験	39
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	40
2.5.6.1	治療の背景	40
2.5.6.2	ベネフィット	41
2.5.6.3	リスク	42
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	43
2.5.7	参考文献	45

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance : 共分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	all-treated set : 治験薬の投与を受けた解析対象集団
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC _{0-t} : 0 時点から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BPA	balloon pulmonary angioplasty : バルーン肺動脈拡張術
cAMP	cyclic adenosine 5'-monophosphate : 環状アデノシンーリン酸
CI	cardiac index : 心係数
C _{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
CT	computed tomography : コンピュータ断層撮影
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension : 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
DOAC	direct oral anticoagulants : 直接作用型経口抗凝固薬
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
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IP 受容体	prostacyclin receptor : プロスタサイクリン受容体
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology : 国際医薬規制用語集
mPAP	mean pulmonary arterial pressure : 平均肺動脈圧
mRAP	mean right atrial pressure : 平均右房圧
NT-proBNP	N-terminal pro-B type 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
PBRER	periodic benefit risk evaluation report
PDE	phosphodiesterase : ホスホジエステラーゼ
PEA	pulmonary endarterectomy : 肺動脈内膜摘除術
PPS	per protocol set : 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term : 基本語
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio : プロトロンビン時間の国際標準比
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
PVRI	pulmonary vascular resistance index : 肺血管抵抗係数
QOL	quality of life : 生活の質
sGC	soluble guanylate cyclase : 可溶性グアニル酸シクラーゼ
SvO ₂	mixed venous oxygen saturation : 混合静脈血酸素飽和度

語句略語	語句略語内容
t _{max}	time to maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
TPR	total pulmonary resistance : 全肺血管抵抗
TSH	thyroid-stimulating hormone : 甲状腺刺激ホルモン
t _{1/2}	elimination half-life : 消失半減期
T ₃	triiodothyronine : トリヨードサイロニン
T ₄	thyroxine : サイロキシン
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 NS-304（セレキシパグ）

NS-304（有効成分：セレキシパグ）は、日本新薬株式会社が創製した、経口投与が可能な非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬である。肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で、2016年9月に「ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として国内で承認され、海外でも米国及び欧州等で承認されている。

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

2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）

2.5.1.2.1.1 病態及び疫学

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）は器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布及び肺循環動態の異常が 6 ヶ月以上にわたって固定した病態（慢性肺血栓塞栓症）に、平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上の肺高血圧を合併している疾患である¹⁾。肺高血圧症の臨床分類として広く用いられ、病因・病態が類似する肺高血圧症例を 5 群に分類した再改訂版肺高血圧症臨床分類（ニース分類）では²⁾、CTEPH は第 4 群に分類される。

国内の CTEPH 診療ガイドライン¹⁾によると、CTEPH の診断基準として、表 2.5.1.2.1.1-1 に示す右心カテーテル検査、肺換気・血流シンチグラム、肺動脈造影又は胸部造影 CT による検査所見、及び表 2.5.1.2.1.1-2 に示す主要症状及び臨床所見を認める必要がある。また、PAH、肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症、新生児遷延性肺高血圧症、左心性心疾患に伴う肺高血圧症、呼吸器疾患及び/又は低酸素血症に伴う肺高血圧症、その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症）を除外する必要がある。

肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、New York heart association（NYHA）心機能分類と World Health Organization（WHO）肺高血圧症機能分類の両者が用いられているが、それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一である^{1,3)}（表 2.5.1.2.1.1-3）。

表 2.5.1.2.1.1-1 CTEPH の検査所見

検査	所見
右心カテーテル検査	肺動脈圧の上昇（安静時の mPAP が 25 mmHg 以上） 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15 mmHg 以下）
肺換気・血流シンチグラム	換気分布に異常のない区域性血流分布欠損が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も 6 ヶ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には 6 ヶ月後に不変の確認が必要である。
肺動脈造影	慢性化した血栓による変化として、1 pouch defects、2 webs and bands、3 intimal irregularities、4 abrupt narrowing、5 complete obstruction のうち、少なくとも 1 つが証明される。
胸部造影 CT	慢性化した血栓による変化として、1 mural defects、2 webs and bands、3 intimal irregularities、4 abrupt narrowing、5. complete obstruction のうち、少なくとも 1 つが証明される。

[5.4-1 より引用]

表 2.5.1.2.1.1-2 CTEPH の主要症状及び臨床所見

<ul style="list-style-type: none"> ・ 労作時の息切れ ・ 急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難、胸痛、失神など）が以前に少なくとも 1 回以上認められている ・ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹及び疼痛）が以前に少なくとも 1 回以上認められている ・ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される ・ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常 [IIp (II) 音の亢進、III/IV音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも 1 つ] がある
--

[5.4-1 より引用]

表 2.5.1.2.1.1-3 肺高血圧症機能分類

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

[5.4-1 より引用]

厚生労働省衛生行政報告例によると、国内の CTEPH に対する特定医療費（指定難病）受給者証の所持者数は、2016 年度末では 3200 人、2017 年度末では 3439 人、2018 年度末では 3790 人であり、近年増加傾向にある。欧州の肺高血圧症診断及び治療ガイドライン⁴⁾によると、症状を伴う肺塞栓症を発症した患者のうち、0.1%~9.1%が発症後 2 年以内に CTEPH に移行すると考えられている。また、正確な有病率や年間の発症率は不明であるが、年間で 100 万人あたり約 5 人が CTEPH を発症するとされている。国内では CTEPH 患者は高齢者及び女性に多く、CTEPH に対す

る特定医療費（指定難病）受給者証の所持者では、60歳以上の高齢者が78.7%（2018年度末）、女性：男性の比は約3:1（2013年度末）であった。

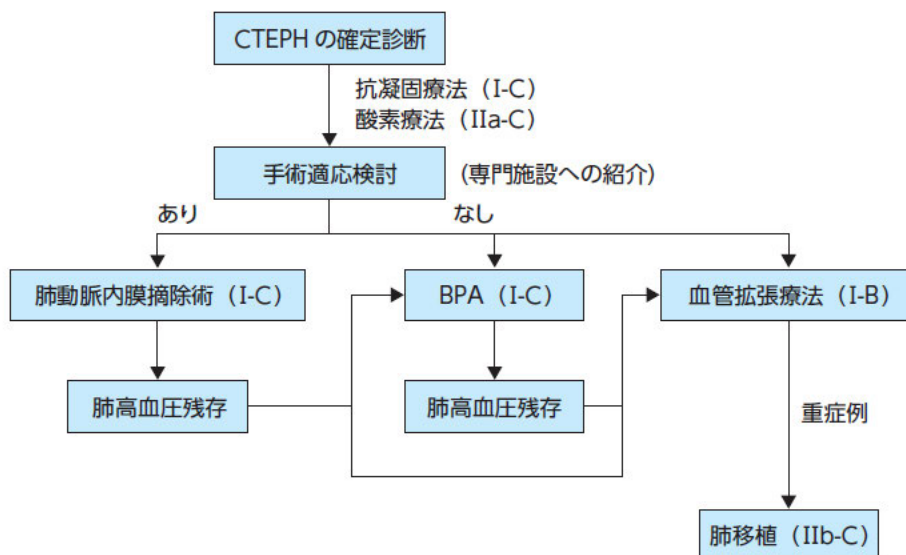
CTEPH に対する治療の第一選択は肺動脈内膜摘除術（PEA）であるが、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に肺高血圧症が残存した患者が相当な割合で存在することが報告されている。欧州及びカナダの前向きレジストリ研究では、CTEPH 患者 679 例のうち、36.4%が PEA 不適応と判断され、5.4%が患者の手術拒否による PEA 非施行例であったことが報告されている⁵⁾。また、英国で CTEPH 患者 550 例のうち、血管病変の分布による PEA 不適応例が 19%、PEA 可能であるが PEA 非施行例（患者による手術拒否等を含む）が 32%であったことが報告されている⁶⁾。さらに、PEA 後に肺高血圧症が残存した CTEPH 患者は 11%～35%との報告がある⁷⁾。

CTEPH の症状は、他の肺高血圧症と同様に、遷延する労作時の呼吸困難、浮腫、倦怠感、胸痛、失神等であるが、特異的な身体所見はなく、症状が進行して右心負荷・右心不全を来してから、それに伴う身体所見（右室拍動の触知、IIp の亢進、三尖弁逆流音の聴取、頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水等）を認めるようになることが多い。CTEPH には過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症の CTEPH では、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在するが、mPAP が 30 mmHg を超える患者では、肺高血圧は時間経過と共に悪化する場合も多く、一部の PEA による治療例を除いて一般には予後不良である。近年は、手術症例の 5 年生存率は 75%～90%、バルーン肺動脈拡張術（BPA）治療例を除く内科的薬物治療例においても、PAH 治療薬によって 3 年生存率 69%～87%と改善していることが報告されている¹⁾。一方、5 年生存率が PEA 施行例で 83%、PEA 可能であるが PEA 非施行例で 53%（患者による手術拒否例では 55%）、血管病変の分布による PEA 不適応例で 59%であったとの報告⁶⁾や、PEA 施行例の PEA 非施行例に対する死亡のハザード比（95%信頼区間）は 0.37（0.24～0.58）との報告⁸⁾もあり、PEA 施行例に比べて PEA 非施行例の予後は不良である。

CTEPH は肺動脈の約 40%以上が不溶性の器質化血栓で閉塞すると成立し、下肢深部静脈の遊離血栓が肺動脈を塞栓し、CTEPH に進展することが一般的な病態と認識されている。凝固線溶系や血管新生の異常、炎症性機序の関与が CTEPH 患者で示唆されているが、器質化血栓形成過程にどのように関与するかは不明な点が多い。一方、器質化血栓による肺動脈中枢部の閉塞に加え、末梢肺動脈の肺血管リモデリングによる狭窄及び閉塞の関与が示唆されている。実際に CTEPH の末梢肺動脈病変は病理学的に特発性 PAH の病変と類似しているとの報告がある¹⁾。また、血栓塞栓をきっかけとして、二次的に肺の細小動脈のリモデリングが引き起こされ、肺血管抵抗（PVR）が上昇すると考えられている⁹⁾。そのメカニズムとしては、血栓塞栓がない肺動脈に支配される領域の血流及び血圧が増大し、血管内皮が損傷して機能不全に至り、内膜の増殖、中膜の肥厚、叢状病変が起こること、血栓による閉塞・狭窄部位よりも末梢の領域で血流が不十分になり、血管内皮の機能不全が生じ、同様の病変が起こることなどの可能性が考えられている¹⁰⁾。生体内物質であるプロスタサイクリンは、血管拡張作用、抗血小板作用、血管平滑筋細胞の異常増殖抑制作用を有するが、肺高血圧症患者ではプロスタサイクリンの生成が低下しているとの報告がある¹¹⁾。

2.5.1.2.1.2 治療

国内のCTEPH診療ガイドライン¹⁾に示されているCTEPHの治療アルゴリズムを図2.5.1.2.1.2-1に示す。現在、CTEPHに対する治療として、外科的治療（PEA）、内科的治療（薬物療法及び酸素療法）、カテーテル治療（BPA）が施行されている。



証拠のレベル

Level A (高)	多数の患者を対象とする多くの無作為臨床試験によりデータが得られている。
Level B (中)	少数の患者を対象とする限られた数の無作為試験、あるいは非無作為試験または観察的登録の綿密な分析からデータが得られている場合。
Level C (低)	専門科の合意が勧告の主要な根拠となっている場合。

勧告の程度

Class I	手技・治療が有用・有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。(推奨/適応)
Class II	手技・治療の有用性・有効性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。
Class IIa	データ・見解から有用・有効である可能性が高い。(考慮すべき)
Class IIb	データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。(考慮しても良い)
Class III	手技・治療が有用・有効ではなく、時に有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。(推奨不可)

図 2.5.1.2.1.2-1 CTEPH の治療アルゴリズム

[5.4-1 より引用]

(1) 外科的治療（肺動脈内膜摘除術：PEA）

CTEPH に対しては PEA が唯一の根治的治療法であり、CTEPH 治療の第一選択である。

PEA は人工心肺及び超低体温下で胸骨正中切開をし、肥厚した肺動脈内皮を剥離して摘除する手術である。器質化血栓が存在する部位及び程度並びに PVR 値の関係をもとに、症状、年齢及び合併症を考慮して PEA の適応が判断される¹⁾。肺動脈病変が中枢型（主肺動脈、葉動脈に器質化血栓が存在）では PEA の良好な適応となるが、末梢型（区域枝、亜区域枝のみに器質化血栓が存在）はその限りでなく、国内の CTEPH 患者では中枢病変が少なく末梢病変が多いため PEA が困難な傾向にある³⁾。末梢型に対しても手術経験のある施設から中枢型と同等の PEA の良好な成績が報告されているが、PVR 高値例では低値例と比較して高い病院死亡率が報告されているため、適応を慎重に判断する必要がある¹⁾。また、多施設レジストリ研究で、症例数の少ない施設では病院死亡率が高く、PEA 不適応例が多いとの報告もある¹²⁾。PEA の問題点として、施行できる施設が限定されていること、侵襲性が高いこと、合併疾患の存在や高齢により適応が制限されること、残存肺高血圧症に対して繰り返し手術をすることが困難であることなどがある。

(2) 内科的治療（薬物療法及び酸素療法）

CTEPH においては、末梢の PVR を規定しうる肺細動脈に認められる PAH と同様な肺血管病変（microvascular disease）に対して、PAH で使用される肺血管拡張薬が有効であると考えられている⁵⁾。欧州及びカナダの前向きレジストリ研究の報告⁵⁾では、肺血管拡張薬は PEA 不適応例の 53.8%、PEA 適応例の 28.3%で使用されており、国内の呼吸不全班の報告¹³⁾においても、PEA 施行例及び内科治療例のうち 52.2%で使用されている。肺血管拡張薬のうち、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬のリオシグアト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 の適応を有し、16 週間の投与で 6 分間歩行距離の有意な増加及び PVR の有意な低下が示されている¹⁴⁾。一方、CTEPH 患者には抗凝固療法が必須であるが、抗凝固療法中の患者ではリオシグアトの投与により咯血が起りやすく、重篤で致死的な咯血の危険性が高まる可能性があるため、慎重投与となっている。また、リオシグアトはホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬の併用が禁忌であり、収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者に対しても慎重投与となっている。リオシグアト以外のシルデナフィルなどの PAH で使用される肺血管拡張薬においても、臨床試験で CTEPH 患者の肺血行動態や運動耐容能などを改善した報告がされているが^{3, 15)}、CTEPH の適応に対する承認取得には至っていない。

