目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

NS-304（有効成分：セレキシパグ）は非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体作動薬である。国内では 2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で承認されている。今回、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（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。

本申請に際して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。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

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。

CTEPH 患者を対象とした国内第 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、CTEPH 患者を対象とした国内第 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。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の血漿中濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。本申請に含む臨床試験（AC-065B201 試験及び AC-065A201 試験）で用いた分析法は、PAH の承認申請時に十分な精度及び真度を有することを確認している。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の構成と概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 国内第 II 相比較試験（AC-065B201） 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.3.1 CTEPH 患者と PAH 患者の薬物動態の比較 5
2.7.2.4 特別な試験 5

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
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
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

NS-304（有効成分：セレキシパグ）は非プロスタノイド構造のプロスタサイクリン受容体作動薬である。国内では 2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で承認されている。今回、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（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。

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 試験）における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（以下、CTEPH 患者）の薬物動態の検討結果を示す。なお、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。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の構成と概観

国内第 II 相比較試験（AC-065B201 試験）において、日本人 CTEPH 患者のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態を検討した。また、日本人 CTEPH 患者（AC-065B201 試験）と日本人 PAH 患者（AC-065A201 試験）の薬物動態を比較した。

臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.2.1.1-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	目的	デザイン	用法・用量	評価/参考 進行状況 資料番号
AC-065B201 第 II 相 日本	CTEPH [a]	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	NS-304 100～800 μg/回又はプラセボを 1 日 2 回食後に反復経口投与	評価 完了 5.3.5.1-1
AC-065A201 第 II 相 日本	PAH	有効性 安全性 薬物動態	オープンラベル	NS-304 200～1600 μg/回を 1 日 2 回食後に反復経口投与	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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では CTEPH 患者を対象とした AC-065B201 試験の要約を示した。PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験の詳細は 2.7.6.5 項に示した。

2.7.2.2.1 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

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 2.7.2.2.1-1 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を表 2.7.2.2.1-2 に示す。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 2.7.2.2.1-3）。

表 2.7.2.2.1-1 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］

表 2.7.2.2.1-2 CTEPH 患者に NS-304 を反復投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} におけるパワーモデルによる用量比例性の解析結果（AC-065B201 試験）

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.31450	0.45100	2.17800
	AUC_{0-t}	1.26779	0.36092	2.17467
MRE-269	C_{max}	0.77600	0.22615	1.32585
	AUC_{0-t}	0.74789	0.13115	1.36463

［5.3.5.1-1 Table 161 を引用］

表 2.7.2.2.1-3 CTEPH 患者に NS-304 を反復投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} における直線回帰分析による用量比例性の解析結果（AC-065B201 試験）

	パラメータ	切片	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	-4.83698	-12.84768	3.17372
	AUC_{0-t}	-13.03809	-37.07098	10.99479
MRE-269	C_{max}	-0.57632	-11.53142	10.37879
	AUC_{0-t}	-2.81274	-64.86979	59.24432

［5.3.5.1-1 Table 162 を引用］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 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 2.7.2.3.1-1）。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 2.7.2.3.1-1 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		
セレキシパグ		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
	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		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=7
	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］

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザインの概要 4
2.7.3.1.1.1 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1） 4
2.7.3.1.1.2 国内第 II 相比較試験（AC-065B201） 6
2.7.3.1.1.3 国内第 II 相継続試験（AC-065B202） 6
2.7.3.1.2 対象患者の選択 7
2.7.3.1.2.1 選択基準 7
2.7.3.1.2.2 除外基準 8
2.7.3.1.3 前治療及び併用療法 9
2.7.3.1.4 有効性評価項目 11
2.7.3.1.4.1 肺血行動態（PVR、PVRI、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP） 12
2.7.3.1.4.2 その他の評価項目 12
2.7.3.1.4.3 各試験の評価項目 14
2.7.3.1.5 統計解析方法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（試験番号 NS304C-P3-1、資料番号 5.3.5.1-2、評価資料） 18
2.7.3.2.2 国内第 II 相比較試験（試験番号 AC-065B201、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料） 19
2.7.3.2.3 国内第 II 相継続試験（試験番号 AC-065B202、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料） 20
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1 試験対象集団 20
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びベースライン時特性 20
2.7.3.3.1.2 曝露状況 23
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 24
2.7.3.3.1.4 併用薬 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.2.1 肺血管抵抗（PVR） 27
2.7.3.3.2.2 その他の肺血行動態 28
2.7.3.3.2.3 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数 32
2.7.3.3.2.4 WHO 機能分類クラス 33
2.7.3.3.2.5 NT-proBNP 34
2.7.3.3.2.6 EQ-5D-5L 35
2.7.3.3.2.7 臨床症状の悪化 36
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較 36
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 39
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 39
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 39
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 40
2.7.3.6 付録 41

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
$AaDO_2$	alveolar-arterial oxygen gradient：肺胞気動脈血酸素分圧較差
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ATS	all-treated set：治験薬の投与を受けた解析対象集団
BMI	body mass index：体格指数
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
CI	cardiac index：心係数
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
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
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	forced vital capacity：努力肺活量
HCO_3^-	bicarbonate：重炭酸イオン
LOCF	last observation carried forward：最終観測値延長法
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
$PaCO_2$	arterial partial pressure of carbon dioxide：動脈血二酸化炭素分圧
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PaO_2	arterial partial pressure of oxygen：動脈血酸素分圧
PAWP	pulmonary artery wedge pressure：肺動脈楔入圧
PDE	phosphodiesterase：ホスホジエステラーゼ
PEA	pulmonary endarterectomy：肺動脈内膜摘除術
PGI_2	prostacyclin prostaglandin I_2：プロスタサイクリン
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
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
SaO_2	arterial oxygen saturation：動脈血酸素飽和度
SD	standard deviation：標準偏差
sGC	soluble guanylate cyclase：可溶性グアニル酸シクラーゼ
sTM	soluble thrombomodulin：可溶性トロンボモジュリン
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
TLC	total lung capacity：全肺気量
TPR	total pulmonary resistance：全肺血管抵抗
VAS	visual analog scale：視覚的アナログ尺度
vWF	von Willebrand factor：フォン・ビルブラント因子
WHO	world health organization：世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

NS-304 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（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。なお、NS304C-P3-1 試験は、20 週間の二重盲検期及び 4 週間の移行期、それに続くオープンラベル期で構成されており、オープンラベル期は製造販売承認取得時まで継続するため、試験は進行中である。そのため、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。

これらの臨床試験の概要を表 2.7.3.6-1 に示す。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 試験デザインの概要

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び移行期、並びに AC-065B201 試験は、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、NS304C-P3-1 試験のオープンラベル期及び AC-065B202 試験は、非対照、オープンラベルで実施した。

用法は、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 試験では肺動脈性肺高血圧症（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 であり、NS304C-P3-1 試験ではいずれの用量も 1 回 200 μg であった。増量間隔はいずれの試験も 3 日以上であった。

AC-065B201 試験では、投与 5 週時までの用量調節期間で維持用量を決定し、有効性評価時（投与 17 週時）前 4 週間以上は維持用量（固定用量）を投与した。一方、PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）において、高い維持用量を必要とする患者では、忍容性を勘案しながら至適用量を決定するまでに最長 12 週間が必要であった。また、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH の適応を有するリオシグアトの第 III 相二重盲検比較試験では用量維持期間を 8 週間と設定していた。さらに、欧州の肺高血圧症診断及び治療ガイドライン [1)] において、CTEPH と病理学的類似性のある PAH の患者に対して、肺血管拡張薬による治療は重症度指標の各項目について 3～6 ヵ月ごとに評価を行うことが推奨されている。以上より、NS304C-P3-1 試験では、投与 12 週時までの用量調節期間で維持用量を決定し、有効性評価時（投与 20 週時）までの 8 週間は維持用量（固定用量）を投与することとした。

2.7.3.1.1.1 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

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 NS-304 の有効性及び安全性を評価するために国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）を実施した。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 疾患分類及びスクリ

ーニング期開始日の肺血管抵抗（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（図 2.7.3.1.1.1-1）。

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、1 日 2 回食後に経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、増量幅は 1 回 200 μg、増量間隔は各用量とも 3 日以上で、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、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、移行期の間に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。

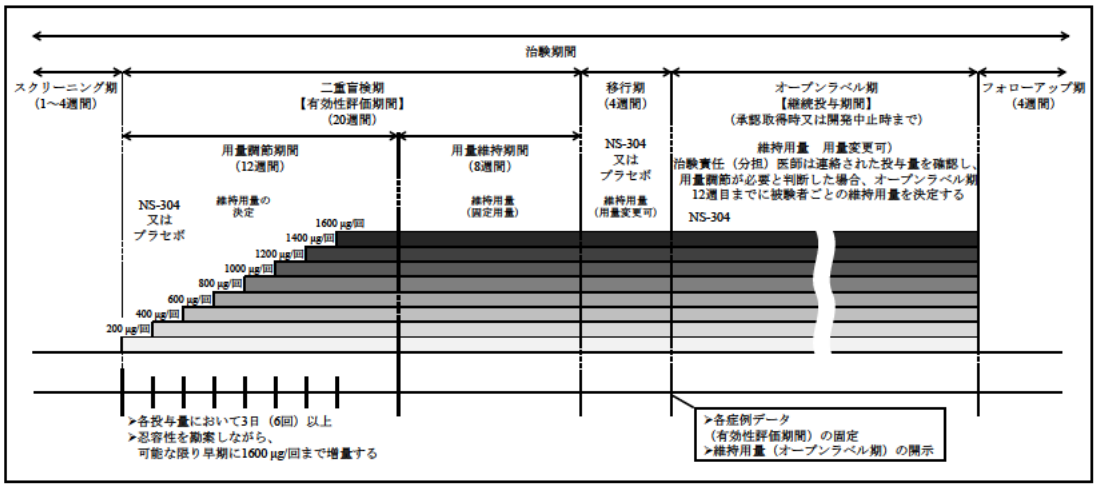


図 2.7.3.1.1.1-1　試験デザイン（NS304C-P3-1 試験）

［5.3.5.1-2 図 9.1.1-1 を引用］

2.7.3.1.1.2　国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

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 NS-304 の有効性、安全性及び薬物動態を評価するために、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で国内第 II 相比較試験（AC-065B201）を実施した（図 2.7.3.1.1.2-1）。エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）又はホスホジエステラーゼ（PDE）5 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、1 日 2 回食後に経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、増量幅は 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、増量間隔は各用量とも 3 日以上で、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。

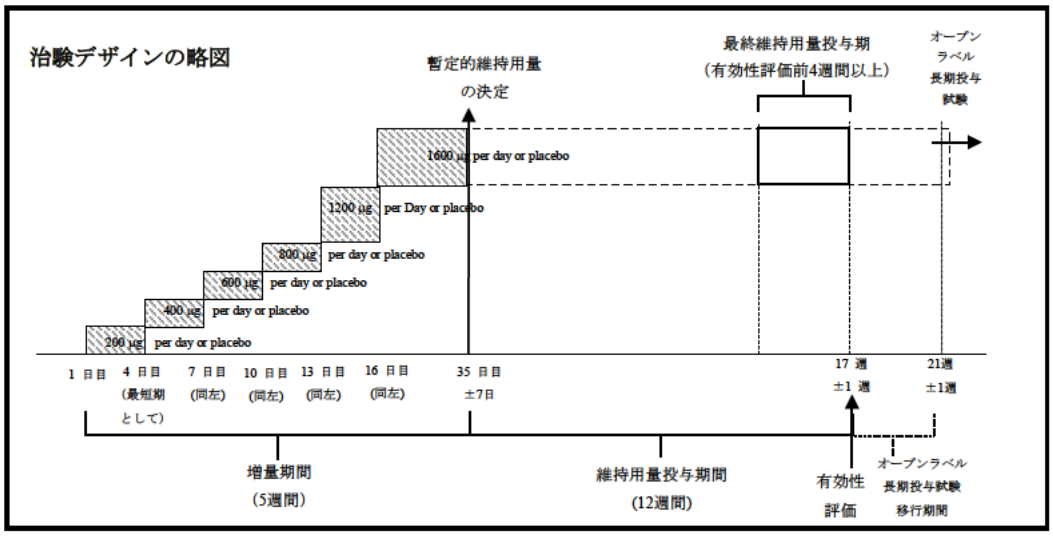


図 2.7.3.1.1.2-1　試験デザイン（AC-065B201 試験）

［5.3.5.1-1 Figure 1 を引用］

2.7.3.1.1.3　国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

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ために、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、増量幅は 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、増量間隔は各用量とも 3 日以上で、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。

2.7.3.1.2 対象患者の選択

2.7.3.1.2.1 選択基準

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験の主な選択基準を表 2.7.3.1.2.1-1 に示す。

いずれの試験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平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上、かつ肺動脈楔入圧（PAWP）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た患者を対象とした。また、「器質化した血栓が末梢に局在するために肺動脈内膜摘除術（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対象とした。CTEPH の診断に必要な検査として、AC-065B201 試験では肺換気/血流スキャン及び肺血管造影を実施することとしたが、国内の肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）[2)] の CTEPH 診断基準の検査には胸部造影 CT も含まれていることから、NS304C-P3-1 試験では肺換気/血流スキャン、肺血管造影及び胸部造影 CT のうち 2 つ以上の検査（肺血流スキャンは必須）を実施することとした。

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、CTEPH 患者は 80 歳以上の高齢者も比較的多く、80 歳を超えても右心カテーテル検査や運動耐容能試験が可能な患者がいることから、試験期間中に 20～85 歳に変更した。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 dyn･sec/cm^5、AC-065B201 試験では> 400 dyn･sec/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、実際には 500 m を超える患者が一定数存在し、臨床現場により近い患者集団にするため、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、AC-065B201 試験では投与開始 90 日以上前から、抗凝固薬を投与されている患者を対象とした。

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。

表 2.7.3.1.2.1-1 主な選択基準

	NS304C-P3-1	AC-065B201
肺高血圧症診断基準	下記 1)、2)の基準に従って右心カテーテル検査により肺高血圧症の診断が確定された患者 1) 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上 2) PAWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下	下記 1)、2)の基準に従って右心カテーテル検査により肺高血圧症の診断が確定された患者 1) 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上 2) PAWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満
CTEPH 診断基準	肺換気/血流スキャン、肺血管造影及び胸部造影 CT のうち 2 つ以上の検査[a]により CTEPH と診断された下記 1)～3)のいずれかの患者 1) 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 2) 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 3) 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	肺換気/血流スキャン及び肺血管造影により、肺血流部分の欠損を検出し、CTEPH と診断された下記 1)～3)のいずれかの患者 1) 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 2) 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 3) 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
年齢	20～85 歳[b]	20～75 歳
WHO 機能分類クラス	I～IV	II～IV
PVR ベースライン値	> 360 dyn･sec/cm^5	> 400 dyn･sec/cm^5
6 分間歩行距離のベースライン値	150 m 以上[c]	－
抗凝固薬投与	右心カテーテル検査によるベースライン測定日の 90 日以上前から投与開始日まで有効用量の抗凝固薬を投与されている患者	投与開始 90 日以上前から抗凝固剤を投与されている患者（適切な維持用量達成のための調節可）

a：肺血流スキャンは必ず実施することとした。
b：試験期間中に「20～80 歳」から「20～85 歳」に変更した。
c：試験期間中に「150 m 以上 500 m 以下」から「150 m 以上」に変更した。

2.7.3.1.2.2 除外基準

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.2.2-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験のいずれも、重度の閉塞性肺疾患を有する患者、重度の拘束性肺疾患を有する患者及び投与開始前 180 日以内に急性の症候性肺塞栓症が認められた患者を除外した。

AC-065B202 試験では、AC-065B201 試験で安全性上問題がある有害事象を発現したと判断された患者を除外した。

表 2.7.3.1.2.2-1 主な除外基準

	NS304C-P3-1	AC-065B201
肺機能	・重度の閉塞性肺疾患［1 秒量（FEV_1）/努力肺活量（FVC）が 0.6 未満］を有する患者 ・重度の拘束性肺疾患［全肺気量（TLC）が予測値の 60%未満］を有する患者 ・投与開始前 180 日以内に急性の症候性肺塞栓症が認められた患者	・重度の閉塞性肺疾患（FEV_1/FVC が 0.6 未満）を有する患者 ・重度の拘束性肺疾患（TLC が予測値の 60%未満）を有する患者 ・投与開始前 180 日以内に急性の症候性肺塞栓症が認められた患者
肝機能	・中等度以上の肝障害を有する患者［Child-Pugh 分類がクラス B 又は C（抗凝固薬の投与に起因する場合を除く）］	・中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh 分類がクラス B 又は C）
腎機能	・中等度以上の腎障害を有する患者［血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL（221 μmol/L）以上］	－
血圧	・収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者	・収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者
前治療	・右心カテーテル検査によるベースライン測定日から投与開始日までの間に下記 1)～6)の治療を受けた患者 1) プロスタサイクリン（PGI_2）及びその誘導体 2) ERA、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬、PDE5 阻害薬以外の CTEPH 治療を目的とした薬剤（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬などの基礎治療薬を除く） 3) ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬及びカルシウム拮抗薬の新たな投与を受けた、又は連日一定した用法・用量で継続投与されなかった 4) PEA、バルーン肺動脈拡張術（BPA）及び経皮経管的肺動脈拡張術（PTPA） 5) クロピドグレル [b] 6) 他の治験薬	・投与開始前 4 週間以内に PGI_2 及びその誘導体の投与、又は ERA と PDE5 阻害薬の併用投与を受けた患者 [a] ・投与開始前 90 日以内に ERA 又は PDE5 阻害薬の新たな投与を受けた患者 ・投与開始前 90 日以内に肺血管形成術を受けた又は受ける予定の患者 ・投与開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた又は治験期間中に投与を受ける予定の患者
その他	・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 ・妊娠又は授乳中の患者	・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 ・妊娠又は授乳中の患者

a：ベラプロストナトリウムの投与については 1 週間以内とした。治療薬の血管反応性を調べるためのカテーテル処置中の急性投与、投与開始 1 週間以上前でかつ 3 日間以内の一時的な投与は除いた。
b：試験期間中に除外基準として追加した。

2.7.3.1.3 前治療及び併用療法

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験の前治療及び併用療法の規定を表 2.7.3.1.3-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験では、sGC 刺激薬（リオシグアト）、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 阻害薬の併用は投与開始日の 90 日以上前から投与している場合に限り可能としたが、ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤併用は禁止とした。

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験のいずれも抗凝固薬、利尿薬及びカルシウム拮抗薬は併用を可能とした。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、NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験のいずれも全ての被験者が抗凝固薬を併用していた。カルシウム拮抗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 日以上前から一定用量を投与することとした。

NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験のいずれも PEA、BPA 又は PTPA の施行を禁止した（NS304C-P3-1 試験のオープンラベル期では BPA 又は PTPA の施行が可能）。また、酸素療法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 30 日以上前から施行していた場合は併用可能とし、NS304C-P3-1 試験では右心カテーテル検査（ベースライン、投与 20 週時及び投与終了又は中止時）実施前 30 分の酸素量は一定用量とした。

AC-065B202 試験では、AC-065B201 試験とほぼ同様の規定であり、抗凝固薬、カルシウム拮抗薬及び酸素療法については AC-065B201 試験から併用されている場合のみ併用可能とした。

表 2.7.3.1.3-1　前治療及び併用療法の規定

	NS304C-P3-1	AC-065B201
併用禁止薬	下記 1)～3)の薬剤は投与開始日からオープンラベル期終了又は中止時まで、4)の薬剤は投与開始日から移行期終了又は中止時まで投与を禁止した。 1) PGI_2 及びその誘導体 2) クロピドグレル [a] 3) 他の治験薬 4) ERA、sGC 刺激薬及び PDE5 阻害薬以外の CTEPH 治療を目的とした薬剤（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬などの基礎治療薬を除く）	下記 1)～4)の薬剤は試験期間中の投与を禁止した。 1) PGI_2 及びその誘導体 2) PAH 治療を目的とした薬剤（ERA 又は PDE5 阻害薬による単剤療法を除く）及び基礎治療薬（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬を除く） 3) ERA と PDE5 阻害薬の併用 4) 他の治験薬
併用制限・可能薬	下記 1)、2)の薬剤は、一定条件下で投与開始日から移行期終了又は中止時まで投与を可能とした。 1) 抗凝固薬（外用薬及び一時的な投与を除く） 条件：右心カテーテル検査によるベースライン測定日の 90 日以上前から投与し、移行期終了又は中止時まで添付文書で定められた有効用量を投与すること。 2) ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬、カルシウム拮抗薬 条件：右心カテーテル検査によるベースライン測定日の 90 日以上前から投与し、移行期終了又は中止時まで一定用量を投与すること。なお、当該期間中の新規投与（中止を含む）又は頓用使用は禁止とした。	下記 1)～2)の薬剤は一定条件下で試験期間中の投与を可能とした。 利尿薬は試験期間中の投与を可能とした。 1) 抗凝固薬 条件：投与開始 90 日以上前から投与すること（適切な維持用量達成のための調節可）。 2) カルシウム拮抗薬 条件：投与開始 90 日以上前から投与し、試験期間を通じて可能な限り一定用量を投与すること。
併用禁止療法	下記 1)、2)の療法は投与開始日からオープンラベル期終了又は中止時まで、3)の療法は投与開始日から移行期終了又は中止時まで施行を禁止した。 1) PEA 2) 開発中の医療器具 3) BPA 又は PTPA	下記 1)～3)の療法は試験期間中の施行を禁止した。 1) PEA 2) 肺血管形成術 3) 開発中の医療器具
併用制限・可能療法	下記 1)の療法は、一定条件下で投与開始日から移行期終了又は中止時まで施行を可能とした。 1) 酸素療法 条件：ベースライン測定日の 30 日以上前から開始し、右心カテーテル検査（ベースライン、投与 20 週時及び投与終了又は中止時）実施前 30 分の酸素量は一定用量とすること。	下記 1)の療法は、一定条件下で試験期間中の施行を可能とした。 1) 酸素療法 条件：投与開始 30 日以上前から施行すること。

a：試験期間中に併用禁止として追加した。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1.4-1 に示す。なお、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。

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、各々投与 20 週時及び投与 17 週時の安静時 PVR のベースラインからの変化量とした。AC-065B201 試験では、PVR の補足的位置づけとして、体表面積を考慮（体格補正）した肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインからの変化量についても評価し、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期でも PVRI を副次評価項目として評価した。また、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、心係数（CI）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）及び平均右房圧（mRAP）を副次評価項目として評価した。なお、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験では、肺血行動態を評価していない。

6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数、WHO 機能分類クラス及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験で副次評価項目として評価した。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評価し、AC-065B202 試験では探索的に評価した。NS304C-P3-1 試験では、QOL（quality of life）評価尺度の EQ-5D-5L についても副次評価項目として評価した。

臨床症状の悪化については、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び NS-304 投与期間、AC-065B201 試験並びに AC-065B202 試験で探索的に評価した。また、AC-065B201 試験では血管内皮機能マーカー及び動脈血ガスについても探索的に評価した。

表 2.7.3.1.4-1 有効性評価項目

	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 [a]（長期投与期）		
PVR	●	－	●	－
PVRI	○	－	△[b]	－
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	○	○	－	－
臨床症状の悪化	△	△	△	△
血管内皮機能マーカー[c]	－	－	△	－
動脈血ガス [d]	－	－	△	－

●：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：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

b：主要評価項目の PVR の補足的位置づけとして評価した。
c：P-セレクチン、可溶性トロンボモジュリン（sTM）、フォン・ビルブラント因子（vWF）
d：動脈血酸素飽和度（SaO_2）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）、pH、重炭酸イオン（HCO_3^-）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$AaDO_2$）

2.7.3.1.4.1　肺血行動態（PVR、PVRI、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP）

（1）　PVR 及び PVRI

PVR は右心カテーテル検査で測定された mPAP と PAWP 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こり、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[3, 4]。また、PVR は CTEPH の予後と相関することが報告されている[5, 6]ことから、PVR のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。

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。

（2）　mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP

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[2]、PVR 及び PVRI 以外の肺血行動態として mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP についても副次評価項目として評価した。

2.7.3.1.4.2　その他の評価項目

（1）　6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

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、6 分間歩行距離を副次評価項目として設定した。また、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、Borg 呼吸困難指数を副次評価項目として設定した（表 2.7.3.1.4.2-1）。

表 2.7.3.1.4.2-1　Borg 呼吸困難指数

0	全くなし
0.5	非常にわずかな軽い息切れ（気が付く程度）
1	わずかな軽い息切れ
2	軽い息切れ
3	中等度
4	やや重度
5	重症
6	
7	非常に重症
8	
9	
10	非常に非常に重症（限界）

（2） WHO 機能分類クラス

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 NS-304 の効果を検討するために副次評価項目として設定した（表 2.7.3.1.4.2-2）。

表 2.7.3.1.4.2-2 WHO 機能分類クラス

クラス I	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過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
クラス II	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、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラス III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
クラス IV	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起こる。

（3） NT-proBNP

肺高血圧症が重症になり右心負荷や右心不全が生じるようになると、NT-proBNP 値が上昇する。肺高血圧症による右心負荷に対する NS-304 の効果を検討するために、NT-proBNP を副次評価項目として設定した。

（4） EQ-5D-5L

EQ-5D-5L は被験者の QOL に対する NS-304 の効果を検討するために、副次評価項目として設定した。EQ-5D-5L は「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」の 5 項目の健康状態をそれぞれ 5 水準で構成される質問に対する回答から -0.025～1 の基準化された健康状態のスコアを算出する方法と、0（想像できる最も悪い健康状態）～100（想像できる最も良い健康状態）までの目盛りがふられた線分［視覚尺度：visual analog scale（VAS）］を用いて健康状態を評価する方法からなる [7]。

（5） 臨床症状の悪化

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 [8, 9] ことから、臨床症状の悪化を探索的評価項目として設定した（表 2.7.3.1.4.2-3）。

表 2.7.3.1.4.2-3 臨床症状の悪化の定義

NS304C-P3-1	AC-065B201 及び AC-065B202
・死亡（原因不問） ・肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院 ・CTEPH 悪化による肺移植や PGI_2 持続静注、BPA 又は PTPA 等の施行（投与開始前から予定し、オープンラベル期に施行した BPA 又は PTPA を除く） ・疾患進行［6 分間歩行距離のベースラインからの 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の被験者を除く）］	・死亡（原因不問） ・肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院（PGI_2 持続静注やバルーン心房中隔開口術等） ・疾患進行［6 分間歩行距離のベースラインからの 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の被験者を除く）］

2.7.3.1.4.3 各試験の評価項目

各試験の有効性評価項目を以下に示す。

（1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

【主要評価項目】

安静時 PVR のベースラインから投与 20 週時までの変化量

【副次評価項目】

・肺血行動態（PVRI、mPAP、CI、TPR、SvO_2、mRAP）のベースラインから投与 20 週時までの変化量

・6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変化量

・WHO 機能分類クラスのベースラインからの推移

・NT-proBNP のベースラインからの変化量

・EQ-5D-5L のベースラインからの変化量

【探索的評価項目】

・以下に定義するいずれかの臨床症状の悪化が初めて発現するまでの期間

－死亡（原因不問）

－肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院

－CTEPH 悪化による肺移植や PGI_2 持続静注、BPA 又は PTPA 等の施行（投与開始前から予定し、オープンラベル期に施行した BPA 又は PTPA を除く）

－6 分間歩行距離のベースラインからの 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の被験者を除く）を定義とした疾患進行

（2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

【主要評価項目】

安静時 PVR のベースラインから投与 17 週時までの変化量

【副次評価項目】

・肺血行動態（mPAP、CI、TPR、SvO_2、mRAP）のベースラインから投与 17 週時までの変化量

・6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数のベースラインから投与 17 週時までの変化量

・WHO 機能分類クラスのベースラインから投与 17 週時までの推移

・NT-proBNP のベースラインから投与 17 週時までの変化量

【探索的評価項目】

・以下に定義するいずれかの臨床症状の悪化が初めて発現するまでの期間

－死亡（原因不問）

－肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院（PGI_2 持続静注やバルーン心房中隔開口術等）

－6 分間歩行距離のベースラインから 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の患者を除く）を定義とした疾患進行

・血管内皮機能マーカー（P-セレクチン、sTM、vWF）のベースラインから投与 17 週時までの変化量
・動脈血ガス（SaO_2、PaO_2、$PaCO_2$、pH、HCO_3^-、$AaDO_2$）のベースラインから投与 17 週時までの変化量

（3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

【探索的評価項目】

・6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量
・WHO 機能分類クラスのベースラインからの推移
・NT-proBNP のベースラインからの変化量
・以下に定義するいずれかの臨床症状の悪化が初めて発現するまでの期間
  －死亡（原因不問）
  －肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院（PGI_2 持続静注やバルーン心房中隔開口術等）
  －6 分間歩行距離のベースラインから 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の患者を除く）を定義とした疾患進行

2.7.3.1.5 統計解析方法

（1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

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。

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。

有効性評価のための主要な解析対象集団は、ランダム化した全ての被験者を含めた最大の解析対象集団である full analysis set（FAS）とした。また、有効性解析に用いた各検定の有意水準は両側 5%とした。

1） 主要評価項目

二重盲検期における PVR の値及びベースラインからの変化量について、投与群別及び時期別に記述統計量を算出した。また、ベースラインから二重盲検期終了時までの変化量について、Wilcoxon 順位和検定を行い、平均値の 95%信頼区間を算出した。さらに、ベースラインから二重盲検期終了時までの PVR の変化量について、リオシグアト併用の有無、CTEPH 疾患分類、スクリーニング期開始日の PVR を共変量とした RANK ANCOVA（analysis of covariance）を実施した。

2） 副次評価項目

a) 二重盲検期（プラセボ対照期）

肺血行動態（mPAP、CI、TPR 及び mRAP）、6 分間歩行距離、並びに EQ-5D-5L utility スコア及び VAS における各測定値及びベースラインからの変化量について、投与群別及び時期別に記述統計量を算出した。また、ベースラインから二重盲検期終了時までの変化量について、対応のない t 検定を行い、平均値の 95%信頼区間を算出した。

肺血行動態（PVRI 及び SvO_2）、Borg 呼吸困難指数及び NT-proBNP における各測定値及びベースラインからの変化量について、投与群別及び時期別に記述統計量を算出した。また、ベースラインから二重盲検期終了時までの変化量について、Wilcoxon 順位和検定を行い、平均値の 95%信頼区間を算出した。

WHO 機能分類クラスについて、ベースラインと比べて 1 クラス以上改善した場合を「改善」、1 クラス以上悪化した場合を「悪化」と定義し、投与群別及び時期別に改善した例数及び悪化した例数とその割合を算出した。また、二重盲検期終了時の改善割合及び悪化割合について Fisher の直接確率計算法を行った。

b) NS-304 投与期間（長期投与期）

6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数、NT-proBNP、並びに EQ-5D-5L utility スコア及び VAS における各測定値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。

WHO 機能分類クラスについて、改善した例数及び悪化した例数とその割合を算出した。

3） 探索的評価項目

臨床症状の悪化をイベントとした生存割合について、Kaplan-Meier 法により推定した。また、二重盲検期（プラセボ対照期）では、log rank 検定により臨床症状の悪化をイベントとした生存曲線の群間比較を行った。

4） 欠測値及び外れ値の取扱い

二重盲検期で中止等により 20 週時の有効性データが欠測の場合、下表の通り、データを補完して終了時のデータとした。

項目	肺高血圧症悪化（又は肺高血圧症悪化による死亡）による欠測	肺高血圧症悪化（又は肺高血圧症悪化による死亡）以外による欠測 [a]
PVR	最悪値	BOCF 又は LOCF
肺血行動態（PVR 以外）	最悪値	BOCF 又は LOCF
6 分間歩行距離	0 [m]	BOCF 又は LOCF
Borg 呼吸困難指数	10	BOCF 又は LOCF
WHO 機能分類クラス	IV	BOCF 又は LOCF
NT-proBNP	最悪値	BOCF 又は LOCF
EQ-5D-5L utility スコア	-0.025449	BOCF 又は LOCF
EQ-5D-5L VAS	0	BOCF 又は LOCF

a：治験薬投与以降のデータがある場合は LOCF（last observation carried forward）を適用し、それ以外の場合は BOCF（baseline observation carried forward）を適用した。

（2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

有効性評価のための主要な解析対象集団は、治験実施計画書に適合した解析対象集団である per-protocol set（PPS）とした。また、有効性解析に用いた各検定の有意水準は両側 5%とした。

1） 主要評価項目

PVR の値及びベースラインからの変化量について、投与群別に記述統計量を算出した。また、ベースラインから投与 17 週時までの変化量について、Wilcoxon 順位和検定及び補足的に対応のない t 検定を行い、平均値の 95%信頼区間を算出した。