抗凝固薬は、PEA、肺血管拡張薬及び BPA などの治療の有無にかかわらず、血栓再発及び二次血栓形成予防のために生涯服用する必要がある。通常はワルファリンが使用されるが、CTEPH に対する直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の有効性や安全性を示すエビデンスは報告されていない。

CTEPH の補助的な治療として、酸素療法は運動時を含めて動脈血酸素分圧が 60 mmHg（SpO₂ 90%）以上となるように酸素投与を行うことが推奨されており¹⁾、酸素輸送能の向上による自覚症状の改善、低酸素性肺血管攣縮の解除による一定範囲での肺動脈圧の低下及び予後改善効果が期待される³⁾。また、右心不全を伴う場合は利尿薬や強心薬などが必要に応じて投与される。

(3) カテーテル治療（バルーン肺動脈拡張術：BPA）

BPA はバルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄や閉塞を物理的に解除する治療である。BPA の適応は、PEA の適応外とされた CTEPH 患者（PEA 後に肺高血圧症が残存・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などによる内科的治療を行っても NYHA III 度以上の症状があり、mPAP が 30 mmHg 以上又は PVR が 300 dyn·sec/cm⁵ 以上である患者と考えられる¹⁾。国内で報告された BPA の CTEPH に対する治療効果は、基本的には肺血管拡張薬との併用療法によるもので、肺血管拡張薬に BPA を併用することにより、さらに血行動態が改善すると報告されている^{16,17)}。BPA の問題点は、術者の熟練度によって肺血行動態の改善度に差が生じること、術後肺障害及び肺動脈穿孔等の手技に関連する合併症の発現が認められることなどである。また、BPA では微小血管の病変まで到達できないため、そのような病変が存在する症例では BPA 後にも肺高血圧症が残存すると報告されている¹⁸⁾。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 は、*in vitro* においてヒト IP 受容体に選択的であり、IP 受容体を介した環状アデノシンリン酸（cAMP）生成量の増加作用では、ベラプロスト及びトレプロスチニルと遜色のない最大反応を示した。また、モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、肺小動脈の肥厚や右心肥大の形成を抑制し、上昇した肺動脈圧を低下させた。さらに、PAH 患者での臨床試験では NS-304 の投与により PVR の有意な低下及び morbidity/mortality イベント発現リスクの有意な低下が確認された。本剤は cAMP 産生の促進を介した血管拡張作用、血管平滑筋増殖抑制作用及び血小板凝集抑制作用により PAH に対して有効性を示す。一方、CTEPH の末梢肺動脈病変は病理学的に特発性 PAH の病変と類似しているとの報告があり¹⁾、PAH で使用される肺血管拡張薬が有効であると考えられている⁵⁾。以上より、本剤は PAH だけでなく CTEPH に対しても有効性を示すことが期待できると考えた。また、本剤は IP 受容体作動薬であり、CTEPH の適応を有する唯一の薬物療法である sGC 刺激薬のリオシグアトとは作用機序が異なることから、CTEPH に対する治療の新たな選択肢を提供できると考えた。

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象に国内第 II 相比較試験（AC-065B201）を実施し、NS-304 200～1600 µg/日を投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。その継続試験として、国内第 II 相継続試験（AC-065B202）及び国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）を実施し、長期投与時の有効性及び安全性を評価した。また、検証試験として、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象に国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）を実施し、NS-304 400～3200 µg/日を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

これらの臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたため、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対する適応追加の取得を目的として製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

また、本剤は「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」の効能・効果で 2016 年 6 月に希少疾病用医薬品指定を受けた [指定番号 (28 薬) 第 382 号]。

2.5.1.4 規制当局によるガイダンスや助言

■、■、■及び■
 ■について相談するため、■相談（■）を実施し、以下の助言を得た。

- ・ ■を以て行い、■は受入れ可能である。
- ・ ■ことは受入れ可能である。ただし、■する上で、■する必要があることから、■となるものとする。■には、例えば、■等、■も含めて、■や、■ことを説明する必要がある。
- ・ ■とした場合、基本的に■と考えられるものの、■があることから、■には、■を説明する必要がある。また、本来は■等、■とする必要があることから、■には、■を説明する必要もある。
- ・ ■等、■することを勧める。
- ・ ■については、■とすることは受入れ可能だが、■を基に、■する必要があると考える。
- ・ ■、■も受入れ可能だが、■を基に、■する必要があると考える。

2.5.1.5 臨床データパッケージ

本申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示す。

有効性の評価には、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した日本人 CTEPH 患者を対象とした国内第 II 相比較試験 (AC-065B201) 及びその継続試験である国内第 II 相継続試験 (AC-065B202)、並びに国内第 III 相試験 (NS304C-P3-1) を評価資料として用いた。

安全性の評価には、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P3-1 試験に加えて、AC-065B202 試験の長期継続試験である国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）も評価資料として用い、また、日本人 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）も参考資料として用いた。

薬物動態の評価には、AC-065B201 試験及び AC-065A201 試験を用いた。

NS304C-P3-1 試験は現在も進行中であり、製造販売承認時まで試験を継続することから、本申請では NS-304 投与後 52 週までのカットオフデータを用いて評価した。

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ

対象	相	試験番号	試験の種類 (評価資料/参考資料)	試験デザイン
日本人 CTEPH 患者 ^a	第 II 相	AC-065B201	探索的試験 (評価資料)	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
		AC-065B202	長期投与試験 (評価資料)	AC-065B201 試験の継続試験 オープンラベル
		NS304C-P2OE	長期投与試験 (評価資料)	AC-065B202 試験の長期継続試験 オープンラベル
	第 III 相	NS304C-P3-1	検証試験、 長期投与試験 (評価資料)	<二重盲検期・移行期> ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 <オープンラベル期> オープンラベル
日本人 PAH 患者	第 II 相	AC-065A201	他適応症対象の 探索的試験 (参考資料)	オープンラベル

a : 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

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤はセレキシパグを有効成分として含有するフィルムコーティング錠であり、現在、国内では 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠が市販されている。国内第 II 相比較試験（AC-065B201）、その継続試験（AC-065B202）及び長期継続試験（NS304C-P2OE）では 0.1 mg 錠を用い、国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）及び PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）では市販製剤と同じ 0.2 mg 錠を用いた。

本申請に際して、PAH の承認申請時から製造法及び分析法の変更はなく、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理学的特性は、PAH の承認申請時に評価している。本項では、本申請に際して実施した国内第 II 相比較試験（AC-065B201）における CTEPH 患者の薬物動態の検討結果を示す。なお、本申請に際して、PAH の承認申請時から新たなヒト生体試料を用いた非臨床試験は実施していない。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 CTEPH 患者における薬物動態

日本人 CTEPH 患者 34 例（NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例）を対象に、NS-304 の用量を 100→200→300→400→600→800 µg/回と漸増し、患者ごとの維持用量を 1 日 2 回食後に反復経口投与した時の薬物動態を、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験で検討した。用量調節期（投与開始日～投与 5 週時）では NS-304 の用量を漸増し、用量維持期（投与 5 週時～投与 17 週時）では患者ごとの維持用量を投与した。

NS-304 200～800 µg/回を 1 日 2 回反復投与した時（投与 17 週時）のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.5.3.1.1-1 に示す。

セレキシパグの最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は 2.50～3.38 時間、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 0.759～1.34 時間、MRE-269 の t_{max} は 3.23～4.00 時間、 $t_{1/2}$ は 3.14～4.79 時間であり、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に用量間で明らかな差は認められなかった。

セレキシパグ及び MRE-269 の最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び 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-t} ）は用量の増加に伴って増加した。セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{0-t} における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、いずれの薬物動態パラメータも用量とともに増加し、傾きの 95%信頼区間がいずれも 1 を含むことから用量に比例して増加していると判断された。また、直線回帰分析でも、いずれもその切片の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、用量比例性が確認された。

表 2.5.3.1.1-1 CTEPH 患者に NS-304 200~800 µg/回を 1 日 2 回反復投与した時 (投与 17 週時) のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ (AC-065B201 試験)

	投与量 ^a (µg/回)	N	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
セレキシパグ	200	1	1.98	2.50	6.66	0.934
	300	1	1.63	2.50	4.66	0.759
	500	4	2.91 ± 0.76	2.88 ± 0.75	9.52 ± 5.99	1.09 ± 0.10 ^b
	600	4	5.06 ± 3.90	3.38 ± 1.75	14.6 ± 11.2	1.02 ± 0.28 ^b
	700	3	4.47 ± 2.13	2.50 ± 0.00	15.0 ± 8.4	1.24 ± 0.53
	800	11	10.2 ± 6.1	2.77 ± 0.61	29.7 ± 18.3	1.34 ± 0.69 ^c
MRE-269	200	1	5.77	4.00	36.1	NC
	300	1	5.13	4.00	23.1	NC
	500	4	10.3 ± 4.5	3.75 ± 1.66	51.1 ± 28.6	3.14 ^d
	600	4	9.38 ± 1.14	3.38 ± 1.75	43.4 ± 14.1	4.44 ± 3.14 ^b
	700	3	12.1 ± 1.6	3.50 ± 0.87	71.4 ± 9.8	NC
	800	11	16.3 ± 8.9	3.23 ± 1.15	82.2 ± 49.2	4.79 ± 4.83 ^e

平均値±標準偏差、NC：算出不可

a：最終維持用量、b：N=3、c：N=9、d：N=2、e：N=7

[5.3.5.1-1 Table 160 を引用]

2.5.3.1.2 CTEPH 患者と PAH 患者の薬物動態の比較

CTEPH 患者 (AC-065B201 試験) と PAH 患者 (AC-065A201 試験) に、NS-304 200、600、800 µg/回を 1 日 2 回反復投与した時の血漿中薬物動態パラメータを比較した結果、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも CTEPH 患者と PAH 患者の間で曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) に大きな差はなかった (表 2.5.3.1.2-1)。また、健康成人と PAH 患者の間でセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態に大きな差がないことは、PAH の承認申請時に確認している。

表 2.5.3.1.2-1 CTEPH 患者 (AC-065B201 試験) と PAH 患者 (AC-065A201 試験) に NS-304 200、600、800 µg/回を 1 日 2 回反復投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t}

		CTEPH 患者 (AC-065B201 試験) 投与 17 週時			PAH 患者 (AC-065A201 試験) 投与 16 週時		
		200 µg/回 N=1	600 µg/回 N=4	800 µg/回 N=11	200 µg/回 N=1	600 µg/回 N=5	800 µg/回 N=6
セレキシパグ	C _{max} (ng/mL)	1.98	5.06 ± 3.90	10.2 ± 6.1	1.12	4.73 ± 6.28	8.84 ± 5.03
	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	6.66	14.6 ± 11.2	29.7 ± 18.3	2.60	16.0 ± 13.3 ^a	33.7 ± 24.6 ^b
MRE-269	C _{max} (ng/mL)	5.77	9.38 ± 1.14	16.3 ± 8.9	3.17	8.15 ± 5.59	13.8 ± 9.0
	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	36.1	43.4 ± 14.1	82.2 ± 49.2	14.3	35.5 ± 22.5	59.3 ± 43.2 ^c

a：N=4、b：N=5、c：N=6

[5.3.5.1-1 Table 160、5.3.5.4-1 表 25 を改変]

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対する有効性は、国内第 III 相試験 (NS304C-P3-1)、国内第 II 相比較試験 (AC-065B201) 及びその継続試験 (AC-065B202) の結果を用いて評価した。これらの試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験では、NS-304 の投与開始日 (NS-304 群では二重盲検期開始日、プラセボ群ではオープンラベル期開始日) 以降の期間を NS-304 投与期間と定義し、二重盲検期 (プラセボ対照期) 及び NS-304 投与期間 (長期投与期) の各期間で評価した。また、NS304C-P3-1 試験は製造販売承認取得時まで継続するため、NS-304 投与期間の有効性評価項目の一部については NS-304 投与後 52 週までのカットオフデータを用いて評価した。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	デザイン	被験者数	主な有効性評価項目	評価/参考 進行状況 資料番号
NS304C-P3-1 第 III 相 日本	CTEPH ^a	多施設共同 【二重盲検期・移行期】 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 【オープンラベル期】 オープンラベル	【二重盲検期】 <投与例数・FAS> NS-304 : 39 例 プラセボ : 39 例 <PPS> NS-304 : 34 例 プラセボ : 33 例 【NS-304 投与期間】 <投与例数・FAS> 74 例	<主要評価項目> 安静時 PVR <副次評価項目> 肺血行動態 (PVRI、mPAP、 CI、TPR、SvO ₂ 、mRAP) 6 分間歩行距離 Borg 呼吸困難指数 WHO 機能分類クラス NT-proBNP EQ-5D-5L <探索的評価項目> 臨床症状の悪化	評価 進行中 5.3.5.1-2
AC-065B201 第 II 相 日本	CTEPH ^a	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	<投与例数・ATS> NS-304 : 25 例 プラセボ : 9 例 <PPS> NS-304 : 21 例 プラセボ : 7 例	<主要評価項目> 安静時 PVR <副次評価項目> 肺血行動態 (mPAP、CI、TPR、 SvO ₂ 、mRAP) 6 分間歩行距離 Borg 呼吸困難指数 WHO 機能分類クラス NT-proBNP <探索的評価項目> 臨床症状の悪化 血管内皮機能マーカー 動脈血ガス	評価 完了 5.3.5.1-1
AC-065B202 第 II 相 日本	CTEPH ^a	多施設共同 オープンラベル (AC-065B201 試験の 継続試験)	<ATS> 26 例	6 分間歩行距離 Borg 呼吸困難指数 WHO 機能分類クラス NT-proBNP 臨床症状の悪化	評価 完了 5.3.5.2-1