また、PVR の補足的位置づけとして、体表面積を考慮（体格補正）した PVRI についても同様の解析を行った。

2） 副次評価項目

肺血行動態（mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP）、6 分間歩行距離及び NT-proBNP については、主要評価項目と同様の解析を行った。

Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量について、投与群別に記述統計量を算出した。

WHO 機能分類クラスについて、ベースラインと比べて 1 クラス以上改善した場合を「改善」、1 クラス以上悪化した場合を「悪化」と定義し、投与群別に改善した例数及び悪化した例数とその割合を算出した。

3） 探索的評価項目

臨床症状の悪化までの時間については、臨床症状の悪化をイベントとし、各投与群の生存率曲線を Kaplan-Meier 法により推定した。

血管内皮機能マーカー及び動脈血ガスについては、主要評価項目と同様の解析を行った。

4） 欠測値及び外れ値の取扱い

原疾患の悪化により右心カテーテル検査等の有効性評価項目の測定値が欠測した場合は、その項目の最悪値で補完した。それ以外の理由による欠測については BOCF により補完した。

（3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

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。

有効性の解析は、治験薬の投与を受け、投与後の有効性評価を少なくとも 1 回受けた全ての被験者（all-treated set：ATS）において行った。有効性の評価項目のうち、連続変数（ベースラインからの変化量を含む）は記述統計量により要約し、分類データは頻度で要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（試験番号 NS304C-P3-1、資料番号 5.3.5.1-2、評価資料）

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、NS-304 400～3200 μg/日又はプラセボを 1 日 2 回 20 週間経口投与したときの有効性及び安全性をランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で検討した（二重盲検期）。また、NS-304 投与後 52 週カットオフまでの長期投与時の有効性及び安全性を非対照、オープンラベルで検討した（NS-304 投与期間）。

（1） 二重盲検期（プラセボ対照期）

治験薬が投与された 78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例）全例が主要な解析対象集団である FAS であり、PPS は 67 例（NS-304 群 34 例、プラセボ群 33 例）であった。

FAS において、主要評価項目である PVR の二重盲検期終了時（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/cm^5、プラセボ群 -4.6（163.6）dyn･sec/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）dyn･sec/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 の二重盲検期終了時（20 週）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の有無、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）。PPS でも同様の結果であった。

副次評価項目の PVRI については、二重盲検期終了時（20 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 -154.4（-255.3, -53.4）dyn･sec･m^2/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した（P=0.004、Wilcoxon 順位和検定）。CI については、二重盲検期終了時（20 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 0.487（0.262, 0.711）L/min/m^2 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意に上昇した（P<0.001、対応のない t 検定）。TPR については、二重盲検期終了時（20 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 -116.8（-189.3, -44.2）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した（P=0.002、対応のない t 検定）。SvO_2 については、二重盲検期終了時（20 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 2.58（0.30, 4.87）%であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意に上昇した（P=0.029、Wilcoxon 順位和検定）。Borg 呼吸困難指数については、二重盲検期終了時（20 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 -0.85（-1.58, -0.11）であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した（P=0.036、Wilcoxon 順位和検定）。一方、mRAP、mPAP、6 分間歩行距離、NT-proBNP 及び EQ-5D-5L の二重盲検期終了時（20 週）のベースラインからの変化量は、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。WHO 機能分類クラスの二重盲検期終了時（20 週）までに改善した割合は NS-304 群 10.3%（4/39 例）、プラセボ群 7.7%（3/39 例）、悪化した割合はプラセボ群 2.6%（1/39 例）であり、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。

探索的評価項目の臨床症状の悪化については、NS-304 群で投与後 142 日に 1 例及びプラセボ群で投与後 63 日に 1 例認められた。

（2） NS-304 投与期間（長期投与期）

NS-304 投与期間の被験者 74 例の内訳は、二重盲検期開始日から NS-304 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オープンラベル期開始日から NS-304 を投与された被験者 35 例であった。被験者 74 例全例が主要な解析対象集団である FAS 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が、EQ-5D-5L utility スコア及び VAS のベースラインからの変化量の平均値に明らかな変化は認められなかった。WHO 機能分類クラスは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 4 例認められた。

2.7.3.2.2 国内第 II 相比較試験（試験番号 AC-065B201、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

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、NS-304 200～1600 μg/日又はプラセボを 1 日 2 回 17 週間経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態をランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で検討した。

治験薬が投与された 34 例（NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例）全例が ATS であり、主要な解析対象集団である PPS は 28 例（NS-304 群 21 例、プラセボ群 7 例）であった。

ATS における曝露期間の平均値（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。NS-304 群の維持用量の分布は、400 μg/日 1 例（4.0%）、600 μg/日 1 例（4.0%）、1000 μg/日 4 例（16.0%）、1200 μg/日 5 例（20.0%）、1400 μg/日 3 例（12.0%）、1600 μg/日 11 例（44.0%）であった。

PPS において、主要評価項目である 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/cm^5、プラセボ群 26（180）dyn･sec/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 -130（-299, 39）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が改善した。また、主要評価項目である PVR の補足的位置づけとして、体表面積を考慮（体格補正）した PVRI も同様の結果であった。

副次評価項目の CI 及び TPR についても、終了時（17 週）のベースラインからの変化量は NS-304 群ではプラセボ群と比較して改善した。SvO_2、mPAP、mRAP 及び 6 分間歩行距離及び NT-proBNP については、終了時（17 週）のベースラインからの変化量は NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。WHO 機能分類クラスについては、終了時（17 週）までに改善した割合が NS-304 群 14.3%（3/21 例）、プラセボ群 14.3%（1/7 例）であり、いずれの群も悪化した被験者は認められなかった。

探索的評価項目の臨床症状の悪化については NS-304 群で投与後 117 日に 1 例認められ、プラセボ群では認められなかった。また、血管内皮機能マーカー（P-セレクチン、sTM 及び vWF）及び動脈血ガス（SaO_2、PaO_2、$PaCO_2$、pH、HCO_3^-及び $AaDO_2$）の終了時（17 週）のベースラインからの変化量は、$PaCO_2$ を除いて NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった（2.7.6.1.4.3 項参照）。

2.7.3.2.3 国内第 II 相継続試験（試験番号 AC-065B202、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

AC-065B201 試験の継続試験として、長期投与時の有効性及び安全性を非対照、オープンラベルで検討した。

主要な解析対象集団である ATS は 26 例であった。

6 分間歩行距離の終了時のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 12（-18～43）m であり、NT-proBNP の終了時のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 37.5（-16.0～91.0）pg/mL であった。WHO 機能分類クラスは、終了時までに改善した割合は 23.1%（6/26 例）、悪化した割合は 3.8%（1/26 例）であり、改善又は不変が多く、悪化はほとんど認められなかった。臨床症状の悪化は投与後 986 日に 1 例認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びベースライン時特性

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1-1 に示す。

いずれの試験も男性より女性が多く、年齢の平均値は 58～68.3 歳であった。試験間及び群間で性別、年齢、体重、身長及び BMI に大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.1.1-1 人口統計学的特性

	NS304C-P3-1（FAS）			AC-065B201（PPS）		AC-065B202 [b]（ATS）
	二重盲検期		NS-304 投与期間 [a]	NS-304 群	プラセボ群	
	NS-304 群 N=39	プラセボ群 N=39	N=74	N=21	N=7	N=26
性別 n (%)						
男性	10 (25.6%)	10 (25.6%)	19 (25.7%)	7 (33.3%)	2 (28.6%)	5 (19.2%)
女性	29 (74.4%)	29 (74.4%)	55 (74.3%)	14 (66.7%)	5 (71.4%)	21 (80.8%)
年齢 (歳)						
Mean (SD)	66.3 (11.1)	68.3 (9.6)	67.2 (10.4)	58 (16)	60 (5)	58 (13)
Median	69.0	71.0	69.0	66	61	61
Min, Max	36, 82	44, 84	36, 84	28, 75	52, 67	35, 75
体重 (kg)						
Mean (SD)	56.94 (11.74)	54.86 (11.32)	56.09 (11.72)	58.0 (14.3)	54.1 (9.7)	57.5 (12.3)
Median	54.80	54.00	54.60	55.7	53.6	55.0
Min, Max	38.7, 88.8	31.2, 100.0	31.2, 100.0	36.5, 98.8	38.5, 66.8	38.5, 88.5
身長 (cm)						
Mean (SD)	156.94 (10.04)	157.01 (8.08)	156.95 (9.28)	158.8 (9.4)	156.5 (6.8)	158.1 (8.7)
Median	155.00	157.00	156.00	160.7	152.8	159.4
Min, Max	142.0, 186.4	138.0, 173.9	138.0, 186.4	140.5, 177.9	150.0, 168.0	140.5, 177.9
BMI						
Mean (SD)	23.03 (3.58)	22.18 (3.82)	22.69 (3.77)	—	—	—
Median	22.98	21.99	22.23			
Min, Max	16.3, 33.3	16.4, 36.8	16.3, 36.8			

a：二重盲検期開始時の値

b：AC-065B201 試験開始時の値

［5.3.5.1-1 Table 10、5.3.5.1-2 表 10.4-1、表 10.4-2、5.3.5.2-1 表 6 を改変］

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のベースライン時特性を表 2.7.3.3.1.1-2 に示す。

いずれの試験も大半の被験者が、CTEPH 疾患分類は「末梢（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）」であり、WHO 機能分類クラスは II 又は III であった。罹病期間の平均値は 2.72～4.45 年であった。また、大半の被験者は PEA の施行歴がなく、NS304C-P3-1 試験では BPA 又は PTPA の施行歴ありが 48.7%～56.4%であった。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 61.5%～62.2%、ERA 14.9%～17.9%、PDE5 阻害薬 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/cm^5、AC-065B201 試験では 700～756 dyn･sec/cm^5 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 sGC 刺激薬（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 が低かった要因として考えられた。ベースライン時の 6 分間歩行距離の平均値は、NS304C-P3-1 試験では 384.0～407.9 m、AC-065B201 試験では 344～376 m、AC-065B202 試験では 379 m であった。

ベースライン時の PVR を除き、試験間及び群間でベースライン時の特性に大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.1.1-2 ベースライン時特性

	NS304C-P3-1（FAS）			AC-065B201（PPS）		AC-065B202 [b]（ATS）
	二重盲検期		NS-304 投与期間 [a]			
	NS-304 群 N=39	プラセボ群 N=39	N=74	NS-304 群 N=21	プラセボ群 N=7	N=26
CTEPH 疾患分類 n (%)						
末梢 [c]	24 (61.5%)	25 (64.1%)	47 (63.5%)	18 (85.7%)	5 (71.4%)	20 (76.9%)
残存 [d]	5 (12.8%)	5 (12.8%)	10 (13.5%)	1 (4.8%)	1 (14.3%)	3 (11.5%)
その他 [e]	10 (25.6%)	9 (23.1%)	17 (23.0%)	2 (9.5%)	1 (14.3%)	3 (11.5%)
罹病期間 (年)						
Mean (SD)	2.72 (3.24)	4.45 (5.24)	3.47 (4.31)	3.7 (3.7)	3.8 (5.2)	3.7 (4.2)
Median	1.40	2.12	1.58	2.8	0.6	2.2
Min, Max	0.0, 11.4	0.1, 18.0	0.0, 18.0	0.0, 14.8	0.2, 13.4	0.1, 14.8
PEA の施行歴 n (%)						
無	34 (87.2%)	34 (87.2%)	64 (86.5%)	20 (95.2%)	6 (85.7%)	23 (88.5%)
有	5 (12.8%)	5 (12.8%)	10 (13.5%)	1 (4.8%)	1 (14.3%)	3 (11.5%)
BPA 又は PTPA の施行歴 n (%)						
無	20 (51.3%)	17 (43.6%)	36 (48.6%)	－	－	－
有	19 (48.7%)	22 (56.4%)	38 (51.4%)	－	－	－

表 2.7.3.3.1.1-2 ベースライン時特性（続き）

	NS304C-P3-1（FAS）			AC-065B201（PPS）		AC-065B202 [b]（ATS）
	二重盲検期		NS-304 投与期間 [a]			
	NS-304 群 N=39	プラセボ群 N=39	N=74	NS-304 群 N=21	プラセボ群 N=7	N=26
PEA、BPA 又は PTPA の施行歴 n (%)						
無	19 (48.7%)	15 (38.5%)	－	－	－	－
有	20 (51.3%)	24 (61.5%)	－	－	－	－
リオシグアト併用 n (%)						
無	15 (38.5%)	15 (38.5%)	28 (37.8%)	－	－	－
有	24 (61.5%)	24 (61.5%)	46 (62.2%)	－	－	－
ERA 併用 n (%)						
無	33 (84.6%)	32 (82.1%)	63 (85.1%)	14 (66.7%)	3 (42.9%)	17 (65.4%)
有	6 (15.4%)	7 (17.9%)	11 (14.9%)	7 (33.3%)	4 (57.1%)	9 (34.6%)
PDE5 阻害薬併用 n (%)						
無	37 (94.9%)	38 (97.4%)	72 (97.3%)	16 (76.2%)	7 (100.0%)	21 (80.8%)
有	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)	5 (19.2%)
肺血管拡張薬 [f] 併用 n (%)						
無	13 (33.3%)	13 (33.3%)	25 (33.8%)	9 (42.9%)	3 (42.9%)	12 (46.2%)
有	26 (66.7%)	26 (66.7%)	49 (66.2%)	12 (57.1%)	4 (57.1%)	14 (53.8%)
ベースライン時の PVR (dyn・sec/cm^5)						
Mean (SD)	523.4 (132.8)	553.1 (184.0)	529.8 (158.0)	700 (302)	756 (303)	－
Median	493.0	473.0	473.5	640	733	－
Min, Max	362, 918	387, 1146	362, 1146	400, 1631	400, 1131	－
ベースライン時の 6 分間歩行距離 (m)						
Mean (SD)	407.9 (90.9)	384.0 (87.0)	402.2 (85.3)	376 (81)	344 (121)	379 (86)
Median	405.0	390.0	406.0	370	373	370
Min, Max	195, 628	183, 534	195, 628	193, 581	118, 470	193, 581
ベースライン時の WHO 機能分類クラス n (%)						
I	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
II	23 (59.0%)	26 (66.7%)	48 (64.9%)	11 (52.4%)	3 (42.9%)	13 (50.0%)
III	15 (38.5%)	11 (28.2%)	24 (32.4%)	10 (47.6%)	3 (42.9%)	12 (46.2%)
IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.8%)

a：二重盲検期開始時の値

b：AC-065B201 試験開始時の値

c：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

d：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

e：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

f：NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では ERA 又は PDE5 阻害薬

［5.3.5.1-1 Table 12、Table 13、Table 20、Table 21、5.3.5.1-2 表 10.4-1、表 10.4-2、5.3.5.2-1 表 7、表 8、表 9、5.3.5.3-1 Table_p301_273_eff002 を改変］

2.7.3.3.1.2 曝露状況

NS304C-P3-1 試験の曝露期間を表 2.7.3.3.1.2-1 に、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の曝露期間を表 2.7.3.3.1.2-2 に示す。

NS304C-P3-1 試験の FAS における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）日であった。NS-304 群の維持用量の分布は、400 μg/日 1 例（2.6%）、800 μg/日 3 例（7.7%）、1200 μg/日 6 例（15.4%）、1600 μg/日 3 例（7.7%）、2000 μg/日 2 例（5.1%）、2400 μg/日 4 例（10.3%）、2800 μg/日 2 例（5.1%）及び 3200 μg/日 13 例（33.3%）であった。

NS304C-P3-1 試験の FAS における 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。維持用量の分布は、400 μg/日 2 例（2.7%）、800 μg/日 5 例（6.8%）、1200 μg/日 4 例（5.4%）、1600 μg/日 10 例（13.5%）、2000 μg/日 8 例（10.8%）、2400 μg/日 4 例（5.4%）、2800 μg/日 3 例（4.1%）及び 3200 μg/日 12 例（16.2%）であった。

AC-065B201 試験の ATS における曝露期間の平均値（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。NS-304 群の維持用量の分布は、400 μg/日 1 例（4.0%）、600 μg/日 1 例（4.0%）、1000 μg/日 4 例（16.0%）、1200 μg/日 5 例（20.0%）、1400 μg/日 3 例（12.0%）、1600 μg/日 11 例（44.0%）であった。

AC-065B202 試験の ATS における NS-304 の曝露期間（休薬を含む）の平均値（最小値～最大値）は 99.4（24.4～166.4）週であった。維持用量の分布は、200～< 400 μg/日 9 例（34.6%）、400～< 600 μg/日 0 例（0.0%）、600～< 800 μg/日 3 例（11.5%）、800～< 1000 μg/日 6 例（23.1%）、1000～< 1200 μg/日 1 例（3.8%）、1200～< 1400 μg/日 1 例（3.8%）、1400～< 1600 μg/日 2 例（7.7%）、1600 μg/日 4 例（15.4%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-1 曝露期間（NS304C-P3-1 試験）

	二重盲検期（FAS）		NS-304投与期間（FAS）	
曝露期間（日）	NS-304 N=39	プラセボ N=39	曝露期間（週）	NS-304 N=74
Mean (SD)	125.7 (40.5)	130.0 (34.4)	Mean (SD)	89.8 (54.2)
Median	140.0	141.0	Median	92.1
Min, Max	2, 148	8, 148	Min ,Max	0, 212
n (%)			n (%)	
0- < 4週	4 (10.3%)	2 (5.1%)	< 26週	11 (14.9%)
4- < 8週	0 (0.0%)	1 (2.6%)	26 -< 52週	9 (12.2%)
8- < 12週	1 (2.6%)	1 (2.6%)	52 -< 78週	10 (13.5%)
12- < 16週	0 (0.0%)	0 (0.0%)	78 -< 104週	13 (17.6%)
≧16週	34 (87.2%)	35 (89.7%)	104 -< 130週	13 (17.6%)
			130 -< 156週	10 (13.5%)
			156 -< 182週	4 (5.4%)
			182 -< 208週	2 (2.7%)
			208 -< 234週	2 (2.7%)

［5.3.5.1-2 表 12.1-1 及び表 12.1-3 を改変］

表 2.7.3.3.1.2-2 曝露期間（AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験）

AC-065B201（ATS）			AC-065B202（ATS）	
曝露期間（日）	NS-304 N=25	プラセボ N=9	曝露期間（週）	NS-304 N=26
Mean (SD)	120 (4)	107 (40)	Mean (SD)	99.4 (35.7)
Median	120	119	Median	105.9
Min, Max	114, 127	1, 125	Min ,Max	24.4, 166.4
n (%)			n (%)	
0- < 35日	0 (0.0%)	1 (11.1%)	> 0-≦26週	1 (3.8%)
35- < 91日	0 (0.0%)	0 (0.0%)	> 26-≦52週	3 (11.5%)
91- < 119日	11 (44.0%)	3 (33.3%)	> 52-≦104週	9 (34.6%)
≧119日	14 (56.0%)	5 (55.6%)	> 104-≦167週	13 (50.0%)

［5.3.5.1-1 Table 32 及び 5.3.5.2-1 表 10 を改変］

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.3-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験では、治験薬が投与された 78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例）中 69 例（NS-304 群 34 例、プラセボ群 35 例）が二重盲検期を完了した。二重盲検期で中止した 9 例（NS-304 群 5 例、プラセボ群 4 例）の中止理由の内訳は、有害事象の発現 7 例（NS-304 群 3 例、プラセボ群 4 例）、同意撤回 2 例（NS-304 群）であった。また、NS-304 投与期間の被験者 74 例の内訳は、二重盲検期開始日から NS-304 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オープンラベル期開始日から NS-304 を投与された被験者 35 例であった。NS-304 投与期間の被験者 74 例中 48 例がカットオフ時に投与を継続していた。カットオフ時までに投与を中止した 26 例の中止理由の内訳は、有害事象の発現 11 例、同意撤回 6 例、その他の治験責任医師の判断 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が各 1 例であった。

AC-065B201 試験では、治験薬が投与された 34 例（NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例）中 32 例（NS-304 群 24 例、プラセボ群 8 例）が試験を完了した。試験を中止した 2 例（NS-304 群及びプラセボ群で各 1 例）の中止理由の内訳は、原疾患・合併症状の悪化 1 例（NS-304 群）、同意撤回 1 例（プラセボ群）であった。

AC-065B201 試験を完了した 32 例（NS-304 群 24 例、プラセボ群 8 例）のうち、28 例（NS-304 群 20 例、プラセボ群 8 例）が AC-065B202 試験への組み入れのために AC-065B201 試験のコードの盲検解除を行い、4 例は AC-065B202 試験への参加の同意が取得できなかった。これら 28 例のうち、27 例（NS-304 群 19 例、プラセボ群 8 例）が AC-065B202 試験に組み入れられ、1 例は AC-065B201 試験で治験薬の効果がみられなかったため、治験責任医師の判断により AC-065B202 試験には移行しなかった。AC-065B202 試験に組み入れられた 27 例のうち 17 例が試験を完了した。試験を中止した 10 例の中止理由の内訳は、併用禁止薬投与又は併用禁止療法施行 3 例、試験開始後に ERA 又は PDE5 阻害薬を新たに投与 3 例、原疾患・合併症状の悪化 1 例、有害事象の発現 1 例、同意撤回 1 例、転院又は転居 1 例であった。なお、本試験に組み入れられた 27 例のうち 1 例は、本試験開始後も誤って AC-065B201 試験のプラセボが投与され、本剤の投与を受けないまま

中止した。

表 2.7.3.3.1.3-1 被験者の内訳

	NS304C-P3-1（FAS）			AC-065B201（ATS）		AC-065B202（ATS） N=27
	二重盲検期		NS-304 投与期間 N=74	NS-304 群 N=25	プラセボ群 N=9	
	NS-304 群 N=39	プラセボ群 N=39				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
完了	34 (87.2%)	35 (89.7%)	48 (64.9%) [a]	24 (96.0%)	8 (88.9%)	17 (63.0%)
中止	5 (12.8%)	4 (10.3%)	26 (35.1%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)	10 (37.0%)

a：カットオフ時に投与を継続している被験者

［5.3.5.1-1 Table 8、5.3.5.1-2 表 10.1-1、表 10.1-2、5.3.5.2-1 表 4 を改変］

2.7.3.3.1.4 併用薬

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のいずれにおいても、全ての被験者が CTEPH に対する治療薬を併用していた（表 2.7.3.3.1.4-1）。

肺血管拡張薬の併用においては、NS304C-P3-1 試験ではリオシグアトの併用が最も多く（61.5%～63.5%）、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験ではボセンタン水和物の併用が最も多かった（AC-065B201 試験 33.3%～57.1%、AC-065B202 試験 34.6%）。

抗凝固薬の併用においては、ワルファリンカリウムが AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の全ての被験者で併用され、NS304C-P3-1 試験でも多くの被験者で併用されていた（43.6%～71.8%）。ワルファリンカリウムに次いで、NS304C-P3-1 試験ではエドキサバントシル酸塩水和物の併用が多く（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が多かった（AC-065B201 試験 14.3%、AC-065B202 試験 15.4%）。

利尿薬の併用においては、いずれの試験もフロセミド及びスピロノラクトンの併用が多かった。

表 2.7.3.3.1.4-1 CTEPH に対する治療薬の併用

	NS304C-P3-1（FAS）			AC-065B201（PPS）		AC-065B202（ATS）
	二重盲検期		NS-304 投与期間			
	NS-304 群 N=39	プラセボ群 N=39	N=74	NS-304 群 N=21	プラセボ群 N=7	N=26
併用した被験者 n (%)	39 (100.0%)	39 (100.0%)	74 (100.0%)	21 (100.0%)	7 (100.0%)	26 (100.0%)
ワルファリンカリウム	17 (43.6%)	28 (71.8%)	42 (56.8%)	21 (100.0%)	7 (100.0%)	26 (100.0%)
リオシグアト	24 (61.5%)	24 (61.5%)	47 (63.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
エドキサバントシル酸塩水和物	11 (28.2%)	8 (20.5%)	18 (24.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リバーロキサバン	7 (17.9%)	3 (7.7%)	10 (13.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
フロセミド	4 (10.3%)	6 (15.4%)	11 (14.9%)	9 (42.9%)	3 (42.9%)	11 (42.3%)
スピロノラクトン	4 (10.3%)	5 (12.8%)	9 (12.2%)	5 (23.8%)	1 (14.3%)	7 (26.9%)
アゾセミド	4 (10.3%)	3 (7.7%)	7 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アピキサバン	4 (10.3%)	0 (0.0%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
マシテンタン	3 (7.7%)	4 (10.3%)	9 (12.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ボセンタン水和物	2 (5.1%)	3 (7.7%)	3 (4.1%)	7 (33.3%)	4 (57.1%)	9 (34.6%)
シルデナフィルクエン酸塩	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (1.4%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)	6 (23.1%)
トラセミド	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
トルバプタン	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アスピリン	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
タダラフィル	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アンブリセンタン	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ブコローム	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アロプリノール	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
フェブキソスタット	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘパリンナトリウム	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	3 (14.3%)	1 (14.3%)	4 (15.4%)
トリクロルメチアジド	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
ジゴキシン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ピモベンダン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アスピリン・ダイアルミネート	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ジルチアゼム塩酸塩	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
ヘパリン製剤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ベラプロストナトリウム	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乾燥濃縮人アンチトロンビン 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.1-1 Table 44、5.3.5.2-1 表 16、5.3.5.3-1 Table_p301_273_cm001、Table_p301_273_cm501 を改変］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、プラセボ対照期として NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験の結果を、長期投与期として NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験の結果をそれぞれ示す。なお、PVR を含む肺血行動態については、長期投与期（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験）では評価していないため、プラセボ対照期の結果のみを示す。

2.7.3.3.2.1 肺血管抵抗（PVR）

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 2.7.3.3.2.1-1 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/cm^5、プラセボ群 -4.6（163.6）dyn･sec/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）dyn･sec/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）。

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/cm^5、プラセボ群 26（180）dyn･sec/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 -130（-299, 39）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR が低下した。

表 2.7.3.3.2.1-1 PVR のベースラインからの変化量

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］

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における維持用量別の PVR の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.1-2 及び表 2.7.3.3.2.1-3 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）が、NS-304 群 400～800 μg/日 -39.5（75.6）dyn･sec/cm^5、1200～2000 μg/日 -104.7

（108.7）dyn･sec/cm^5、2400～3200 μg/日 -131.4（119.2）dyn･sec/cm^5、プラセボ群 -4.6（163.6）dyn･sec/cm^5 であった。

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）が、NS-304 群 200～1000 μg/日 -19.8（119.4）dyn･sec/cm^5、1200～1600 μg/日 -137.7（206.9）dyn･sec/cm^5、プラセボ群 26.1（179.9）dyn･sec/cm^5 であった。

両試験共に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。

表 2.7.3.3.2.1-2 維持用量別の PVR のベースラインからの変化量
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（FAS）

PVR（dyn･sec/cm^5）		NS-304 群				プラセボ群（N=39）
維持用量（μg/日）		400～800（N=4）	1200～2000（N=11）	2400～3200（N=19）	Unknown [a]（N=5）	
ベースライン	平均値（標準偏差）	582.5 (267.1)	577.6 (114.3)	499.1 (109.0)	449.2 (81.2)	553.1 (184.0)
二重盲検期終了時（20 週）	平均値（標準偏差）	543.0 (199.3)	472.9 (143.9)	367.7 (159.2)	445.0 (83.3)	548.5 (288.4)
変化量	平均値（標準偏差）	-39.5 (75.6)	-104.7 (108.7)	-131.4 (119.2)	-4.2 (9.4)	-4.6 (163.6)

a：用量維持期間開始時までに中止した被験者

［5.3.5.1-2 Table_14.2.1-5 を改変］

表 2.7.3.3.2.1-3 維持用量別の PVR のベースラインからの変化量
（AC-065B201 試験）（PPS）

PVR（dyn･sec/cm^5）		NS-304 群		プラセボ群（N=7）
維持用量（μg/日）		200～1000（N=6）	1200～1600（N=15）	
ベースライン	平均値（標準偏差）	654.3 (232.0)	718.9 (331.3)	755.7 (302.6)
終了時（17 週）	平均値（標準偏差）	634.4 (286.2)	581.2 (266.1)	781.7 (391.3)
変化量	平均値（標準偏差）	-19.8 (119.4)	-137.7 (206.9)	26.1 (179.9)

［5.3.5.3-1 Table_b201_273_pvr001 を改変］

2.7.3.3.2.2 その他の肺血行動態

（1） 肺血管抵抗係数（PVRI）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における PVRI の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、PVRI 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 -154.3（174.4）dyn･sec･m^2/cm^5、プラセボ群 0.0（263.3）dyn･sec･m^2/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 -154.4（-255.3, -53.4）dyn･sec･m^2/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVRI が有意に低下した（P=0.004、Wilcoxon 順位和検定）。

AC-065B201 試験では、PVRI 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 -168（327）dyn･sec･m^2/cm^5、プラセボ群 54（286）dyn･sec･m^2/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 -222（-507, 63）dyn･sec･m^2/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVRI が低下した。

表 2.7.3.3.2.2-1　PVRI のベースラインからの変化量

PVRI（dyn･sec･m²/cm⁵）		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）　平均肺動脈圧（mPAP）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における mPAP の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-2 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、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 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 -0.4（-2.3, 1.5）mmHg であり、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

AC-065B201 試験では、mPAP 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 -2.9（6.4）mmHg、プラセボ群 -2.6（4.2）mmHg 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 -0.3（-5.7, 5.1）mmHg であった。

表 2.7.3.3.2.2-2　mPAP のベースラインからの変化量

mPAP（mmHg）		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）	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 a)）	平均値の群間差 a	-0.4	－	-0.3	－
	平均値の群間差 a の 95%信頼区間	-2.3, 1.5	－	-5.7, 5.1	－
	対応のない t 検定　P 値	0.650	－	0.8998	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 16、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.2-1、表 11.1.1.2.2-2 を改変］

（3）　心係数（CI）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における CI の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-3 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 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 0.487（0.262,

0.711）L/min/m^2 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）。

AC-065B201 試験では、CI 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 0.2（0.6）L/min/m^2、プラセボ群 -0.3（0.8）L/min/m^2 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 0.5（-0.1, 1.1）L/min/m^2 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して CI は上昇を示した。

表 2.7.3.3.2.2-3 CI のベースラインからの変化量

CI（L/min/m^2）		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）	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 [a]）	平均値の群間差 [a]	0.487	－	0.5	－
	平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	0.262, 0.711	－	-0.1, 1.1	－
	対応のない t 検定　P 値	<0.001	－	0.0832	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 15、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.3-1、表 11.1.1.2.3-2 を改変］

（4） 全肺血管抵抗（TPR）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における TPR の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-4 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、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/cm^5、プラセボ群 6.5（173.0）dyn･sec/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 -116.8（-189.3, -44.2）dyn･sec/cm^5 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）。

AC-065B201 試験では、TPR 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 -107（224）dyn･sec/cm^5、プラセボ群 23（247）dyn･sec/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 -129（-336, 77）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して TPR は低下した。

表 2.7.3.3.2.2-4 TPR のベースラインからの変化量

TPR（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）	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 [a]）	平均値の群間差 [a]	-116.8	－	-129	－
	平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-189.3, -44.2	－	-336, 77	－
	対応のない t 検定　P 値	0.002	－	0.2083	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 17、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.5-1、表 11.1.1.2.5-2 を改変］

（5） 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における SvO_2 の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-5 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、SvO_2 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）%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 2.58（0.30, 4.87）%であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して SvO_2 が有意に上昇した（P=0.029、Wilcoxon 順位和検定）。

AC-065B201 試験では、SvO_2 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 -1.9（6.0）%、プラセボ群 -0.8（2.9）%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 -1.1（-6.0, 3.8）%であった。

表 2.7.3.3.2.2-5　SvO_2 のベースラインからの変化量

SvO_2（%）		NS304C-P3-1（FAS）		AC-065B201（PPS）	
		NS-304 群（N=38 [a]）	プラセボ群（N=38 [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）	
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 [a]）	平均値の群間差 [b]	2.58	－	-1.1	－
	平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	0.30, 4.87	－	-6.0, 3.8	－
	Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.029	－	0.4046	－

a：NS-304 群及びプラセボ群の各 1 例で SvO_2 のベースラインが欠測
b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 19、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.6-1、表 11.1.1.2.6-2 を改変］

（6） 平均右房圧（mRAP）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における mRAP の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-6 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、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 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 -0.5（-1.8, 0.8）mmHg であり、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

AC-065B201 試験では、mRAP 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 0.6（4.7）mmHg、プラセボ群 0.7（2.1）mmHg 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 -0.1（-3.9, 3.7）mmHg であった。

表 2.7.3.3.2.2-6 mRAP のベースラインからの変化量

mRAP（mmHg）		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）	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 a)）	平均値の群間差 a	-0.5	－	-0.1	－
	平均値の群間差 a の 95%信頼区間	-1.8, 0.8	－	-3.9, 3.7	－
	対応のない t 検定　P 値	0.451	－	0.9596	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 18、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.1-1、表 11.1.1.2.1-2 を改変］

2.7.3.3.2.3　6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

（1）　プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における 6 分間歩行距離の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.3-1 に示す。

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 9.1（32.9）m、プラセボ群 6.9（56.2）m 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 2.2（-18.7, 23.0）m であり、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

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平均値（標準偏差）は、NS-304 群 19（55）m、プラセボ群 27（49）m 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 -9（-57, 39）m であった。

表 2.7.3.3.2.3-1　6 分間歩行距離のベースラインからの変化量

6 分間歩行距離（m）		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）	407.9 (90.9)	384.0 (87.0)	376 (81)	344 (121)
評価時	平均値（標準偏差）	417.0 (96.1)	390.9 (111.6)	395 (64)	371 (85)
変化量	平均値（標準偏差）	9.1 (32.9)	6.9 (56.2)	19 (55)	27 (49)
治療効果（変化量の群間差 a)）	平均値の群間差 a	2.2	－	-9	－
	平均値の群間差 a の 95%信頼区間	-18.7, 23.0	－	-57, 39	－
	対応のない t 検定　P 値	0.835	－	0.7169	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 20、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.7-1、表 11.1.1.2.7-2 を改変］

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、Borg 呼吸困難指数のベースラインの平均値（標準偏差）は NS-304 群 3.26（1.75）、プラセボ群 2.90（1.99）、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）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 -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）（5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.8-1 及び表 11.1.1.2.8-2）。

AC-065B201 試験では、Borg 呼吸困難指数のベースラインの平均値（標準偏差）は NS-304 群 3.93（2.33）、プラセボ群 2.50（2.14）、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（5.3.5.3-1 Table_b201_273_borg001）。

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間（FAS）では、6 分間歩行距離のベースラインの平均値（標準偏差）は 410.4（86.7）m、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 326.7～451.5 m、ベースラインからの変化量の平均値は -12.9～29.9 m であった。6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は概ね増加傾向を示した（5.3.5.1-2 Table_14.2.3-3）。Borg 呼吸困難指数のベースラインの平均値（標準偏差）は 3.24（1.71）、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 2.65～3.48、ベースラインからの変化量の平均値は -0.92～1.50 であった。Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量の平均値は概ね減少傾向を示した（5.3.5.1-2 Table_14.2.4-3）。

AC-065B202 試験（ATS）では、6 分間歩行距離の平均値（標準偏差）はベースライン時 379（86）m、終了時 391（86）m であり、終了時のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 12（-18, 43）m であった（5.3.5.2-1 表 8）。Borg 呼吸困難指数の平均値（標準偏差）はベースライン時 3.56（2.41）、終了時 4.33（2.68）であり、終了時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 0.77（1.99）であった（5.3.5.3-1 Table_b202_273_borg001）。

2.7.3.3.2.4 WHO 機能分類クラス

（1） プラセボ対照期

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%（4/39 例：クラス III から II が 3 例、クラス II から I が 1 例）、プラセボ群 7.7%（3/39 例：クラス II から I が 2 例、クラス III から II が 1 例）であった。また、悪化した割合はプラセボ群 2.6%（1/39 例：クラス I から IV が 1 例）であり、NS-304 群では悪化した被験者は認められなかった（5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.9-1 及び表 11.1.1.2.9-2）。

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%（クラス III から II が 3/21 例）、プラセボ群 14.3%（クラス IV から III が 1/7 例）であり、いずれの群も悪化した被験者は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 21）。

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間（FAS）では、各時期の WHO 機能分類クラスが改善した割合は 0.0%（0/74 例）～18.9%（14/74 例）、悪化した割合は 0.0%（0/74 例）～2.7%（2/74 例）であり、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（5.3.5.1-2 Table_14.2.5-7 及び Table_14.2.5-8）。

AC-065B202 試験（ATS）では、終了時までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は 23.1%（6/26 例：クラス III から II が 5 例、クラス IV から III が 1 例）、悪化した割合は 3.8%（1/26 例：クラス II から III）であり、改善又は不変が多く、悪化はほとんど認められなかった（5.3.5.2-1 表 24）。

2.7.3.3.2.5　NT-proBNP

（1）　プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）及び AC-065B201 試験（PPS）における NT-proBNP の終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.5-1 に示す。

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 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 -213.08（-576.33, 150.17）pg/mL であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかったものの NT-proBNP は減少した。

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平均値（標準偏差）は、NS-304 群 170（651）pg/mL、プラセボ群 -122（888）pg/mL であり、プラセボ群と比較して NS-304 群で高かったが、中央値は NS-304 群 -40 pg/mL、プラセボ群 9 pg/mL であり、NS-304 群とプラセボ群で大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.2.5-1　NT-proBNP のベースラインからの変化量

NT-proBNP（pg/mL）		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）	591.98 (928.20)	512.02 (709.60)	402 (490)	1231 (1601)
	中央値	155.00	244.00	174	746
評価時	平均値（標準偏差）	531.28 (855.26)	664.39 (1210.41)	572 (1029)	1109 (1383)
	中央値	168.00	269.00	123	233
変化量	平均値（標準偏差）	-60.70 (604.48)	152.38 (961.26)	170 (651)	-122 (888)
	中央値	1.00	-2.80	-40	9
治療効果（変化量の群間差 a)）	平均値の群間差 a	-213.08	—	293	—
	平均値の群間差 a の 95%信頼区間	-576.33, 150.17	—	-347, 932	—
	Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.964	—	0.8358	—

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 22、5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.10-1、表 11.1.1.2.10-2 を改変］

（2）　長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間（FAS）では、NT-proBNP のベースラインの平均値（標準偏差）は 524.89（782.81）pg/mL、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 14.80～2317.75 pg/mL、ベースラインからの変化量の平均値は -498.71～1588.50 pg/mL であった。投与後 112 週及び 188 週で重篤な有害事象（肺高血圧症、皮下組織膿瘍）の発現により 2 例が NT-proBNP の高値を示したため、NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は一過性の増加を示したが、概ね減少傾向であった（5.3.5.1-2 Table_14.2.6-3）。

AC-065B202 試験（ATS）では、NT-proBNP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では 605（1037）pg/mL、終了時では 684（1040）pg/mL であり、終了時のベースラインからの変化率の平均値（95%信頼区間）は 37.5（-16.0, 91.0）%であった（5.3.5.2-1 表 26）。

2.7.3.3.2.6 EQ-5D-5L

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）における 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を表 2.7.3.3.2.6-1 に、EQ-5D-5L VAS の終了時（20 週）のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.6-2 に示す。

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）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 0.0144（-0.0525, 0.0814）であり、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。また、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）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 1.4（-6.6, 9.4）であり、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.6-1 EQ-5D-5L utility スコアのベースラインからの変化量
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（FAS）

EQ-5D-5L utility スコア		NS-304 群 (N=39)	プラセボ群 (N=39)
評価時		二重盲検期終了時（20 週）	
ベースライン	平均値（標準偏差）	0.8256 (0.1414)	0.8502 (0.1413)
評価時 [a]	平均値（標準偏差）	0.8237 (0.1202)	0.8339 (0.1865)
変化量	平均値（標準偏差）	-0.0020 (0.1299)	-0.0164 (0.1647)
治療効果（変化量の群間差 [a)]）	平均値の群間差 [a]	0.0144	－
	平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-0.0525, 0.0814	－
	対応のない t 検定　P 値	0.669	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.11-1、表 11.1.1.2.11-2 を改変］

表 2.7.3.3.2.6-2 EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化量（NS304C-P3-1 試験）（FAS）

EQ-5D-5L VAS		NS-304 群 (N=39)	プラセボ群 (N=39)
評価時		二重盲検期終了時（20 週）	
ベースライン	平均値（標準偏差）	71.4 (17.5)	71.5 (16.4)
評価時 [a]	平均値（標準偏差）	76.6 (15.1)	75.4 (19.3)
変化量	平均値（標準偏差）	5.3 (15.5)	3.9 (19.6)
治療効果（変化量の群間差 [a)]）	平均値の群間差 [a]	1.4	－
	平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-6.6, 9.4	－
	対応のない t 検定　P 値	0.736	－

a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.11-3、表 11.1.1.2.11-4 を改変］

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間（FAS）では、EQ-5D-5L utility スコアのベースラインの平均値（標準偏差）は 0.8244（0.1394）、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 0.7879～0.8407、ベースラインからの変化量の平均値は -0.0225～0.1364 であった。EQ-5D-5L utility スコアのベースラインからの変化量の平均値に明らかな変化は認められなかった（5.3.5.1-2 Table_14.2.7-5）。また、EQ-5D-5L VAS のベースラインの平均値（標準偏差）は 71.9（18.0）、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 47.0～77.3、ベースラインからの変化量の平均値は -8.0～7.2 であった。EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化量の平均値に明らかな変化は認められなかった（5.3.5.1-2 Table_14.2.7-6）。

2.7.3.3.2.7 臨床症状の悪化

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）では、臨床症状の悪化は、NS-304 群で投与後 142 日に肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院が 1 例、プラセボ群で投与後 63 日に疾患進行が 1 例認められた。

AC-065-B201 試験（ATS）では、臨床症状の悪化が NS-304 群で投与後 117 日に 1 例（肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症の合併症に関する入院）認められ、プラセボ群では認められなかった。

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間（FAS）では、臨床症状の悪化が 4 例認められた。その内訳は、肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院が 3 例［投与後 142 日、701 日及び 890 日（NS-304 投与後 729 日）］、CTEPH 悪化による肺移植やプロスタサイクリン持続静注、BPA 又は PTPA 等の施行が 1 例［投与後 775 日（NS-304 投与後 607 日）］であった。

AC-065B202 試験（ATS）では、臨床症状の悪化が投与後 986 日に 1 例（肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症の合併症に関する入院）認められた。

2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較

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について、サブグループで解析した結果を表 2.7.3.3.3-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験においては、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。AC-065B201 試験においては、一部のサブグループでは被験者数が少ないため比較することが困難であったが、それ以外のサブグループでは NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVR は改善した。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、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、「末梢（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、「残存（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「その他（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。リオシグアト併用及び 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。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験のいずれも、ベースライン時の PVR が 600 dyn･sec/cm^5 以上では、600 dyn･sec/cm^5 未満と比べて群間差が大きかった。

表 2.7.3.3.3-1 PVR のベースラインからの変化量のサブグループ解析

PVR（dyn･sec/cm^5）		NS304C-P3-1（FAS）二重盲検期終了時（20 週）				AC-065B201（PPS）終了時（17 週）			
		NS-304 群（N=39）		プラセボ群（N=39）		NS-304 群（N=21）		プラセボ群（N=7）	
		n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
年齢	< 65 歳	14	-70.0 (97.8)	10	107.4 (271.3)	10	-91.9 (188.8)	6	2.6 (185.0)
	65～< 75 歳	16	-107.6 (105.4)	19	-41.5 (88.8)	8	-142.1 (233.0)	1	166.7
	≧75 歳	9	-125.1 (141.7)	10	-46.5 (69.8)	3	-42.9 (51.5)	0	—
性別	男性	10	-137.1 (128.8)	10	-24.5 (53.8)	7	-128.3 (282.3)	2	17.1 (211.5)
	女性	29	-84.7 (103.7)	29	2.2 (187.6)	14	-91.9 (137.6)	5	29.7 (193.2)
罹病期間	<中央値 [a]	22	-89.2 (107.7)	17	2.0 (159.7)	10	-64.7 (140.8)	4	8.1 (235.2)
	≧中央値 [a]	17	-109.7 (118.1)	22	-9.7 (170.1)	11	-139.8 (228.5)	3	50.0 (112.5)
CTEPH 疾患分類	末梢 [b]	24	-103.0 (102.5)	25	32.2 (186.5)	18	-136.1 (184.5)	5	27.1 (208.0)
	残存 [c]	5	-102.6 (123.9)	5	-66.6 (55.5)	1	122.8	1	-79.2
	その他 [d]	10	-84.4 (135.4)	9	-72.6 (97.2)	2	71.4 (141.4)	1	126.4
PEA 施行歴	無	34	-97.5 (111.3)	34	4.5 (172.6)	20	-115.4 (188.7)	6	43.6 (190.4)
	有	5	-102.6 (123.9)	5	-66.6 (55.5)	1	122.8	1	-79.2
BPA 又は PTPA 施行歴	無	20	-87.8 (112.9)	17	23.1 (240.2)	—	—	—	—
	有	19	-109.1 (111.6)	22	-26.0 (58.1)	—	—	—	—
PEA、BPA 又は PTPA 施行歴	無	19	-78.2 (107.4)	15	36.2 (253.5)	—	—	—	—
	有	20	-117.1 (114.3)	24	-30.1 (57.7)	—	—	—	—

表 2.7.3.3.3-1 PVR のベースラインからの変化量のサブグループ解析（続き）

PVR（dyn･sec/cm^5）		NS304C-P3-1（FAS）二重盲検期終了時（20 週）				AC-065B201（PPS）終了時（17 週）			
		NS-304 群（N=39）		プラセボ群（N=39）		NS-304 群（N=21）		プラセボ群（N=7）	
		n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
リオシグアト併用	無	15	-115.7 (130.7)	15	19.7 (155.0)	—	—	—	—
	有	24	-87.2 (98.7)	24	-19.8 (170.2)	—	—	—	—
ERA 併用	無	33	-104.8 (117.1)	32	-0.8 (179.7)	14	-87.6 (193.4)	3	171.5 (71.2)
	有	6	-61.7 (66.7)	7	-22.0 (46.7)	7	-136.9 (197.1)	4	-83.0 (156.1)
PDE5 阻害薬併用	無	37	-96.3 (113.9)	38	-4.7 (165.8)	16	-92.2 (162.8)	7	26.1 (179.9)
	有	2	-132.0 (31.1)	1	0.0	5	-141.9 (284.3)	0	—
肺血管拡張薬[e] 併用	無	13	-113.2 (140.7)	13	26.8 (165.8)	9	-57.4 (132.2)	3	171.5 (71.2)
	有	26	-90.6 (95.7)	26	-20.3 (163.4)	12	-139.0 (224.9)	4	-83.0 (156.1)
ベースライン時の PVR	＜600 dyn･sec/cm^5	28	-85.5 (82.7)	28	-39.4 (74.4)	9	-69.7 (100.9)	3	-36.3 (123.4)
	≧600 dyn･sec/cm^5	11	-130.3 (164.4)	11	83.8 (273.5)	12	-129.7 (239.4)	4	72.8 (218.6)
ベースライン時の 6 分間歩行距離	<中央値[f]	19	-83.3 (115.9)	20	-13.1 (183.9)	10	-50.7 (123.4)	3	41.6 (256.6)
	≧中央値[f]	20	-112.3 (107.8)	19	4.3 (143.7)	11	-152.5 (232.1)	4	14.5 (143.0)
ベースライン時の WHO 機能分類クラス	I	1	9.0	2	489.0 (291.3)	0	—	0	—
	II	23	-112.7 (103.4)	26	-28.7 (119.9)	11	-74.8 (183.1)	3	-92.1 (178.2)
	III	15	-83.0 (124.1)	11	-37.5 (76.6)	10	-136.1 (204.2)	3	110.8 (169.1)
	IV	0	—	0	—	0	—	1	126.4

a：NS304C-P3-1 試験では 1.7 年、AC-065B201 試験では 2.5 年
b：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
c：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
d：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
e：NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬、AC-065B201 試験では ERA 又は PDE5 阻害薬
f：NS304C-P3-1 試験では 403 m、AC-065B201 試験では 370 m

［5.3.5.1-2 Table_14.2.1.5、5.3.5.3-1 Table_b201_273_pvr001、Table_p301_273_eff002 を改変］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

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。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

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。

健康成人における海外第 I 相試験（試験番号 AC-065-101）において、NS-304 800 μg/日（1 回 400 μg を 1 日 2 回）から 3600 μg/日（1 回 1800 μg を 1 日 2 回）まで 1 回 200 μg ずつ強制漸増した結果、最大耐用量として 3200 μg/日（1 回 1600 μg を 1 日 2 回）までの忍容性及び安全性が確認されている。また、PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（試験番号 NS-304/-02）において、NS-304 400 μg/日（1 回 200 μg を 1 日 2 回）から 1600 μg/日（1 回 800 μg を 1 日 2 回）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。これらの試験結果から、CTEPH 患者に対して初めて NS-304 を投与する 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）まで個別漸増する用法・用量とした。なお、増量幅については、1 回 400 μg までの用量では 1 回 100 μg ずつの増量とし、1 回 400 μg を超える用量では 1 回 200 μg ずつの増量とした。その結果、1600 μg/日に到達した NS-304 群 9 例のうち、3 例は PVR の改善が認められなかったことから、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。また、PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（試験番号 AC-065A302、AC-065A303）及び国内第 II 相試験（試験番号 AC-065A201）において、最高用量として 3200 μg/日（1 回 1600 μg を 1 日 2 回）、1 回 200 μg ずつの個別漸増で長期投与した際の忍容性及び安全性が確認されている。

以上より、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）まで、1 回 200 μg ずつ個別漸増する用法・用量とした結果、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。また、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、低い維持用量と比較して高い維持用量では PVR の低下が大きい傾向を示した（2.7.3.3.2.1 項参照）。さらに、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（2.7.4.2.1.1（3）項及び 2.7.4.2.1.1（4）項参照）。

したがって、外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した CTEPH 患者に対する用法・用量は、PAH 患者で承認されている用法・用量と同様に、開始用量は 400 μg/日（1 回 200 μg を 1

日 2 回）とし、忍容性を確認しながら、1 回 200 μg ずつ段階的に可能な限り最高用量 3200 μg/日（1 回 1600 μg を 1 日 2 回）まで増量する用法・用量が適切と判断した。

増量間隔については、健康成人における海外第 I 相試験（試験番号 AC-065-101、AC-065-106）において、活性代謝物である MRE-269 の血漿中濃度が 3 日目までにほぼ定常状態に達したことから、被験者の忍容性を確認しながら 3 日以上の間隔で増量することとした。その結果、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の用量調節期において、各用量の用量変更までの日数の平均値は 8.3～14.3 日、中央値は 8.0～11.0 日であり、いずれの用量も 7 日以上の被験者が大半であった（5.3.5.3-1 Table_p301_273_ex002 及び Table_p301_273_ex003）。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（標準偏差）がそれぞれ -100.7（110.1）及び -94.1（117.0）dyn･sec/cm^5 と同程度であったが、悪心及び嘔吐の有害事象発現率は 7 日未満の被験者（悪心 45.8%及び嘔吐 25.0%）では 7 日以上の被験者（悪心 20.0%及び嘔吐 6.7%）と比べて高い傾向が認められた（5.3.5.3-1 Table_p301_273_eff001 及び Table_p301_274_ae064）。以上より、増量間隔は、PAH 患者で承認されている用法と同様に、7 日以上の間隔が適切と判断した。

減量後の再増量の間隔については、AC-065B201 試験、AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では規定していなかったが、NS304C-P3-1 試験では、本剤の PAH 患者の添付文書（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 日以上の間隔をあけ、忍容性に問題がないことを確認した上で再増量した。

2.7.3.5 効果の持続、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 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。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	デザイン	被験者数	用法・用量	投与期間	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	【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	＜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	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 1 回 100 μg、1 回 400 μg を超える用量では 1 回 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	＜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	NS-304 1 回 100～800 μg を 1 日 2 回食後経口投与	144 週間	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

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

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.4.1.2 安全性評価方法 8
2.7.4.1.2.1 有害事象 8
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.1.4.1 人口統計学的及びベースライン時特性 14
2.7.4.1.4.2 併用薬 16
2.7.4.2 有害事象 17
2.7.4.2.1 有害事象の解析 17
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 17
2.7.4.2.1.2 死亡 29
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.4 重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象 40
2.7.4.2.1.6 CTEPH 患者と PAH 患者の有害事象発現状況の比較 67
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 67
2.7.4.3 臨床検査値の評価 68
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 70
2.7.4.4.1 バイタルサイン 70
2.7.4.4.2 心電図 73
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 75
2.7.4.5.1 内因性要因 75
2.7.4.5.1.1 年齢 75
2.7.4.5.1.2 性別 76
2.7.4.5.1.3 CTEPH 疾患分類 77
2.7.4.5.2 外因性要因 79
2.7.4.5.2.1 肺血管拡張薬併用 79
2.7.4.5.3 薬物相互作用 85
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 85
2.7.4.5.5 過量投与 85
2.7.4.5.6 薬物乱用 86
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 86
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 88
2.7.4.6 市販後データ 88
2.7.4.7 付録 89

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALP	alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 versus time curve：薬物血漿中濃度―時間曲線下面積
BAP	bone specific alkaline phosphatase：骨型アルカリホスファターゼ
BMI	body mass index：ボディマス指数
BPA	balloon pulmonary angioplasty：バルーン肺動脈拡張術
bpm	beats per minute：１分あたりの拍数
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CTx	C-terminal telopeptide of type I collagen：I型コラーゲン架橋C-テロペプチド
CYP	cytochrome P450：シトクロムP450
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
Max	maximum：最大値
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：医薬品規制用語集
Min	minimum：最小値
NTx	N-terminal telopeptide of type I collagen：I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
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
P1NP	procollagen-1 N-terminal peptide：I型プロコラーゲン-N-ペプチド
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
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
SAF	safety analysis set：安全性解析対象集団
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	standardised MedDRA query：MedDRA標準検索式

語句略語	語句略語内容
SOC	system organ class：器官別大分類
sOC	serum osteocalcin：血清オステオカルシン
TSH	thyroid-stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
T_3	triiodothyronine：トリヨードサイロニン
T_4	thyroxine：サイロキシン
WHO	world health organization：世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

セレキシパグ（NS-304）は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。国内では 2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で承認されている。今回、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（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。

本剤の健康成人及び PAH 患者に対する安全性については PAH の承認申請時に評価している。本項では、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 患者に対する安全性を評価するために、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）の結果を評価資料として用いた。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安全性評価に用いた。安全性評価に用いたこれらの臨床試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。

NS304C-P3-1 試験は、20 週間の二重盲検期と 4 週間の移行期、それに続くオープンラベル期で構成されており、オープンラベル期は製造販売承認取得時まで継続するため、試験は進行中である。そのため、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。また、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。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	試験デザイン	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]	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】 NS-304：39 プラセボ：39 【NS-304 投与期間】 74	【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]	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	NS-304：25 プラセボ：9	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：25 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]	多施設共同 オープンラベル （AC-065B201 試験の継続試験）	26	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]	多施設共同 オープンラベル （AC-065B202 試験の長期継続試験）	2	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	多施設共同 オープンラベル	37	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

（1）　国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

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、NS-304 400～3200 μg/日又はプラセボを 1 日 2 回 20 週間経口投与したときの有効性及び安全性をランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で検討した（二重盲検期）。また、NS-304 投与後 52 週カットオフまでの長期投与時の有効性及び安全性を非対照、オープンラベルで検討した（NS-304 投与期間）。

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、1 日 2 回食後に経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、増量幅は 1 回 200 μg、増量間隔は各用量とも 3 日以上で、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、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、移行期の間に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が、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）の投与量が症例登録センターから各実施医療機関に盲検下で連絡された。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。

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。

安全性解析対象例数は、二重盲検期では 78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例）、NS-304 投与期間では 74 例であった。

安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査（血液凝固検査及び甲状腺機能検査を含む）及び尿検査］及び標準 12 誘導心電図のデータを用いた。

（2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

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、NS-304 200～1600 μg/日又はプラセボを 1 日 2 回 17 週間経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態をランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較で検討した。

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、1 日 2 回食後に経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、増量幅は 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、増量間隔は各用量とも 3 日以上で、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。

安全性解析対象例数は 34 例（NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例）であった。

安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査（血液凝固検査、甲状腺機能検査及び骨代謝マーカーを含む）及び尿検査］、標準 12 誘導心電図及び眼底検査のデータを用いた。

（3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

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、長期投与時の有効性及び安全性を非対照、オープンラベルで検討した。

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、増量幅は 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、増量間隔は各用量とも 3 日以上で、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。

安全性解析対象例数は 26 例であった。

安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査（血液凝固検査、甲状腺機能検査及び骨代謝マーカーを含む）及び尿検査］、標準 12 誘導心電図及び眼底検査のデータを用いた。

（4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

先行の AC-065B202 試験で終了時検査を完了し、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、長期投与時の安全性を非対照、オープンラベルで検討した。

先行の AC-065B202 試験の維持用量で投与を継続し、減量及び増量を可能とした。投与期間は 144 週間とした。

安全性解析対象例数は 2 例であった。

安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査（血液凝固検査、甲状腺機能検査及び骨代謝マーカーを含む）及び尿検査］、標準 12 誘導心電図及び眼底検査のデータを用いた。

（5） PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

PAH 患者を対象に NS-304 400～3200 μg/日を 1 日 2 回経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を非対照、オープンラベルで検討した。

NS-304 を 400 μg/日（1 回 200 μg/回を 1 日 2 回）から投与開始し、1 日 2 回食後に経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、増量幅は 1 回 200 μg、増量間隔は 1 回 800 μg までは 3 日以上、1 回 1000 μg 以上では 7 日以上で、可能な限り最高用量 3200 μg/日（1 回 1600 μg/回を 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（増量期間）。その後、投与 16 週時までの 4 週間は維持用量を投与した（維持用量投与期間）。投与 16 週時以降は製造販売承認取得時まで維持用量で投与を継続し、維持用量投与期間以外は減量及び増量を可能とした。

安全性解析対象例数は 37 例であった。

安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査（血液凝固検査、甲状腺機能検査及び骨代謝マーカーを含む）及び尿検査］、標準 12 誘導心電図及び眼底検査のデータを用いた。

2.7.4.1.2 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 試験のデータのみを評価し、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。

2.7.4.1.2.1 有害事象

（1） 有害事象の定義及び収集

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は徴候（臨床検査値の異常を含む）であり、治験薬との因果関係は問わないこととした。

治験薬投与後（投与開始～最終投与後 72 時間以内）に新たに発現した事象及び治験薬投与開始時に認められ最終投与後 72 時間までに悪化した事象を有害事象として取り扱い、集計の対象とした。なお、重篤な有害事象については、最終投与後 72 時間以降に発現した事象についても調査したが、集計には含めなかった。

原疾患による臨床症状の悪化についても有害事象として取り扱い、臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図での異常値又は異常所見については以下に該当する場合を有害事象として取り扱った。

- 重篤な有害事象の基準に該当する場合
- 治験薬の投与中止・減量・休薬又は治療的介入が必要な場合
- その他、治験責任（分担）医師が臨床的に注目すべきものと判断した場合

（2） 有害事象の重症度

NS304C-P3-1 試験では、有害事象の重症度を以下の 3 段階で評価した。

- 軽度：通常一過性で、必要に応じて最小限の治療又は治療的介入のみを行い、日常生活の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常、特定の治療的介入を行うことで緩和され、日常生活の活動に支障をきたすものの、著しい又は永続的な機能不全に陥るおそれのない程度

・ 高度：臨床状態に著しい影響を及ぼす、又は集中的な治療的介入が必要であり、日常生活の活動を不可能にする程度

AC-065B201 試験、AC-065B202 試験、NS304C-P2OE 試験及び AC-065A201 試験では、有害事象の重症度を以下の 3 段階で評価した。なお、臨床的に意味がある無症候性の臨床検査値異常又は異常判定（例：心電図所見）については、無症候性として評価した。

・ 軽度：日常生活に支障はなく、通常、加療を要しない。
・ 中等度：患者は、事象のために不快になることがある。日常生活の行動に支障をきたすことがある。加療を要することがある。
・ 重度：事象により明らかな不快を生じることがある。通常日常生活に支障を来たす。患者が治験継続することができないことがある。通常、治療、加療を要する。

（3） 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は「関連あり」又は「関連なし」のいずれかで判定され、「関連あり」の場合に治験薬と関連のある有害事象（副作用）として取り扱った。

（4） 有害事象の重篤度

重篤な有害事象は以下に該当する有害事象と定義した。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのあるもの
3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
4) 障害
5) 障害につながるおそれのあるもの
6) 1）～5）に準じる重篤なもの
7) 後世代における先天性の疾病又は異常

（5） 有害事象の解析

治験薬を 1 回以上投与され、投与後の安全性評価を 1 回以上受けた安全性解析対象集団（SAF）を対象に解析を行った。

有害事象名は医薬品規制用語集日本語版（MedDRA/J）を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。MedDRA/J のバージョンは、NS304C-P3-1 試験では 19.0、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では 13.0、NS304C-P2OE 試験では 18.1、AC-065A201 試験では 17.0 を用いた。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

（1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

1） 二重盲検期（プラセボ対照期）

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）日であった（表 2.7.4.1.3-1）。いずれの群も大半の被験者は曝露期間が 16 週以上であり、その割合は NS-304 群 87.2%（34/39 例）、プラセボ群 89.7%（35/39 例）であった。

NS-304 群の維持用量（用量維持期間開始時に処方された用量）の分布は、400 μg/日 2.6%（1/39 例）、800 μg/日 7.7%（3/39 例）、1200 μg/日 15.4%（6/39 例）、1600 μg/日 7.7%（3/39 例）、2000 μg/日 5.1%（2/39 例）、2400 μg/日 10.3%（4/39 例）、2800 μg/日 5.1%（2/39 例）及び 3200 μg/日 33.3%（13/39 例）であり、3200 μg/日が最も多かった（表 2.7.4.1.3-2）。

表 2.7.4.1.3-1 治験薬の曝露期間（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（SAF）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
曝露期間 (日)		
Mean (SD)	125.7 (40.5)	130.0 (34.4)
Median	140.0	141.0
Min, Max	2, 148	8, 148
n (%)		
0- < 4週	4 (10.3%)	2 (5.1%)
4- < 8週	0 (0.0%)	1 (2.6%)
8- < 12週	1 (2.6%)	1 (2.6%)
12- < 16週	0 (0.0%)	0 (0.0%)
≧16週	34 (87.2%)	35 (89.7%)

［5.3.5.1-2 表 12.1-1 を引用］

表 2.7.4.1.3-2 NS-304 の維持用量（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（SAF）

維持用量 n (%) [a]	NS-304 N=39
400 μg/日	1 (2.6%)
800 μg/日	3 (7.7%)
1200 μg/日	6 (15.4%)
1600 μg/日	3 (7.7%)
2000 μg/日	2 (5.1%)
2400 μg/日	4 (10.3%)
2800 μg/日	2 (5.1%)
3200 μg/日	13 (33.3%)
Unknown [b]	5 (12.8%)

a：用量維持期間開始時に処方された投与量
b：用量維持期間開始時までに中止した被験者

［5.3.5.1-2 表 12.1-2 を引用］

2） NS-304 投与期間（長期投与期）

曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 89.8（0～212）週であった（表 2.7.4.1.3-3）。

1 日平均投与量の平均値は 1680.18 μg であった（表 2.7.4.1.3-4）。維持用量（カットオフ時に処方されていた用量）の分布は、400 μg/日 2.7%（2/74 例）、800 μg/日 6.8%（5/74 例）、1200 μg/日

5.4%（4/74 例）、1600 μg/日 13.5%（10/74 例）、2000 μg/日 10.8%（8/74 例）、2400 μg/日 5.4%（4/74 例）、2800 μg/日 4.1%（3/74 例）及び 3200 μg/日 16.2%（12/74 例）であり、3200 μg/日が最も多かった。

表 2.7.4.1.3-3 NS-304 の曝露期間（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（SAF）

	NS-304 N=74
曝露期間 (週)	
Mean (SD)	89.8 (54.2)
Median	92.1
Min, Max	0, 212
n (%)	
< 26 週	11 (14.9%)
26 -< 52 週	9 (12.2%)
52 -< 78 週	10 (13.5%)
78 -< 104 週	13 (17.6%)
104 -< 130 週	13 (17.6%)
130 -< 156 週	10 (13.5%)
156 -< 182 週	4 (5.4%)
182 -< 208 週	2 (2.7%)
208 -< 234 週	2 (2.7%)

［5.3.5.1-2 表 12.1-3 を引用］

表 2.7.4.1.3-4 NS-304 の維持用量（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（SAF）