FAS : 最大の解析対象集団、PPS : 治験実施計画書に適合した解析対象集団、ATS : 治験薬の投与を受けた解析対象集団、PVR : 肺血管抵抗、PVRI : 肺血管抵抗係数、CI : 心係数、TPR : 全肺血管抵抗、SvO₂ : 混合静脈血酸素飽和度、mRAP : 平均右房圧、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

a : 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

2.5.4.1 対象患者集団の特性

2.5.4.1.1 対象患者集団

選択・除外基準、前治療及び併用療法に関する詳細は 2.7.3.1.2 項に示した。

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のいずれも、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者を対象とした。右心カテーテル検査により安静時 mPAP が 25 mmHg 以上、かつ肺動脈楔入圧又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下/未満の肺高血圧症と診断され、また、「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 後に肺高血圧症が持続又は再発し、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」又は「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」のいずれかに該当する CTEPH と診断された患者を選択した。

NS304C-P3-1 試験では試験開始時に年齢の選択基準を 20～80 歳と設定したが、試験期間中に 20～85 歳に変更し、AC-065B201 試験では 20～75 歳と設定した。WHO 機能分類クラスのベースライン値の選択基準は、NS304C-P3-1 試験では I～IV、AC-065B201 試験では II～IV とし、PVR のベースライン値の選択基準は、NS304C-P3-1 試験では $> 360 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、AC-065B201 試験では $> 400 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ とした。NS304C-P3-1 試験では 6 分間歩行距離のベースライン値の選択基準を 150 m 以上 500 m 以下と設定したが、試験期間中に 150 m 以上に変更した。AC-065B201 試験では 6 分間歩行距離のベースライン値の選択基準を設定しなかった。

NS304C-P3-1 試験では、リオングアト、ERA 又は PDE5 阻害薬の併用を右心カテーテル検査によるベースライン測定日の 90 日以上前から一定用量を投与する条件下で可能とした。AC-065B201 試験では、ERA 又は PDE5 阻害薬の併用を投与開始日の 90 日以上前から投与している場合に限って可能としたが、ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤併用は禁止とした。また、抗凝固薬は右心カテーテル検査によるベースライン測定日（AC-065B201 試験では投与開始日）の 90 日以上前から投与することとした。

AC-065B202 試験では、AC-065B201 試験の投与 17 週時の右心カテーテル検査を完了し、NS-304 の投与が有益となり得ると判断され、試験の参加を希望した被験者を対象とした。

人口統計学的及びベースライン時特性に関する詳細は 2.7.3.3.1.1 項に示した。

いずれの試験も女性（66.7%～80.8%）が男性より多く、年齢の平均値は 58～68.3 歳であり、高齢者が多かった。

CTEPH 疾患分類は「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」（61.5%～85.7%）が最も多く、「PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発し、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」（4.8%～14.3%）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」（9.5%～25.6%）は少なかった。WHO 機能分類クラスは大半の被験者が II（42.9%～66.7%）又は III（28.2%～47.6%）であった。罹病期間の平均値は 2.72～4.45 年であった。

PEA 施行歴あり（4.8%～14.3%）の被験者は少なく、NS304C-P3-1 試験では BPA 又は経皮経管的肺動脈拡張術（PTPA）施行歴あり（48.7%～56.4%）の被験者が約半数であった。

いずれの試験も半数以上の被験者が肺血管拡張薬を併用しており、その内訳は NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト併用 61.5%~62.2%、ERA 併用 14.9%~17.9%、PDE5 阻害薬併用 2.6%~5.1%、AC-065B201 試験では ERA 33.3%~57.1%、PDE5 阻害薬 0.0%~23.8%、AC-065B202 試験では ERA 34.6%、PDE5 阻害薬 19.2%であった。

ベースライン時の PVR の平均値が、NS304C-P3-1 試験では 523.4~553.1 dyn·sec/cm⁵、AC-065B201 試験では 700~756 dyn·sec/cm⁵であり、AC-065B201 試験と比較して NS304C-P3-1 試験ではベースライン時の PVR が低かった。この要因として、NS304C-P3-1 試験では約半数の被験者が BPA 又 PTPA の施行歴があり、BPA 又は PTPA の普及による PVR の改善が背景にあると考えられた。また、AC-065B201 試験では、投与開始日の 90 日以上前から ERA 又は PDE5 阻害薬のうち 1 剤のみ併用を可能としたが、NS304C-P3-1 試験では、右心カテーテルによるベースライン測定日の 90 日以上前からリオシグアトを含めた 3 剤いずれも複数の併用を可能としたことも、NS304C-P3-1 試験でベースライン時の PVR が低かった要因の一つとして考えられた。

ベースライン時の PVR を除き、試験間及び群間で人口統計学的及びベースライン時の特性に大きな差はなかった。

2.5.4.1.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

臨床試験では 6 分間歩行試験等の実施や評価が困難なため、重度の閉塞性肺疾患（1 秒量/努力肺活量が 0.6 未満）、重度の拘束性肺疾患（全肺気量が予測値の 60%未満）、並びに狭心症及び間歇性跛行等の治験の要件（特に 6 分間歩行試験）上で支障となる急性又は慢性障害（呼吸困難を除く）を有する患者は除外していたが、市販後ではこれらの患者への投与も想定される。

全ての臨床試験で中等度以上の肝障害患者を除外し、NS304C-P3-1 試験では中等度以上の腎障害患者も除外していたが、既承認の PAH の添付文書に記載している通り、重度の肝障害患者には禁忌とし、中等度の肝障害患者には本剤を 1 日 1 回に減量して開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮するよう注意喚起する。また、重度の腎障害患者、及び軽度又は中等度の肝障害患者は本剤の投与により血中濃度が上昇することを注意喚起する。

収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者を除外していたが、既承認の PAH の添付文書に記載している通り、低血圧の患者は本剤の投与により血圧を更に低下させるおそれがあることを注意喚起する。

妊娠又は授乳中の患者は除外していたが、既承認の PAH の添付文書に記載している通り、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、また、授乳婦には治療上の有益性又は母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することを注意喚起する。

2.5.4.2 試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

(1) 国内第 III 相試験 (NS304C-P3-1)

NS304C-P3-1 試験は、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした検証的試験である。二重盲検期（用量調節期間 12 週間及び用量維持期間 8 週間）及び移行期（4 週間）では、ランダ

ム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施した。リオシグアト併用の有無、CTEPH 疾患分類及びブスクリーニング期開始日の PVR を割付因子とし、NS-304 群：プラセボ群の割付比を 1：1 でランダムに動的割付けを行った。オープンラベル期（製造販売承認取得時まで）では、非対照、オープンラベルで実施した。

NS-304 又はプラセボを 400 µg/日（1 回 200 µg を 1 日 2 回）から投与開始し、被験者の忍容性を勘案しながら可能な限り最高用量 3200 µg/日（1 回 1600 µg を 1 日 2 回）まで増量し、投与 12 週時までに維持用量を決定した（二重盲検期の用量調節期間）。その後、投与 20 週時までの 8 週間は維持用量を投与した（二重盲検期の用量維持期間）。

二重盲検期終了日の右心カテーテル検査を完了し、治験責任医師によりオープンラベル期で NS-304 を投与することが有益になり得る、また、試験の継続に問題となる有害事象が発現していないと判断され、試験の継続を希望する被験者が移行期及びオープンラベル期に移行した。

移行期では、二重盲検期に割り付けられた治験薬を維持用量で盲検性を維持したまま 4 週間投与した。オープンラベル期移行後に得られた情報が二重盲検期のデータ（二重盲検期における有効性の評価及び有害事象の因果関係判断等）に影響を及ぼさないようにするため、移行期の間各被験者の二重盲検期におけるデータを固定した。また、最終被験者がオープンラベル期に移行後、全被験者の開鍵を同時に行った。

オープンラベル期では NS-304 を製造販売承認取得時まで投与することとした。移行期終了時に、NS-304 群の被験者に対しては移行期終了時の投与量を、プラセボ群の被験者に対しては 400 µg/日（1 回 200 µg を 1 日 2 回）の投与量を症例登録センターから各実施医療機関に盲検下で連絡した。治験責任（分担）医師はその投与量を確認し、用量調節が必要と判断した場合は、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、その後は維持用量で投与を継続した。盲検性をより担保する治験デザインとして、全被験者において 400 µg/日を開始用量と設定することも考えられたが、この場合、二重盲検期で NS-304 を最大耐用量まで増量して治療効果の得られている被験者の利益が損なわれると考えられた。したがって、被験者の利益を損なわず、かつ二重盲検期の割付け情報の盲検性が最大限に担保されるデザインとして、本試験のデザインが最も妥当であると判断した。

二重盲検期の用量維持期間以外では、減量及び増量を可能とした。

(2) 国内第 II 相比較試験 (AC-065B201)

AC-065B201 試験では、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的として、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で実施した。ERA 又は PDE5 阻害薬併用の有無、CTEPH 疾患分類を割付因子とし、NS-304 群：プラセボ群の割付比を 3：1 でランダムに動的割付けを行った。

NS-304 又はプラセボを 200 µg/日（1 回 100 µg を 1 日 2 回）から投与開始し、被験者の忍容性を勘案しながら可能な限り最高用量 1600 µg/日（1 回 800 µg を 1 日 2 回）まで増量し、投与 5 週時までに暫定的な維持用量を決定した（増量期間）。その後、投与 17 週時までの 12 週間は維持用量を投与した（維持用量投与期間）。最終評価（投与 17 週時）前の 4 週間以上は同一用量（最

終維持用量)を維持した(最終維持用量投与期)。最終維持用量投与期以外では、減量及び増量を可能とした。

(3) 国内第II相継続試験(AC-065B202)

AC-065B202試験では、先行のAC-065B201試験で投与17週時の右心カテーテル検査を完了し、NS-304の投与が有益となり得ると判断され、試験の参加を希望した被験者を対象に、NS-304の長期投与時の有効性及び安全性を評価することを目的として、非対照、オープンラベルの継続試験を実施した。

先行のAC-065B201試験でNS-304群の被験者はそのまま維持用量で投与を継続した。プラセボ群の被験者はNS-304を200 µg/日(1回100 µgを1日2回)から投与開始し、被験者の忍容性を勘案しながら可能な限り最高用量1600 µg/日(1回800 µgを1日2回)まで増量した。投与5週時までに維持用量を決定し、維持用量で投与を継続した。投与期間は144週間とし、減量及び増量を可能とした。

2.5.4.2.2 用法・用量

用法は1日2回食後経口投与とし、忍容性を確認しながら被験者ごとに最大耐用量まで漸増する個別漸増法とした。先行したAC-065B201試験及びAC-065B202試験ではNS-304 200~1600 µg/日(1回100~800 µgを1日2回)を投与した。その際、1600 µg/日を超える用量を必要とする患者の存在が示唆されたことから、NS304C-P3-1試験ではPAH患者に対する本剤の既承認用量と同じ400~3200 µg/日(1回200~1600 µgを1日2回)を投与した。増量幅については、AC-065B201試験及びAC-065B202試験では1回400 µgまでの用量では1回100 µg、1回400 µgを超える用量では1回200 µgとし、NS304C-P3-1試験ではいずれの用量も1回200 µgとした。増量間隔はいずれの試験も3日以上とした。

2.5.4.2.3 有効性評価項目

有効性評価に用いた主な評価項目を表2.5.4.2.3-1に示す。各試験の有効性評価項目の詳細については2.7.3.1.4項に示した。

PVRは右心カテーテル検査で測定されたmPAPと肺動脈楔入圧の差を心拍出量により除して算出する。CTEPH患者では、肺末梢部分に肺動脈リモデリング所見が認められ、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、肺動脈圧上昇及び心機能低下による心拍出量低下が起り、その結果、PVRが上昇し経時的に悪化することが確認されている^{9,19)}。また、PVRはCTEPHの予後と相関することが報告されている^{16,20)}。そこで、NS304C-P3-1試験の二重盲検期及びAC-065B201試験の主要評価項目は、安静時PVRのベースラインからの変化量とした。また、PVRIはPVRを体表面積で補正したものであり、体格差の影響が少ないため、AC-065B201試験ではPVRの補足的な位置づけとして、NS304C-P3-1試験の二重盲検期では副次評価項目として評価した。さらに、肺高血圧症の正確な病態評価には右心カテーテルによる肺血行動態の測定が必要であるため²¹⁾、NS304C-P3-1試験の二重盲検期及びAC-065B201試験では、PVR及びPVRI以外の肺血行動態としてmPAP、CI、TPR、SvO₂及びmRAPについても副次評価項目として評価した。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験では、6 分間歩行試験、Borg 呼吸困難指数、WHO 機能分類クラス及び NT-proBNP を副次評価項目として設定した。また、本剤の長期投与時の治療効果を検討するために、これらの評価項目を NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では副次評価項目として、AC-065B202 試験では探索的評価項目として設定した。運動耐容能の測定は肺高血圧症の重症度及び生命予後を評価する手法として用いられ、その中でも 6 分間歩行試験は簡便で方法が標準化されているため設定し、Borg 呼吸困難指数は 6 分間歩行試験終了後における労作時の息切れ及び呼吸困難の評価のため設定した。WHO 機能分類クラスは肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として設定し、NT-proBNP は肺高血圧症による右心負荷に対する効果を検討するために設定した。また、NS304C-P3-1 試験では、被験者の QOL に対する効果を検討するために、EQ-5D-5L を副次評価項目として設定した。