	NS-304 N=74
維持用量 n (%) [a]	
400 μg/日	2 (2.7%)
800 μg/日	5 (6.8%)
1200 μg/日	4 (5.4%)
1600 μg/日	10 (13.5%)
2000 μg/日	8 (10.8%)
2400 μg/日	4 (5.4%)
2800 μg/日	3 (4.1%)
3200 μg/日	12 (16.2%)
Unknown [b]	26 (35.1%)
累積投与量 ($\times 10^3$ μg)	
Mean (SD)	1149.54 (849.49)
Median	1113.70
Min, Max	0.4, 3143.6
1 日平均投与量 (μg)	
Mean (SD)	1680.18 (873.84)
Median	1595.39
Min, Max	200.0, 3095.4

a：カットオフ時に処方されていた投与量
b：カットオフ時までに中止した被験者

［5.3.5.1-2 表 12.1-4 を引用］

（2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

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（表 2.7.4.1.3-5）。

NS-304 群の維持用量［最終評価（投与 17 週時）前 4 週間以上維持された用量］の分布は、400 μg/日 4.0%（1/25 例）、600 μg/日 4.0%（1/25 例）、1000 μg/日 16.0%（4/25 例）、1200 μg/日 20.0%（5/25 例）、1400 μg/日 12.0%（3/25 例）、1600 μg/日 44.0%（11/25 例）であり、1600 μg/日が最も多かった（表 2.7.4.1.3-6）。

表 2.7.4.1.3-5 治験薬の曝露期間（AC-065B201 試験）（SAF）

	NS-304 N=25	プラセボ N=9
曝露期間 (日)		
Mean (SD)	120 (4)	107 (40)
Median	120	119
Min, Max	114, 127	1, 125
n (%)		
0- < 35日	0 (0.0%)	1 (11.1%)
35- < 91日	0 (0.0%)	0 (0.0%)
91- < 119日	11 (44.0%)	3 (33.3%)
≧119日	14 (56.0%)	5 (55.6%)

［5.3.5.1-1 Table 32 を引用］

表 2.7.4.1.3-6 NS-304 の維持用量（AC-065B201 試験）（SAF）

維持用量 n (%) [a]	NS-304 N=25
400 μg/日	1 (4.0%)
600 μg/日	1 (4.0%)
1000 μg/日	4 (16.0%)
1200 μg/日	5 (20.0%)
1400 μg/日	3 (12.0%)
1600 μg/日	11 (44.0%)

a：最終評価（投与 17 週時）前 4 週間以上維持された用量

［5.3.5.1-1 Table 33 を引用］

（3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 99.4（24.4～166.4）週であった（表 2.7.4.1.3-7）。

1 日平均投与量の平均値は 1325.8 μg であった（表 2.7.4.1.3-8）。維持用量（症例報告書の最終投与日の用量）の分布は、0 - < 200 μg/日 0.0%（0/26 例）、200 - < 400 μg/日 34.6%（9/26 例）、400 - < 600 μg/日 0.0%（0/26 例）、600 - < 800 μg/日 11.5%（3/26 例）、800 - < 1000 μg/日 23.1%（6/26 例）、1000 - < 1200 μg/日 3.8%（1/26 例）、1200 - < 1400 μg/日 3.8%（1/26 例）、1400 - < 1600 μg/日 7.7%（2/26 例）、1600 μg/日 15.4%（4/26 例）であった。

表 2.7.4.1.3-7 NS-304 の曝露期間（AC-065B202 試験）（SAF）

	NS-304 N=26
曝露期間[a] (週)	
Mean (SD)	99.4 (35.7)
Median	105.9
Min, Max	24.4, 166.4
n (%)	
> 0-≦26週	1 (3.8%)
> 26-≦52週	3 (11.5%)
> 52-≦104週	9 (34.6%)
> 104-≦167週	13 (50.0%)

a：休薬を含む

［5.3.5.2-1 表 10 を引用］

表 2.7.4.1.3-8 NS-304 の維持用量（AC-065B202 試験）（SAF）

維持用量[a] n (%)	NS-304 N=26
0 - < 200 μg/日	0 (0.0%)
200 - < 400 μg/日	9 (34.6%)
400 - < 600 μg/日	0 (0.0%)
600 - < 800 μg/日	3 (11.5%)
800 - < 1000 μg/日	6 (23.1%)
1000 - < 1200 μg/日	1 (3.8%)
1200 - < 1400 μg/日	1 (3.8%)
1400 - < 1600 μg/日	2 (7.7%)
1600 μg/日	4 (15.4%)
累積投与量 ($\times 10^3$ μg)	
Mean (SD)	922.7 (355.3)
Median	971.3
Min, Max	237.7, 1543.6
1日平均投与量 (μg)	
Mean (SD)	1325.8 (182.2)
Median	1322.2
Min, Max	966.8, 1577.2

a：症例報告書の最終投与日の用量（中止日の朝投与を含む）

［5.3.5.2-1 表 10 を引用］

（4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

1 日投与量及び曝露期間（AC-065B201 試験からの全曝露期間）は、1 例が 1200 μg 及び 622 日（1786 日）、他の 1 例が 1400～1600 μg 及び 674 日（1304 日）であった。

（5） PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

曝露期間（SAF）の平均値（最小値～最大値）は 157.68（0.1～289.0）週であった。

1 日平均投与量の平均値は 1884.77 μg であった。維持用量［最終評価（投与 16 週時）前 4 週間以上維持された用量］の分布は、400 μg/日 5.4%（2/37 例）、800 μg/日 5.4%（2/37 例）、1200 μg/日 13.5%（5/37 例）、1600 μg/日 18.9%（7/37 例）、2000 μg/日 16.2%（6/37 例）、2400 μg/日 8.1%（3/37 例）、2800 μg/日 5.4%（2/37 例）及び 3200 μg/日 18.9%（7/37 例）であった（5.3.5.4-1 表 28）。なお、3 例は早期投与中止のため維持用量に至らなかった。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1 人口統計学的及びベースライン時特性

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.4.1-1 に示す。いずれの試験も男性より女性が多く、年齢の平均値は 58～68.3 歳、体重の平均値は 54.86～58.7 kg であった。試験間及び群間で性別、年齢、体重、身長及び BMI に大きな差はなかった。

NS304C-P2OE 試験（SAF：2 例）では、男性及び女性が各 1 例、年齢は 7[redacted] 歳及び 7[redacted] 歳、体重は 47.8 kg 及び 58 kg であった（5.3.5.2-2 表 12.1-1）。

AC-065A201 試験（SAF : 37 例）では、男性 29.7%、女性 70.3%であり、年齢の平均値は 44.5 歳、体重の平均値は 57.52 kg であった（5.3.5.4-1 表 8）。

表 2.7.4.1.4.1-1 人口統計学的特性

	NS304C-P3-1（SAF）			AC-065B201（SAF）		AC-065B202（SAF） N=26
	二重盲検期		NS-304 投与期間 [a] N=74	NS-304 N=25	プラセボ N=9	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39				
性別 n (%)						
男性	10 (25.6%)	10 (25.6%)	19 (25.7%)	8 (32.0%)	2 (22.2%)	5 (19.2%)
女性	29 (74.4%)	29 (74.4%)	55 (74.3%)	17 (68.0%)	7 (77.8%)	21 (80.8%)
年齢（歳）						
Mean (SD)	66.3 (11.1)	68.3 (9.6)	67.2 (10.4)	58 (15)	60 (5)	58 (13)
Median	69.0	71.0	69.0	63	61	61
Min, Max	36, 82	44, 84	36, 84	28, 75	52, 67	35, 75
体重（kg）						
Mean (SD)	56.94 (11.74)	54.86 (11.32)	56.09 (11.72)	58.7 (14.2)	56.4 (13.4)	57.5 (12.3)
Median	54.80	54.00	54.60	55.7	53.6	55.0
Min, Max	38.7, 88.8	31.2, 100.0	31.2, 100.0	36.5, 98.8	38.5, 83.1	38.5, 88.5
身長（cm）						
Mean (SD)	156.94 (10.04)	157.01 (8.08)	156.95 (9.28)	159.5 (9.0)	158.0 (8.9)	158.1 (8.7)
Median	155.00	157.00	156.00	161.2	152.8	159.4
Min, Max	142.0, 186.4	138.0, 173.9	138.0, 186.4	140.5, 177.9	150.0, 175.3	140.5, 177.9
BMI						
Mean (SD)	23.03 (3.58)	22.18 (3.82)	22.69 (3.77)	—	—	—
Median	22.98	21.99	22.23			
Min, Max	16.3, 33.3	16.4, 36.8	16.3, 36.8			

a：二重盲検期開始時の値

［5.3.5.1-1 Table 9、5.3.5.1-2 表 10.4-1、表 10.4-2、5.3.5.2-1 表 6 を改変］

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のベースライン時特性を表 2.7.4.1.4.1-2 に示す。いずれの試験も大半の被験者が、CTEPH 疾患分類は「末梢［器質化した血栓が末梢に局在するために肺動脈内膜摘除術（PEA）の施行が不能と判断された患者］」であり、PEA の施行歴はなく、WHO 機能分類クラスは II 又は III であった。罹病期間の平均値は 2.72～4.45 年であった。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%、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）併用 14.9%～17.9%、ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬併用 2.6%～5.1%、AC-065B201 試験では ERA 併用 32.0%～44.4%、PDE5 阻害薬併用 11.1%～20.0%、AC-065B202 試験では ERA 併用 34.6%、PDE5 阻害薬併用 19.2%であった。

NS304C-P2OE 試験（SAF：2 例）では、CTEPH 疾患分類はいずれの被験者も「末梢（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）」であり、罹病期間は 5393 日及び 3143 日であった（5.3.5.2-2 表 12.1-1）。また、1 例は ERA を併用し、他の 1 例は ERA 又は PDE5 阻害薬を併用していなかった。

AC-065A201 試験（SAF：37 例）では、PAH 疾患分類は、特発性肺動脈性肺高血圧症 67.6%、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 16.2%、遺伝性肺動脈性肺高血圧症 13.5%、その他（先天性心疾患に伴う肺高血圧症）2.7%であった（5.3.5.4-1 表 9）。また、WHO 機能分類クラスは、クラス I 5.4%、クラス II 56.8%、クラス III 37.8%、クラス IV 0.0%であった。肺血管拡張薬の併用は、ERA 併用 75.7%、PDE5 阻害薬併用 78.4%、ERA と PDE5 阻害薬併用 70.3%であった。

表 2.7.4.1.4.1-2　ベースライン時特性

	NS304C-P3-1（SAF）			AC-065B201（SAF）		AC-065B202 [b]（SAF）
	二重盲検期		NS-304 投与期間 [a]	NS-304	プラセボ	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39	N=74	N=25	N=9	N=26
CTEPH 疾患分類 n (%)						
末梢 [c]	24 (61.5%)	25 (64.1%)	47 (63.5%)	19 (76.0%)	6 (66.7%)	20 (76.9%)
残存 [d]	5 (12.8%)	5 (12.8%)	10 (13.5%)	3 (12.0%)	1 (11.1%)	3 (11.5%)
その他 [e]	10 (25.6%)	9 (23.1%)	17 (23.0%)	3 (12.0%)	2 (22.2%)	3 (11.5%)
罹病期間 (年)						
Mean (SD)	2.72 (3.24)	4.45 (5.24)	3.47 (4.31)	3.8 (3.9)	3.5 (4.6)	3.7 (4.2)
Median	1.40	2.12	1.58	2.8	0.6	2.2
Min, Max	0.0, 11.4	0.1, 18.0	0.0, 18.0	0.0, 14.8	0.2, 13.4	0.1, 14.8
ベースライン時の WHO 機能分類クラス n (%)						
I	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
II	23 (59.0%)	26 (66.7%)	48 (64.9%)	13 (52.0%)	5 (55.6%)	13 (50.0%)
III	15 (38.5%)	11 (28.2%)	24 (32.4%)	11 (44.0%)	3 (33.3%)	12 (46.2%)
IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)	1 (3.8%)
PEA の施行歴 n (%)						
無	34 (87.2%)	34 (87.2%)	64 (86.5%)	22 (88.0%)	8 (88.9%)	23 (88.5%)
有	5 (12.8%)	5 (12.8%)	10 (13.5%)	3 (12.0%)	1 (11.1%)	3 (11.5%)
BPA 又は PTPA の施行歴 n (%)						
無	20 (51.3%)	17 (43.6%)	36 (48.6%)	—	—	—
有	19 (48.7%)	22 (56.4%)	38 (51.4%)	—	—	—
PEA、BPA 又は PTPA の施行歴 n (%)						
無	19 (48.7%)	15 (38.5%)	—	—	—	—
有	20 (51.3%)	24 (61.5%)	—	—	—	—
リオシグアト併用 n (%)						
無	15 (38.5%)	15 (38.5%)	28 (37.8%)	—	—	—
有	24 (61.5%)	24 (61.5%)	46 (62.2%)	—	—	—
ERA 併用 n (%)						
無	33 (84.6%)	32 (82.1%)	63 (85.1%)	17 (68.0%)	5 (55.6%)	17 (65.4%)
有	6 (15.4%)	7 (17.9%)	11 (14.9%)	8 (32.0%)	4 (44.4%)	9 (34.6%)

表 2.7.4.1.4.1-2 ベースライン時特性（続き）

	NS304C-P3-1（SAF）			AC-065B201（SAF）		AC-065B202 [b]（SAF）
	二重盲検期		NS-304 投与期間 [a]	NS-304	プラセボ	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39	N=74	N=25	N=9	N=26
PDE5 阻害薬併用 n (%)						
無	37 (94.9%)	38 (97.4%)	72 (97.3%)	20 (80.0%)	8 (88.9%)	21 (80.8%)
有	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	5 (20.0%)	1 (11.1%)	5 (19.2%)
肺血管拡張薬 [f] 併用 n (%)						
無	13 (33.3%)	13 (33.3%)	25 (33.8%)	12 (48.0%)	4 (44.4%)	12 (46.2%)
有	26 (66.7%)	26 (66.7%)	49 (66.2%)	13 (52.0%)	5 (55.6%)	14 (53.8%)

BPA：バルーン肺動脈拡張術、PTPA：経皮経管的肺動脈拡張術
a：二重盲検期開始時の値
b： AC-065B201 試験開始時の値
c：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
d：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
e：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
f：NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬、AC-065B201 試験では ERA 又は PDE5 阻害薬

［5.3.5.1-1 Table 11、Table 136、5.3.5.1-2 表 10.4-1、表 10.4-2、5.3.5.2-1 表 7、表 9、5.3.5.3-1 Table_p301_273_eff002 を改変］

2.7.4.1.4.2 併用薬

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験のいずれにおいても、全ての被験者が CTEPH に対する治療薬を併用していた（表 2.7.4.1.4.2-1）。

肺血管拡張薬の併用においては、NS304C-P3-1 試験ではリオシグアトの併用が最も多く（61.5%～63.5%）、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験ではボセンタン水和物の併用が最も多かった（AC-065B201 試験 33.3%～57.1%、AC-065B202 試験 34.6%）。

抗凝固薬の併用においては、ワルファリンカリウムが AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験の全ての被験者で併用され、NS304C-P3-1 試験でも大半の被験者で併用されていた（43.6%～71.8%）。ワルファリンカリウムに次いで、NS304C-P3-1 試験ではエドキサバントシル酸塩水和物の併用が多く（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が多かった（AC-065B201 試験 14.3%、AC-065B202 試験 15.4%）。

利尿薬の併用においては、いずれの試験もフロセミド及びスピロノラクトンの併用が多かった。

NS304C-P2OE 試験（SAF：2 例）では、いずれの被験者もワルファリンカリウムを併用していた。1 例はボセンタン水和物及びフロセミド等も併用していた。

AC-065A201 試験（SAF：37 例）では、PAH に対する治療薬を併用していた被験者は 83.8%であり、主な併用薬の内訳はボセンタン水和物 51.4%、タダラフィル 43.2%、シルデナフィルクエン酸塩 35.1%及びアンブリセンタン 24.3%であった。

表 2.7.4.1.4.2-1 CTEPH に対する治療薬の併用

	NS304C-P3-1（SAF）			AC-065B201（PPS）		AC-065B202（SAF）
	二重盲検期		NS-304 投与期間			
	NS-304 群 N=39	プラセボ群 N=39	N=74	NS-304 群 N=21	プラセボ群 N=7	N=26
併用した被験者 n (%)	39 (100.0%)	39 (100.0%)	74 (100.0%)	21 (100.0%)	7 (100.0%)	26 (100.0%)
ワルファリンカリウム	17 (43.6%)	28 (71.8%)	42 (56.8%)	21 (100.0%)	7 (100.0%)	26 (100.0%)
リオシグアト	24 (61.5%)	24 (61.5%)	47 (63.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
エドキサバントシル酸塩水和物	11 (28.2%)	8 (20.5%)	18 (24.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リバーロキサバン	7 (17.9%)	3 (7.7%)	10 (13.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
フロセミド	4 (10.3%)	6 (15.4%)	11 (14.9%)	9 (42.9%)	3 (42.9%)	11 (42.3%)
スピロノラクトン	4 (10.3%)	5 (12.8%)	9 (12.2%)	5 (23.8%)	1 (14.3%)	7 (26.9%)
アゾセミド	4 (10.3%)	3 (7.7%)	7 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アピキサバン	4 (10.3%)	0 (0.0%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
マシテンタン	3 (7.7%)	4 (10.3%)	9 (12.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ボセンタン水和物	2 (5.1%)	3 (7.7%)	3 (4.1%)	7 (33.3%)	4 (57.1%)	9 (34.6%)
シルデナフィルクエン酸塩	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (1.4%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)	6 (23.1%)
トラセミド	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
トルバプタン	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アスピリン	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
タダラフィル	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アンブリセンタン	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ブコローム	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アロプリノール	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
フェブキソスタット	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘパリンナトリウム	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	3 (14.3%)	1 (14.3%)	4 (15.4%)
トリクロルメチアジド	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
ジゴキシン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ピモベンダン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
アスピリン・ダイアルミネート	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ジルチアゼム塩酸塩	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)
ヘパリン製剤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ベラプロストナトリウム	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乾燥濃縮人アンチトロンビン 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

［5.3.5.1-1 Table 44、5.3.5.2-1 表 16、5.3.5.3-1 Table_p301_274_cm001、Table_p301_274_cm501 を改変］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 因果関係別

1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

a) 二重盲検期（プラセボ対照期）

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期で発現した全ての有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

有害事象発現率は NS-304 群 97.4%（38/39 例）、プラセボ群 82.1%（32/39 例）であり、プラセボ群より NS-304 群で発現率が高かった。いずれかの群で発現率 10%以上の有害事象は、頭痛（NS-304 群 56.4%、プラセボ群 28.2%）、下痢（46.2%、10.3%）、悪心（35.9%、10.3%）、倦怠感（25.6%、2.6%）、食欲減退（20.5%、0.0%）、顎痛（20.5%、12.8%）、嘔吐（17.9%、5.1%）、筋肉痛（15.4%、

0.0%）、腹痛（10.3%、2.6%）、背部痛（10.3%、5.1%）、四肢痛（10.3%、5.1%）、関節痛（10.3%、12.8%）、鼻咽頭炎（7.7%、15.4%）、軟便（5.1%、10.3%）であった。これらのうち、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、頭痛、下痢、悪心、倦怠感、食欲減退、嘔吐及び筋肉痛であった。

副作用発現率は NS-304 群 89.7%（35/39 例）、プラセボ群 51.3%（20/39 例）であり、プラセボ群より NS-304 群で発現率が高かった。いずれかの群で発現率 10%以上の副作用は、頭痛（NS-304 群 53.8%、プラセボ群 25.6%）、下痢（41.0%、5.1%）、悪心（33.3%、7.7%）、倦怠感（23.1%、2.6%）、食欲減退（20.5%、0.0%）、顎痛（20.5%、12.8%）、筋肉痛（15.4%、0.0%）、嘔吐（15.4%、2.6%）、関節痛（10.3%、7.7%）、軟便（2.6%、10.3%）であった。これらのうち、NS-304 群の発現率がプラセボ群より 10%以上高かった副作用は、頭痛、下痢、悪心、倦怠感、食欲減退、筋肉痛及び嘔吐であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

	有害事象		副作用	
MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	38 (97.4%)	32 (82.1%)	35 (89.7%)	20 (51.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (5.1%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	
貧血	2 (5.1%)		1 (2.6%)	
巨赤芽球性貧血		1 (2.6%)		
鉄欠乏性貧血		1 (2.6%)		
心臓障害	5 (12.8%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)
心房頻脈	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
心肺停止		1 (2.6%)		
動悸	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)
右室不全	1 (2.6%)			
上室性期外収縮		1 (2.6%)		
頻脈	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
心室性頻脈		1 (2.6%)		1 (2.6%)
耳および迷路障害	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
回転性めまい	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
眼障害	2 (5.1%)	1 (2.6%)		
結膜出血		1 (2.6%)		
アレルギー性結膜炎	1 (2.6%)			
眼乾燥	1 (2.6%)			
眼そう痒症	1 (2.6%)			
胃腸障害	31 (79.5%)	16 (41.0%)	25 (64.1%)	10 (25.6%)
腹部不快感	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)
腹部膨満	3 (7.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)
腹痛	4 (10.3%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	
上腹部痛	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
便秘	2 (5.1%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
齲歯		1 (2.6%)		
下痢	18 (46.2%)	4 (10.3%)	16 (41.0%)	2 (5.1%)
消化不良	1 (2.6%)			
おくび	1 (2.6%)		1 (2.6%)	

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（続き）

	有害事象		副作用	
MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害				
胃炎		1 (2.6%)		
胃食道逆流性疾患	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
歯肉出血	1 (2.6%)			
血便排泄	1 (2.6%)			
悪心	14 (35.9%)	4 (10.3%)	13 (33.3%)	3 (7.7%)
口内炎	1 (2.6%)			
嘔吐	7 (17.9%)	2 (5.1%)	6 (15.4%)	1 (2.6%)
口唇水疱	1 (2.6%)			
大腸ポリープ	1 (2.6%)			
軟便	2 (5.1%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (35.9%)	7 (17.9%)	13 (33.3%)	3 (7.7%)
胸部不快感	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
胸痛		1 (2.6%)		1 (2.6%)
顔面痛	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
熱感		1 (2.6%)		1 (2.6%)
倦怠感	10 (25.6%)	1 (2.6%)	9 (23.1%)	1 (2.6%)
浮腫		1 (2.6%)		
末梢性浮腫	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	
疼痛	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
発熱	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	
肝胆道系障害	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
肝機能異常	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
感染症および寄生虫症	8 (20.5%)	10 (25.6%)		
気管支炎		1 (2.6%)		
ウイルス性結膜炎		1 (2.6%)		
膀胱炎		1 (2.6%)		
帯状疱疹		1 (2.6%)		
インフルエンザ	1 (2.6%)	1 (2.6%)		
鼻咽頭炎	3 (7.7%)	6 (15.4%)		
歯周炎	1 (2.6%)			
鼻炎	1 (2.6%)			
尿路感染	2 (5.1%)			
口腔ヘルペス	1 (2.6%)			
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6%)	1 (2.6%)		
挫傷	1 (2.6%)	1 (2.6%)		
臨床検査	7 (17.9%)	3 (7.7%)	7 (17.9%)	2 (5.1%)
血圧低下	3 (7.7%)		3 (7.7%)	
血中尿酸増加		1 (2.6%)		
心胸郭比増加		1 (2.6%)		1 (2.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
好中球数減少	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
血小板数減少	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
肺動脈楔入圧上昇	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
体重減少	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
白血球数減少	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
代謝および栄養障害	12 (30.8%)	1 (2.6%)	9 (23.1%)	1 (2.6%)
糖尿病	1 (2.6%)			
低血糖	1 (2.6%)			
低カリウム血症	3 (7.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
食欲減退	8 (20.5%)		8 (20.5%)	

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（続き）

	有害事象		副作用	
MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	17 (43.6%)	11 (28.2%)	15 (38.5%)	9 (23.1%)
関節痛	4 (10.3%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)
背部痛	4 (10.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)
筋肉痛	6 (15.4%)		6 (15.4%)	
四肢痛	4 (10.3%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)
顎痛	8 (20.5%)	5 (12.8%)	8 (20.5%)	5 (12.8%)
足底筋膜炎		1 (2.6%)		
顎関節症候群	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
筋骨格硬直	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
四肢不快感		2 (5.1%)		2 (5.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (2.6%)		
結腸癌		1 (2.6%)		
神経系障害	23 (59.0%)	12 (30.8%)	22 (56.4%)	10 (25.6%)
アカシジア	1 (2.6%)			
浮動性めまい	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)
体位性めまい		1 (2.6%)		1 (2.6%)
頭部不快感	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
頭痛	22 (56.4%)	11 (28.2%)	21 (53.8%)	10 (25.6%)
感覚鈍麻		2 (5.1%)		1 (2.6%)
傾眠	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
パーキンソン病	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
精神障害	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	
不眠症		1 (2.6%)		
不安障害	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
腎および尿路障害	3 (7.7%)		2 (5.1%)	
神経因性膀胱	1 (2.6%)			
頻尿	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
生殖系および乳房障害	2 (5.1%)		1 (2.6%)	
月経過多	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
前立腺炎	1 (2.6%)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (20.5%)	7 (17.9%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)
息詰まり感	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
呼吸困難	2 (5.1%)		2 (5.1%)	
労作性呼吸困難	1 (2.6%)		1 (2.6%)	
鼻出血	1 (2.6%)	1 (2.6%)		1 (2.6%)
喀血		1 (2.6%)		1 (2.6%)
湿性咳嗽		1 (2.6%)		
肺高血圧症	1 (2.6%)	2 (5.1%)		
アレルギー性鼻炎		1 (2.6%)		
上気道の炎症	1 (2.6%)			
口腔咽頭痛	2 (5.1%)	1 (2.6%)		
皮膚および皮下組織障害	5 (12.8%)	3 (7.7%)		1 (2.6%)
脱毛症		1 (2.6%)		1 (2.6%)
接触性皮膚炎	1 (2.6%)			
湿疹	1 (2.6%)	1 (2.6%)		
紅斑	1 (2.6%)			
汗疹		1 (2.6%)		
そう痒症	1 (2.6%)			
発疹	3 (7.7%)			

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（続き）

MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	有害事象		副作用	
	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	6 (15.4%)	2 (5.1%)	6 (15.4%)	2 (5.1%)
潮紅	3 (7.7%)		3 (7.7%)	
ほてり	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.1-1 を引用］

b) NS-304 投与期間（長期投与期）

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間に発現した発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-1 に示す。

有害事象発現率は 98.6%（73/74 例）であった。発現率 10%以上の有害事象は、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。

副作用発現率は 90.5%（67/74 例）であった。発現率 10%以上の副作用は、下痢 52.7%、頭痛 51.4%、悪心 29.7%、倦怠感 18.9%、顎痛 16.2%、嘔吐、食欲減退が各 13.5%、筋肉痛 12.2%、関節痛 10.8%であった。

表 2.7.4.2.1.1-2 発現率 10%以上の有害事象（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）

MedDRA/J ver.19.0 PT	NS-304 N=74	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	73 (98.6%)	67 (90.5%)
下痢	44 (59.5%)	39 (52.7%)
頭痛	39 (52.7%)	38 (51.4%)
鼻咽頭炎	29 (39.2%)	1 (1.4%)
悪心	26 (35.1%)	22 (29.7%)
嘔吐	16 (21.6%)	10 (13.5%)
倦怠感	15 (20.3%)	14 (18.9%)
背部痛	13 (17.6%)	4 (5.4%)
顎痛	12 (16.2%)	12 (16.2%)
関節痛	12 (16.2%)	8 (10.8%)
筋肉痛	11 (14.9%)	9 (12.2%)
食欲減退	10 (13.5%)	10 (13.5%)
浮動性めまい	8 (10.8%)	5 (6.8%)
四肢痛	8 (10.8%)	5 (6.8%)
発疹	8 (10.8%)	2 (2.7%)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-16 を引用］

2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

AC-065B201 試験で発現した全ての有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

有害事象発現率は NS-304 群 100.0%（25/25 例）、プラセボ群 88.9%（8/9 例）であり、プラセボ群より NS-304 群で発現率が高かった。NS-304 群で発現率 10%以上の有害事象は、頭痛（NS-304 群 60.0%、プラセボ群 44.4%）、下痢（52.0%、22.2%）、鼻咽頭炎（44.0%、0.0%）、顎痛（36.0%、

0.0%）、筋肉痛（28.0%、11.1%）、ほてり（20.0%、0.0%）、倦怠感（16.0%、0.0%）、悪心（16.0%、11.1%）、潮紅（16.0%、11.1%）、肝機能異常（12.0%、0.0%）、右室不全（12.0%、11.1%）、関節痛（12.0%、11.1%）であった。これらのうち、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、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 NS-304 群 88.0%（22/25 例）、プラセボ群 66.7%（6/9 例）であった。NS-304 群で発現率 10%以上の副作用は、頭痛（NS-304 群 56.0%、プラセボ群 33.3%）、下痢（40.0%、22.2%）、顎痛（36.0%、0.0%）、筋肉痛（28.0%、0.0%）、ほてり（20.0%、0.0%）、倦怠感（16.0%、0.0%）、潮紅（16.0%、11.1%）、悪心（12.0%、0.0%）、関節痛（12.0%、11.1%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-3 有害事象及び副作用（AC-065B201 試験）

	有害事象		副作用	
MedDRA/J ver.13.0	NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ
SOC PT	N=25	N=9	N=25	N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	25 (100.0%)	8 (88.9%)	22 (88.0%)	6 (66.7%)
血液およびリンパ系障害	2 (8.0%)		2 (8.0%)	
貧血	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
播種性血管内凝固	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
心臓障害	6 (24.0%)	2 (22.2%)	4 (16.0%)	1 (11.1%)
右室不全	3 (12.0%)	1 (11.1%)	2 (8.0%)	
うっ血性心不全	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
動悸	1 (4.0%)	2 (22.2%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)
上室性頻脈性不整脈	1 (4.0%)			
ストレス心筋症	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
耳および迷路障害	3 (12.0%)		3 (12.0%)	
耳鳴	2 (8.0%)		2 (8.0%)	
回転性めまい	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
眼障害	4 (16.0%)	2 (22.2%)	1 (4.0%)	
白内障	1 (4.0%)	1 (11.1%)		
結膜炎	1 (4.0%)			
眼脂	1 (4.0%)			
眼瞼浮腫	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
硝子体浮遊物		1 (11.1%)		
胃腸障害	16 (64.0%)	6 (66.7%)	13 (52.0%)	3 (33.3%)
下痢	13 (52.0%)	2 (22.2%)	10 (40.0%)	2 (22.2%)
悪心	4 (16.0%)	1 (11.1%)	3 (12.0%)	
便秘	2 (8.0%)	1 (11.1%)		
嘔吐	2 (8.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	
腹痛	2 (8.0%)			
腹部不快感	1 (4.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)
腹部膨満	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
齲歯	1 (4.0%)			
唾液腺痛	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
胃炎		1 (11.1%)		
歯肉出血		1 (11.1%)		
全身障害および投与局所様態	8 (32.0%)	3 (33.3%)	7 (28.0%)	1 (11.1%)
倦怠感	4 (16.0%)		4 (16.0%)	
末梢性浮腫	2 (8.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	
発熱	2 (8.0%)		1 (4.0%)	
胸部不快感	1 (4.0%)	1 (11.1%)		1 (11.1%)
浮腫	1 (4.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	

表 2.7.4.2.1.1-3 有害事象及び副作用（AC-065B201 試験）（続き）

	有害事象		副作用	
MedDRA/J ver.13.0	NS-304	プラセボ	NS-304	プラセボ
SOC PT	N=25	N=9	N=25	N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝胆道系障害	3 (12.0%)		2 (8.0%)	
肝機能異常	3 (12.0%)		2 (8.0%)	
感染症および寄生虫症	14 (56.0%)			
鼻咽頭炎	11 (44.0%)			
咽頭炎	2 (8.0%)			
皮膚真菌感染	1 (4.0%)			
ヘルペスウイルス感染	1 (4.0%)			
尿路感染	1 (4.0%)			
口腔ヘルペス	1 (4.0%)			
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0%)			
肋骨骨折	1 (4.0%)			
臨床検査	2 (8.0%)	2 (22.2%)	2 (8.0%)	1 (11.1%)
酸素飽和度低下	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
尿蛋白	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (11.1%)		
肝酵素上昇		1 (11.1%)		1 (11.1%)
代謝および栄養障害	2 (8.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	
脱水	1 (4.0%)			
食欲減退	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
低血糖症		1 (11.1%)		
筋骨格系および結合組織障害	15 (60.0%)	4 (44.4%)	14 (56.0%)	3 (33.3%)
顎痛	9 (36.0%)		9 (36.0%)	
筋肉痛	7 (28.0%)	1 (11.1%)	7 (28.0%)	
関節痛	3 (12.0%)	1 (11.1%)	3 (12.0%)	1 (11.1%)
四肢痛	2 (8.0%)			
背部痛	1 (4.0%)	1 (11.1%)		
関節硬直	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
筋骨格痛	1 (4.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)
筋骨格硬直	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
関節炎		1 (11.1%)		1 (11.1%)
神経系障害	15 (60.0%)	5 (55.6%)	14 (56.0%)	4 (44.4%)
頭痛	15 (60.0%)	4 (44.4%)	14 (56.0%)	3 (33.3%)
感覚鈍麻	2 (8.0%)		1 (4.0%)	
浮動性めまい	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
味覚異常	1 (4.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)
傾眠		1 (11.1%)		1 (11.1%)
精神障害	2 (8.0%)	1 (11.1%)		
不眠症	2 (8.0%)	1 (11.1%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0%)	1 (11.1%)	1 (4.0%)	
呼吸困難	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
鼻出血	1 (4.0%)	1 (11.1%)		
低酸素症	1 (4.0%)			
口腔咽頭不快感	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
口腔咽頭痛	1 (4.0%)			
皮膚および皮下組織障害	4 (16.0%)	2 (22.2%)	2 (8.0%)	
湿疹	2 (8.0%)		1 (4.0%)	
そう痒症	1 (4.0%)			
全身性そう痒症	1 (4.0%)		1 (4.0%)	
接触性皮膚炎		1 (11.1%)		
乾皮症		1 (11.1%)		