CTEPH と病理学的類似性のある PAH において、治療の有効性を検討するために、PAH の悪化を総合的に評価できるエンドポイントである臨床症状悪化までの期間への影響を検証することが推奨されている^{22,23)}ことから、いずれの試験も臨床症状の悪化を探索的評価項目として評価した。

表 2.5.4.2.3-1 有効性評価に用いた主な評価項目

	NS304C-P3-1		AC-065B201	AC-065B202
	二重盲検期 (プラセボ対照期)	NS-304 投与期間 (長期投与期)		
PVR	●	—	●	—
PVRI	○	—	△ ^a	—
他の肺血行動態 (mPAP、CI、TPR、SvO ₂ 及び mRAP)	○	—	○	—
6 分間歩行距離	○	○	○	△
Borg 呼吸困難指数	○	○	○	△
WHO 機能分類クラス	○	○	○	△
NT-proBNP	○	○	○	△
EQ-5D-5L	○	○	—	—
臨床症状の悪化	△	△	△	△

●：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：主要評価項目の PVR の補足的位置づけとして評価した。

2.5.4.2.4 統計解析方法

NS304C-P3-1 試験では、二重盲検期（プラセボ対照期）のデータに対して、PVR を指標として NS-304 のプラセボに対する優越性の検証を行った。一方、NS-304 投与期間（長期投与期）のデータに対しては、NS-304 投与後 52 週でカットオフした上で、有意水準の調整を必要としない探索的な位置づけの解析を行った。NS-304 投与期間におけるベースライン値は、NS-304 群では二重盲検期のベースライン値、プラセボ群ではオープンラベル期開始日の値（測定できなかった場合は直前の測定値）とした。

AC-065B202 試験では、先行の AC-065B201 試験で NS-304 が投与されていた被験者については、AC-065B201 試験のデータを含めて解析を行い、ベースライン値は AC-065B201 試験のベースライン値を用いた。プラセボが投与されていた被験者については、AC-065B202 試験のデータで解析を

行い、ベースライン値は6分間歩行距離及びBorg呼吸困難指数についてはAC-065B201試験の投与17週時の値、その他の評価項目はAC-065B202試験の投与開始前の値を用いた。

2.5.4.3 有効性の主要な結果

2.5.4.3.1 PVR 及び PVRI

NS304C-P3-1試験の二重盲検期（FAS）及びAC-065B201試験（PPS）におけるPVRの終了時のベースラインからの変化量を表2.5.4.3.1-1に、PVRIの終了時のベースラインからの変化量を表2.5.4.3.1-2に示す。

NS304C-P3-1試験の二重盲検期では、PVRの終了時（20週）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS-304群 -98.2（111.3）dyn・sec/cm⁵、プラセボ群 -4.6（163.6）dyn・sec/cm⁵であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -93.5（-156.8, -30.3）dyn・sec/cm⁵であり、NS-304群ではプラセボ群と比較してPVRが有意に低下した（P=0.006、Wilcoxon順位和検定）。また、PVRの終了時（20週）までの変化量について、リオシグアトの併用有無、CTEPH疾患分類及びスクリーニング期開始日のPVRを共変量としてRANK ANCOVA（analysis of covariance）により解析した結果においても、NS-304群ではプラセボ群に対して有意差が認められた（P=0.005）。

AC-065B201試験では、PVRの終了時（17週）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS-304群 -104（191）dyn・sec/cm⁵、プラセボ群 26（180）dyn・sec/cm⁵であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -130（-299, 39）dyn・sec/cm⁵であり、NS-304群ではプラセボ群と比較してPVRが低下した。

PVRIについても、PVRと同様に、NS-304群ではプラセボ群と比較して低下した。

PVRの維持用量別解析では、いずれの維持用量もプラセボ群と比較してPVRは低下し、高い維持用量では低い維持用量よりPVRの低下が大きい傾向を示した（2.7.3.3.2.1項参照）。

表 2.5.4.3.1-1 PVRのベースラインからの変化量

PVR (dyn・sec/cm ⁵)		NS304C-P3-1 (FAS)		AC-065B201 (PPS)	
		NS-304群 (N=39)	プラセボ群 (N=39)	NS-304群 (N=21)	プラセボ群 (N=7)
評価時		二重盲検期終了時 (20週)		終了時 (17週)	
ベースライン	平均値 (標準偏差)	523.4 (132.8)	553.1 (184.0)	700 (302)	756 (303)
評価時	平均値 (標準偏差)	425.3 (158.6)	548.5 (288.4)	596 (266)	782 (391)
変化量	平均値 (標準偏差)	-98.2 (111.3)	-4.6 (163.6)	-104 (191)	26 (180)
治療効果 (変化量の 群間差 ^a)	平均値の群間差 ^a	-93.5	—	-130	—
	平均値の群間差 ^a の95%信頼区間	-156.8, -30.3	—	-299, 39	—
	Wilcoxon順位和検定 P値	0.006	—	0.1553	—
	RANK ANCOVA ^b P値	0.005	—	—	—

a : NS-304群－プラセボ群

b : リオシグアトの併用有無、CTEPH疾患分類及びスクリーニング期開始日のPVRを共変量とした。

[5.3.5.1-1 Table 13、5.3.5.1-2 表 11.1.1.1-1、表 11.1.1.1-2 を改変]

表 2.5.4.3.1-2 PVRI のベースラインからの変化量

PVRI (dyn·sec·m ² /cm ⁵)		NS304C-P3-1 (FAS)		AC-065B201 (PPS)	
		NS-304 群 (N=39)	プラセボ群 (N=39)	NS-304 群 (N=21)	プラセボ群 (N=7)
評価時		二重盲検期終了時 (20 週)		終了時 (17 週)	
ベースライン	平均値 (標準偏差)	810.8 (214.9)	850.7 (299.4)	1120 (530)	1135 (410)
評価時	平均値 (標準偏差)	656.5 (257.6)	850.8 (463.1)	951 (458)	1189 (562)
変化量	平均値 (標準偏差)	-154.3 (174.4)	0.0 (263.3)	-168 (327)	54 (286)
治療効果 (変化量の 群間差 ^a)	平均値の群間差 ^a	-154.4	—	-222	—
	平均値の群間差 ^a の 95%信頼区間	-255.3, -53.4	—	-507, 63	—
	Wilcoxon 順位和検定 P 値	0.004	—	0.1400	—

a : NS-304 群－プラセボ群

[5.3.5.1-1 Table 60、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.4-1、表 11.1.1.2.4-2 を改変]

2.5.4.3.2 他の肺血行動態 (mPAP、CI、TPR、SvO₂ 及び mRAP)

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期 (FAS) 及び AC-065B201 試験 (PPS) における mPAP、CI、TPR、SvO₂ 及び mRAP の終了時のベースラインからの変化量を表 2.5.4.3.2-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、CI の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 0.363 (0.572) L/min/m²、プラセボ群 -0.124 (0.409) L/min/m²、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は 0.487 (0.262, 0.711) L/min/m² であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して CI が有意に上昇した (P<0.001、対応のない t 検定)。

TPR の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 -110.2 (147.5) dyn·sec/cm⁵、プラセボ群 6.5 (173.0) dyn·sec/cm⁵、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は -116.8 (-189.3, -44.2) dyn·sec/cm⁵ であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して TPR が有意に低下した (P=0.002、対応のない t 検定)。

SvO₂ の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 0.97 (4.87) %、プラセボ群 -1.61 (5.13) %、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は 2.58 (0.30, 4.87) % であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して SvO₂ が有意に上昇した (P=0.029、Wilcoxon 順位和検定)。

一方、mPAP の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 -2.2 (3.8) mmHg、プラセボ群 -1.7 (4.6) mmHg、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は -0.4 (-2.3, 1.5) mmHg であり、mRAP の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、NS-304 群 0.0 (3.0) mmHg、プラセボ群 0.5 (2.7) mmHg、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は -0.5 (-1.8, 0.8) mmHg であり、いずれも群間で有意差は認められなかった。

AC-065B201 試験では、CI 及び TPR がプラセボ群と比べて NS-304 群で改善した。

表 2.5.4.3.2-1 mPAP、CI、TPR、SvO₂ 及び mRAP のベースラインからの変化量

			NS304C-P3-1 (FAS)		AC-065B201 (PPS)	
			NS-304 群 (N=39 ^a)	プラセボ群 (N=39 ^a)	NS-304 群 (N=21)	プラセボ群 (N=7)
評価時			二重盲検期終了時 (20 週)		終了時 (17 週)	
mPAP (mmHg)	ベースライン	平均値 (標準偏差)	35.2 (5.4)	35.5 (8.3)	41.1 (11.7)	41.6 (8.5)
	評価時	平均値 (標準偏差)	33.1 (6.6)	33.7 (10.2)	38.2 (10.7)	39.0 (11.0)
	変化量	平均値 (標準偏差)	-2.2 (3.8)	-1.7 (4.6)	-2.9 (6.4)	-2.6 (4.2)
	治療効果 (変化量の 群間差)	平均値の群間差 ^b (95%信頼区間)	-0.4 (-2.3, 1.5)	—	-0.3 (-5.7, 5.1)	—
		P 値 ^c	0.650	—	0.8998	—
CI (L/min/m ²)	ベースライン	平均値 (標準偏差)	2.693 (0.601)	2.587 (0.414)	2.4 (0.5)	2.5 (0.8)
	評価時	平均値 (標準偏差)	3.056 (0.788)	2.463 (0.475)	2.6 (0.7)	2.2 (0.4)
	変化量	平均値 (標準偏差)	0.363 (0.572)	-0.124 (0.409)	0.2 (0.6)	-0.3 (0.8)
	治療効果 (変化量の 群間差)	平均値の群間差 ^b (95%信頼区間)	0.487 (0.262, 0.711)	—	0.5 (-0.1, 1.1)	—
		P 値 ^c	<0.001	—	0.0832	—
TPR (dyn·sec/cm ⁵)	ベースライン	平均値 (標準偏差)	704.5 (184.4)	731.7 (203.5)	887 (328)	963 (383)
	評価時	平均値 (標準偏差)	594.3 (191.3)	738.2 (304.2)	781 (273)	986 (439)
	変化量	平均値 (標準偏差)	-110.2 (147.5)	6.5 (173.0)	-107 (224)	23 (247)
	治療効果 (変化量の 群間差)	平均値の群間差 ^b (95%信頼区間)	-116.8 (-189.3, -44.2)	—	-129 (-336, 77)	—
		P 値 ^c	0.002	—	0.2083	—
SvO ₂ (%)	ベースライン	平均値 (標準偏差)	67.17 (5.65)	66.24 (7.43)	66.4 (7.5)	65.1 (10.6)
	評価時	平均値 (標準偏差)	68.14 (6.59)	64.63 (8.05)	64.5 (7.8)	64.3 (11.9)
	変化量	平均値 (標準偏差)	0.97 (4.87)	-1.61 (5.13)	-1.9 (6.0)	-0.8 (2.9)
	治療効果 (変化量の 群間差)	平均値の群間差 ^b (95%信頼区間)	2.58 (0.30, 4.87)	—	-1.1 (-6.0, 3.8)	—
		P 値 ^d	0.029	—	0.4046	—
mRAP (mmHg)	ベースライン	平均値 (標準偏差)	5.5 (3.2)	5.4 (4.0)	5.4 (3.3)	5.1 (3.3)
	評価時	平均値 (標準偏差)	5.5 (3.7)	5.8 (5.2)	6.0 (5.9)	5.9 (4.2)
	変化量	平均値 (標準偏差)	0.0 (3.0)	0.5 (2.7)	0.6 (4.7)	0.7 (2.1)
	治療効果 (変化量の 群間差)	平均値の群間差 ^b (95%信頼区間)	-0.5 (-1.8, 0.8)	—	-0.1 (-3.9, 3.7)	—
		P 値 ^c	0.451	—	0.9596	—

a : SvO₂ は各群 1 例がベースライン値欠測のため N=38

b : NS-304 群－プラセボ群

c : 対応のない t 検定

d : Wilcoxon 順位和検定

[5.3.5.1-1 Table 15～Table 19、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.1-1、表 11.1.1.2.1-2、表 11.1.1.2.2-1、表 11.1.1.2.2-2、表 11.1.1.2.3-1、表 11.1.1.2.3-2、表 11.1.1.2.5-1、表 11.1.1.2.5-2、表 11.1.1.2.6-1、表 11.1.1.2.6-2 を改変]

2.5.4.3.3 その他の有効性評価項目

2.5.4.3.3.1 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、6 分間歩行距離の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 9.1 (32.9) m、プラセボ群 6.9 (56.2) m であり、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は 2.2 (-18.7, 23.0) m であった。AC-065B201 試験では、6 分間歩行距離の終了時 (17 週) のベースラインからの変化量の平均

値（標準偏差）は NS-304 群 19 (55) m、プラセボ群 27 (49) m であり、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は -9 (-57, 39) m であった (2.7.3.3.2.3 項参照)。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、Borg 呼吸困難指数の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 -0.21 (1.16)、プラセボ群 0.64 (1.98)、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は -0.85 (-1.58, -0.11) であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して Borg 呼吸困難指数が有意に低下した (P=0.036、Wilcoxon 順位和検定)。AC-065B201 試験では、Borg 呼吸困難指数の終了時 (17 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、NS-304 群 0.45 (1.73)、プラセボ群 0.21 (1.07) であった (2.7.3.3.2.3 項参照)。

2.5.4.3.3.2 WHO 機能分類クラス

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、終了時 (20 週) までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は NS-304 群 10.3%、プラセボ群 7.7%、悪化した割合はプラセボ群 2.6%であったが、NS-304 群では悪化した被験者は認められなかった。AC-065B201 試験では、終了時 (17 週) までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は NS-304 群 14.3%、プラセボ群 14.3%であり、両群共に悪化した被験者は認められなかった。両試験共に、WHO 機能分類クラスが改善した割合は NS-304 群とプラセボ群と同程度であったが、NS-304 群では WHO 機能分類クラスが悪化した被験者は認められなかった (2.7.3.3.2.4 項参照)。

2.5.4.3.3.3 NT-proBNP

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 -60.70 (604.48) pg/mL、プラセボ群 152.38 (961.26) pg/mL、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は -213.08 (-576.33, 150.17) pg/mL であり、プラセボ群と比べて有意差は認められなかったものの NS-304 群で改善した。AC-065B201 試験では、終了時 (17 週) のベースラインからの変化量の中央値は NS-304 群 -40 pg/mL、プラセボ群 9 pg/mL であった (2.7.3.3.2.5 項参照)。

2.5.4.3.3.4 EQ-5D-5L

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、EQ-5D-5L utility スコアの終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、NS-304 群 -0.0020 (0.1299)、プラセボ群 -0.0164 (0.1647)、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は 0.0144 (-0.0525, 0.0814) であり、EQ-5D-5L VAS の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、NS-304 群 5.3 (15.5)、プラセボ群 3.9 (19.6)、ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は 1.4 (-6.6, 9.4) であった (2.7.3.3.2.6 項参照)。

2.5.4.4 部分集団解析

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、年齢、性別、罹病期間、CTEPH 疾患分類、PEA、BPA 又は PTPA 施行歴の有無、肺血管拡張薬、リオシグアト又は ERA 併用の有無、ベースライン時の

PVR、6 分間歩行距離又は WHO 機能分類クラスのいずれのサブグループにおいても、NS-304 群ではプラセボ群と比べて PVR は改善した (2.7.3.3.3 項参照)。

CTEPH 疾患分類のいずれの分類も NS-304 群ではプラセボ群よりも PVR の低下が大きかったが、「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」では、「PEA 後に肺高血圧症が持続又は再発し、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」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」と比べて群間差が大きかった。

PEA の施行歴及び BPA 又は PTPA 施行歴のいずれも、施行歴なしではプラセボ群で PVR の低下は認められなかったが NS-304 群では PVR が低下し、施行歴ありでは両群共に PVR が低下したが NS-304 群ではプラセボ群よりも PVR の低下が大きかった。

リオングアト併用及び ERA 併用のいずれも、併用なしではプラセボ群で PVR の低下は認められなかったが NS-304 群では PVR が低下し、併用ありでは両群共に PVR が低下したが NS-304 群ではプラセボ群よりも PVR の低下が大きかった。

2.5.4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、カットオフ時までの NS-304 の曝露期間の平均値 (中央値) は 89.8 (92.1) 週、最長 212 週であった。カットオフ時までの 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数及び NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は概ね改善傾向を示した。WHO 機能分類クラスはカットオフ時まで改善又は不変が多く、悪化はほとんど認められなかった。臨床症状の悪化は 74 例中 4 例のみで認められ、臨床症状悪化までの期間は投与後 142 日、701 日、775 日 (NS-304 投与後 607 日) 及び 890 日 (NS-304 投与後 729 日) であった。AC-065B202 試験では、NS-304 の曝露期間 (休薬を含む) の平均値 (中央値) は 99.4 (105.9) 週、最長 166.4 週であった。臨床症状の悪化は 26 例中 1 例のみで認められ、臨床症状悪化までの期間は 986 日であった。また、WHO 機能分類クラスについては、試験終了時までには 6 例が改善し、悪化は 1 例のみであった (2.7.3.5 項参照)。

以上より、本剤を長期間投与することにより、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。

2.5.4.6 推奨される用法・用量

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者に対する本剤の用法・用量は、既承認の PAH 患者と同じ以下の用法・用量とした。

【予定される用法及び用量】

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。

用法・用量（案）は、以下の根拠に基づいて設定した。詳細は 2.7.3.4.2 項に記載した。

- PAH の承認申請時の薬物動態プロファイルから、NS-304 は 1 日 2 回食後経口投与が適切であることが確認されている。
- 健康成人及び PAH 患者を対象とした臨床試験において、NS-304 400 µg/日（1 回 200 µg を 1 日 2 回）から 3200 µg/日（1 回 1600 µg を 1 日 2 回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで 1 回 200 µg ずつ個別漸増し、忍容性及び安全性が確認されている。
- PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（NS-304/-02）を参考に、CTEPH 患者に対して初めて NS-304 を投与した AC-065B201 試験では、200 µg/日（1 回 100 µg を 1 日 2 回）から 1600 µg/日（1 回 800 µg を 1 日 2 回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで個別漸増する用法・用量とした。その結果、1600 µg/日に到達した NS-304 群 9 例のうち 3 例は PVR の改善が認められず、1600 µg/日を超える用量を必要とする患者の存在が示唆された。
- AC-065B201 試験の結果を参考に、NS304C-P3-1 試験では、400 µg/日（1 回 200 µg を 1 日 2 回）から 3200 µg/日（1 回 1600 µg を 1 日 2 回）の範囲で、被験者ごとの最大耐用量まで 1 回 200 µg ずつ個別漸増する用法・用量とした。その結果、NS-304 群ではプラセボ群と比べて PVR が有意に低下し、長期投与での良好な安全性及び忍容性が認められた。
- NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における PVR の維持用量別のサブグループ解析では、いずれの維持用量もプラセボ群と比べて PVR が低下したが、高い維持用量では低い維持用量より PVR の低下が大きい傾向を示した。また、発現時用量別及び維持用量別の有害事象の発現状況では、用量の増加に伴ってリスクが高まる傾向は認められなかった。
- NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、いずれの用量も用量調節における用量変更までの日数は 7 日以上で被験者が大半であった。また、各用量を最初に投与したときの投与間隔が 1 回でも 7 日未満であった被験者といずれも 7 日以上であった被験者では、終了時の PVR のベースラインの変化量の平均値は同程度であったが、悪心及び嘔吐の有害事象発現率は 7 日未満の被験者では 7 日以上で被験者と比べて高い傾向が認められた。
- NS304C-P3-1 試験では、本剤の PAH の添付文書（用法及び用量に関連する注意）に記載されている通り、再増量するまでに 8 日以上の間隔をあげ、忍容性に問題がないことを確認した上で再増量した。

2.5.4.7 観察された効果の臨床的意義

CTEPH 患者では、肺末梢部分に肺動脈リモデリング所見が認められ、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、肺動脈圧上昇及び心機能低下による心拍出量低下が起り、その結果、PVR が上昇し経時的に悪化することが確認されている^{9, 19)}。また、PVR は CTEPH の予後と相関することが報告^{16, 20)}されていることから、探索的試験の AC-065B201 試験と同様に、検証試験の NS304C-P3-1 試験でも PVR のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、プラセボ群では PVR の平均値（標準偏差）がベースライン時 553.1 (184.0) dyn·sec/cm⁵ から終了時（20 週）には 548.5 (288.4) dyn·sec/cm⁵ とほとんど変化がなかったのに対し、NS-304 群ではベースライン時 523.4 (132.8) dyn·sec/cm⁵ から終了時（20 週）には 425.3 (158.6) dyn·sec/cm⁵ まで低下し、ベースラインでは 500 dyn·sec/cm⁵ 以上であ

った PVR の平均値が終了時 (20 週) には $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 未満に低下した。PVR の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は NS-304 群 $-98.2 (111.3) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、プラセボ群 $-4.6 (163.6) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、NS-304 群のプラセボ群に対するベースラインからの変化量の平均値の差 (95%信頼区間) は $-93.5 (-156.8, -30.3) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が有意に低下した ($P=0.006$ 、Wilcoxon 順位和検定)。また、PVR の終了時 (20 週) までのベースラインからの変化量について、リオシグアトの併用有無、CTEPH 疾患分類及びスクリーニング期開始日の PVR を共変量として RANK ANCOVA により解析した結果においても、NS-304 群ではプラセボ群に対して有意差が認められた ($P=0.005$)。

CTEPH 患者の PVR が $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 未満、 $500\sim 1,000 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、 $1,000\sim 1,500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、 $> 1,500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ の 5 年生存率はそれぞれ 100%、88.9%、52.4%、40.0%である報告²⁴⁾、手術不能の CTEPH 患者で $\text{mPAP} > 40 \text{ mmHg}$ 、 $\text{PVR} > 584 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、 $\text{RAP} > 12 \text{ mmHg}$ の場合、予後不良である報告²⁵⁾、PEA 後に $\text{PVR} 500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 以上の CTEPH 患者では死亡率が 25.5%であるのに対して、PEA 後に $\text{PVR} 500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 未満の CTEPH 患者の死亡率は 2.7%である報告²⁶⁾ から、PVR を $500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 未満に低下させることは予後の改善につながると考えられる。

以上より、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意に PVR が低下し、予後の改善が示唆されることから、本剤投与により確認された PVR 低下の効果は臨床的意義を有すると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対する安全性は、国内第 III 相試験 (NS304C-P3-1)、国内第 II 相比較試験 (AC-065B201)、その継続試験 (AC-065B202) 及び長期継続試験 (NS304C-P2OE) の結果を用いて評価した。また、PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験 (AC-065A201) の結果も参考資料として評価した。これらの試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。なお、NS304C-P3-1 試験は製造販売承認取得時まで継続するため、NS-304 投与後 52 週までのカットオフデータを用いて評価した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	安全性解析 対象例数	用法・用量	投与期間	評価/参考 進行状況 資料番号
NS304C-P3-1 第 III 相 日本	CTEPH ^a	【二重盲検期】 NS-304 : 39 例 プラセボ : 39 例 【NS-304 投与期間】 74 例	【二重盲検期・移行期】 NS-304 1 回 200~1600 µg 又は プラセボを 1 日 2 回食後 経口投与 増量幅 : 1 回 200 µg 増量間隔 : 3 日以上 【オープンラベル期】 NS-304 1 回 200~1600 µg を 1 日 2 回食後経口投与	【二重盲検期】 用量調節期間 : 12 週間 用量維持期間 : 8 週間 【移行期】 4 週間 【オープンラベル期】 製造販売承認取得時 まで	評価 進行中 5.3.5.1-2
AC-065B201 第 II 相 日本	CTEPH ^a	NS-304 : 25 例 プラセボ : 9 例	NS-304 1 回 100~800 µg 又は プラセボを 1 日 2 回食後経口 投与 増量幅 : 1 回 400 µg までの用 量では 100 µg、1 回 400 µg を 超える用量では 200 µg 増量間隔 : 3 日以上	用量調節期間 : 5 週間 用量維持期間 : 12 週間	評価 完了 5.3.5.1-1
AC-065B202 第 II 相 日本	CTEPH ^a	26 例	NS-304 1 回 100~800 µg を 1 日 2 回食後経口投与	144 週間	評価 完了 5.3.5.2-1
NS304C-P2OE 第 II 相 日本	CTEPH ^a	2 例	NS-304 1 回 100~800 µg を 1 日 2 回食後経口投与	144 週間	評価 完了 5.3.5.2-2
AC-065A201 第 II 相 日本	PAH	37 例	NS-304 1 回 200~1600 µg を 1 日 2 回食後経口投与 増量幅 : 1 回 200 µg 増量間隔 : 1 回 800 µg までは 3 日以上、1 回 1000 µg 以上は 7 日以上	用量調節期間 : 12 週間 用量維持期間 : 4 週間 長期投与期間 : 製造販売承認取得時 まで	参考 完了 5.3.5.4-1

a : 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

2.5.5.1 安全性評価方法

NS304C-P3-1 試験では、NS-304 の投与開始日 (NS-304 群は二重盲検期開始日、プラセボ群はオープンラベル期開始日) 以降の期間を NS-304 投与期間と定義し、二重盲検期 (プラセボ対照期) 及び NS-304 投与期間 (長期投与期) の各期間で評価した。NS-304 投与期間におけるベースライ

ン値は、NS-304 群では二重盲検期のベースライン値、プラセボ群ではオープンラベル期開始日の値（測定できなかった場合は直前の測定値）とした。

AC-065B202 試験では、先行の AC-065B201 試験で NS-304 が投与されていた被験者は、AC-065B201 試験のデータを含めて評価し、ベースライン値は AC-065B201 試験のベースライン値を用いた。プラセボが投与されていた被験者は、AC-065B202 試験のデータのみで評価し、ベースライン値は骨代謝マーカーについては AC-065B201 試験の投与 17 週時の値、その他の評価項目は AC-065B202 試験の投与開始前の値を用いた。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の曝露期間の平均値（最小値～最大値）は、NS-304 群 125.7（2～148）日、プラセボ群 130.0（8～148）日、NS-304 投与期間の曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 89.8（0～212）週であった。

AC-065B201 試験の曝露期間の平均値（最小値～最大値）は NS-304 群 120（114～127）日、プラセボ群 107（1～125）日であった。AC-065B202 試験の曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 99.4（24.4～166.4）週、NS304C-P2OE 試験（2 例）の曝露期間は 1786 日及び 1304 日であった。

PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験の曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 157.68（0.1～289.0）週であった。

2.5.5.3 対象患者の背景

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のいずれも女性（68.0%～80.8%）が男性より多く、年齢の平均値は 58～68.3 歳であり、大半の被験者が高齢者であった。NS304C-P2OE 試験（2 例）では、男性及び女性が各 1 例、年齢は 75 歳及び 70 歳であった。PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験では男性 29.7%、女性 70.3%であり、年齢の平均値は 44.5 歳であった。

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では、大半の被験者が WHO 機能分類クラスは II 又は III であり、罹病期間の平均値は 2.72～4.45 年であった。いずれの試験も半数以上の被験者が肺血管拡張薬を併用していた。

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では、重度の閉塞性肺疾患、重度の拘束性肺疾患、狭心症や間歇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、中等度以上の肝障害患者、収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者、並びに妊娠又は授乳中の患者は除外した。NS304C-P3-1 試験では中等度以上の腎障害を有する患者も除外した。

2.5.5.4 安全性に関する結果

2.5.5.4.1 有害事象

2.5.5.4.1.1 比較的良好にみられる有害事象

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験において、いずれかの NS-304 群で 10%以上発現した有害事象及び副作用を表 2.5.5.4.1.1-1 及び表 2.5.5.4.1.1-2 に示す。