表 2.7.4.2.1.1-3 有害事象及び副作用（AC-065B201 試験）（続き）

MedDRA/J ver.13.0 SOC PT	有害事象		副作用	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	9 (36.0%)	1 (11.1%)	9 (36.0%)	1 (11.1%)
ほてり	5 (20.0%)		5 (20.0%)	
潮紅	4 (16.0%)	1 (11.1%)	4 (16.0%)	1 (11.1%)

［5.3.5.1-1 Table 37、Table 163 を改変］

3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

AC-065B202 試験で発現した発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-4 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-2 に示す。

全ての被験者（26 例）に有害事象が発現した。発現率 20%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 76.9%、頭痛 65.4%、下痢 61.5%、顎痛 50.0%、筋肉痛 34.6%、悪心、鼻出血、右室不全、背部痛が各 26.9%、潮紅、倦怠感、ほてり、関節痛、不眠症が各 23.1%であった。

副作用発現率は 92.3%（24/26 例）であった。発現率 20%以上の副作用は、頭痛 57.7%、顎痛 50.0%、下痢 46.2%、筋肉痛 34.6%、潮紅 23.1%であった。

表 2.7.4.2.1.1-4 発現率 10%以上の有害事象（AC-065B202 試験）

MedDRA/J ver.13.0 PT	NS-304 N=26	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	26 (100.0%)	24 (92.3%)
鼻咽頭炎	20 (76.9%)	
頭痛	17 (65.4%)	15 (57.7%)
下痢	16 (61.5%)	12 (46.2%)
顎痛	13 (50.0%)	13 (50.0%)
筋肉痛	9 (34.6%)	9 (34.6%)
悪心	7 (26.9%)	4 (15.4%)
鼻出血	7 (26.9%)	3 (11.5%)
右室不全	7 (26.9%)	2 (7.7%)
背部痛	7 (26.9%)	1 (3.8%)
潮紅	6 (23.1%)	6 (23.1%)
倦怠感	6 (23.1%)	5 (19.2%)
ほてり	6 (23.1%)	5 (19.2%)
関節痛	6 (23.1%)	5 (19.2%)
不眠症	6 (23.1%)	
嘔吐	5 (19.2%)	1 (3.8%)
鉄欠乏性貧血	4 (15.4%)	1 (3.8%)
腹痛	4 (15.4%)	1 (3.8%)
呼吸困難	3 (11.5%)	2 (7.7%)
貧血	3 (11.5%)	2 (7.7%)
腹部不快感	3 (11.5%)	2 (7.7%)
喀血	3 (11.5%)	2 (7.7%)
筋骨格硬直	3 (11.5%)	2 (7.7%)
末梢性浮腫	3 (11.5%)	1 (3.8%)
上腹部痛	3 (11.5%)	1 (3.8%)
肝機能異常	3 (11.5%)	1 (3.8%)

表 2.7.4.2.1.1-4 発現率 10%以上の有害事象（AC-065B202 試験）（続き）

MedDRA/J ver.13.0	NS-304 N=26	
PT	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
便秘	3 (11.5%)	
接触性皮膚炎	3 (11.5%)	
咳嗽	3 (11.5%)	
齲歯	3 (11.5%)	
感覚鈍麻	3 (11.5%)	
四肢痛	3 (11.5%)	

［5.3.5.2-1 表 11、表 33 を改変］

4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

NS304C-P2OE 試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

有害事象は 2 例中に 2 例 24 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、1 例の被験者で 9 件発現した。

表 2.7.4.2.1.1-5 有害事象（NS304C-P2OE 試験）

MedDRA/J ver.18.1	NS-304 N=2	
有害事象発現例数	2	
有害事象発現件数	24	
SOC　PT	例数	件数
感染症及び寄生虫症	1	9
鼻咽頭炎	1	9
血液およびリンパ系障害	1	1
鉄欠乏性貧血	1	1
代謝および栄養障害	1	1
糖尿病	1	1
神経系障害	1	2
意識変容状態	1	1
アルツハイマー型認知症	1	1
眼障害	1	1
白内障	1	1
血管障害	1	1
低血圧	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3
肺高血圧症	1	1
上気道の炎症	1	1
肺胞出血	1	1
胃腸障害	1	2
歯周病	1	1
便秘	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1
接触性皮膚炎	1	1
肝胆道系障害	1	1
胆管結石	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1
疲労	1	1
臨床検査	1	1
白血球数増加	1	1

いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された

［5.3.5.2-2 表 12.2.2-1 を引用］

5） PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

AC-065A201 試験で発現した発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-6 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-3 に示す。

全ての被験者（37 例）に有害事象が発現した。発現率 20%以上の有害事象は頭痛 78.4%、鼻咽頭炎 67.6%、下痢 64.9%、悪心 54.1%、顎痛 45.9%、潮紅、背部痛が各 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。

副作用発現率は 100%（37/37 例）であった。発現率 20%以上の副作用は、頭痛 73.0%、下痢 54.1%、悪心、顎痛が各 45.9%、潮紅 35.1%であった。

表 2.7.4.2.1.1-6 発現率 10%以上の有害事象（AC-065A201 試験）

MedDRA/J ver.17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	37 (100.0%)	37 (100.0%)
頭痛	29 (78.4%)	27 (73.0%)
鼻咽頭炎	25 (67.6%)	
下痢	24 (64.9%)	20 (54.1%)
悪心	20 (54.1%)	17 (45.9%)
顎痛	17 (45.9%)	17 (45.9%)
潮紅	13 (35.1%)	13 (35.1%)
背部痛	13 (35.1%)	4 (10.8%)
関節痛	10 (27.0%)	6 (16.2%)
肺動脈性肺高血圧症	10 (27.0%)	
鼻出血	9 (24.3%)	3 (8.1%)
倦怠感	8 (21.6%)	7 (18.9%)
筋肉痛	8 (21.6%)	7 (18.9%)
ほてり	8 (21.6%)	7 (18.9%)
胸痛	7 (18.9%)	1 (2.7%)
嘔吐	7 (18.9%)	4 (10.8%)
インフルエンザ	7 (18.9%)	
咽頭炎	7 (18.9%)	
四肢痛	6 (16.2%)	5 (13.5%)
腹痛	6 (16.2%)	4 (10.8%)
齲歯	6 (16.2%)	
発熱	6 (16.2%)	
血圧低下	5 (13.5%)	5 (13.5%)
貧血	5 (13.5%)	4 (10.8%)
胃食道逆流性疾患	5 (13.5%)	2 (5.4%)
疼痛	5 (13.5%)	2 (5.4%)
上腹部痛	5 (13.5%)	1 (2.7%)
鉄欠乏性貧血	5 (13.5%)	1 (2.7%)
右室不全	5 (13.5%)	1 (2.7%)
胃腸炎	5 (13.5%)	
肺炎	5 (13.5%)	
上気道感染	5 (13.5%)	
挫傷	5 (13.5%)	

表 2.7.4.2.1.1-6 発現率 10%以上の有害事象（AC-065A201 試験）（続き）

MedDRA/J ver.17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
軟便	4 (10.8%)	4 (10.8%)
浮動性めまい	4 (10.8%)	3 (8.1%)
低血圧	4 (10.8%)	3 (8.1%)
腹部不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
感覚鈍麻	4 (10.8%)	2 (5.4%)
浮腫	4 (10.8%)	2 (5.4%)
網膜出血	4 (10.8%)	2 (5.4%)
食欲減退	4 (10.8%)	2 (5.4%)
口腔咽頭不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
便秘	4 (10.8%)	1 (2.7%)
脱水	4 (10.8%)	1 (2.7%)
低カリウム血症	4 (10.8%)	
不眠症	4 (10.8%)	
アレルギー性鼻炎	4 (10.8%)	
口内炎	4 (10.8%)	

［5.3.5.4-1 表 29、表 115 を引用］

（2） 重症度別

1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

a) 二重盲検期（プラセボ対照期）

重症度別の有害事象発現率は、NS-304 群では軽度 71.8%（28/39 例）、中等度 25.6%（10/39 例）、高度 0.0%（0/39 例）、プラセボ群では軽度 59.0%（23/39 例）、中等度 17.9%（7/39 例）、高度 5.1%（2/39 例）であり、両群共に大半の有害事象が軽度又は中等度であった（5.3.5.1-2 表 12.2.2.2-1）。

高度の有害事象は、プラセボ群で心肺停止、腹痛が各 1 例認められ、NS-304 群では認められなかった。

b) NS-304 投与期間（長期投与期）

重症度別の有害事象発現率は、軽度 48.6%（36/74 例）、中等度 40.5%（30/74 例）、高度 9.5%（7/74 例）であり、大半の有害事象が軽度又は中等度であった（5.3.5.1-2 Table_14.3.1-17）。

高度の有害事象は、脊椎圧迫骨折、肺高血圧症が各 2 例、貧血、慢性心不全、膵炎、急性胆管炎、大腿骨骨折、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、脱水、腎機能障害、無気肺、喀血、肺胞出血が各 1 例認められた。

2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

重症度別の有害事象発現率は、NS-304 群では無症候性 0.0%（0/25 例）、軽度 60.0%（15/25 例）、中等度 36.0%（9/25 例）、重度 4.0%（1/25 例）、プラセボ群では無症候性 11.1%（1/9 例）、軽度 44.4%（4/9 例）、中等度 33.3%（3/9 例）、重度 0.0%（0/9 例）であり、両群共に大半の有害事象が軽度又は中等度であった（5.3.5.1-1 Table 36）。

重度の有害事象は、NS-304 群でうっ血性心不全、ストレス心筋症、播種性血管内凝固が各 1 例認められ、プラセボ群では認められなかった。

3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

重症度別の有害事象発現率は、軽度 15.4%（4/26 例）、中等度 80.8%（21/26 例）、重度 3.8%（1/26 例）であり、大半の有害事象が軽度又は中等度であった（5.3.5.2-1 表 12）。

重度の有害事象は肺高血圧症、上部消化管出血が各 1 例認められた。

4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

被験者 2 例に、無症候性 2 件、軽度 17 件、中等度 4 件、重度 1 件の有害事象が認められた（5.3.5.2-2 表 12.2.2-1）。大半の有害事象が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は意識変容状態が 1 例認められた。

5） PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

重症度別の有害事象発現率は、軽度 10.8%（4/37 例）、中等度 62.2%（23/37 例）、重度 27.0%（10/37 例）であった（5.3.5.4-1 表 30）。

重度の有害事象は、右室不全 3 例、肺動脈性肺高血圧症 2 例、潰瘍性大腸炎、胃炎、インフルエンザ性肺炎、呼吸困難、低酸素症、肺高血圧症、心臓死、血圧低下、肺扁平上皮癌、肝細胞癌、胆道仙痛、胆管結石が各 1 例認められた。

（3） 発現時用量別

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、NS-304 群の発現時用量別の有害事象発現率は 400～800 μg/日 82.1%（32/39 例）、1200～2000 μg/日 77.8%（28/36 例）、2400～3200 μg/日 68.2%（15/22 例）であり、400～800 μg/日投与時で発現率が最も高かった。用量の増加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（表 2.7.4.7-4）。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、発現時用量別の有害事象発現率は 400～800 μg/日 78.4%（58/74 例）、1200～2000 μg/日 87.5%（56/64 例）、2400～3200 μg/日 94.3%（33/35 例）であり、2400～3200 μg/日投与時で発現率が最も高かった。鼻咽頭炎は用量の増加に伴って発現率が上昇したが、1 例以外は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1-2 Table_14.3.1-21）。

AC-065B201 試験において、NS-304 群の発現時用量別の有害事象発現率は 100～600 μg/日 76.0%（19/25 例）、700～1100 μg/日 58.3%（14/24 例）、1200～1600 μg/日 95.0%（19/20 例）であり、1200～1600 μg/日投与時で発現率が最も高かった。鼻咽頭炎は用量の増加に伴って発現率が上昇したが、全て治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-5）。

AC-065B202 試験において、発現時用量別の有害事象発現率は 100～600 μg/日 80.8%（21/26 例）、700～1100 μg/日 61.5%（16/26 例）、1200～1600 μg/日 96.0%（24/25 例）であり、1200～1600 μg/日投与時で発現率が最も高かった。鼻咽頭炎は用量の増加に伴って発現率が上昇したが、全て治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae065）。

（4） 維持用量別

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の用量維持期において、NS-304 群の維持用量別の有害事象発現率は、400～800 μg/日 75.0%（3/4 例）、1200～2000 μg/日 27.3%（3/11 例）、2400～3200 μg/日 47.4%

（9/19 例）であった。用量の増加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（5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae063）。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間の用量維持期において、維持用量別の有害事象発現率は 400～800 μg/日 72.7%（8/11 例）、1200～2000 μg/日 100.0%（30/30 例）、2400～3200 μg/日 91.7%（22/24 例）であった。用量の増加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（5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae563）。

AC-065B201 試験の用量維持期において、NS-304 群の維持用量別の有害事象発現率は 200～1000 μg/日 83.3%（5/6 例）、1200～1600 μg/日 94.7%（18/19 例）であった。200～1000 μg/日投与時に比べて 1200～1600 μg/日投与時で発現率が高い傾向（20%以上）が認められた事象は下痢及び頭痛であった（5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae063）。

AC-065B202 試験の用量維持期において、維持用量別の有害事象発現率は 200～1000 μg/日 100.0%（7/7 例）、＜1000～1600 μg/日 100.0%（19/19 例）であった。200～1000 μg/日投与時に比べて ＜ 1000～1600 μg/日投与時で発現率が高い傾向（20%以上）が認められた事象は嘔吐であった（5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae063）。

（5） 初発時期別

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、初発時期別の有害事象発現率は、NS-304 群では 4 週未満 84.6%（33/39 例）、4～8 週未満 65.7%（23/35 例）、8～12 週未満 40.0%（14/35 例）、12～16 週未満 26.5%（9/34 例）、16 週以上 20.6%（7/34 例）、プラセボ群ではそれぞれ 53.8%（21/39 例）、40.5%（15/37 例）、22.2%（8/36 例）、17.1%（6/35 例）、25.7%（9/35 例）であり、両群共に 4 週未満で最も高かった。NS-304 群で高頻度（二重盲検期で 30%以上発現）に発現した頭痛、下痢及び悪心はいずれも 4 週未満で最も発現率が高く、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（5.3.5.1-2 Table_14.3.1-5）。

AC-065B201 試験において、初発時期別の有害事象発現率は、NS-304 群では 5 週未満 100.0%（25/25 例）、5～9 週未満 40.0%（10/25 例）、9～13 週未満 44.0%（11/25 例）、13～17 週未満 36.0%（9/25 例）、17 週以上 42.9%（6/14 例）、プラセボ群ではそれぞれ 77.8%（7/9 例）、37.5%（3/8 例）、37.5%（3/8 例）、25.0%（2/8 例）、40.0%（2/5 例）であり、両群共に 5 週未満で発現率が最も高かった。NS-304 群で高頻度（30%以上発現）に発現した頭痛、下痢、鼻咽頭炎及び顎痛はいずれも 5 週未満で最も発現率が高く、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（5.3.5.3-1 Table_b201_ae066）。

2.7.4.2.1.2 死亡

（1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

1） 二重盲検期（プラセボ対照期）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で心肺停止 1 例（2.6%）が認められ、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.2-1）。NS-304 群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象の叙述は 5.3.5.1-2 14.3.3 に示した。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡に至った有害事象一覧（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

投与群	被験者識別コード[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
プラセボ	[redacted]	女性	5[redacted]	－	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時

［5.3.5.1-2 表 12.3.1-2 を引用］

2） NS-304 投与期間（長期投与期）

死亡に至った有害事象は投与期間中に認められなかった。

なお、追跡調査期間中に死亡に至った有害事象が 1 例認められた。本被験者は、投与中止後 25 日に敗血症性ショックを発現し、発現後 3 日で死亡し、治験薬との因果関係は否定された。

（2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

死亡に至った有害事象は、NS-304 群でうっ血性心不全 1 例（4.0%）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった（表 2.7.4.2.1.2-2）。プラセボ群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象の叙述は表 2.7.6.1.8-1 に示した。

表 2.7.4.2.1.2-2 死亡に至った有害事象一覧（AC-065B201 試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	7[redacted]	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	重度	重篤	中止	死亡

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.6 を引用］

（3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

死亡に至った有害事象は認められなかった。

（4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

死亡に至った有害事象は認められなかった。

（5）　PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

死亡に至った有害事象は、右室不全 2 例（5.4%）、心臓死 1 例（2.7%）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（表 2.7.4.2.1.2-3）。

死亡に至った有害事象の叙述は 5.3.5.4-1 表 122 に示した。

表 2.7.4.2.1.2-3　死亡に至った有害事象一覧（AC-065A201 試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	女性	[redacted]	1200	心臓死	963	1	関連なし	重度	重篤	中止	死亡
		女性	[redacted]	2000	右室不全	203	21	関連あり	重度	重篤	中止	死亡
		女性	[redacted]	400	右室不全	200	140	関連なし	重度	重篤	中止	死亡

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 17.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数（日）

［5.3.5.4-1 表 122 を改変］

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象

（1）　国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

1）　二重盲検期（プラセボ対照期）

重篤な有害事象は NS-304 群で 5.1%（2/39 例）、プラセボ群で 7.7%（3/39 例）認められ、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%）であった（表 2.7.4.2.1.3-1）。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。

重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.1-2 14.3.3 に示した。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象一覧（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

投与群	被験者識別コード[a]	性別	年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
NS-304	[redacted]	女性	[redacted]	3200	右室不全	106	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
		女性	[redacted]	1200	心房頻脈	55	3	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
プラセボ		女性	[redacted]	0	喀血	10	13	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
		女性	[redacted]	0	結腸癌	49	32	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
		女性	[redacted]	－	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時

［5.3.5.1-2 表 12.3.2-2 引用］

2） NS-304 投与期間（長期投与期）

重篤な有害事象は 28.4%（21/74 例）認められ、その内訳は肺高血圧症、脊椎圧迫骨折、大腸ポリープ、肺炎が各 2 例（2.7%）、喀血、大腿骨骨折、穿刺部位感染、帯状疱疹、膵管内乳頭粘液性腫瘍、右室不全、胃腸炎、心因性発作、心房頻脈、心房細動、結腸癌、慢性心不全、心不全、急性心不全、皮下組織膿瘍、虚血性大腸炎、誤嚥性肺炎、双極性障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症、無気肺、腸炎、血小板数減少、貧血、膵炎、末梢性浮腫、発熱、肺胞出血が各 1 例（1.4%）であった（表 2.7.4.2.1.3-2）。膵管内乳頭粘液性腫瘍、心房頻脈、心房細動、結腸癌、心不全、肺炎、腸炎、血小板数減少、貧血、末梢性浮腫、肺胞出血の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.1-2 14.3.3 に示した。

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象一覧（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）

被験者識別コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	女性	[redacted]	800	肺高血圧症	560	53	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
				800	喀血	607	6	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女性	[redacted]	400	脊椎圧迫骨折	234	－	関連なし	高度	重篤	変更せず	未回復
				400	大腿骨骨折	240	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復
[redacted]	プラセボ	女性	[redacted]	1600	穿刺部位感染	170	13	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女	[redacted]	－	帯状疱疹	1360	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	未回復
[redacted]	NS-304	男性	[redacted]	2400	膵管内乳頭粘液性腫瘍	164	152	関連あり	中等度	重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女性	[redacted]	3200	右室不全	106	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	NS-304	女性	[redacted]	3200	大腸ポリープ	146	－	関連なし	軽度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	男性	[redacted]	2800	胃腸炎	314	9	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女性	[redacted]	1600	心因性発作	433	16	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女性	[redacted]	1200	心房頻脈	55	3	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	肺炎	251	8	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	慢性心不全	319	38	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房頻脈	438	14	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房頻脈	513	4	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房頻脈	529	56	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房細動	666	6	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復

表 2.7.4.2.1.3-2　重篤な有害事象一覧（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（続き）

被験者識別コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女性	6[redacted]	2000	結腸癌	675	－	関連あり	軽度	重篤	変更せず	未回復
				2000	慢性心不全	701	11	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	肺高血圧症	732	－	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
[redacted]	プラセボ	男性	7[redacted]	1600	心不全	204	30	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	肺炎	204	－	関連あり	中等度	重篤	中止	軽快
[redacted]	NS-304	男性	8[redacted]	1600	急性心不全	1160	28	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	皮下組織膿瘍	1277	69	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女性	7[redacted]	1600	脊椎圧迫骨折	297	207	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
				1600	虚血性大腸炎	300	12	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	誤嚥性肺炎	300	7	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	2000	大腸ポリープ	489	64	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女性	5[redacted]	800	双極性障害	120	22	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				400	深部静脈血栓症	729	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
				400	肺塞栓症	729	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	女性	7[redacted]	3200	無気肺	505	28	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	男性	7[redacted]	1200	腸炎	222	28	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	3200	血小板数減少	194	－	関連あり	高度	重篤	変更せず	未回復
				3200	貧血	481	－	関連あり	高度	重篤	変更せず	未回復
				－	膵炎	503	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復
[redacted]	NS-304	女性	7[redacted]	3200	末梢性浮腫	241	131	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	男性	4[redacted]	1200	発熱	183	5	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				2400	発熱	453	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	男性	6[redacted]	3200	肺胞出血	176	162	関連あり	高度	重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：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）を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.2-3 引用］

（2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

重篤な有害事象は NS-304 群で 8.0%（2/25 例）認められ、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（表 2.7.4.2.1.3-3）。

重篤な有害事象の叙述は表 2.7.6.1.8-1 に示した。

表 2.7.4.2.1.3-3 重篤な有害事象の一覧（AC-065B201 試験）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	5[redacted]	1400	右室不全	71	8	関連あり	軽度	重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	重度	重篤	中止	死亡
				800	ストレス心筋症	117	12	関連あり	重度	重篤	中止	回復
				－	播種性血管内凝固	119	13	関連あり	重度	重篤	終了後	未回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.7 を引用］

（3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

重篤な有害事象は 34.6%（9/26 例）認められ、その内訳は、肺炎 2 例（7.7%）、喀血、良性単クローン性高 γ グロブリン血症、出血性腸憩室、右室不全、胆管炎、間質性肺疾患、心房粗動、上部消化管出血、肺高血圧症、低酸素症、白内障手術が各 1 例（3.8%）であった（表 2.7.4.2.1.3-4）。喀血、良性単クローン性高 γ グロブリン血症、出血性腸憩室、右室不全、上部消化管出血は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象の叙述は表 2.7.6.3.7-1 に示した。

表 2.7.4.2.1.3-4 重篤な有害事象の一覧（AC-065B202 試験）

被験者識別コード	AC-065 B201 試験の投与群	性別	年齢（歳）	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女性	3[redacted]	1400	喀血	262/115	16	関連あり	中等度	重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	男性	6[redacted]	1000	良性単クローン性高γグロブリン血症	461/309	127	関連あり	中等度	重篤	中止	未回復
				1000	肺炎	539/387	15	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女性	5[redacted]	1600	出血性腸憩室	441/294	44	関連あり	軽度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	男性	6[redacted]	1600	右室不全 [e]	120/-	14	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復

表 2.7.4.2.1.3-4 重篤な有害事象の一覧（AC-065B202 試験）（続き）

被験者識別コード	AC-065B201 試験の投与群	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	男性	7[redacted]	1200	肺炎	990/840	13	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1200	胆管炎	1075/925	9	関連なし	軽度	重篤	変更せず	回復
				1200	間質性肺疾患	1161/1011	50	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	女性	6[redacted]	1200	心房粗動	340	300	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	NS-304	男性	3[redacted]	800	上部消化管出血	490/336	254	関連あり	重度	重篤	休薬	回復
				1600	肺高血圧症	899/745	117	関連なし	重度	重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女性	7[redacted]	1200	低酸素症	805/658	16	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女性	7[redacted]	1200	白内障手術	164/13	3	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）
e：前試験（AC-065B201 試験）からの移行期間中に発現

［5.3.5.2-1 16.2.7.7 を改変］

また、追跡期間中に重篤な上室性頻脈 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定された。本被験者は NS-304 の投与後 195 日に上室性頻脈を発現し、発現後 5 日間で回復した。

（4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

重篤な有害事象は、胆管結石、意識変容状態、疲労が 2 例中に各 1 例認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.3-5）。

重篤な有害事象の叙述は表 2.7.6.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.2.1.3-5 重篤な有害事象の一覧（NS304C-P2OE 試験）

被験者識別コード	AC-065B201 試験の投与群	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	男性	7[redacted]	1200	胆管結石	1079/-	132	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1200	意識変容状態	1574/410	3	関連なし	重度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女性	7[redacted]	1600	疲労	1191/561	22	関連なし	軽度	重篤	変更せず	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 18.1 PT
c：AC-065B201 試験投与開始日又は本試験投与開始日を 1 日目として起算した（B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-2 表 12.3.1.2-1 を引用］

（5） PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

重篤な有害事象は 56.8%（21/37 例）認められ、その内訳は、肺動脈性肺高血圧症 16.2%（6/37 例）、右室不全 8.1%（3/37 例）、結腸腺癌、胆管結石、胆道仙痛、血圧低下、気管支炎、胸部不快感、潰瘍性大腸炎、結腸癌、浮動性めまい、呼吸困難、喀血、帯状疱疹、低酸素症、骨壊死、肺炎、インフルエンザ性肺炎、肺扁平上皮癌、埋伏歯、嘔吐、心臓死、甲状舌管嚢胞、大腸ポリープ、食道静脈瘤、処置後感染、肝細胞癌が各 2.7%（1/37 例）であった（表 2.7.4.2.1.3-6）。嘔吐、浮動性めまい、右室不全、低酸素症、血圧低下、胸部不快感の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.4-1 表 122 に示した。

表 2.7.4.2.1.3-6 重篤な有害事象一覧（AC-065A201 試験）

被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	女性	[redacted]	400	嘔吐	1	3	あり	重篤	軽度	変更せず	回復
[redacted]	男性	[redacted]	3200	右室不全	187	131	なし	重篤	重度	その他	未回復
[redacted]	女性	[redacted]	1600	甲状舌管嚢胞	342	414	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			1600	埋状歯	825	100	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
[redacted]	女性	[redacted]	1200	潰瘍性大腸炎	408	556	なし	重篤	重度	変更せず	軽快
			1200	心臓死	963	1	なし	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	男性	[redacted]	2400	喀血	1660	31	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
[redacted]	女性	[redacted]	2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	中止	軽快
[redacted]	女性	[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	1455	164	なし	重篤	中等度	その他	未回復
[redacted]	女性	[redacted]	2800	骨壊死	446	196	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			3200	処置後感染	788	22	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			1600	気管支炎	1733	14	なし	重篤	中等度	その他	回復
[redacted]	男性	[redacted]	2800	肝細胞癌	1721	254	なし	重篤	重度	変更せず	未回復
[redacted]	男性	[redacted]	1600	胆道仙痛	283	4	なし	重篤	重度	変更せず	回復
			1600	結腸腺癌	644	5	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			1600	胆管結石	684	6	なし	重篤	重度	変更せず	回復
			1600	食道静脈瘤	689	1130	なし	重篤	中等度	変更せず	未回復

表 2.7.4.2.1.3-6 重篤な有害事象一覧（AC-065A201 試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	男性	5[redacted]	3200	浮動性めまい	122	50	あり	重篤	軽度	減量	回復
			2000	肺動脈性肺高血圧症	479	94	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			2400	肺動脈性肺高血圧症	675	109	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			2400	大腸ポリープ	1412	321	なし	重篤	中等度	変更せず	軽快
[redacted]	男性	3[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	905	608	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性	5[redacted]	2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性	6[redacted]	1600	低酸素症	17	9	あり	重篤	重度	減量	回復
			400	呼吸困難	137	10	なし	重篤	重度	変更せず	回復
			400	右室不全	137	10	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡
			400	呼吸困難	256	84	なし	重篤	重度	変更せず	未回復
[redacted]	女性	2[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	737	42	なし	重篤	重度	中止	軽快
[redacted]	女性	4[redacted]	200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復
[redacted]	女性	3[redacted]	400	胸部不快感	192	12	あり	重篤	中等度	変更せず	回復
[redacted]	女性	5[redacted]	2000	結腸癌	1111	65	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
[redacted]	女性	3[redacted]	400	肺動脈性肺高血圧症	795	77	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性	7[redacted]	3200	インフルエンザ性肺炎	624	26	なし	重篤	重度	変更せず	回復
			2400	肺扁平上皮癌	699	59	なし	重篤	重度	中止	未回復
[redacted]	女性	7[redacted]	3200	帯状疱疹	259	11	なし	重篤	中等度	変更せず	回復
			3200	肺炎	1234	23	なし	重篤	中等度	変更せず	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 17.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 16.2.7.5.2 を引用］

また、追跡調査期間中に重篤な有害事象として咳そうの悪化 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定された。本被験者は、投与終了後 24 日目に咳そうの悪化のため入院した（同意の撤回により試験を中止）。

2.7.4.2.1.4 重要な有害事象

（1） 投与中止に至った有害事象

1） 国内第 III 相試験（NS304C-P3-1）

a) 二重盲検期

投与中止に至った有害事象は NS-304 群で 7.7%（3/39 例）、プラセボ群で 10.3%（4/39 例）認められ、その内訳は NS-304 群で悪心 2 例（5.1%）、回転性めまい、下痢、頭痛が各 1 例（2.6%）、プラセボ群で腹部不快感、白血球数減少、頭痛、心肺停止が各 1 例（2.6%）であった（表 2.7.4.2.1.4-1）。心肺停止以外は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.4-1 投与中止に至った有害事象一覧（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

投与群	被験者識別コード[a]	性別	年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
NS-304	[redacted]	男性	[redacted]	400	下痢	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	回転性めまい	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女性	[redacted]	1200	悪心	11	11	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女性	[redacted]	400	頭痛	8	29	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
プラセボ	[redacted]	女性	[redacted]	0	腹部不快感	2	13	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女性	[redacted]	0	白血球数減少	8	22	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	男性	[redacted]	0	頭痛	2	76	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女性	[redacted]	－	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-2 を引用］

b) NS-304 投与期間

投与中止に至った有害事象は 16.2%（12/74 例）認められ、その内訳は悪心、頭痛が各 3 例（4.1%）、胸部不快感、食欲減退、下痢、回転性めまい、軟便、肺高血圧症、肺炎、甲状腺機能亢進症、四肢痛が各 1 例（1.4%）であった（表 2.7.4.2.1.4-2）。肺高血圧症及び肺炎以外は非重篤であり、肺高血圧症及び四肢痛以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.4-2 投与中止に至った有害事象一覧（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）

被験者識別コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	女性	6[redacted]	400	胸部不快感	2	70	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
[redacted]	プラセボ	女性	7[redacted]	1600	食欲減退	197	—	関連あり	軽度	非重篤	中止	軽快
[redacted]	NS-304	男性	6[redacted]	400	下痢	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	回転性めまい	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
[redacted]	プラセボ	女性	7[redacted]	1200	軟便	274	—	関連あり	軽度	非重篤	中止	軽快
[redacted]	プラセボ	女性	6[redacted]	400	頭痛	2	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	2	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女性	7[redacted]	1200	悪心	11	11	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	2000	肺高血圧症	732	—	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
[redacted]	プラセボ	女性	5[redacted]	400	頭痛	2	168	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
[redacted]	プラセボ	男性	7[redacted]	1600	肺炎	204	—	関連あり	中等度	重篤	中止	軽快
[redacted]	プラセボ	女性	4[redacted]	1600	甲状腺機能亢進症	51	359	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女性	6[redacted]	800	四肢痛	10	—	関連なし	軽度	非重篤	中止	軽快
[redacted]	NS-304	女性	6[redacted]	400	頭痛	8	29	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：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）を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-3 を引用］