NS-304 群及びプラセボ群のいずれも大半の被験者で有害事象が発現したが、プラセボ群より NS-304 群で発現率が高かった。NS-304 群では頭痛、下痢、顎痛、悪心、筋肉痛などのプロスタサイクリン関連の有害事象が高頻度に発現した。

NS-304 群の発現率がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、頭痛、下痢、悪心、倦怠感、食欲減退、嘔吐及び筋肉痛であり、AC-065B201 試験では、頭痛、下痢、鼻咽頭炎、顎痛、筋肉痛、ほてり、倦怠感及び肝機能異常であった。

副作用発現率はプラセボ群より NS-304 群で高く、NS-304 群で高頻度に発現した副作用は頭痛、下痢、顎痛などであり、プロスタサイクリン関連の副作用が多かった。

表 2.5.5.4.1.1-1 いずれかの NS-304 群で 10%以上発現した有害事象
(NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験)

MedDRA/J ^a PT	NS304C-P3-1 試験		AC-065B201 試験	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39	NS-304 N=25	プラセボ N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	38 (97.4%)	32 (82.1%)	25 (100.0%)	8 (88.9%)
頭痛	22 (56.4%)	11 (28.2%)	15 (60.0%)	4 (44.4%)
下痢	18 (46.2%)	4 (10.3%)	13 (52.0%)	2 (22.2%)
悪心	14 (35.9%)	4 (10.3%)	4 (16.0%)	1 (11.1%)
倦怠感	10 (25.6%)	1 (2.6%)	4 (16.0%)	
食欲減退	8 (20.5%)		1 (4.0%)	
顎痛	8 (20.5%)	5 (12.8%)	9 (36.0%)	
嘔吐	7 (17.9%)	2 (5.1%)	2 (8.0%)	1 (11.1%)
筋肉痛	6 (15.4%)		7 (28.0%)	1 (11.1%)
腹痛	4 (10.3%)	1 (2.6%)	2 (8.0%)	
背部痛	4 (10.3%)	2 (5.1%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)
四肢痛	4 (10.3%)	2 (5.1%)	2 (8.0%)	
関節痛	4 (10.3%)	5 (12.8%)	3 (12.0%)	1 (11.1%)
鼻咽頭炎	3 (7.7%)	6 (15.4%)	11 (44.0%)	
ほてり	3 (7.7%)	2 (5.1%)	5 (20.0%)	
潮紅	3 (7.7%)		4 (16.0%)	1 (11.1%)
肝機能異常	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (12.0%)	
右室不全	1 (2.6%)		3 (12.0%)	1 (11.1%)

a : NS304C-P3-1 試験は ver 19.0、AC-065B201 試験は ver 13.0

[5.3.5.1-1 Table 35 及び 5.3.5.1-2 表 12.2.2.1-1 を改変]

表 2.5.5.4.1.1-2 いずれかの NS-304 群で 10%以上発現した副作用
(NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験)

MedDRA/J ^a PT	NS304C-P3-1 試験		AC-065B201 試験	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39	NS-304 N=25	プラセボ N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	35 (89.7%)	20 (51.3%)	22 (88.0%)	6 (66.7%)
頭痛	21 (53.8%)	10 (25.6%)	14 (56.0%)	3 (33.3%)
下痢	16 (41.0%)	2 (5.1%)	10 (40.0%)	2 (22.2%)
悪心	13 (33.3%)	3 (7.7%)	3 (12.0%)	
倦怠感	9 (23.1%)	1 (2.6%)	4 (16.0%)	
食欲減退	8 (20.5%)		1 (4.0%)	
顎痛	8 (20.5%)	5 (12.8%)	9 (36.0%)	
筋肉痛	6 (15.4%)		7 (28.0%)	
嘔吐	6 (15.4%)	1 (2.6%)	1 (4.0%)	
関節痛	4 (10.3%)	3 (7.7%)	3 (12.0%)	1 (11.1%)
ほてり	3 (7.7%)	2 (5.1%)	5 (20.0%)	
潮紅	3 (7.7%)		4 (16.0%)	1 (11.1%)

a : NS304C-P3-1 試験は ver 19.0、AC-065B201 試験は ver 13.0

[5.3.5.1-1 Table 167 及び 5.3.5.1-2 表 12.2.2.1-1 を改変]

2.5.5.4.1.2 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は、AC-065B201 試験の NS-304 群でうっ血性心不全 1 例、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期のプラセボ群で心肺停止 1 例が認められた。うっ血性心不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では、投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験では、死亡に至った有害事象は、右室不全 2 例、心臓死 1 例が認められ、右室不全 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.4.1.3 重篤な有害事象

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、重篤な有害事象は NS-304 群 5.1% (2/39 例)、プラセボ群 7.7% (3/39 例) で認められた。その内訳は、NS-304 群で右室不全、心房頻脈が各 1 例 (2.6%)、プラセボ群で喀血、結腸癌、心肺停止が各 1 例 (2.6%) であり、NS-304 群の心房頻脈、プラセボ群の喀血は治験薬との因果関係が否定されなかった。AC-065B201 試験では、重篤な有害事象は NS-304 群 8.0% (2/25 例) で認められた。その内訳は右室不全、うっ血性心不全、ストレス心筋症、播種性血管内凝固が各 1 例 (4.0%) 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。プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。いずれの試験も重篤な有害事象の発現率がプラセボ群と比べて NS-304 群で大きく上回ることはなく、NS-304 群で高頻度に発現する重篤な有害事象は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、重篤な有害事象が 28.4% (21/74 例) 認められ、2 例以上発現した重篤な有害事象は脊椎圧迫骨折、肺炎、肺高血圧症、大腸ポリープが各 2 例 (2.7%) であり、このうち肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。AC-065B202 試験では、重篤な有害事象が 34.6% (9/26 例) 認められ、2 例以上発現した重篤な有害事象は肺炎 2 例 (7.7%) であり、治験薬との因果関係は否定された。NS304C-P2OE 試験では、重篤な有害事象は胆管結石、

意識変容状態、疲労が2例中各1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤の長期投与時においても、高頻度に発現する重篤な有害事象は認められなかった。

PAH患者を対象としたAC-065A201試験では、重篤な有害事象は56.8% (21/37例) 認められ、2例以上認められた重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症16.2% (6/37例)、右室不全8.1% (3/37例) であり、右室不全1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.4.1.4 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、NS304C-P3-1試験の二重盲検期ではNS-304群7.7% (3/39例)、プラセボ群10.3% (4/39例) で認められ、AC-065B201試験ではNS-304群4.0% (1/25例) で認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの試験も投与中止に至った有害事象の発現率がプラセボ群と比べてNS-304群で大きく上回ることはなく、NS-304群で高頻度に発現する投与中止に至った有害事象は認められなかった。

NS304C-P3-1試験のNS-304投与期間では、投与中止に至った有害事象が16.2% (12/74例) で認められ、このうち2例以上認められた事象は悪心、頭痛が各3例 (4.1%) であった。AC-065B202試験では、投与中止に至った有害事象が7.7% (2/26例) で認められ、このうち2例以上認められた事象はなかった。NS304C-P2OE試験では投与中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の長期投与時においても、高頻度に発現する投与中止に至った有害事象は認められなかった。

PAH患者を対象としたAC-065A201試験では、投与中止に至った有害事象は35.1% (13/37例) 認められ、2例以上認められた投与中止に至った有害事象は肺動脈性肺高血圧症18.9% (7/37例)、右室不全5.4% (2/37例) であり、右室不全1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.4.1.5 特に注目すべき有害事象

(1) プロスタサイクリン関連有害事象

プロスタサイクリン関連の有害事象は、エポプロステノールやプロスタサイクリン誘導体制剤などのIP受容体作動薬で一般的に発現する有害事象を指し、通常、治療開始時と増量期間中に発現率が高くなる。主な事象は疼痛症状 (頭痛、顎痛、筋肉痛、関節痛など)、胃腸症状 (下痢、悪心、嘔吐)、潮紅、浮動性めまいである。本剤はIP受容体作動薬であり、臨床試験においてプロスタサイクリン関連有害事象の発現率がプラセボ群と比べてNS-304群で高かったため、注目すべき有害事象として評価した (2.7.4.2.1.5 (1) 項参照)

プロスタサイクリン関連有害事象の発現率は、NS304C-P3-1試験の二重盲検期ではNS-304群87.2% (34/39例)、プラセボ群38.5% (15/39例)、AC-065B201試験ではNS-304群96.0% (24/25例)、プラセボ群77.8% (7/9例) であった。また、プロスタサイクリン関連副作用の発現率は、NS304C-P3-1試験の二重盲検期ではNS-304群82.1% (32/39例)、プラセボ群33.3% (13/39例)、AC-065B201試験ではNS-304群88.0% (22/25例)、プラセボ群66.7% (6/9例) であった。プロスタサイクリン関連有害事象の発現率はプラセボ群と比べてNS-304群で高く、NS-304群で発現した大半のプロスタサイクリン関連有害事象は副作用であった。NS-304群で発現率が特に高かったプロスタサイクリン関連有害事象は頭痛及び下痢であった。

大半のプロスタサイクリン関連有害事象は非重篤であり、NS-304 投与開始後早期の増量期間中に発現した。

これらの結果は、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様であり、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行う必要がある。

(2) 心機能障害に関連する有害事象

肺高血圧症患者では重症になると右心負荷や右心不全が生じ、心房粗動や心房細動などの上室頻拍が出現することがある³⁾。また、臨床試験において心機能障害に関連する重篤な有害事象が発現しているため、心機能障害に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した(2.7.4.2.1.5 (2) 項参照)。

心機能障害に関連する有害事象の発現率は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群 12.8% (5/39 例)、プラセボ群 7.7% (3/39 例)、AC-065B201 試験では NS-304 群 24.0% (6/25 例)、プラセボ群 22.2% (2/9 例) であった。心機能障害に関連する副作用の発現率は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群 10.3% (4/39 例)、プラセボ群 5.1% (2/39 例)、AC-065B201 試験では NS-304 群 16.0% (4/25 例)、プラセボ群 11.1% (1/9 例) であった。いずれの試験も心機能障害に関連する有害事象及び副作用の発現率に群間で大きな差はなかった。

心機能障害に関連する有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、NS-304 群で動悸 2 例 (5.1%)、右室不全、心房頻脈、頻脈が各 1 例 (2.6%) 認められ、プラセボ群で動悸、心肺停止、上室性期外収縮、心室性頻脈が各 1 例 (2.6%) 認められた。AC-065B201 試験では、NS-304 群で右室不全 3 例 (12.0%)、動悸、うっ血性心不全、上室性頻脈性不整脈、ストレス心筋症が各 1 例 (4.0%)、プラセボ群では動悸 2 例 (22.2%)、右室不全 1 例 (11.1%) が認められた。プラセボ群に比べて NS-304 群で発現率が大きく上回る心機能障害に関連する有害事象は認められなかった。また、心機能障害に関連する有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。

死亡に至った心機能障害に関連する有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期のプラセボ群で心肺停止 1 例 (2.6%)、AC-065B201 試験の NS-304 群でうっ血性心不全 1 例 (4.0%) が認められ、うっ血性心不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心機能障害に関連する有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、NS-304 群で右室不全、心房頻脈が各 1 例 (2.6%)、プラセボ群で心肺停止 1 例 (2.6%) が認められた。これらのうち、心房頻脈は治験薬との因果関係が否定されなかった。AC-065B201 試験では NS-304 群で右室不全、うっ血性心不全、ストレス心筋症が各 1 例 (4.0%) 認められ、プラセボ群では認められなかった。右室不全、うっ血性心不全及びストレス心筋症のいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。心機能障害に関連する死亡に至った及び重篤な有害事象についても群間で発現率に大きな差はなく、プラセボ群に比べて NS-304 群で発現率が大きく上回る事象は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、標準 12 誘導心電図で臨床的に意義のある所見ありの割合及び所見なし (ベースライン) から所見あり (投与後の最悪値) の変動を示した割合は、NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなかった。また、AC-065B201 試験において、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みられず、平均値の推移は NS-304 群とプラセボ群ではほぼ同様であった。

上述の結果は、PAH 患者を対象とした国内外臨床試験（AC-065A302 試験、AC-065A303 試験及び AC-065A201 試験）の心機能障害に関連する有害事象の発現状況と類似していた。NS-304 とプラセボ群で心機能障害に関連する有害事象の発現状況に大きな差はなく、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤の投与と心機能障害に関連する有害事象の発現において明確な関連性は認められなかった。

(3) 低血圧に関連する有害事象

本剤は血管拡張作用を有するため、低血圧に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5 (3) 項参照）。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、低血圧に関連する有害事象は NS-304 群で血圧低下が 7.7%（3/39 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれも非重篤で、NS-304 の投与を変更せずに回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった。AC-065B201 試験では、低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、低血圧に関連する有害事象は血圧低下 4 例（5.4%）、低血圧、起立性低血圧が各 1 例（1.4%）認められ、いずれも非重篤であり、起立性低血圧以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。血圧低下 1 例は NS-304 を休薬後に回復し、これ以外は NS-304 の投与を変更せずに回復した。AC-065B202 試験では、低血圧に関連する有害事象は血圧低下が 3.8%（1/26 例）認められた。非重篤であり、NS-304 を減量後に回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。NS304C-P2OE 試験では、低血圧が 2 例中 1 例に認められた。非重篤であり、NS-304 の投与中止後に発現し、治験薬との因果関係は否定された。

低血圧に関連する有害事象は NS-304 群でのみ認められたが発現率は低く、いずれも非重篤であった。長期投与期（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験）で拡張期血圧の平均値がベースラインから若干減少する傾向が認められたが、臨床的に意義のある変化ではなかった。収縮期血圧のベースラインからの変化量に臨床的意義のある変化は認められなかった。

以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤投与による低血圧のリスクは低いと考えられる。しかしながら、本剤は血管拡張作用を有するため、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、本剤の投与に際して血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態にあるのか十分に検討し、低血圧の患者に対しては本剤の投与により血圧を更に低下させるおそれがあることを注意喚起する。