2） 国内第 II 相比較試験（AC-065B201）

投与中止に至った有害事象は NS-304 群で 4.0%（1/25 例）認められ、その内訳は、うっ血性心不全、ストレス心筋症が各 1 例（4.0%）であった（5.3.5.1-1 16.2.7.8）。いずれも重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3） 国内第 II 相継続試験（AC-065B202）

投与中止に至った有害事象は 7.7%（2/26 例）認められ、その内訳は、良性単クローン性高γグロブリン血症、肺高血圧症が各 1 例（3.8%）であった（5.3.5.2-1 16.2.7.8）。いずれも重篤であり、良性単クローン性高γグロブリン血症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

4） 国内第 II 相長期継続試験（NS304C-P2OE）

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5） PAH 国内第 II 相試験（AC-065A201）

投与中止に至った有害事象は 35.1%（13/37 例）認められ、その内訳は、肺動脈性肺高血圧症 7 例（18.9%）、右室不全 2 例（5.4%）、血圧低下、肺扁平上皮癌、全身性エリテマトーデス、心臓死が各 1 例（2.7%）であった。肺動脈性肺高血圧症 3 例及び全身性エリテマトーデス以外は重篤であり、血圧低下、右室不全の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.2.1.4-3）。

表 2.7.4.2.1.4-3 投与中止に至った有害事象一覧（AC-065A201 試験）

被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	男性	3[redacted]	3200	肺動脈性肺高血圧症	279	39	なし	非重篤	重度	中止	未回復
[redacted]	女性	3[redacted]	1200	心臓死	963	1	なし	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性	3[redacted]	2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	中止	軽快
[redacted]	女性	4[redacted]	800	肺動脈性肺高血圧症	671	126	なし	非重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性	2[redacted]	3200	肺動脈性肺高血圧症	501	105	なし	非重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	男性	3[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	905	608	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性	5[redacted]	2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性	6[redacted]	400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性	2[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	737	42	なし	重篤	重度	中止	軽快
[redacted]	女性	4[redacted]	200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復
[redacted]	女性	3[redacted]	400	肺動脈性肺高血圧症	795	77	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性	4[redacted]	2800	全身性エリテマトーデス	290	146	なし	非重篤	軽度	中止	未回復
[redacted]	女性	7[redacted]	2400	肺扁平上皮癌	699	59	なし	重篤	重度	中止	未回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 17.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 16.2.7.6 を改変］

2.7.4.2.1.5 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製剤などの 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。NS-304 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。

プロスタサイクリン関連有害事象は、PAH の承認申請時と同様に、MedDRA/PT「顎痛」、「顎関節症候群」、「関節痛」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「四肢痛」、「潮紅」、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「頭痛」、「浮動性めまい」に該当する有害事象と定義した。

プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用、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、休薬に至った有害事象並びに減量に至った有害事象の発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae001 ～ Table_p301_274_ae006 （NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae501 ～ Table_p301_274_ae506 （NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae001 ～ Table_p201_274_ae006 （AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae001 ～ Table_p202_274_ae006（AC-065B202 試験）に示す。

1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験で発現したプロスタサイクリン関連有害事象の発現率の要約を表 2.7.4.2.1.5-1 に、プロスタサイクリン関連有害事象を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。

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。プロスタサイクリン関連有害事象は NS-304 群の大半の被験者で発現し、プラセボ群と比較して NS-304 群で発現率が高かった。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）であり、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治験薬との因果関係が否定されなかった。

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り、NS-304 群の約半数の被験者で認められた。大半のプロスタサイクリン関連有害事象は NS-304 投与開始後早期に発現した（表 2.7.4.2.1.5-3 及び表 2.7.4.2.1.5-4）。

全てのプロスタサイクリン関連有害事象が軽度又は中等度であり、死亡に至った又は重篤な、並びに高度な事象は認められなかった。

投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群で 7.7%（3/39 例）、プラセボ群で 2.6%（1/39 例）認められ、その内訳は NS-304 群で悪心 2 例（5.1%）、下痢、頭痛が各 1 例（2.6%）、プラセボ群で頭痛 1 例（2.6%）であった。AC-065B201 試験では投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は認められなかった。

休薬に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群で 7.7%（3/39 例）認められ、その内訳は下痢、悪心が各 2 例（5.1%）、嘔吐、頭痛が各 1 例（2.6%）であった。NS304C-P3-1 試験の二重盲検期のプラセボ群及び AC-065B201 試験では休薬に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は認められなかった。

減量に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群で 20.5%（8/39 例）、プラセボ群で 2.6%（1/39 例）認められ、プラセボ群と比較して NS-304 群で発現率が高かった。その内訳は NS-304 群で下痢、悪心が各 3 例（7.7%）、嘔吐、筋肉痛、四肢痛、

頭痛が各 1 例（2.6%）、プラセボ群で嘔吐 1 例（2.6%）であった。AC-065B201 試験では NS-304 群で 28.0%（7/25 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。その内訳は頭痛 6 例（24.0%）、筋肉痛 3 例（12.0%）、下痢、関節痛、筋骨格痛、顎痛が各 1 例（4.0%）であった。

表 2.7.4.2.1.5-1　プロスタサイクリン関連有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）		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 (%)
有害事象	34 (87.2%)	15 (38.5%)	24 (96.0%)	7 (77.8%)
副作用	32 (82.1%)	13 (33.3%)	22 (88.0%)	6 (66.7%)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (7.7%)	1 (2.6%)	0	0
休薬に至った有害事象	3 (7.7%)	0	0	0
減量に至った有害事象	8 (20.5%)	1 (2.6%)	7 (28.0%)	0

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae001～Table_ b201_274_ae006、Table_p301_274_ae001～Table_p301_274_ae006 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-2　プロスタサイクリン関連有害事象（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）		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 (%)	34 (87.2%)	15 (38.5%)	24 (96.0%)	7 (77.8%)
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%)
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%)
関節痛	4 (10.3%)	5 (12.8%)	3 (12.0%)	1 (11.1%)
四肢痛	4 (10.3%)	2 (5.1%)	2 (8.0%)	
顎関節症候群	2 (5.1%)			
浮動性めまい	3 (7.7%)	2 (5.1%)	1 (4.0%)	
潮紅	3 (7.7%)		4 (16.0%)	1 (11.1%)
筋骨格痛			1 (4.0%)	1 (11.1%)

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae001、Table_p301_274_ae001 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-3 初発時期別プロスタサイクリン関連有害事象
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群）

	< 4W (N=39)	4 -< 8W (N=35)	8 -< 12W (N=35)	12 -< 16W (N=34)	≧16W (N=34)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	19 (48.7%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)		
悪心	13 (33.3%)	1 (2.9%)			
下痢	11 (28.2%)	5 (14.3%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	
筋肉痛	6 (15.4%)				
嘔吐	5 (12.8%)	1 (2.9%)		1 (2.9%)	
顎痛	4 (10.3%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)	1 (2.9%)	
関節痛	4 (10.3%)				
四肢痛	4 (10.3%)				
浮動性めまい	2 (5.1%)	1 (2.9%)			
顎関節症候群	1 (2.6%)	1 (2.9%)			
潮紅		2 (5.7%)	1 (2.9%)		

［5.3.5.1-2 Table_14.3.1-5 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-4 初発時期別プロスタサイクリン関連有害事象
（AC-065B201 試験の NS-304 群）

	< 5W (N=25)	5 -< 9W (N=25)	9 -< 13W (N=25)	13 -< 17W (N=25)	≧17W (N=14)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	11 (44.0%)	3 (12.0%)	1 (4.0%)		
下痢	8 (32.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)		
顎痛	9 (36.0%)				
筋肉痛	4 (16.0%)	3 (12.0%)			
潮紅	4 (16.0%)				
悪心	3 (12.0%)		1 (4.0%)		
関節痛	2 (8.0%)		1 (4.0%)		
浮動性めまい	1 (4.0%)				
嘔吐	1 (4.0%)			1 (4.0%)	
筋骨格痛		1 (4.0%)			
四肢痛				2 (8.0%)	

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae066 を改変］

2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験で発現したプロスタサイクリン関連有害事象の発現率の要約を表 2.7.4.2.1.5-5 に、プロスタサイクリン関連有害事象を表 2.7.4.2.1.5-6 に示す。

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 NS-304 投与期間では 91.9%（68/74 例）、AC-065B202 試験では 100.0%（26/26 例）であった。副作用の発現率は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 86.5%（64/74 例）、AC-065B202 試験では 92.3%（24/26 例）であった。NS304C-P2OE 試験ではプロスタサイクリン関連有害事象は認められなかった。

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り、約半数の被験者で認められた。大半のプロスタサイクリン関連有害事象は投与後 26 週未満に発現した（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-19 及び 5.3.5.2-1 表 11）。全てのプロスタサイクリン関連有害事象は軽度又は中等度であり、死亡に至った又は重篤な、並びに高度な事象は認められなかった。

投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 8.1%（6/74 例）認められ、その内訳は悪心、頭痛が各 3 例（4.1%）、下痢、四肢痛が各 1 例（1.4%）であった。AC-065B202 試験では投与中止に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は認められなかった。

休薬に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 6.8%（5/74 例）認められ、その内訳は悪心 3 例（4.1%）、下痢、頭痛、嘔吐が各 2 例（2.7%）であった。AC-065B202 試験では休薬に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は認められなかった。

減量に至ったプロスタサイクリン関連有害事象は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 27.0%（20/74 例）認められ、その内訳は下痢 10 例（13.5%）、悪心 6 例（8.1%）、頭痛 5 例（6.8%）、嘔吐、筋肉痛が各 3 例（4.1%）、関節痛、四肢痛、潮紅が各 1 例（1.4%）であった。AC-065B202 試験では 34.6%（9/26 例）認められ、その内訳は頭痛 5 例（19.2%）、筋肉痛 3 例（11.5%）、下痢 2 例（7.7%）、関節痛、筋骨格痛、顎痛、潮紅が各 1 例（3.8%）であった。

表 2.7.4.2.1.5-5 プロスタサイクリン関連有害事象発現率の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間） N=74	AC-065B202 試験 N=26
	n (%)	n (%)
有害事象	68 (91.9%)	26 (100.0%)
副作用	64 (86.5%)	24 (92.3%)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	6 (8.1%)	0
休薬に至った有害事象	5 (6.8%)	0
減量に至った有害事象	20 (27.0%)	9 (34.6%)

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae001～Table_b202_274_ae006、Table_p301_274_ae501～Table_p301_274_ae506 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-6 プロスタサイクリン関連有害事象（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間） N=74	AC-065B202 試験 N=26
	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	68 (91.9%)	26 (100.0%)
下痢	44 (59.5%)	16 (61.5%)
頭痛	39 (52.7%)	17 (65.4%)
悪心	26 (35.1%)	7 (26.9%)
嘔吐	16 (21.6%)	5 (19.2%)
顎痛	12 (16.2%)	13 (50.0%)
関節痛	12 (16.2%)	6 (23.1%)
筋肉痛	11 (14.9%)	9 (34.6%)
四肢痛	8 (10.8%)	3 (11.5%)
浮動性めまい	8 (10.8%)	2 (7.7%)
潮紅	6 (8.1%)	6 (23.1%)
顎関節症候群	5 (6.8%)	
筋骨格痛	1 (1.4%)	2 (7.7%)

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae001、Table_p301_274_ae501 を改変］

3） 結論

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が副作用であった。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） 心機能障害

1） 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 [1)]。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。

心機能障害関連有害事象は、MedDRA/SOC「心臓障害」に該当する有害事象と定義した。

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験で発現した心機能障害に関連する有害事象の発現率の要約を表 2.7.4.2.1.5-7 に、心機能障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-8 に示す。

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）であり、群間で発現率に大きな差はなかった。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）であり、群間で発現率に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。

死亡に至った心機能障害に関連する有害事象は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、プラセボ群で心肺停止 1 例（2.6%）が認められ、NS-304 群では認められなかった。心肺停止は治験薬との因果関係が否定された。AC-065B201 試験では NS-304 群でうっ血性心不全 1 例（4.0%）が認められ、プラセボ群では認められなかった。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。

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。

投与中止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発現した心肺停止 1 例（2.6%）、AC-065B201 試験の NS-304 群で発現したうっ血性心不全及びストレス心筋症 1 例（4.0%）であり、いずれも重篤であった。

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（表 2.7.4.2.1.5-9）。

表 2.7.4.2.1.5-7　心機能障害に関連する有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）		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 (%)
有害事象	5 (12.8%)	3 (7.7%)	6 (24.0%)	2 (22.2%)
副作用	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (16.0%)	1 (11.1%)
死亡に至った有害事象	0	1 (2.6%)	1 (4.0%)	0
重篤な有害事象	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (8.0%)	0
中止に至った有害事象	0	1 (2.6%)	1 (4.0%)	0

［5.3.5.1-1 Table 37、Table 163、Table 172、Table 174、Table 180、5.3.5.1-2 Table_14.3.1-2、Table_14.3.1-10～Table_14.3.1-12 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-8　心機能障害に関連する有害事象（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=25)	プラセボ (N=9)	NS-304 (N=25)	プラセボ (N=9)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)	6 (24.0%)	2 (22.2%)	4 (16.0%)	1 (11.1%)
動悸	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	1 (4.0%)	2 (22.2%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)
右室不全	1 (2.6%)				3 (12.0%)	1 (11.1%)	2 (8.0%)	
心房頻脈	1 (2.6%)		1 (2.6%)					
頻脈	1 (2.6%)		1 (2.6%)					
うっ血性心不全					1 (4.0%)		1 (4.0%)	
上室性頻脈性不整脈					1 (4.0%)			
ストレス心筋症					1 (4.0%)		1 (4.0%)	
心肺停止		1 (2.6%)						
上室性期外収縮		1 (2.6%)						
心室性頻脈		1 (2.6%)		1 (2.6%)				

［5.3.5.1-1 Table 37、Table 163、5.3.5.1-2 Table_14.3.1-2 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-9 心機能障害に関連する有害事象（プラセボ対照期）

試験番号	投与群	被験者識別コード[a]	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS304C-P3-1	NS-304	[redacted]	女性 4[redacted]	1600	頻脈	26	111	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
		[redacted]	女性 4[redacted]	3200	右室不全	106	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
		[redacted]	女性 6[redacted]	1200	心房頻脈	55	3	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
		[redacted]	男性 3[redacted]	2400	動悸	46	47	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
		[redacted]	女性 5[redacted]	400	動悸	5	－	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	軽快
	プラセボ	[redacted]	女性 7[redacted]	0	上室性期外収縮	30	28	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
		[redacted]	男性 7[redacted]	0	心室性頻脈	85	－	関連あり	中等度	非重篤	変更せず	軽快
		[redacted]	女性 5[redacted]	0	動悸	1	2	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
				0	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡
AC-065B201	NS-304	[redacted]	男性 5[redacted]	1400	右室不全	71	8	関連あり	軽度	重篤	減量	回復
		[redacted]	男性 6[redacted]	1600	右室不全	120	4	関連あり	中等度	非重篤	変更せず	未回復
		[redacted]	女性 5[redacted]	200	動悸	2	1	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
		[redacted]	男性 7[redacted]	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	重度	重篤	中止	死亡
				800	ストレス心筋症	117	12	関連あり	重度	重篤	中止	回復
		[redacted]	男性 3[redacted]	1600	右室不全	64	59	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	未回復
		[redacted]	女性 3[redacted]	1400	上室性頻脈性不整脈	124	1	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
	プラセボ	[redacted]	女性 6[redacted]	0	動悸	18	2	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				0	右室不全	86	37	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	未回復
		[redacted]	女性 6[redacted]	0	動悸	46	65	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復

a：NS304C-P3-1 試験では被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：NS304C-P3-1 試験では MedDRA/J ver 19.0 PT、AC-065B201 試験では MedDRA/J ver 13.0 PT
d：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.1、5.3.5.1-2 List_16.2.7-1 を改変］

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験で発現した心機能障害に関連する有害事象の発現率の要約を表 2.7.4.2.1.5-10 に、心機能障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-11 に示す。

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 NS-304 投与期間では 16.2%（12/74 例）、AC-065B202 試験では 46.2%（12/26 例）であった。副作用の発現率は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 8.1%（6/74 例）、AC-065B202 試験では 11.5%（3/26 例）であった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、心房細動、心不全が各 3 例（4.1%）、動悸、心室性期外収縮が各 2 例（2.7%）、心房頻脈、急性心不全、慢性心不全、右室不全、頻脈が各 1 例（1.4%）認められた。AC-065B202 試験では右室不全 7 例（26.9%）、動悸、心室性期外収縮が各 2 例（7.7%）、心房粗動、心不全、上室性頻脈性不整脈が各 1 例（3.8%）認められた。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験において、死亡に至った及び投与中止に至った心機能障害に関連する有害事象は認められなかった。重篤な心機能障害に関連する有害事象は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、心房細動、心房頻脈、心不全、急性心不全、慢性心不全、右室不全が各 1 例（1.4%）認められ、心房細動、心房頻脈及び心不全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、右室不全、心房粗動が各 1 例（3.8%）認められ、右室不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。

NS304C-P2OE 試験では心機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

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（表 2.7.4.2.1.5-12）。

表 2.7.4.2.1.5-10 心機能障害に関連する有害事象発現率の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間） N=74	AC-065B202 試験 N=26
	n (%)	n (%)
有害事象	12 (16.2%)	12 (46.2%)
副作用	6 (8.1%)	3 (11.5%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	4 (5.4%)	2 (7.7%)
中止に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.1-2 Table_14.3.1-16、Table_14.3.1-24～Table_14.3.1-26、5.3.5.2-1 表 32、表 37、表 38、表 39 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-11 心機能障害に関連する有害事象（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間） N=74		AC-065B202 試験 N=26	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	12 (16.2%)	6 (8.1%)	12 (46.2%)	3 (11.5%)
心不全	3 (4.1%)	2 (2.7%)	1 (3.8%)	
心房細動	3 (4.1%)	1 (1.4%)		
動悸	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)
心室性期外収縮	2 (2.7%)		2 (7.7%)	
右室不全	1 (1.4%)		7 (26.9%)	2 (7.7%)
心房頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)		
急性心不全	1 (1.4%)			
慢性心不全	1 (1.4%)			
頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)		
心房粗動			1 (3.8%)	
上室性頻脈性不整脈			1 (3.8%)	

［5.3.5.1-2 Table_14.3.1-16、5.3.5.2-1 表 32 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-12 心機能障害に関連する有害事象の一覧（長期投与期）

試験番号	被験者識別コード[a]	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS304C-P3-1	[redacted]	女性 7[redacted]	400	心室性期外収縮	225	29	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 7[redacted]	1600	心房細動	344	1	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
			1600	心房細動	512	1	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 4[redacted]	1600	頻脈	26	111	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
			2400	頻脈	166	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
	[redacted]	女性 4[redacted]	3200	右室不全	106	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
	[redacted]	男性 6[redacted]	3200	心室性期外収縮	1051	29	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 6[redacted]	2800	心房細動	778	23	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 6[redacted]	1200	心房頻脈	55	3	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
			1600	心房細動	319	38	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
			1600	慢性心不全	319	38	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
			2000	心房頻脈	438	14	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
			2000	心房頻脈	513	4	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
			2000	心房頻脈	529	56	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
			2000	慢性心不全	540	161	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
			2000	心房細動	666	6	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
			2000	慢性心不全	701	11	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男性 7[redacted]	1600	心不全	386	30	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男性 3[redacted]	2400	動悸	46	47	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男性 8[redacted]	1600	心不全	801	16	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
			1600	急性心不全	1160	28	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 5[redacted]	400	動悸	5	－	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	軽快
	[redacted]	女性 7[redacted]	3200	心不全	481	－	関連あり	中等度	非重篤	変更せず	未回復

表 2.7.4.2.1.5-12　心機能障害に関連する有害事象の一覧（長期投与期）（続き）

試験番号	被験者識別コード[a]	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
AC-065B202	[redacted]	女性 4[redacted]	1600	右室不全	311	69	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 6[redacted]	1000	心不全	932	18	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男性 6[redacted]	1000	右室不全	181	407	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	軽快
	[redacted]	男性 6[redacted]	1600	右室不全	120	14	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	男性 7[redacted]	1200	右室不全	711	486	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	軽快
	[redacted]	女性 6[redacted]	1200	心房粗動	340	300	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
	[redacted]	男性 3[redacted]	1600	右室不全	64	952	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 5[redacted]	1200	動悸	533	204	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
			1200	心室性期外収縮	673	6	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 5[redacted]	1400	心室性期外収縮	400	22	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 3[redacted]	1400	上室性頻脈性不整脈	124	1	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
			1400	右室不全	217	57	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
			－	右室不全	289	8	関連なし	軽度	非重篤	－	不明
	[redacted]	女性 6[redacted]	1600	動悸	125	1	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女性 7[redacted]	1200	右室不全	295	366	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	軽快

a：NS304C-P3-1 試験では被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：NS304C-P3-1 試験では MedDRA/J ver 19.0 PT、AC-065B202 試験では MedDRA/J ver 13.0 PT
d：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 List_16.2.7-1、5.3.5.2-1 16.2.7.1 を改変］

2）　標準 12 誘導心電図

a)　プラセボ対照期

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。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 群とプラセボ群でほぼ同様であった（2.7.4.4.2（1）項参照）。

b) 長期投与期

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）であった。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（2）項参照）。

3） 結論

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。

心機能障害に関連する有害事象及び副作用、並びに死亡に至った、重篤な及び投与中止に至った心機能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

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。

1） 低血圧に関連する有害事象

低血圧に関連する有害事象は、MedDRA/PT「低血圧」、「起立性低血圧」、「処置による低血圧」、「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「吸気時収縮期血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「起立血圧低下」、「外来血圧低下」、「平均動脈圧低下」、「拡張期低血圧」に該当する有害事象と定義した。

低血圧に関連する有害事象及び副作用、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率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae007～Table_p301_274_ae010（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae507～Table_p301_274_ae510（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae007 ～ Table_p201_274_ae010 （AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae007～Table_p202_274_ae010（AC-065B202 試験）に示す。

a) プラセボ対照期

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。

b) 長期投与期

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 8.1%（6/74 例）認められ、その内訳は血圧低下 4 例（5.4%）、低血圧、起立性低血圧が各 1 例（1.4%）であった。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（5.3.5.2-2 表 12.2.2-1）。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。

2） バイタルサイン（血圧）

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験のいずれの投与群も収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、収縮期血圧の重要な異常低値の発現率は NS-304 群 17.9%（7/39 例）、プラセボ群 15.4%（6/39 例）であり、群間で大きな差はなかった（2.7.4.4.1（1）項参照）。

b) 長期投与期

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、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。NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、収縮期血圧の重要な異常低値の発現率は 27.0%（20/74 例）であった（2.7.4.4.1（2）項参照）。

3） 結論

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られるが、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

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。

1） 出血に関連する有害事象

出血に関連する有害事象は、MedDRA/SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」、「消化管の出血」に該当する有害事象と定義した。

出血に関連する有害事象及び副作用、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率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae011～Table_p301_274_ae014（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae511～Table_p301_274_ae514（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae011 ～ Table_p201_274_ae014 （AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae011～Table_p202_274_ae014（AC-065B202 試験）に示す。

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験で発現した出血に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-13 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、出血に関連する有害事象の発現率は NS-304 群 12.8%（5/39 例）、プラセボ群 10.3%（4/39 例）、副作用の発現率は NS-304 群 2.6%（1/39 例）、プラセボ群 5.1%（2/39 例）であり、群間で発現率に大きな差はなかった。出血に関連する有害事象は、NS-304 群で歯肉出血、血便排泄、挫傷、月経過多、鼻出血が各 1 例（2.6%）、プラセボ群で結膜出血、挫傷、鼻出血、喀血が各 1 例（2.6%）認められた。喀血以外は非重篤であり、NS-304 群の月経過多、並びにプラセボ群の喀血及び鼻出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも治験薬の投与を変更せず、回復又は軽快した。

AC-065B201 試験では、出血に関連する有害事象の発現率は NS-304 群 8.0%（2/25 例）、プラセボ群 22.2%（2/9 例）、副作用の発現率は NS-304 群 4.0%（1/25 例）、プラセボ群 0.0%（0/9 例）であり、群間で発現率に大きな差はなかった。出血に関連する有害事象は、NS-304 群で播種性血管内凝固、鼻出血が各 1 例（4.0%）、プラセボ群で歯肉出血、鼻出血が各 1 例（11.1%）認められた。播種性血管内凝固は NS-304 の投与中止 2 日後に発現し、重篤かつ重度であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。播種性血管内凝固以外は非重篤であり、治験薬の投与を変更せず回復し、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-13 出血に関連する有害事象（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39	NS-304 N=39	プラセボ N=39	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (8.0%)	2 (22.2%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	1 (2.6%)	1 (2.6%)		1 (2.6%)	1 (4.0%)	1 (11.1%)		
挫傷	1 (2.6%)	1 (2.6%)						
月経過多	1 (2.6%)		1 (2.6%)					
播種性血管内凝固					1 (4.0%)		1 (4.0%)	
歯肉出血	1 (2.6%)					1 (11.1%)		
血便排泄	1 (2.6%)							
喀血		1 (2.6%)		1 (2.6%)				
結膜出血		1 (2.6%)						

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae011、Table_p301_274_ae011 を改変］

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験で発現した出血に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-14 に示す。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、出血に関連する有害事象の発現率は 35.1%（26/74 例）、副作用の発現率は 8.1%（6/74 例）であった。出血に関連する有害事象は、鼻出血 6 例（8.1%）、挫傷、喀血が各 4 例（5.4%）、結膜出血 3 例（4.1%）、不正子宮出血、皮下出血、肺胞出血が各 2 例（2.7%）、便潜血陽性、筋肉内出血、月経過多、歯肉出血、血便排泄、痔出血、穿刺部位出血、筋挫傷、血尿、血性胆汁が各 1 例（1.4%）認められた。出血に関連する副作用は、鼻出血、肺胞出血、便潜血陽性、筋肉内出血、月経過多、不正子宮出血が各 1 例（1.4%）認められた。死亡及び投与中止に至った出血に関連する有害事象は認められなかった。重篤な出血に関連する有害事象は喀血、肺胞出血が各 1 例（1.4%）認められた。喀血は NS-304 の投与を変更せず回復し、治験薬との因果関係は否定された。肺胞出血は NS-304 を休薬後に回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

AC-065B202 試験では、出血関連の有害事象の発現率は 53.8%（14/26 例）、副作用の発現率は 23.1%（6/26 例）であった。出血関連の有害事象は、鼻出血 7 例（26.9%）、喀血 3 例（11.5%）、胃腸出血、性器出血が各 2 例（7.7%）、皮下出血、網膜出血、上部消化管出血、出血性腸憩室、尿中血陽性、出血、腹壁血腫が各 1 例（3.8%）認められた。出血関連の副作用は、鼻出血 3 例（11.5%）、喀血 2 例（7.7%）、胃腸出血、網膜出血、上部消化管出血、出血性腸憩室、尿中血陽性、出血が各 1 例（3.8%）認められた。死亡及び投与中止に至った出血に関連する有害事象は認められなかった。重篤な出血に関連する有害事象は喀血、上部消化管出血、出血性腸憩室が各 1 例（3.8%）認められた。喀血は NS-304 を減量後に、上部消化管出血は NS-304 を休薬後に、出血性腸憩室は NS-304 の投与を変更せずに、いずれも回復した。

NS304C-P2OE 試験では、肺胞出血が 2 例中 1 例に認められた（5.3.5.2-2 表 12.2.2-1）。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。

表 2.7.4.2.1.5-14 出血に関連する有害事象（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）N=74		AC-065B202 試験 N=26	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	26 (35.1%)	6 (8.1%)	14 (53.8%)	6 (23.1%)
鼻出血	6 (8.1%)	1 (1.4%)	7 (26.9%)	3 (11.5%)
喀血	4 (5.4%)		3 (11.5%)	2 (7.7%)
挫傷	4 (5.4%)			
結膜出血	3 (4.1%)			
胃腸出血			2 (7.7%)	1 (3.8%)
性器出血			2 (7.7%)	
皮下出血	2 (2.7%)		1 (3.8%)	
肺胞出血	2 (2.7%)	1 (1.4%)		
不正子宮出血	2 (2.7%)	1 (1.4%)		
網膜出血			1 (3.8%)	1 (3.8%)
上部消化管出血			1 (3.8%)	1 (3.8%)
出血性腸憩室			1 (3.8%)	1 (3.8%)
尿中血陽性			1 (3.8%)	1 (3.8%)
出血			1 (3.8%)	1 (3.8%)
腹壁血腫			1 (3.8%)	
便潜血陽性	1 (1.4%)	1 (1.4%)		
筋肉内出血	1 (1.4%)	1 (1.4%)		
月経過多	1 (1.4%)	1 (1.4%)		
歯肉出血	1 (1.4%)			
血便排泄	1 (1.4%)			
痔出血	1 (1.4%)			
穿刺部位出血	1 (1.4%)			
筋挫傷	1 (1.4%)			
血尿	1 (1.4%)			
血性胆汁	1 (1.4%)			

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae011、Table_p301_274_ae511 を改変］

2） 血液凝固検査

a) プラセボ対照期

プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）及び活性化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を表 2.7.4.2.1.5-15（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び表 2.7.4.2.1.5-16（AC-065B201 試験）に示す。

PT-INR について、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、投与 20 週時までのベースラインからの変化量の平均値は NS-304 群 -0.158～-0.023、プラセボ群 0.030～0.140 であった。AC-065B201 試験では、投与 17 週時までのベースラインからの変化量の平均値は NS-304 群 0.01～0.06、プラセボ群 0.25～0.42 であった。

APTT について、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では投与 20 週時までのベースラインからの変化量の平均値は NS-304 群 -0.51～0.85 sec、プラセボ群 0.32～3.01 sec であった。AC-065B201 試験では、投与 17 週時までのベースラインからの変化量の平均値は NS-304 群 -1～0 sec、プラセボ群 3～7 sec であった。

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 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。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、PT-INR の重要な異常高値の発現率は NS-304 群 25.6%（10/39 例）、プラセボ群 38.5%（15/39 例）、APTT の重要な異常高値の発現率は NS-304 群及びプラセボ群で各 7.7%（3/39 例）であり、群間で大きな差はなかった（2.7.4.3（1）項参照）。

表 2.7.4.2.1.5-15　PT-INR 及び APTT のベースラインからの変化量
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

			NS-304		プラセボ	
			N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
PT-INR	ベースライン		39	1.868 (0.833)	39	1.898 (0.554)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	-0.099 (0.665)	39	0.105 (0.563)
		8 週時	35	-0.023 (0.895)	37	0.030 (0.472)
		12 週時	35	-0.097 (0.654)	35	0.126 (0.525)
		16 週時	34	-0.085 (0.498)	35	0.140 (0.607)
		20 週時	34	-0.158 (0.789)	35	0.119 (0.744)
APTT（sec）	ベースライン		39	40.94 (6.19)	39	39.76 (5.80)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	-0.51 (5.18)	39	0.97 (4.12)
		8 週時	35	0.73 (6.10)	37	0.32 (4.41)
		12 週時	35	0.85 (5.86)	35	0.88 (4.37)
		16 週時	34	0.68 (5.05)	35	1.39 (5.07)
		20 週時	34	-0.51 (5.82)	35	3.01 (13.35)

［5.3.5.1-2 Table_14.3.6-1 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-16　PT-INR 及び APTT のベースラインからの変化量（AC-065B201 試験）

			NS-304		プラセボ	
			N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
PT-INR	ベースライン		25	1.93 (0.49)	9	1.77 (0.41)
	ベースラインからの変化量	5 週時	25	0.03 (0.66)	8	0.42 (0.37)
		9 週時	25	0.06 (0.56)	8	0.28 (0.61)
		13 週時	25	0.05 (0.47)	8	0.25 (0.52)
		17 週時	25	0.01 (0.43)	8	0.29 (0.87)
APTT（sec）	ベースライン		25	39 (7)	9	37 (6)
	ベースラインからの変化量	5 週時	25	-1 (6)	8	5 (6)
		9 週時	25	-1 (6)	8	3 (9)
		13 週時	25	-1 (4)	8	3 (5)
		17 週時	25	0 (5)	8	7 (11)

［5.3.5.1-1 Table 185 を改変］

b)　長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、カットオフ時までの PT-INR の平均値は 1.170～2.553（ベースライン 1.930）、ベースラインからの変化量の平均値は -0.370～0.393 であり、APTT の平均値は 40.00～51.25 sec（ベースライン 40.67 sec）、ベースラインからの変化量の平均値は -8.00～2.78 sec であった（5.3.5.1-2 Table_14.3.6-10 参照）。

AC-065B202 試験では、試験終了時までの PT-INR の平均値は 1.34～2.65（ベースライン 2.03）、ベースラインからの変化量の平均値は -0.86～0.70 であり、APTT の平均値は 32～44 sec（ベースライン 39 sec）、ベースラインからの変化量の平均値は -9～7 sec であった（5.3.5.2-1 表 40 参照）。

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、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。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、PT-INR の重要な異常高値の発現率は 47.3%（35/74 例）、APTT の重要な異常高値の発現率は 18.9%（14/74 例）であった（2.7.4.3（2）項参照）。また、血液凝固検査に関連する有害事象として、凝固時間延長、凝固時間短縮、国際標準比増加が各 1 例（1.4%）認められた。いずれも非重篤であり、NS-304 の投与を変更せずに回復し、治験薬との因果関係は否定された。

AC-065B202 試験では、血液凝固検査に関連する有害事象として、INR 減少、INR 増加が各 1 例（3.8%）認められ、INR 減少は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも非重篤であり、NS-304 の投与を変更せずに回復した。

3） 結論

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。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に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 ヵ月がん原性試験において甲状腺腫の発現頻度の上昇が認められたため、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。

1） 甲状腺機能障害に関連する有害事象

甲状腺機能障害に関連する有害事象は、MedDRA/SMQ「甲状腺機能障害」に該当する有害事象と定義した。

甲状腺機能障害に関連する有害事象及び副作用、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率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae015～Table_p301_274_ae018（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae515～Table_p301_274_ae518（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae015～Table_p201_274_ae018（AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae015～Table_p202_274_ae018（AC-065B202 試験）に示す。

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験では、甲状腺機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、甲状腺機能障害に関連する有害事象は 2.7%（2/74 例）認められ、その内訳は甲状腺腫、甲状腺機能亢進症が各 1 例（1.4%）であった。いずれも非

重篤であり、甲状腺機能亢進症は治験薬との因果関係が否定されなかった。甲状腺腫は NS-304 の投与を変更せず未回復であり、甲状腺機能亢進症は NS-304 の投与を中止し回復した。

AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では、甲状腺機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

2) 甲状腺機能検査

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、投与 20 週時までのベースラインからの変化量の平均値は、甲状腺刺激ホルモン（TSH）が NS-304 群 -0.6553～0.0563 μIU/mL、プラセボ群 -0.3652～-0.1125 μIU/mL、トリヨードサイロニン（T_3）が NS-304 群 -1.9～-0.9 ng/dL、プラセボ群 -2.3～1.0 ng/dL、サイロキシン（T_4）が NS-304 群 0.75～1.22 μg/dL、プラセボ群 0.22～0.70 μg/dL であった。TSH、T_3 及び T_4 のいずれ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（表 2.7.4.2.1.5-17）。

AC-065B201 試験では、試験期間中に治験実施計画書を改訂し、甲状腺機能検査の実施を追加したため、測定した被験者数が少なかった。

表 2.7.4.2.1.5-17 TSH、T_3 及び T_4 のベースラインからの変化量
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

			NS-304		プラセボ	
			N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
TSH（μIU/mL）	ベースライン		39	3.1993 (2.5136)	39	3.1346 (2.1566)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	-0.1093 (1.1235)	39	-0.1948 (1.3569)
		8 週時	35	0.0563 (1.4744)	37	-0.1210 (1.4172)
		12 週時	35	-0.2041 (1.2381)	35	-0.1125 (1.4231)
		16 週時	34	-0.1135 (1.2995)	35	-0.2343 (0.9926)
		20 週時	34	-0.6553 (1.6168)	35	-0.3652 (1.3902)
T_3（ng/dL）	ベースライン		39	109.7 (16.4)	39	101.0 (20.9)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	-1.6 (19.9)	39	1.0 (19.6)
		8 週時	35	-1.4 (17.9)	37	-1.5 (14.3)
		12 週時	35	-1.9 (23.9)	35	-2.3 (18.2)
		16 週時	34	-0.9 (19.5)	35	0.1 (20.4)
		20 週時	34	-1.4 (22.4)	35	-0.7 (21.0)
T_4（μg/dL）	ベースライン		39	7.89 (1.60)	39	7.97 (1.43)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	0.75 (1.28)	39	0.31 (1.26)
		8 週時	35	1.17 (1.43)	37	0.22 (1.14)
		12 週時	35	1.22 (1.55)	35	0.70 (1.24)
		16 週時	34	0.95 (1.66)	35	0.42 (0.97)
		20 週時	34	1.01 (1.60)	35	0.23 (1.10)

［5.3.5.1-2 Table_14.3.6-1 を改変］

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、カットオフ時までの TSH の平均値は 2.2545～4.2814 μIU/mL（ベースライン 3.1689 μIU/mL）、ベースラインからの変化量の平均値は -4.7300～1.1195 μIU/mL であり、T_3 の平均値は 97.3～138.0 ng/dL（ベースライン 104.9 ng/dL）、ベースライ

ンからの変化量の平均値は -6.3～38.0 ng/dL、T_4 の平均値は 7.53～9.90 μg/dL（ベースライン 8.16 μg/dL）、ベースラインからの変化量の平均値は -0.23～3.70 μg/dL であった（5.3.5.1-2 Table_14.3.6-10）。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 μIU/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。T_3 及び 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。

3） 結論

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 μIU/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。T_3 及び 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、本剤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 ヵ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。

1） 眼障害に関連する有害事象

眼障害に関連する有害事象は、MedDRA/SOC「眼障害」、MedDRA/SMQ「網膜障害」に該当する有害事象と定義した。

眼障害に関連する有害事象及び副作用、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率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae019～Table_p301_274_ae022（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae519～Table_p301_274_ae522（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae019 ～ Table_p201_274_ae022 （AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae019～Table_p202_274_ae022（AC-065B202 試験）に示す。

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験で発現した眼障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-18 に示す。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、眼障害に関連する有害事象は NS-304 群で 5.1%（2/39 例）、プラセボ群で 2.6%（1/39 例）認められ、群間で発現率に大きな差はなかった。NS-304 群ではアレルギー性結膜炎、眼乾燥、眼そう痒症が各 1 例（2.6%）、プラセボ群では結膜出血 1 例（2.6%）

が認められた。いずれも非重篤であり、治験薬の投与を変更せずに回復又は軽快し、治験薬との因果関係は否定された。

AC-065B201 試験では、眼障害に関連する有害事象は NS-304 群で 16.0%（4/25 例）、プラセボ群で 22.2%（2/9 例）認められ、群間で発現率に大きな差はなかった。NS-304 群で白内障、結膜炎、眼脂、眼瞼浮腫が各 1 例（4.0%）、プラセボ群で白内障、硝子体浮遊物が各 1 例（11.1%）認められた。いずれも非重篤であり、眼瞼浮腫は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与は変更せず、未回復の白内障及び硝子体浮遊物以外は回復した。

表 2.7.4.2.1.5-18 眼障害に関連する有害事象（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	NS-304 N=39	プラセボ N=39	NS-304 N=39	プラセボ N=39	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (16.0%)	2 (22.2%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫					1 (4.0%)		1 (4.0%)	
アレルギー性結膜炎	1 (2.6%)							
眼乾燥	1 (2.6%)							
眼そう痒症	1 (2.6%)							
白内障					1 (4.0%)	1 (11.1%)		
結膜炎					1 (4.0%)			
眼脂					1 (4.0%)			
結膜出血		1 (2.6%)						
硝子体浮遊物						1 (11.1%)		

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae019、Table_p301_274_ae019 を改変］

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験で発現した眼障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-19 に示す。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、眼障害に関連する有害事象は 14.9%（11/74 例）認められた。その内訳は、結膜出血 3 例（4.1%）、白内障、眼乾燥が各 2 例（2.7%）、眼精疲労、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、緑内障、開放隅角緑内障、硝子体浮遊物、眼そう痒症が各 1 例（1.4%）であった。いずれも非重篤であり、眼瞼浮腫以外は治験薬との因果関係が否定された。眼瞼浮腫は NS-304 を減量し、未回復であった。眼瞼浮腫以外は NS-304 の投与を変更せず、白内障 2 例、眼乾燥、眼精疲労、緑内障、眼瞼下垂、開放隅角緑内障、硝子体浮遊物の各 1 例は未回復であり、これら以外は回復又は軽快した。

AC-065B202 試験では、眼障害に関連する有害事象は 30.8%（8/26 例）認められた。その内訳は白内障、皮質白内障が各 2 例（7.7%）、結膜炎、眼乾燥、眼脂、眼瞼浮腫、黄斑症、網膜出血が各 1 例（3.8%）であった。いずれも非重篤であり、白内障 1 例及び網膜出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも NS-304 の投与は変更せず、未回復の白内障、皮質白内障、眼乾燥及び黄斑症以外は回復した。

NS304C-P2OE 試験では白内障が 2 例中 1 例に認められた（5.3.5.2-2 表 12.2.2-1）。本事象は非重篤であり、NS-304 の投与は変更せず未回復であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.5-19 眼障害に関連する有害事象（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）N=74		AC-065B202 試験 N=26	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	11 (14.9%)	1 (1.4%)	8 (30.8%)	2 (7.7%)
結膜出血	3 (4.1%)			
白内障	2 (2.7%)		2 (7.7%)	1 (3.8%)
眼乾燥	2 (2.7%)		1 (3.8%)	
皮質白内障			2 (7.7%)	
眼瞼浮腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (3.8%)	
網膜出血			1 (3.8%)	1 (3.8%)
眼精疲労	1 (1.4%)			
眼瞼炎	1 (1.4%)			
アレルギー性結膜炎	1 (1.4%)			
眼瞼下垂	1 (1.4%)			
緑内障	1 (1.4%)			
開放隅角緑内障	1 (1.4%)			
硝子体浮遊物	1 (1.4%)			
眼そう痒症	1 (1.4%)			
結膜炎			1 (3.8%)	
眼脂			1 (3.8%)	
黄斑症			1 (3.8%)	

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae019、Table_p301_274_ae519 を改変］

2） 眼底検査

a) プラセボ対照期

AC-065B201 試験では、眼底検査を 10 例（NS-304 群 7 例、プラセボ群 3 例）で実施した結果、眼底検査に関連する異常所見及び有害事象は認められなかった。

b) 長期投与期

AC-065B202 試験では、眼底検査を 7 例で実施した結果、眼底所見に関する有害事象として、網膜出血及び黄斑症が 1 例に認められた。本被験者（ベースライン時に眼底検査は実施せず）は、NS-304 の投与後 16 ヵ月に左眼の網膜出血及び黄斑症が認められた。NS-304 1600 μg/日の投与、並びにワルファリンカリウム及びクエン酸シルデナフィルの併用を継続し、網膜出血は発現後 5 ヵ月で回復した（黄斑症は未回復）。黄斑症は治験薬との因果関係が否定されたが、網膜出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、1 例の被験者で軽度の網膜静脈拡張所見が認められたが、中央判定医師により病的所見でないと判断され、治験責任医師により有害事象ではないと評価された。1 年後の追跡調査の眼底検査の結果は正常であった。

NS304C-P2OE 試験では、先行する試験（AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験）で眼底検査を実施した 1 例で実施した結果、全ての時点で正常と判定され、眼底検査に関する有害事象は認められなかった。

3） 結論

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。

1） 骨障害に関連する有害事象

骨障害に関連する有害事象は、MedDRA/SMQ「骨粗鬆症／骨減少症」、「骨壊死」、MedDRA/HLGT「骨折」、「骨および関節損傷」に該当する有害事象と定義した。

骨障害に関連する有害事象及び副作用、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率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae023～Table_p301_274_ae026（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae523～Table_p301_274_ae526（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae023 ～ Table_p201_274_ae026 （AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae023～Table_p202_274_ae026（AC-065B202 試験）に示す。

a) プラセボ対照期

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、全て顎痛であった。いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれも治験薬の投与は変更せず、未回復の顎痛 1 例（NS-304 群）以外は回復又は軽快した。

AC-065B201 試験では、骨障害に関連する有害事象は NS-304 群で 40.0%（10/25 例）認められ、プラセボ群では認められなかった。NS-304 群では顎痛 9 例（36.0%）、肋骨骨折 1 例（4.0%）が認められ、いずれも非重篤であり、肋骨骨折は治験薬との因果関係が否定された。顎痛の 1 例は NS-304 の減量により回復し、他は NS-304 の投与は変更せず、未回復の顎痛 2 例及び肋骨骨折 1 例以外は回復した。

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験で発現した骨障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1.5-20 に示す。

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 23.0%（17/74 例）認められ、その内訳は顎痛 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%）であった。脊椎圧迫骨折 2 例及び大腿骨骨折 1 例以外は非重篤であり、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 57.7%（15/26 例）認められ、その内訳は顎痛 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%）であった。いずれも非重篤であり、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。なお、他に骨の良性新生物（医師記載名：右大腿骨腫瘍）1 例が投与終了後に認められたが、NS-304 投与開始前より存在していたため、治験薬との因果関係は否定された。

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。

表 2.7.4.2.1.5-20 骨障害に関連する有害事象（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）N=74		AC-065B202 試験 N=26	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	17 (23.0%)	12 (16.2%)	15 (57.7)	13 (50.0%)
顎痛	12 (16.2%)	12 (16.2%)	13 (50.0)	13 (50.0%)
骨粗鬆症	4 (5.4%)		1 (3.8%)	
脊椎圧迫骨折	4 (5.4%)			
オステオカルシン増加			1 (3.8%)	1 (3.8%)
顔面骨骨折	1 (1.4%)			
大腿骨骨折	1 (1.4%)			
上肢骨折	1 (1.4%)			
骨壊死	1 (1.4%)			
肋骨骨折			1 (3.8%)	
腰椎骨折			1 (3.8%)	

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae023、Table_p301_274_ae523 を改変］

2） 骨代謝マーカー

a) プラセボ対照期

AC-065B201 試験において、骨代謝マーカーの 17 週時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、血清オステオカルシン（sOC）が NS-304 群 -0.3（2.2）ng/mL、プラセボ群 3.4（3.5）ng/mL、血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTx）が NS-304 群 0.4（4.7）nmol BCE/L、プラセボ群 1.4（7.1）nmol BCE/L、血清 I 型プロコラーゲン-N-ペプチド（P1NP）が NS-304 群 4.7（16.2）μg/L、プラセボ群 2.5（19.3）μg/L、血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）が NS-304 群 0.0（0.3）ng/mL、プラセボ群 0.3（0.3）ng/mL、骨型アルカリホスファターゼ（BAP）が NS-304 群 -1.3（4.6）μg/L、プラセボ群 3.0（3.2）μg/L であった。いずれの骨代謝マーカーも両群共に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（表 2.7.4.2.1.5-21）。

表 2.7.4.2.1.5-21 骨代謝マーカーのベースラインからの変化量（AC-065B201 試験）

		NS-304		プラセボ	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
sOC（ng/mL）	ベースライン	25	10.4 (6.8)	9	10.1 (3.5)
	17 週時のベースラインからの変化量	25	-0.3 (2.2)	8	3.4 (3.5)
血清 NTx（nmol BCE/L）	ベースライン	25	17.4 (4.8)	9	15.3 (5.4)
	17 週時のベースラインからの変化量	25	0.4 (4.7)	8	1.4 (7.1)
血清 P1NP（μg/L）	ベースライン	25	45.6 (27.4)	9	48.4 (34.5)
	17 週時のベースラインからの変化量	25	4.7 (16.2)	8	2.5 (19.3)
血清 CTx（ng/mL）	ベースライン	25	0.6 (0.4)	9	0.4 (0.2)
	17 週時のベースラインからの変化量	25	0.0 (0.3)	8	0.3 (0.3)
BAP（μg/L）	ベースライン	25	15.8 (9.2)	9	13.2 (5.0)
	17 週時のベースラインからの変化量	25	-1.3 (4.6)	8	3.0 (3.2)

［5.3.5.1-1 Table 185 を改変］

b) 長期投与期

AC-065B202 試験において、骨代謝マーカーのベースラインからの変化量の平均値は、sOC -1.9～0.0 ng/mL、血清 NTx -2.0～1.6 nmol BCE/L、血清 P1NP -7.4～3.8 µg/L、血清 CTx が -0.3～-0.1 ng/mL、BAP -1.7～2.8 µg/L であった。いずれの骨代謝マーカーもベースラインからの変化量に顕著な変化は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-22）。

また、骨代謝マーカーに関連する有害事象として、オステオカルシン増加・血清 P1NP 増加 1 例が認められた。いずれも無症候性で、投与後 337 日に発現し NS-304 の投与を変更せずに発現後 169 日で回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.5-22 骨代謝マーカーのベースラインからの変化量（AC-065B202 試験）

			N	Mean (SD)
sOC（ng/mL）	ベースライン		26	12.0 (7.2)
	ベースラインからの変化量	15～27 週時	26	0.0 (2.1)
		42～50 週時	24	-0.4 (4.3)
		66～74 週時	22	-1.2 (3.5)
		90～98 週時	15	-1.1 (5.8)
		114～122 週時	12	-1.9 (5.0)
		138～146 週時	3	-0.8 (4.1)
血清 NTx（nmol BCE/L）	ベースライン		26	17.1 (4.4)
	ベースラインからの変化量	15～27 週時	26	1.1 (4.5)
		42～50 週時	24	-0.4 (3.4)
		66～74 週時	22	-0.8 (4.2)
		90～98 週時	15	0.5 (3.6)
		114～122 週時	12	-2.0 (3.3)
		138～146 週時	3	1.6 (3.1)
血清 P1NP（µg/L）	ベースライン		26	51.8 (28.7)
	ベースラインからの変化量	15～27 週時	26	3.8 (17.9)
		42～50 週時	24	-1.2 (19.9)
		66～74 週時	22	-4.6 (18.9)
		90～98 週時	15	-7.4 (22.3)
		114～122 週時	12	-5.8 (20.2)
		138～146 週時	3	-7.0 (14.8)
血清 CTx（ng/mL）	ベースライン		26	0.6 (0.4)
	ベースラインからの変化量	15～27 週時	26	-0.1 (0.3)
		42～50 週時	24	-0.1 (0.3)
		66～74 週時	22	-0.1 (0.2)
		90～98 週時	15	-0.1 (0.3)
		114～122 週時	12	-0.3 (0.2)
		138～146 週時	3	-0.1 (0.2)
BAP（µg/L）	ベースライン		26	16.8 (9.6)
	ベースラインからの変化量	15～27 週時	26	-1.4 (4.6)
		42～50 週時	24	-0.9 (4.6)
		66～74 週時	22	-1.0 (4.8)
		90～98 週時	15	-1.4 (8.2)
		114～122 週時	12	-1.7 (6.3)
		138～146 週時	3	2.8 (3.9)

［5.3.5.2-1 表 40 を改変］

3） 結論

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 P1NP 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 P1NP 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（sOC、血清 NTx、血清 P1NP、血清 CTx 及び BAP）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。

1） 血小板数減少に関連する有害事象

血小板数減少に関連する有害事象は、MedDRA/SMQ「造血障害による血小板減少症」に該当する有害事象と定義した。

血小板数減少に関連する有害事象及び副作用、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率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae027～Table_p301_274_ae030（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）、Table_p301_274_ae527～Table_p301_274_ae530（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）、Table_p201_274_ae027～Table_p201_274_ae030（AC-065B201 試験）、Table_p202_274_ae027～Table_p202_274_ae030（AC-065B202 試験）に示す。

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、NS-304 群で血小板数減少 2.6%（1/39 例）が認められ、プラセボ群では認められなかった。本事象は非重篤であり、NS-304 の投与を変更せず回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった。

AC-065B201 試験では、血小板数減少に関連する有害事象は認められなかった。

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、血小板数減少 2.7%（2/74 例）が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な血小板数減少が認められた 1 例は、原発性骨髄線維症を合併しており、投与後 194 日に血小板数減少が発現した。NS-304 の投与を変更せず、未回復であった。他の 1 例は非重篤であり、NS-304 の投与を変更せずに回復した。

AC-065B202 試験及び NS304C-P2OE 試験では、血小板数減少に関連する有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査（血小板数）

a) プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、投与 20 週時までの血小板数のベースラインからの変化量の平均値は NS-304 群 0.81～3.11×10^4/μL、プラセボ群 0.08～2.27×10^4/μL であった（表 2.7.4.2.1.5-23）。AC-065B201 試験では、投与 17 週時までの血小板数のベースラインからの変化量の平均値

は NS-304 群 -0.3～2.4×10⁴/μL、プラセボ群 1.0～2.3×10⁴/μL であった。血小板数がベースラインから減少する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2.1.5-24）。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では、血小板数の重要な異常低値は NS-304 群で 2.6%（1/39 例）認められ、プラセボ群では認められなかった（2.7.4.3（1）項参照）。

表 2.7.4.2.1.5-23 血小板数のベースラインからの変化量（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

血小板数（×10⁴/μL）		NS-304		プラセボ	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
ベースライン		39	24.06 (7.28)	39	23.14 (9.31)
ベースラインからの変化量	4 週時	39	0.81 (3.75)	39	0.60 (3.45)
	8 週時	35	2.33 (5.46)	37	0.08 (2.71)
	12 週時	35	1.60 (6.44)	35	2.27 (5.67)
	16 週時	34	3.11 (6.76)	34	0.95 (3.72)
	20 週時	34	1.82 (7.20)	35	0.31 (3.45)

［5.3.5.1-2 Table_14.3.6-1 を改変］

表 2.7.4.2.1.5-24 血小板数のベースラインからの変化量（AC-065B201 試験）

血小板数（×10⁴/μL）		NS-304		プラセボ	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
ベースライン		25	25.6 (7.9)	9	20.4 (5.5)
ベースラインからの変化量	5 週時	25	1.0 (3.9)	8	1.1 (1.4)
	9 週時	25	2.4 (3.9)	8	1.8 (1.9)
	13 週時	25	1.8 (4.6)	8	2.3 (1.8)
	17 週時	25	-0.3 (5.2)	8	1.0 (3.1)

［5.3.5.1-1 Table_185 を改変］

b) 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、カットオフ時までの血小板数の平均値は 24.21～38.20×10⁴/μL（ベースライン 24.21×10⁴/μL）、ベースラインからの変化量の平均値は 1.22～15.60×10⁴/μL であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6-10）。AC-065B202 試験では、試験終了時までの血小板数の平均値は 20.7～33.7×10⁴/μL（ベースライン 24.5×10⁴/μL）、ベースラインからの変化量の平均値は -6.9～3.6×10⁴/μL であった（5.3.5.2-1 表 40）。血小板数がベースラインから減少する傾向は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、血小板数の重要な異常低値の発現率は 2.7%（2/74 例）であった（2.7.4.3（2）項参照）。

3） 結論

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、PAH 患者での本剤の安全性プロファイルと同様に、本剤の血小板数に対する影響は示唆されなかった。

2.7.4.2.1.6 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。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（表 2.7.4.2.1.1-2 及び表 2.7.4.2.1.1-6）。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頻度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（表 2.7.4.7-3）。AC-065A201 試験でのみ発現頻度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（表 2.7.4.7-1）。

死亡に至った有害事象発現率は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 0.0%（0/74 例）、AC-065A201 試験では 8.1%（3/37 例）（2.7.4.2.1.2（1）2）項及び 2.7.4.2.1.2（5）項参照）、重篤な有害事象発現率は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 28.4%（21/74 例）、AC-065A201 試験では 56.8%（21/37 例）（2.7.4.2.1.3（1）2）項及び 2.7.4.2.1.3（5）項参照）、投与中止に至った有害事象発現率は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では 16.2%（12/74 例）、AC-065A201 試験では 35.1%（13/37 例）であった（2.7.4.2.1.4（1）1）b)項及び 2.7.4.2.1.4（1）5）項参照）。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。

また、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る。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述は、NS304C-P3-1 試験は 5.3.5.1-2 14.3.3、AC-065B201 試験は 2.7.6.1.8 項、AC-065B202 試験は 2.7.6.3.7 項、NS304C-P2OE 試験は 2.7.6.4.6 項、AC-065A201 試験は 5.3.5.4-1 表 122 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 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 試験の二重盲検期では、重要な異常の発現率は、PT-INR 高値が NS-304 群 25.6%及びプラセボ群 38.5%、ヘモグロビン低値が 10.3%及び 2.6%、APTT 高値が 7.7%及び 7.7%、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)高値が 5.1%及び 2.6%、総ビリルビン高値が 5.1%及び 2.6%、白血球数低値が 5.1%及び 5.1%、グルコース高値が 5.1%及び 5.1%、血小板数低値が 2.6%及び 0.0%であり、群間で大きな差はなかった（表 2.7.4.3-1）。AC-065B201 試験では、臨床検査値の異常変動として、NS-304 群ではヘマトクリット減少 3 例（12.0%）、ヘモグロビン減少、γ-GTP 増加が各 2 例（8.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、甲状腺刺激ホルモン増加が各 1 例（14.3%）認められ、プラセボ群では ALT 増加が 1 例（11.1%）認められた（5.3.5.1-1 Table 39）。

表 2.7.4.3-1 臨床検査値の重要な異常の発現率（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

項目	基準値	NS-304			プラセボ		
		N	n[a]	%	N	n[a]	%
ヘモグロビン	＞ULN+2 g/dL BL＞ULN の場合＞BL+2 g/dL	39	0	0.0	39	0	0.0
	＜10 g/dL	39	4	10.3	39	1	2.6
白血球数	＞100000/mm^3	39	0	0.0	39	0	0.0
	＜3000/mm^3	39	2	5.1	39	2	5.1
血小板数	＜75000/mm^3	39	1	2.6	39	0	0.0
アルブミン	＜3 g/dL	39	0	0.0	39	0	0.0
グルコース	＞160 mg/dL	39	2	5.1	39	2	5.1
	＜55 mg/dL	39	0	0.0	39	0	0.0
総ビリルビン	＞1.5×ULN	39	2	5.1	39	1	2.6
AST	＞3.0×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
ALT	＞3.0×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
γ-GTP	＞2.5×ULN	39	2	5.1	39	1	2.6
ALP	＞2.5×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
血清クレアチニン	＞1.5×BL 又は＞1.5×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
ナトリウム	＞150 mmol/L	39	0	0.0	39	0	0.0
	＜130 mmol/L	39	0	0.0	39	0	0.0
カリウム	＞5.5 mmol/L	39	0	0.0	39	0	0.0
PT-INR	＞1.5×ULN	39	10	25.6	39	15	38.5
APTT	＞1.5×ULN	39	3	7.7	39	3	7.7

5.3.5.1-2「付録 16.1.9 統計解析計画書」の別紙 5「臨床検査値等の重要な異常の基準値」に基づき、投与後最悪値の Grade が 2 以上でかつベースラインの Grade より悪化した場合に異常と判定した。
a：投与後最悪値の Grade が 2 以上でかつベースラインの Grade より悪化した被験者数
BL：ベースライン値、ULN：基準値上限

［5.3.5.1-2 表 12.4.2.1-1 を引用］

（2） 長期投与期

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 μIU/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。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、重要な異常の発現率は、PT-INR 高値 47.3%、APTT 高値 18.9%、ヘモグロビン低値 17.6%、グルコース高値 12.2%、γ-GTP 高値、白血球数低値が各 10.8%、血清クレアチニン高値 9.5%、総ビリルビン高値 5.4%、血小板数低値、アルカリホスファターゼ（ALP）高値が各 2.7%、グルコース低値、アルブミン低値が各 1.4%であった（表 2.7.4.3-2）。

AC-065B202 試験では、臨床検査値の異常変動として、ヘマトクリット減少、γ-GTP 増加が各 7 例（26.9%）、ヘモグロビン減少 6 例（23.1%）、AST 増加、ALT 増加が各 3 例（11.5%）、白血球数減少、ALP 増加、血中尿素窒素（BUN）増加、グルコース増加、アルブミン増加、カリウム減少、アルブミン減少が各 1 例（3.8%）認められた（5.3.5.2-1 表 14）。

表 2.7.4.3-2 臨床検査値の重要な異常の発現率（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）

項目	基準値	NS-304		
		N	n [a]	%
ヘモグロビン	＞ULN+2 g/dL BL＞ULN の場合＞BL+2 g/dL	74	0	0.0
	＜10 g/dL	74	13	17.6
白血球数	＞100000/mm^3	74	0	0.0
	＜3000/mm^3	74	8	10.8
血小板数	＜75000/mm^3	74	2	2.7
アルブミン	＜3 g/dL	74	1	1.4
グルコース	＞160 mg/dL	74	9	12.2
	＜55 mg/dL	74	1	1.4
総ビリルビン	＞1.5×ULN	74	4	5.4
AST	＞3.0×ULN	74	0	0.0
ALT	＞3.0×ULN	74	0	0.0
γ-GTP	＞2.5×ULN	74	8	10.8
ALP	＞2.5×ULN	74	2	2.7
血清クレアチニン	＞1.5×BL 又は＞1.5×ULN	74	7	9.5
ナトリウム	＞150 mmol/L	74	0	0.0
	＜130 mmol/L	74	0	0.0
カリウム	＞5.5 mmol/L	74	0	0.0
PT-INR	＞1.5×ULN	74	35	47.3
APTT	＞1.5×ULN	74	14	18.9

5.3.5.1-2「付録 16.1.9 統計解析計画書」の別紙 5「臨床検査値等の重要な異常の基準値」に基づき、投与後最悪値の Grade が 2 以上でかつベースラインの Grade より悪化した場合に異常と判定した。
a：投与後最悪値の Grade が 2 以上でかつベースラインの Grade より悪化した被験者数
BL：ベースライン値、ULN：基準値上限

［5.3.5.1-2 表 12.4.2.1-2 を引用］

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1） プラセボ対照期

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量を表 2.7.4.4.1-1（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び表 2.7.4.4.1-2（AC-065B201 試験）に示す。

収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群 -4.9～2.5 mmHg、プラセボ群 -4.8～0.7 mmHg、AC-065B201 試験では NS-304 群 0～5 mmHg、プラセボ群 -3～4 mmHg であった。

拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群 -5.6～0.1 mmHg、プラセボ群 -1.1～0.9 mmHg、AC-065B201 試験では NS-304 群 -1～3 mmHg、プラセボ群 -4～-1 mmHg であった。

脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期では NS-304 群 -3.8～3.5 bpm、プラセボ群 0.4～3.2 bpm、AC-065B201 試験では NS-304 群 -2～8 bpm、プラセボ群 -5～0 bpm であった。

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変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.4.4.1-1 バイタルサインのベースラインからの変化量
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

			NS-304		プラセボ	
			N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン		39	112.5 (15.9)	39	116.1 (16.4)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	2.5 (13.2)	39	-1.6 (14.2)
		8 週時	35	-0.7 (11.8)	37	-2.4 (15.3)
		12 週時	35	-0.1 (13.9)	35	-1.0 (15.9)
		16 週時	34	0.7 (14.2)	35	0.7 (15.3)
		20 週時	34	-4.9 (11.9)	35	-4.8 (13.8)
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン		39	66.5 (12.4)	39	66.1 (12.5)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	0.1 (10.9)	39	0.5 (8.2)
		8 週時	35	-2.8 (9.3)	37	0.3 (11.3)
		12 週時	35	-2.0 (11.5)	35	-1.1 (11.0)
		16 週時	34	-0.6 (8.8)	35	0.9 (9.9)
		20 週時	34	-5.6 (8.0)	35	0.7 (9.8)
脈拍数（bpm）	ベースライン		39	82.3 (14.3)	39	75.2 (11.1)
	ベースラインからの変化量	4 週時	39	0.6 (16.5)	39	2.7 (14.5)
		8 週時	35	2.1 (17.1)	37	2.8 (11.1)
		12 週時	35	3.5 (18.5)	35	3.2 (12.8)
		16 週時	34	2.6 (17.4)	35	2.1 (10.3)
		20 週時	34	-3.8 (17.3)	35	0.4 (11.4)