(4) 出血に関連する有害事象

本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5 (4) 項参照）。

出血に関連する有害事象の発現率は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群 12.8%（5/39 例）、プラセボ群 10.3%（4/39 例）、AC-065B201 試験では NS-304 群 8.0%（2/25 例）、プラセボ群 22.2%（2/9 例）であった。出血に関連する副作用の発現率は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期

では NS-304 群 2.6% (1/39 例)、プラセボ群 5.1% (2/39 例)、AC-065B201 試験では NS-304 群 4.0% (1/25 例)、プラセボ群 0.0% (0/9 例) であった。いずれの試験も出血に関連する有害事象及び副作用の発現率に群間で大きな差はなかった。

重篤な出血に関連する有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期のプラセボ群の咯血 1 例、AC-065B201 試験の NS-304 群の播種性血管内凝固 1 例、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間の咯血、肺胞出血が各 1 例、AC-065B202 試験の咯血、上部消化管出血、出血性腸憩室が各 1 例であり、NS304C-P2OE 試験では重篤な出血に関連する有害事象は認められなかった。

出血に関連する有害事象及び副作用の発現率は NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなく、出血に関連する有害事象の大半が非重篤であった。プロトロンビン時間の国際標準比 (PT-INR) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) のベースラインからの変化量には臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤による出血リスクの増大は示唆されなかったが、本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、出血傾向及びその素因のある患者に対しては出血傾向を助長するおそれがあることを注意喚起する。

(5) 甲状腺機能障害

マウス及びラットを用いた 24 ヶ月がん原性試験において甲状腺腫の発現頻度の上昇が認められたため、甲状腺機能障害に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した (2.7.4.2.1.5 (5) 項参照)。

甲状腺機能障害に関連する有害事象は NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間で非重篤の甲状腺腫及び甲状腺機能亢進症が各 1 例 (1.4%) 認められ、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では認められなかった。甲状腺腫は治験薬との因果関係が否定され、甲状腺機能亢進症は NS-304 の投与中止により回復し、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、甲状腺機能亢進症を発現した 1 例が治療により TSH 高値 (78.34 μ IU/mL) となったため、甲状腺刺激ホルモン (TSH) のベースラインからの変化量の平均値は一時的に高値を示したが、試験期間を通して若干減少する傾向が認められた。トリヨードサイロニン (T_3) 及びサイロキシン (T_4) のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、NS-304 投与時に甲状腺機能亢進症の発現及び TSH の平均値の若干の低下傾向が認められることから、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うことを注意喚起する必要がある。

(6) 眼障害

ラットを用いた 24 ヶ月がん原性試験において網膜血管の蛇行及び拡張の所見が認められたため、眼障害に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した (2.7.4.2.1.5 (6) 項参照)。

眼障害に関連する有害事象の発現率は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群で 5.1% (2/39 例)、プラセボ群で 2.6% (1/39 例)、AC-065B201 試験では NS-304 群で 16.0% (4/25 例)、

プラセボ群で 22.2% (2/9 例) であり、群間で発現率に大きな差はなかった。いずれも非重篤であり、副作用は AC-065B201 試験の NS-304 群で発現した眼瞼浮腫 1 例 (4.0%) のみであった。

眼障害に関連する有害事象は NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 14.9% (11/74 例)、AC-065B202 試験では 30.8% (8/26 例) で認められ、NS304C-P2OE 試験では 2 例中 1 例に認められた。いずれも非重篤であり、副作用は NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間の眼瞼浮腫 1 例 (1.4%)、AC-065B202 試験の白内障及び網膜出血の各 1 例 (3.8%) であった。

眼障害に関連する有害事象の発現率は NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなかった。眼障害に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、大半の事象は治験薬との因果関係が否定された。眼底検査においても臨床的に問題のある結果は得られなかった。以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、NS-304 の眼に対する影響は示唆されなかった。

(7) 骨障害

イヌを用いた亜急性及び急性毒性試験において骨形成増加が認められたため、骨障害に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した (2.7.4.2.1.5 (7) 項参照)。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、骨障害に関連する有害事象は NS-304 群で 20.5% (8/39 例)、プラセボ群で 12.8% (5/39 例) 認められた。全て顎痛であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。AC-065B201 試験では、骨障害に関連する有害事象は顎痛 9 例 (36.0%)、肋骨骨折 1 例 (4.0%) が認められ、プラセボ群では認められなかった。これらのうち、肋骨骨折は治験薬との因果関係が否定された。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、骨障害に関連する有害事象は顎痛 12 例 (16.2%)、骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折が各 4 例 (5.4%)、顔面骨骨折、大腿骨骨折、上肢骨折、骨壊死が各 1 例 (1.4%) 認められ、顎痛以外は治験薬との因果関係が否定された。AC-065B202 試験では、骨障害に関連する有害事象は顎痛 13 例 (50.0%)、肋骨骨折、腰椎骨折、オステオカルシン増加、骨粗鬆症が各 1 例 (3.8%) 認められ、顎痛及びオステオカルシン増加以外は治験薬との因果関係が否定された。また、骨代謝マーカーに関連する有害事象として、血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加 1 例 (3.8%) が認められた。NS304C-P2OE 試験では、骨障害に関連する有害事象は認められなかった。

骨障害に関連する有害事象の大半は IP 受容体作動薬に典型的な副作用の顎痛であった。顎痛及び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 1 例以外は、全て治験薬との因果関係が否定された。オステオカルシン増加及び血清 I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加はいずれも無症候性であり、NS-304 の投与を変更せずに回復した。また、骨代謝マーカー (血清オステオカルシン、血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、血清 I 型プロコラーゲン-N-ペプチド、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド及び骨型アルカリホスファターゼ) もベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤による骨形成への影響は示唆されなかった。

(8) 血小板数減少

ラット及びイヌを用いた非臨床試験において軽度の血小板数の減少が認められたため、血小板数減少に関連する有害事象を注目すべき有害事象として評価した(2.7.4.2.1.5 (8) 項参照)。

血小板数減少に関連する有害事象はNS304C-P3-1 試験で発現した血小板数減少2例のみであり、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では発現しなかった。また、血小板数の平均値の推移において、ベースラインから減少する傾向は認められなかった。

以上より、血小板数減少に関連する有害事象の発現率は低く、血小板数の平均値の減少傾向も認められなかったことから、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、NS-304 の血小板数に対する影響は示唆されなかった。

2.5.5.4.1.6 CTEPH 患者と PAH 患者の有害事象発現状況の比較

NS304 400~3200 µg/日 (1日2回) 投与後の日本人 CTEPH 患者と日本人 PAH 患者の有害事象発現状況を比較するために、NS304C-P3-1 試験と AC-065A201 試験の有害事象発現状況を比較した(2.7.4.2.1.6 項参照)。なお、AC-065A201 試験では非対照、オープンラベルで長期投与時の安全性を評価しているため、NS304C-P3-1 試験でも非対照、オープンラベルで長期投与時の安全性を評価している NS-304 投与期間と比較した。

有害事象発現率は NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 98.6% (73/74 例)、AC-065A201 試験では 100.0% (37/37 例)、副作用発現率は NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 90.5% (67/74 例)、AC-065A201 試験では 100% (37/37 例) であり、いずれの試験も大半の被験者で有害事象及び副作用が発現した。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間で発現頻度が高かった有害事象(発現率 10%以上)は、下痢 59.5%、頭痛 52.7%、鼻咽頭炎 39.2%、悪心 35.1%、嘔吐 21.6%、倦怠感 20.3%、背部痛 17.6%、顎痛、関節痛が各 16.2%、筋肉痛 14.9%、食欲減退 13.5%、浮動性めまい、四肢痛、発疹が各 10.8%であった。AC-065A201 試験で発現頻度が高かった有害事象(発現率 20%以上)は、頭痛 78.4%、鼻咽頭炎 67.6%、下痢 64.9%、悪心 54.1%、顎痛 45.9%、背部痛、潮紅が各 35.1%、関節痛、肺動脈性肺高血圧症が各 27.0%、鼻出血 24.3%、倦怠感、筋肉痛、ほてりが各 21.6%であった。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間でのみ発現率が高かった有害事象は、嘔吐、食欲減退、浮動性めまい、四肢痛及び発疹であったが、AC-065A201 試験でもそれぞれ 18.9%、10.8%、10.8%、16.2%及び 8.1%発現していた。AC-065A201 試験でのみ発現率が高かった有害事象は、潮紅、肺動脈性肺高血圧症、鼻出血、ほてりであったが、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間でもそれぞれ 8.1%、6.8% (肺高血圧症)、8.1%、4.1%発現していた。

死亡に至った、重篤な及び投与中止に至った有害事象発現率は、AC-065A201 試験よりも NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間で上回ることはなかった。

CTEPH 患者における注目すべき有害事象の発現状況は、PAH 患者と類似していた(2.7.4.2.1.5 項参照)。

以上より、CTEPH 患者における本剤投与後の有害事象の発現状況は、PAH 患者と概ね類似していると考えられる。

2.5.5.4.2 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

2.5.5.4.2.1 臨床検査値

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験において、臨床検査値のベースラインからの推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、甲状腺機能亢進症を発現した 1 例が治療により TSH 高値 (78.34 μ IU/mL) となったため、TSH のベースラインからの変化量の平均値は一時的に高値を示したが、試験期間を通して若干減少する傾向が認められた。TSH 以外の臨床検査値のベースラインからの推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、臨床検査値の重要な異常の発現率は NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなかった (2.7.4.3 項参照)。

2.5.5.4.2.2 バイタルサイン

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験において、いずれの投与群もバイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) のベースラインからの推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。長期投与時の NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験において、拡張期血圧の平均値はベースラインから若干減少する傾向が認められたが、臨床的に意義のある変化ではなかった。収縮期血圧及び脈拍数のいずれもベースラインからの推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、バイタルサインの重要な異常の発現率は NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなかった (2.7.4.4.1 項参照)。

2.5.5.4.2.3 心電図

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、標準 12 誘導心電図の臨床的に意義のある所見ありの割合及び所見なし (ベースライン) から所見あり (投与後の最悪値) の変動を示した割合は NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなかった。AC-065B201 試験では、いずれの心電図パラメータにおいても、ベースラインから顕著な変化はみられず、平均値の推移は NS-304 群とプラセボ群でほぼ同様であった。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、標準 12 誘導心電図の所見なし (ベースライン) から所見あり (投与後の最悪値) の変動を示した割合は 13.8% (8/58 例) と低かった。AC-065B202 試験では、心電図所見に関する有害事象として、心電図 QT 延長、QRS 軸異常が各 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された (2.7.4.4.2 項参照)。

2.5.5.5 部分集団における有害事象発現率の差異

年齢、性別、CTEPH 疾患分類の有害事象の発現状況のサブグループ解析において、各サブグループ間で臨床的に意義のある差は認められなかった (2.7.4.5.1 項参照)。また、肺血管拡張薬、リオシグアト及び ERA の併用有無別の有害事象の発現状況のサブグループ解析においても、これらの併用有無で臨床的に意義のある差は認められなかった (2.7.4.5.2 項参照)。

2.5.5.6 投与量と有害事象

発現時用量別及び維持用量別の有害事象発現率を検討した結果、明確な用量依存性を示す有害事象は認められなかった (2.7.4.2.1.1 (3) 及び 2.7.4.2.1.1 (4) 項参照)。

2.5.5.7 長期投与時の安全性

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験の初発時期別の有害事象発現率において、投与期間の経過に伴って発現率が上昇する有害事象は認められなかった (2.7.4.2.1.1 (5) 項参照)。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間で高頻度 (発現率 20%以上) に発現した有害事象は、下痢、頭痛、鼻咽頭炎、悪心、倦怠感、嘔吐であり、AC-065B202 試験で高頻度 (発現率 30%以上) に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、下痢、顎痛、筋肉痛であった。これらの有害事象は NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験でも同様に高頻度で発現した。また、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験のいずれにおいても、大半の有害事象が軽度又は中等度であった。

以上より、本剤の長期投与による有害事象の発現頻度の増加及び重症化の傾向は認められなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団および状況下における安全性

2.5.5.8.1 薬物相互作用

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験において、肺血管拡張薬のリオシグアト及び ERA の併用有無別の有害事象の発現状況に臨床的に意義のある差は認められず、本剤との併用により低血圧関連の有害事象が増加する傾向は認められなかった。また、国内外の市販後の使用経験において、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすような薬物相互作用に関する報告は得られていない (2.7.4.5.3 項参照)。

2.5.5.8.2 妊娠及び授乳時の使用

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では、妊婦の投与例は報告されていない。

海外の臨床試験及び国内外の市販後の使用経験において、本剤の妊婦への投与例が報告されているが、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、妊娠中の NS-304 投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するべきである。

これまでの臨床試験及び市販後の使用経験において、授乳中の患者への投与例は報告されていない。哺育中のラットに ¹⁴C-セレキシパグを単回経口投与した非臨床試験において、放射能が乳汁中へ移行することが示されたが、ヒト乳汁中への移行は不明である (2.7.4.5.4 項参照)。

2.5.5.8.3 過量投与

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B202 試験で本剤の過量投与が各 1 例報告されたが、過量投与による有害事象は認められなかった。海外において、本剤を 1 回 3200 µg 投与された患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある。また、国内外の市販後の使用経験において、本剤の過量投与による重篤な有害事象は報告されていない (2.7.4.5.5 項参照)。

2.5.5.8.4 依存性及び乱用

これまでの臨床試験、市販後の使用経験又はプロスタサイクリンに関する最新の知見から、本剤の依存性及び乱用の可能性は示されていない（2.7.4.5.6 項参照）。

2.5.5.8.5 離脱症状及び反跳現象

本剤の投与中止後に発現した有害事象及び臨床症状の悪化は少なく、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤の投与中止により離脱症状又は反跳現象が発現する可能性は低いと考える（2.7.4.5.7 項参照）。

2.5.5.8.6 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影響を評価する試験は実施していない。PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験で意識消失が認められていることから、既承認の PAH の添付文書に記載されているとおり、本剤を投与中の患者に対し、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に際して注意喚起を行う必要がある（2.7.4.5.8 項参照）。

2.5.5.9 世界における市販後使用経験

2.5.5.9.1 世界における使用経験

NS-304（ウブトラビ錠）は PAH を適応として国内では 2016 年 9 月に承認され、現在、海外でも米国及び欧州等で承認されている。最新（調査期間：2019 年 6 月 21 日～2019 年 12 月 20 日）の Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBREER）の情報に基づくと、2019 年 12 月 20 日までの市販後の推定累積使用患者数は■■■■人である。2019 年 12 月 20 日までの市販後に報告された副作用は 97523 件であり、このうち重篤な副作用は 22659 件であった。最も多く報告された副作用は頭痛（6810 件）であり、次いで下痢（4722 件）、悪心（3739 件）、呼吸困難（3091 件）、顎痛（2449 件）、筋肉痛（2293 件）、四肢痛（2125 件）が多かった。また、最も多く報告された重篤な副作用は呼吸困難（1069 件）であり、次いで死亡（911 件）、肺炎（675 件）、肺動脈性肺高血圧症（573 件）が多かった。死亡例は 1732 例であり、最も多く報告されたのは死亡（911 件）であり、次いで肺動脈性肺高血圧症（251 件）、状態悪化（124 件）、疾患進行（121 件）が多かった（2.7.4.6 項参照）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

CTEPH の疾患又は症状の詳細は 2.5.1.2.1.1 項に示した。

CTEPH は器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布及び肺循環動態の異常が 6 ヶ月以上にわたって固定した病態に、mPAP が 25 mmHg 以上の肺高血圧を合併している。CTEPH の症状は、他の肺高血圧症と同様に、遷延する労作時の呼吸困難、浮腫、倦怠感、胸痛、失神等であるが、特異的な身体的所見はなく、症状が進行して右心負荷・右心不全を来してから、それに伴う身体所見（右室拍動の触知、IIp の亢進、三尖弁逆流音の聴取、頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水等）を認めるようになることが多い。mPAP が 30 mmHg を超える患者では、肺高血圧は時間経過と共に悪化する場合も多く、一部の PEA による治療例を除いて一般には予後不良である¹⁾。また、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に残存した患者が相当な割合で存在することが報告されているが、PEA 施行例に比べて PEA 非施行例の予後は不良である^{6,8)}。

国内の CTEPH 患者は近年増加傾向にあり、CTEPH 患者の多くが高齢者であることから、高齢化が進む今後はさらに患者数が増加することが予想される。

2.5.6.1.2 現行の治療

CTEPH に対する現行の治療の詳細は 2.5.1.2.1.2 項に示した。

CTEPH に対する治療として、外科的治療（PEA）、内科的治療（薬物療法及び酸素療法）、カテーテル治療（BPA）が施行されているが、PEA が唯一の根治的治療法であり、CTEPH 治療の第一選択である。しかしながら、PEA の問題点として、施行できる施設が限定されていること、侵襲性が高いこと、合併疾患の存在や高齢により適応が制限されること、残存肺高血圧症に対して繰り返し手術をすることが困難であることなどがある。また、CTEPH 患者のうち、PEA が不適応又は患者の手術拒否等による PEA 非施行例や PEA 後に残存した患者が相当な割合で存在することが報告されている⁵⁻⁷⁾。PEA の適応外とされた CTEPH 患者のうち、内科的治療を行っても NYHA III 度以上の症状があり、mPAP が 30 mmHg 以上又は PVR が 300 dyn・sec/cm⁵ 以上である患者は BPA の適応と考えられている¹⁾。しかしながら、BPA の問題点として、術者の熟練度によって肺血行動態の改善度に差が生じること、術後肺障害及び肺動脈穿孔等の手技に関連する合併症の発現が認められることなどがある。PEA 及び BPA 以外の CTEPH に対する治療として、肺血管拡張薬による治療が行われているが、CTEPH に対する適応を有する肺血管拡張薬は sGC 刺激薬のリオシグアトのみであり、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH の適応を有する。しかしながら、CTEPH 患者には抗凝固療法は必須であるが、抗凝固療法中の患者ではリオシグアトを投与すると喀血が起りやすく、重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性があるため、慎重投与となっている。また、PDE5 阻害薬は併用禁忌であり、収縮期血圧が 95 mmHg 未満の患者に対しても慎重投与となっている。

CTEPH の適応を有する薬物療法は sGC 刺激薬のリオシグアトのみと限られていることから、既存の治療法が困難な患者に対して新たな治療の選択肢が期待される。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) 肺血行動態の改善効果

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、PVR の終了時 (20 週) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、NS-304 群 $-98.2 (111.3) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、プラセボ群 $-4.6 (163.6) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ であった。ベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は $-93.5 (-156.8, -30.3) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が有意に低下した ($P=0.006$ 、Wilcoxon 順位和検定)。リオシグアトの併用有無、CTEPH 疾患分類及びスクリーニング期開始日の PVR を共変量として RANK ANCOVA により解析した結果においても有意差が認められ、頑健性が確認された。また、年齢、性別、罹病期間、CTEPH 疾患分類、PEA、BPA 又は PTPA 施行歴の有無、リオシグアト又は ERA 併用の有無、ベースライン時の PVR、6 分間歩行距離又は WHO 機能分類クラスのいずれのサブグループにおいても、NS-304 群ではプラセボ群と比べて PVR の改善傾向が認められた。AC-065B201 試験においても、PVR の終了時 (17 週) のベースラインからの変化量のプラセボ群との平均値の差 (95%信頼区間) は $-130 (-299, 39) \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ であり、NS-304 群ではプラセボと比較して PVR が低下した。以上より、本剤の投与により PVR が低下することが証明された。2.5.4.7 項で示した通り、確認された PVR 低下の効果は予後の改善につながり、本剤は CTEPH に対する薬物療法として臨床的意義を有すると考える。

また、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、PVR 以外の肺血行動態のうち、PVRI、CI、TPR 及び SvO₂ についても、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

(2) 1 日 2 回の経口投与

本剤は 1 日 2 回の経口投与であり、外科的治療の PEA やカテーテル治療の BPA と比べて、非侵襲かつ簡便である。また、NS-304 200 µg 1 日 2 回投与から開始し、忍容性を確認しながら 1 回 200 µg ずつ漸増し、最高用量を 1600 µg 1 日 2 回投与として被験者ごとの最大耐用量となるよう調節することにより、個々の患者の忍容性に応じた適切な維持用量を達成することが可能である。NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験の維持用量別解析では、いずれの維持用量においてもプラセボ群と比較して PVR が改善し、有害事象の発現状況では用量の増加に伴ってリスクが高まる傾向は認められなかった。

(3) 抗凝固療法及び他の肺血管拡張薬との併用

AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の全ての被験者はワルファリンカリウムを併用し、NS304C-P3-1 試験でも大半の被験者でワルファリンカリウムが併用されていた (43.6%~71.8%)。また、NS304C-P3-1 試験ではエドキサバントシル酸塩水和物の併用も多く (20.5%~28.2%)、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験ではヘパリンナトリウムの併用も多かった (14.3%~15.4%)。いずれの試験においても全ての被験者が抗凝固療法を併用していたが、2.5.5.4.1.5 (4) 項で示した通り、プラセボ群と比べて NS-304 群で出血リスクが高まる傾向は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のいずれも半数以上の被験者が肺血管拡張薬を併用しており、その内訳 (ベースライン時) は NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト 61.5%~62.2%、ERA 14.9%~17.9%、PDE5 阻害薬 2.6%~5.1%、AC-065B201 試験では ERA 32.0%~44.4%、

PDE5 阻害薬 11.1%～20.0%、AC-065B202 試験では ERA 34.6%、PDE5 阻害薬 19.2%であった。リオシグアト併用及び ERA 併用のいずれも、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期終了時（20 週）の PVR の変化量の平均値において、併用なしではプラセボ群で PVR の低下は認められなかったが NS-304 群では PVR が低下し、併用ありでは両群共に PVR が低下したが NS-304 群ではプラセボ群よりも PVR の低下が大きかった。また、併用有無別の有害事象の発現状況に臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上より、本剤は抗凝固療法及びリオシグアトなどの他の肺血管拡張薬との併用下でも安全性の懸念が少なく、より多くの患者に併用による治療効果が期待できる。

（4） 効果の持続

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、カットオフ時までの NS-304 の曝露期間の平均値（中央値）は 89.8（92.1）週、最長 212 週であり、カットオフ時までの 6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数及び NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は概ね改善傾向を示した。WHO 機能分類クラスはカットオフ時まで改善又は不変が多く、悪化はほとんど認められなかった。臨床症状の悪化は 74 例中 4 例のみで認められ、臨床症状悪化までの期間は投与後 142 日、701 日、775 日（NS-304 投与後 607 日）及び 890 日（NS-304 投与後 729 日）であった。

AC-065B202 試験では、NS-304 の曝露期間（休薬を含む）の平均値（中央値）は 99.4（105.9）週、最長 166.4 週であった。臨床症状の悪化は 26 例中 1 例のみで認められ、臨床症状悪化までの期間は 986 日であった。また、WHO 機能分類クラスについては試験終了時までに 6 例が改善し、悪化は 1 例のみであった。

以上より、本剤を長期間投与することにより、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。

2.5.6.3 リスク

（1） プロスタサイクリン関連の有害事象

プロスタサイクリン関連有害事象（頭痛、潮紅、下痢、悪心、嘔吐、顎痛、筋肉痛、関節痛等）の発現率はプラセボ群と比べて NS-304 群で高く、NS-304 群で発現した大半のプロスタサイクリン関連有害事象は副作用であった。発現率が特に高かったプロスタサイクリン関連有害事象は頭痛及び下痢であった。大半のプロスタサイクリン関連有害事象は非重篤であり、NS-304 投与開始後早期の増量期間中に発現した。これは PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様であり、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行う必要がある。

（2） 低血圧

低血圧に関連する有害事象は NS-304 群でのみ認められたが発現率は低く、いずれも非重篤であった。長期投与期（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験）で拡張期血圧の平均値がベースラインから若干減少する傾向が認められたが、臨床的に意義のある変化ではなかった。収縮期血圧の変化量に臨床的意義のある変化は認められなかった。以上より、PAH 患者で

の本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤による低血圧のリスクは低いと考える。しかしながら、本剤は血管拡張作用を有するため、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、本剤の投与に際して血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態にあるのか十分に検討し、低血圧の患者に対しては本剤の投与により血圧を更に低下させるおそれがあることを注意喚起する。

(3) 出血

出血に関連する有害事象及び副作用の発現率は NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなく、出血に関連する有害事象の大半が非重篤であった。また、PT-INR 及び APTT のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤による出血リスクの増大は示唆されなかった。しかしながら、本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、出血傾向及びその素因のある患者に対しては本剤の投与により出血を助長するおそれがあることを注意喚起する。

(4) 甲状腺機能障害

甲状腺機能障害に関連する有害事象は NS304C-P3-1 試験で非重篤の甲状腺腫及び甲状腺機能亢進症が各 1 例のみ認められ、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では認められなかった。甲状腺機能亢進症は NS-304 の投与中止により回復し、治験薬との因果関係が否定されなかった。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、甲状腺機能亢進症を発現した 1 例が治療により TSH 高値 (78.34 μ IU/mL) となったため、TSH のベースラインからの変化量の平均値は一時的に高値を示したが、試験期間を通して若干減少する傾向が認められた。T₃ 及び T₄ のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。以上より、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、NS-304 投与時に甲状腺機能亢進症の発現及び TSH の平均値の若干の低下傾向が認められることから、既承認の PAH の添付文書に記載されている通り、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うことを注意喚起する必要がある。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤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 患者に対して臨床的に意義のある PVR の改善効果を示し、予後の改善が期待できると考える。安全性については、重大な安全性上の懸念はなく良好な忍容性が確認され、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、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。

以上より、本剤投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤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 に対する薬物療法として有用かつ新たな治療の選択肢の一つとなり得る。

本剤の臨床上の位置付けは sGC 刺激薬のリオングアトと同様であり、以下の効能・効果を予定している。

【予定される効能及び効果】

外科的治療不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

2.5.7 参考文献

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班, editors. 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; 2017. <資料番号 5.4-1>
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41. <資料番号 5.4-2>
3. 福田恵一, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) . <資料番号 5.4-3>
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:903-75. <資料番号 5.4-4>
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81. <資料番号 5.4-5>
6. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2018;52:1800589. <資料番号 5.4-6>
7. Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, Valley MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:435-45. <資料番号 5.4-7>
8. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133:859-71. <資料番号 5.4-8>
9. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20. <資料番号 5.4-9>
10. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:571-6. <資料番号 5.4-10>
11. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:70-5. <資料番号 5.4-11>
12. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702-10. <資料番号 5.4-12>

13. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013;51:134-46. <資料番号 5.4-13>
14. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29. <資料番号 5.4-14>
15. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Enke B, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:922-7. <資料番号 5.4-15>
16. 伊藤浩, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 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. <資料番号 5.4-16>
17. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004029. <資料番号 5.4-17>
18. Tsuji A, Ogo T, Ueda J, Fukui S, Morita Y, Fukuda T, et al. Predictors of residual pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2017;226:118-120. <資料番号 5.4-18>
19. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685-92. <資料番号 5.4-19>
20. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2013;77:2110-7. <資料番号 5.4-20>
21. 中西宣文, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版) . <資料番号 5.4-21>
22. 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 5.4-22>
23. 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 5.4-23>
24. 伊藤正明, ほか.; 日本循環器学会等合同研究班. 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) . <資料番号 5.4-24>
25. Saouti N, de Man F, Westerhof N, Boonstra A, Twisk J, Postmus PE, et al. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2009;103:1013-9. <資料番号 5.4-25>

26. Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18:257-64. <資料番号 [5.4-26](#)>