［5.3.5.1-2 Table_14.3.6-6 を改変］

表 2.7.4.4.1-2 バイタルサインのベースラインからの変化量（AC-065B201 試験）

			NS-304		プラセボ	
			N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン		25	106 (14)	9	112 (17)
	ベースラインからの変化量	5 週時	25	5 (16)	8	1 (19)
		9 週時	25	5 (15)	8	-3 (17)
		13 週時	25	5 (14)	8	4 (22)
		17 週時	25	0 (16)	8	2 (16)
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン		25	65 (9)	9	69 (12)
	ベースラインからの変化量	5 週時	25	-1 (7)	8	-4 (15)
		9 週時	25	3 (10)	8	-3 (12)
		13 週時	25	1 (11)	8	-1 (14)
		17 週時	25	-1 (9)	8	-1 (10)
脈拍数（bpm）	ベースライン		25	73 (9)	9	76 (10)
	ベースラインからの変化量	5 週時	25	5 (9)	8	-5 (11)
		9 週時	25	7 (9)	8	-3 (11)
		13 週時	25	8 (12)	8	0 (12)
		17 週時	25	-2 (13)	8	-4 (13)

［5.3.5.1-1 Table_187 を改変］

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期で発現したバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の重要な異常の発現率を表 2.7.4.4.1-3 に示す。

重要な異常の発現率は、収縮期血圧高値が NS-304 群 7.7%及びプラセボ群 7.7%、収縮期血圧低値が 17.9%及び 15.4%、脈拍数高値が 12.8%及び 7.7%、脈拍数低値が 12.8%及び 15.4%であり、群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4.4.1-3 バイタルサインの重要な異常の発現率（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

		異常有無	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
			n (%)	n (%)
収縮期血圧	≧140 mmHg かつ≧BL+20 mmHg	無	36 (92.3%)	36 (92.3%)
		有	3 (7.7%)	3 (7.7%)
	＜100 mmHg かつ≦BL−20 mmHg	無	32 (82.1%)	33 (84.6%)
		有	7 (17.9%)	6 (15.4%)
拡張期血圧	≧90 mmHg かつ≧BL+20 mmHg	無	39 (100.0%)	39 (100.0%)
		有	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脈拍数	≧100 bpm かつ≧BL+15 bpm	無	34 (87.2%)	36 (92.3%)
		有	5 (12.8%)	3 (7.7%)
	＜60 bpm かつ≦BL−15 bpm	無	34 (87.2%)	33 (84.6%)
		有	5 (12.8%)	6 (15.4%)

BL：ベースライン値

［5.3.5.1-2 表 12.5.1-1 を改変］

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、カットオフ時までの収縮期血圧の平均値は 95.0～117.4 mmHg（ベースライン 113.1 mmHg）、ベースラインからの変化量の平均値は -26.0～1.1 mmHg、拡張期血圧の平均値は 57.0～73.0 mmHg（ベースライン 66.2 mmHg）、ベースラインからの変化量

の平均値は -15.0～-1.1 mmHg、脈拍数の平均値は 68.5～87.0 bpm（ベースライン 80.3 bpm）、ベースラインからの変化量の平均値は -10.0～3.8 bpm であった（5.3.5.1-2 Table_14.3.6-15）。

AC-065B202 試験では、試験終了時までの収縮期血圧の平均値は 102～146 mmHg（ベースライン 109 mmHg）、ベースラインからの変化量の平均値は -12～40 mmHg、拡張期血圧の平均値は 50～89 mmHg（ベースライン 67 mmHg）、ベースラインからの変化量の平均値は -16～23 mmHg、脈拍数の平均値は 58～107 bpm（ベースライン 75 bpm）、ベースラインからの変化量の平均値は -5～42 bpm であった（5.3.5.2-1 表 45）。

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、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変化量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 投与期間で発現したバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の重要な異常の発現率を表 2.7.4.4.1-4 に示す。重要な異常の発現率は、収縮期血圧高値 17.6%、収縮期血圧低値 27.0%、脈拍数高値 23.0%、脈拍数低値 18.9%であり、拡張期血圧の重要な異常は認められなかった。

AC-065B202 試験において、バイタルサインに関する有害事象として中等度の血圧低下 1 例（3.8%）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、本事象は減量に至った有害事象であった。

表 2.7.4.4.1-4 バイタルサインの重要な異常の発現率

（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）

		異常有無	NS-304 (N=74)
			n (%)
収縮期血圧	≧140 mmHg かつ≧BL+20 mmHg	無	61 (82.4%)
		有	13 (17.6%)
	＜100 mmHg かつ≦BL−20 mmHg	無	54 (73.0%)
		有	20 (27.0%)
拡張期血圧	≧90 mmHg かつ≧BL+20 mmHg	無	74 (100.0%)
		有	0 (0.0%)
脈拍数	≧100 bpm かつ≧BL+15 bpm	無	57 (77.0%)
		有	17 (23.0%)
	＜60 bpm かつ≦BL−15 bpm	無	60 (81.1%)
		有	14 (18.9%)

BL：ベースライン値

［5.3.5.1-2 Table_14.3.6-16 を改変］

2.7.4.4.2 心電図

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期における標準 12 誘導心電図の臨床的に意義のある所見の有無を表 2.7.4.4.2-1 に、ベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを表 2.7.4.4.2-2 に示す。

臨床的に意義のある所見ありの割合は、いずれの時期も群間で大きな差はなかった。また、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 9.1%（3/33 例）で、プラセボ群が 3.7%（1/27 例）であり、群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4.4.2-1 標準 12 誘導心電図の臨床的に意義のある所見の有無
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

	臨床的に意義のある所見有無	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
		n (%)	n (%)
ベースライン	無	33 (84.6%)	27 (69.2%)
	有	6 (15.4%)	12 (30.8%)
4 週時	無	32 (82.1%)	29 (74.4%)
	有	7 (17.9%)	10 (25.6%)
8 週時	無	28 (71.8%)	31 (79.5%)
	有	7 (17.9%)	6 (15.4%)
12 週時	無	27 (69.2%)	28 (71.8%)
	有	8 (20.5%)	7 (17.9%)
16 週時	無	26 (66.7%)	29 (74.4%)
	有	8 (20.5%)	6 (15.4%)
20 週時	無	25 (64.1%)	26 (66.7%)
	有	9 (23.1%)	9 (23.1%)

［5.3.5.1-2 表 12.5.2-1 を引用］

表 2.7.4.4.2-2 標準 12 誘導心電図の臨床的に意義のある所見の有無のシフトテーブル
（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

			投与後最悪値 n (%)	
	ベースライン n (%)	N	臨床的に意義のある所見なし	臨床的に意義のある所見あり
NS-304	臨床的に意義のある所見なし	33	30 (90.9%)	3 (9.1%)
	臨床的に意義のある所見あり	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)
プラセボ	臨床的に意義のある所見なし	27	26 (96.3%)	1 (3.7%)
	臨床的に意義のある所見あり	12	1 (8.3%)	11 (91.7%)

［5.3.5.1-2 表 12.5.2-2 を引用］

AC-065B201 試験では、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 群とプラセボ群でほぼ同様であった（表 2.7.4.4.2-3）。投与 17 週後の QTc 間隔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 -1（20）ms、プラセボ群 -5（28）ms であった。両群共にベースライン後に QTc 間隔が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-3 心電図パラメータのベースラインからの変化量（AC-065B201 試験）

		実測値		ベースラインからの変化量	
		NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
QT 間隔（ms）	ベースライン	412 ± 28	399 ± 40	—	—
	5 週時	407 ± 35	383 ± 36 [a]	-5 ± 27	-13 ± 27 [a]
	9 週時	400 ± 25	396 ± 36 [a]	-12 ± 20	0 ± 39 [a]
	13 週時	394 ± 31	393 ± 30 [a]	-18 ± 25	-3 ± 46 [a]
	17 週時	403 ± 33	398 ± 38 [a]	-9 ± 27	2 ± 47 [a]
QTc 間隔（ms）	ベースライン	431 ± 25	422 ± 27	—	—
	5 週時	432 ± 21	413 ± 15 [a]	2 ± 18	-6 ± 19 [a]
	9 週時	429 ± 21	420 ± 16 [a]	-2 ± 17	1 ± 27 [a]
	13 週時	427 ± 24	415 ± 12 [a]	-3 ± 15	-3± 31 [a]
	17 週時	430 ± 24	414 ± 19 [a]	-1 ± 20	-5 ± 28 [a]
QRS 間隔（ms）	ベースライン	99 ± 14	101 ± 18	—	—
	5 週時	97 ± 13	97 ± 12 [a]	-2 ± 5	0 ± 2 [a]
	9 週時	98 ± 13	97 ± 11 [a]	-2 ± 4	0 ± 2 [a]
	13 週時	98 ± 12	96 ± 12 [a]	-1 ± 6	0 ± 2 [a]
	17 週時	96 ± 13	98 ± 13 [a]	-3 ± 8	1 ± 1 [a]
RR 間隔（ms）	ベースライン	880 ± 100	848 ± 117	—	—
	5 週時	839 ± 138	811 ± 174 [a]	-41 ± 93	-35 ± 110 [a]
	9 週時	814 ± 105	851 ± 184 [a]	-66 ± 75	5 ± 130 [a]
	13 週時	787 ± 110	856 ± 165 [a]	-93 ± 103	9 ± 142 [a]
	17 週時	826 ± 114	895 ± 175 [a]	-54 ± 97	49 ± 164 [a]
PR 間隔（ms）	ベースライン	174 ± 24	176 ± 25	—	—
	5 週時	171 ± 27	175 ± 22 [a]	-3 ± 15	-4 ± 7 [a]
	9 週時	168 ± 21	171 ± 25 [a]	-6 ± 15	-8 ± 17 [a]
	13 週時	167 ± 21	170 ± 28 [a]	-7 ± 15	-9 ± 13 [a]
	17 週時	174 ± 25	175 ± 22 [a]	-1 ± 17	-4 ± 16 [a]

平均値±標準偏差
a：N=8

［5.3.5.1-1 Table 188 を改変］

（2） 長期投与期

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）であった（5.3.5.1-2 Table_14.3.6-18）。

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（表 2.7.4.7-2）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験における年齢別（65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上）の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.1-1 に、年齢別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae031（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び Table_b201_274_ae031（AC-065B201 試験）に示す。

年齢別で、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率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群では年齢が低いほど顎痛の有害事象発現率が高まる傾向が認められ、AC-065B201 試験の NS-304 群でも同様の傾向が認められた。また、NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、NS-304 群では年齢が高いほど食欲減退の有害事象発現率が高まる傾向が認められたが、AC-065B201 試験の NS-304 群では同様の傾向は認められなかった。なお、被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.5.1.1-1 年齢別の有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）						AC-065B201 試験					
	NS-304			プラセボ			NS-304			プラセボ		
年齢（歳）	<65 N=14	65-74 N=16	≧75 N=9	<65 N=10	65-74 N=19	≧75 N=10	<65 N=13	65-74 N=8	≧75 N=4	<65 N=7	65-74 N=2	≧75 N=0
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	14 (100.0%)	15 (93.8%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)	14 (73.7%)	8 (80.0%)	13 (100.0%)	8 (100.0%)	4 (100.0%)	7 (100.0%)	1 (50.0%)	—
副作用	12 (85.7%)	14 (87.5%)	9 (100.0%)	8 (80.0%)	7 (36.8%)	5 (50.0%)	12 (92.3%)	7 (87.5%)	3 (75.0%)	6 (85.7%)	0 (0.0%)	—
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
重篤な有害事象	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
投与中止に至った有害事象	1 (7.1%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	1 (10.0%)	1 (5.3%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae031～Table_b201_274_ae034、Table_p301_274_ae031～Table_p301_274_ae034 を改変］

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験における年齢別（65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上）の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.1-2 に、年齢別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae531（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）及び Table_b202_274_ae031（AC-065B202 試験）に示す。

年齢別で、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率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、年齢が高いほど下痢及び食欲減退の有害事象発現率が高まる傾向が認められ、AC-065B202 試験では下痢は同様の傾向が認められたが、食欲減退の発現は認められなかった。なお、被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.5.1.1-2 年齢別の有害事象発現率の要約（NS-304 投与期間）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）			AC-065B202 試験		
年齢（歳）	<65 N=23	65-74 N=34	≧75 N=17	<65 N=16	65-74 N=7	≧75 N=3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	23 (100.0%)	33 (97.1%)	17 (100.0%)	16 (100.0%)	7 (100.0%)	3 (100.0%)
副作用	19 (82.6%)	31 (91.2%)	17 (100.0%)	16 (100.0%)	6 (85.7%)	2 (66.7%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	7 (30.4%)	10 (29.4%)	4 (23.5%)	4 (25.0%)	2 (28.6%)	3 (100.0%)
投与中止に至った有害事象	5 (21.7%)	5 (14.7%)	2 (11.8%)	1 (6.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae031～Table_b202_274_ae034、Table_p301_274_ae531～Table_p301_274_ae534 を改変］

2.7.4.5.1.2 性別

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験における性別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.2-1 に、性別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae035（NS304C-P3-1 試験）及び Table_b201_274_ae035（AC-065B201 試験）に示す。なお、AC-065B201 試験のプラセボ群では男性 2 例と少ないため、性別の比較が困難であった。

性別で、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率に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、各有害事象の発現率においても、性別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.2-1 性別の有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	NS-304		プラセボ		NS-304		プラセボ	
性別	男性 N=10	女性 N=29	男性 N=10	女性 N=29	男性 N=8	女性 N=17	男性 N=2	女性 N=7
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	9 (90.0%)	29 (100.0%)	8 (80.0%)	24 (82.8%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (85.7%)
副作用	9 (90.0%)	26 (89.7%)	3 (30.0%)	17 (58.6%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)	1 (50.0%)	5 (71.4%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	0 (0.0%)	2 (6.9%)	0 (0.0%)	3 (10.3%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	1 (10.0%)	2 (6.9%)	1 (10.0%)	3 (10.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae035～Table_b201_274_ae038、Table_p301_274_ae035～Table_p301_274_ae038 を改変］

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験における性別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.2-2 に、性別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae535（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）及び Table_b202_274_ae035（AC-065B202 試験）に示す。

性別で、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率に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、各有害事象の発現率においても、性別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.2-2 性別の有害事象発現率の要約（NS-304 投与期間）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）		AC-065B202 試験	
性別	男性 N=19	女性 N=55	男性 N=5	女性 N=21
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	18 (94.7%)	55 (100.0%)	5 (100.0%)	21 (100.0%)
副作用	16 (84.2%)	51 (92.7%)	5 (100.0%)	19 (90.5%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	7 (36.8%)	14 (25.5%)	4 (80.0%)	5 (23.8%)
投与中止に至った有害事象	2 (10.5%)	10 (18.2%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae035～Table_b202_274_ae038、Table_p301_274_ae535～Table_p301_274_ae538 を改変］

2.7.4.5.1.3 CTEPH 疾患分類

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では、「末梢（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（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）」、「その他［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 患者を対象としたため、これら CTEPH 疾患分類（末梢、残存及びその他）別の有害事象の発現状況を検討した。

（1） プラセボ対照期

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験における CTEPH 疾患分類別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.3-1 に、CTEPH 疾患分類別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae039（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び Table_b201_274_ae039（AC-065B201 試験）に示す。なお、AC-065B201 試験では残存及びその他の被験者数が少ないため、CTEPH 疾患分類別の有害事象発現率の比較が困難であった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、CTEPH 疾患分類別で、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率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群において、残存では末梢及びその他と比べて、下痢の有害事象発現率が高い傾向が認められたが、被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.5.1.3-1 CTEPH 疾患分類別の有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）						AC-065B201 試験					
	NS-304			プラセボ			NS-304			プラセボ		
CTEPH 疾患分類	末梢 [a] N=24	残存 [b] N=5	その他 [c] N=10	末梢 [a] N=25	残存 [b] N=5	その他 [c] N=9	末梢 [a] N=19	残存 [b] N=3	その他 [c] N=3	末梢 [a] N=6	残存 [b] N=1	その他 [c] N=2
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	24 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (90.0%)	20 (80.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)	19 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)
副作用	22 (91.7%)	5 (100.0%)	8 (80.0%)	12 (48.0%)	2 (40.0%)	6 (66.7%)	16 (84.2%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (66.7%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a：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
b：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
c：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

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae039～Table_b201_274_ae042、Table_p301_274_ae039～Table_p301_274_ae042 を改変］

（2） 長期投与期

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験における CTEPH 疾患分類別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.1.3-2 に、CTEPH 疾患分類別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae539（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）及び Table_b202_274_ae039（AC-065B202 試験）に示す。なお、AC-065B202 試験では残存及びその他の被験者数が少ないため、CTEPH 疾患分類別の有害事象発現率の比較が困難であった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、CTEPH 疾患分類別で、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率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群において、残存では末梢及びその他と比べて、下痢、血圧低下及び浮動性めまい及び咳嗽の有害事象発現率が高い傾向が認められたが、被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.5.1.3-2 CTEPH 疾患分類別の有害事象発現率の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）			AC-065B202 試験		
CTEPH 疾患分類	末梢 [a] N=47	残存 [b] N=10	その他 [c] N=17	末梢 [a] N=20	残存 [b] N=3	その他 [c] N=3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	46 (97.9%)	10 (100.0%)	17 (100.0%)	20 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
副作用	43 (91.5%)	10 (100.0%)	14 (82.4%)	18 (90.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	11 (23.4%)	3 (30.0%)	7 (41.2%)	8 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
投与中止に至った有害事象	10 (21.3%)	1 (10.0%)	1 (5.9%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a：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

b：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
c：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

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae039～Table_b202_274_ae042、Table_p301_274_ae539～Table_p301_274_ae542 を改変］

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 肺血管拡張薬併用

NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト、ERA 及び PDE5 阻害薬の併用を可能とし、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では ERA 又は PDE5 阻害薬の併用を可能（ERA 及び PDE5 阻害薬の 2 剤併用は禁止）としたため、これら肺血管拡張薬の併用有無別の有害事象の発現状況を検討した。

（1） プラセボ対照期

a) 肺血管拡張薬

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験における肺血管拡張薬併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-1 に、肺血管拡張薬併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae043（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び Table_b201_274_ae043（AC-065B201 試験）に示す。

肺血管拡張薬の併用有無別で、有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群において、下痢の有害事象発現率が肺血管拡張薬併用ありでは併用なしと比べて高い傾向が認められ、AC-065B201 試験の NS-304 群でも同様の傾向が認められた。

表 2.7.4.5.2.1-1 肺血管拡張薬併用有無別の有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	NS-304		プラセボ		NS-304		プラセボ	
肺血管拡張薬[a]の併用	併用なし N=13	併用あり N=26	併用なし N=13	併用あり N=26	併用なし N=12	併用あり N=13	併用なし N=4	併用あり N=5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	13 (100.0%)	25 (96.2%)	11 (84.6%)	21 (80.8%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (100.0%)
副作用	12 (92.3%)	23 (88.5%)	7 (53.8%)	13 (50.0%)	10 (83.3%)	12 (92.3%)	1 (25.0%)	5 (100.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	1 (7.7%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	3 (11.5%)	1 (8.3%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0%)	3 (11.5%)	1 (7.7%)	3 (11.5%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血圧関連の有害事象	1 (7.7%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a：NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬、AC-065B201 試験では ERA 又は PDE5 阻害薬

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae043～Table_b201_274_ae047、Table_p301_274_ae043～Table_p301_274_ae047 を改変］

b) リオシグアト

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期におけるリオシグアト併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-2 に、リオシグアト併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae048（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）に示す。

リオシグアトの併用有無別で、有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、各有害事象の発現率においてもリオシグアトの併用有無別で意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2.1-2 リオシグアト併用有無別の有害事象発現率の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）			
	NS-304		プラセボ	
リオシグアトの併用	併用なし N=15	併用あり N=24	併用なし N=15	併用あり N=24
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	15 (100.0%)	23 (95.8%)	12 (80.0%)	20 (83.3%)
副作用	14 (93.3%)	21 (87.5%)	8 (53.3%)	12 (50.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
重篤な有害事象	1 (6.7%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0%)	3 (12.5%)	2 (13.3%)	2 (8.3%)
低血圧関連の有害事象	1 (6.7%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae048～Table_p301_274_ae052 を改変］

c) ERA

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験における ERA 併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-3 に、ERA 併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae053（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び Table_b201_274_ae053（AC-065B201 試験）に示す。

ERA の併用有無別で、有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期の NS-304 群において、腹痛、下痢、胸部不快感及び浮動性めまいの有害事象発現率が、ERA 併用ありでは併用なしと比べて高い傾向が認められたが、AC-065B201 試験の NS-304 群では同様の傾向は認められなかった。なお、ERA 併用ありの被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.5.2.1-3 ERA 併用有無別の有害事象の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	NS-304		プラセボ		NS-304		プラセボ	
ERA の併用	併用なし N=33	併用あり N=6	併用なし N=32	併用あり N=7	併用なし N=17	併用あり N=8	併用なし N=5	併用あり N=4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	32 (97.0%)	6 (100.0%)	27 (84.4%)	5 (71.4%)	17 (100.0%)	8 (100.0%)	4 (80.0%)	4 (100.0%)
副作用	29 (87.9%)	6 (100.0%)	17 (53.1%)	3 (42.9%)	15 (88.2%)	7 (87.5%)	2 (40.0%)	4 (100.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	1 (3.0%)	1 (16.7%)	2 (6.3%)	1 (14.3%)	1 (5.9%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	3 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	2 (28.6%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血圧関連の有害事象	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae053～Table_b201_274_ae057、Table_p301_274_ae053～Table_p301_274_ae057 を改変］

d) PDE5 阻害薬

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期及び AC-065B201 試験における PDE5 阻害薬併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-4 に、PDE5 阻害薬併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae058（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）及び Table_b201_274_ae058（AC-065B201 試験）に示す。

AC-065B201 試験の NS-304 群では、PDE5 阻害薬の併用有無別で有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。NS304C-P3-1 試験及び AC-065B201 試験のプラセボ群では、PDE5 阻害薬併用ありの被験者が少ないため、PDE5 阻害薬併用別の有害事象発現率の比較は困難であった。

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期において、PDE5 阻害薬併用ありの NS-304 群 2 例のいずれの被験者でも発現した有害事象は下痢及び頭痛であった。AC-065B201 試験の NS-304 群においても併用なしに比べて併用ありでは下痢の有害事象発現率が高い傾向が認められたが、頭痛の有害事象発現率は同程度であった。なお、PDE5 阻害薬併用ありの被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.5.2.1-4 PDE5 阻害薬併用有無別の有害事象の要約（プラセボ対照期）

	NS304C-P3-1 試験（二重盲検期）				AC-065B201 試験			
	NS-304		プラセボ		NS-304		プラセボ	
PDE5 阻害薬の併用	併用なし N=37	併用あり N=2	併用なし N=38	併用あり N=1	併用なし N=20	併用あり N=5	併用なし N=8	併用あり N=1
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	36 (97.3%)	2 (100.0%)	31 (81.6%)	1 (100.0%)	20 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (87.5%)	1 (100.0%)
副作用	33 (89.2%)	2 (100.0%)	19 (50.0%)	1 (100.0%)	17 (85.0%)	5 (100.0%)	5 (62.5%)	1 (100.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	2 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った有害事象	3 (8.1%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	1 (100.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血圧関連の有害事象	3 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae058～Table_b201_274_ae062、Table_p301_274_ae058～Table_p301_274_ae062 を改変］

（2） 長期投与期

a) 肺血管拡張薬

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験における肺血管拡張薬併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-5 に、肺血管拡張薬併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae543（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）及び Table_b202_274_ae043（AC-065B202 試験）に示す。

肺血管拡張薬の併用有無別で有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、各有害事象の発現率においても肺血管拡張薬の併用有無別で意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2.1-5 肺血管拡張薬併用有無別の有害事象発現率の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）		AC-065B202 試験	
肺血管拡張薬[a]の併用	併用なし N=25	併用あり N=49	併用なし N=12	併用あり N=14
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	25 (100.0%)	48 (98.0%)	12 (100.0%)	14 (100.0%)
副作用	23 (92.0%)	44 (89.8%)	11 (91.7%)	13 (92.9%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	5 (20.0%)	16 (32.7%)	3 (25.0%)	6 (42.9%)
投与中止に至った有害事象	2 (8.0%)	10 (20.4%)	1 (8.3%)	1 (7.1%)
低血圧関連の有害事象	1 (4.0%)	5 (10.2%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)

a：NS304C-P3-1 試験ではリオシグアト、ERA 又は PDE5 阻害薬、AC-065B201 試験では ERA 又は PDE5 阻害薬

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae043～Table_b202_274_ae047、Table_p301_274_ae543～Table_p301_274_ae547 を改変］

b) リオシグアト

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間におけるリオシグアト併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-6 に、リオシグアト併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae548（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）に示す。

リオシグアト併用有無別で有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、各有害事象の発現率においてもリオシグアトの併用有無別で意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2.1-6 リオシグアト併用有無別の有害事象発現率の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）	
リオシグアトの併用	併用なし N=28	併用あり N=46
	n (%)	n (%)
有害事象	28 (100.0%)	45 (97.8%)
副作用	26 (92.9%)	41 (89.1%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	6 (21.4%)	15 (32.6%)
投与中止に至った有害事象	2 (7.1%)	10 (21.7%)
低血圧関連の有害事象	1 (3.6%)	5 (10.9%)

［5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae548～Table_p301_274_ae552 を改変］

c) ERA

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験における ERA 併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-7 に、ERA 併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae553（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）及び Table_b202_274_ae053（AC-065B202 試験）に示す。

ERA 併用有無別で有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び低血圧関連の有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、胸部不快感の有害事象発現率が ERA 併用ありでは併用なしと比べて高い傾向が認められたが、AC-065B202 試験では ERA 併用ありでは胸部不快感は認められなかった。

表 2.7.4.5.2.1-7 ERA 併用有無別の有害事象の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）		AC-065B202 試験	
ERA の併用	併用なし N=63	併用あり N=11	併用なし N=17	併用あり N=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	62 (98.4%)	11 (100.0%)	17 (100.0%)	9 (100.0%)
副作用	56 (88.9%)	11 (100.0%)	16 (94.1%)	8 (88.9%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	16 (25.4%)	5 (45.5%)	7 (41.2%)	2 (22.2%)
投与中止に至った有害事象	9 (14.3%)	3 (27.3%)	1 (5.9%)	1 (11.1%)
低血圧関連の有害事象	5 (7.9%)	1 (9.1%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae053～Table_b202_274_ae057、Table_p301_274_ae553～Table_p301_274_ae557 を改変］

d) PDE5 阻害薬

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間及び AC-065B202 試験における PDE5 阻害薬併用有無別の有害事象発現率の要約を表 2.7.4.5.2.1-8 に、PDE5 阻害薬併用別の有害事象及び副作用発現率を 5.3.5.3-1 Table_p301_274_ae558（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）及び Table_b202_274_ae058（AC-065B202 試験）に示す。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、PDE5 阻害薬併用ありの被験者が少ないため、PDE5 阻害薬併用有無別の有害事象発現率の比較は困難であった。AC-065B202 試験では、重篤な有害事象の発現率が PDE5 阻害薬併用なしでは 23.8%（5/21 例）、併用ありでは 80.0%（4/5 例）であり、併用なしと比べて併用ありで発現率が高い傾向が認められたが、併用ありで 2 例以上発現した重篤な有害事象は認められなかった。なお、AC-065B202 試験も被験者が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間において、PDE5 阻害薬併用ありの NS-304 群 2 例のいずれにも発現した有害事象は下痢及び頭痛であり、AC-065B202 試験においても併用なしに比べて併用ありでは下痢の有害事象発現率が高い傾向が認められたが、頭痛の有害事象発現率は併用なしと併用ありで同程度であった。

表 2.7.4.5.2.1-8 PDE5 阻害薬併用有無別の有害事象の要約（長期投与期）

	NS304C-P3-1 試験（NS-304 投与期間）		AC-065B202 試験	
PDE5 阻害薬の併用	併用なし N=72	併用あり N=2	併用なし N=21	併用あり N=5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	71 (98.6%)	2 (100.0%)	21 (100.0%)	5 (100.0%)
副作用	65 (90.3%)	2 (100.0%)	19 (90.5%)	5 (100.0%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象	21 (29.2%)	0 (0.0%)	5 (23.8%)	4 (80.0%)
投与中止に至った有害事象	12 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)
低血圧関連の有害事象	6 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)

［5.3.5.3-1 Table_b202_274_ae058～Table_b202_274_ae062、Table_p301_274_ae558～Table_p301_274_ae562 を改変］

2.7.4.5.3 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（2.7.4.5.2.1 項参照）。

既承認の PAH の添付文書に記載されているとおり、本剤は以下の薬物相互作用の知見が得られている。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（5.3.6-8 参照）

- クロピドグレルを含有する薬剤との併用で、シトクロム P450（CYP）2C8 の阻害により活性代謝物 MRE-269 の代謝が抑制され、MRE-269 の血中濃度が上昇する可能性がある。
- 降圧作用を有する薬剤との併用で、相互に降圧作用を増強することにより血圧が低下する可能性がある。
- 抗凝血剤、血栓溶解剤及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用で、相互に抗凝血作用を増強することにより、出血のリスクが増大する可能性がある。
- ロピナビル・リトナビルの併用で、セレキシパグの代謝酵素である CYP3A4 並びにセレキシパグが基質となる有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3 及び P 糖タンパクの阻害により、セレキシパグの血中濃度が上昇する可能性がある。
- CYP2C8 誘導剤の併用で、セレキシパグ及び MRE-269 の代謝が促進されることにより MRE-269 の AUC が減少する可能性がある。

2.7.4.5.4 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 29 例報告され、結果の内訳は生児出産 9 例（早産新生児 6 例、在胎月齢報告なし 2 例、正期産児 1 例）、妊娠中 8 例、妊娠中絶（胎児欠陥の報告なし）8 例、自然/稽留流産 2 例、追跡不能/不明/未報告 2 例であった（5.3.6-8 参照）。既承認の PAH の添付文書に記載されているとおり、妊娠中の本剤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（5.3.6-8 参照）。哺育中のラットに ^{14}C-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。

2.7.4.5.5 過量投与

NS304C-P3-1 試験において、NS-304 1600 μg を 1 日に（当日のみ）3 回服薬した 1 例が報告されたが、この服薬による有害事象は認められなかった。

AC-065B202 試験において、27 日間に 16 錠（3200 μg）を過量に服薬し、また、別の 21 日間に 28 日分（1400 μg/日）を服薬した 1 例が報告されたが、当該期間中に有害事象は認められなかった。

海外において、NS-304 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（5.3.6-8 参照）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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、本剤の乱用の可能性は示されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

NS304C-P3-1 試験、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験で投与中止後に発現した有害事象の一覧を表 2.7.4.5.7-1 示す。

投与中止後に発現した有害事象は、NS304C-P3-1 試験の NS-304 群で譫妄・嘔吐、低カリウム血症・肺高血圧症、血性胆汁・膵炎・副腎機能不全が各 1 例、プラセボ群で心肺停止 1 例、AC-065B201 試験の NS-304 群で肝機能異常・播種性血管内凝固 1 例、AC-065B202 試験で浮動性めまい・ほてり・頭痛、AST 増加・ALT 増加、譫妄、骨の良性新生物・皮下出血、右心不全が各 1 例認められ、2 例以上発現した事象は譫妄のみであった。NS-304 群の膵炎、播種性血管内凝固及びプラセボ群の心肺停止以外は非重篤であり、また、NS-304 群の嘔吐、肝機能異常及び播種性血管内凝固以外は治験薬との因果関係は否定された。

投与中止後に臨床症状の悪化は NS304C-P3-1 試験の NS-304 群 1 例で認められた。本被験者は移行期への移行基準を満たさなかったため投与を中止し、投与中止の翌日に実施した右心カテーテルの結果、右心不全の増悪に対し加療が必要と判断されたため入院期間が延長した。AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では、投与中止後に発現した臨床症状の悪化は認められなかった。

これらの結果から、本剤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眺現象が発現する可能性は低いと考える。

表 2.7.4.5.7-1 投与中止後に発現した有害事象の一覧

試験番号	投与群	被験者識別コード[a]	性別 年齢（歳）	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS304C-P3-1	NS-304	[redacted]	女 7[redacted]	譫妄	244	－	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	未回復
				嘔吐	244	1	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
		[redacted]	女 4[redacted]	低カリウム血症	141	－	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
				肺高血圧症	142	－	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	軽快
		[redacted]	女 7[redacted]	血性胆汁	503	9	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
				膵炎	503	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復
				副腎機能不全	504	19	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
	プラセボ	[redacted]	女 5[redacted]	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡
AC-065B201	NS-304	[redacted]	男 7[redacted]	肝機能異常	118	9	関連あり	無症候性	非重篤	該当せず	回復
				播種性血管内凝固	119	13	関連あり	重度	重篤	該当せず	未回復
AC-065B202	NS-304	[redacted]	女 4[redacted]	浮動性めまい	596	4	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				ほてり	596	4	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
				頭痛	597	3	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		[redacted]	女 3[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	532	16	関連なし	無症候性	非重篤	該当せず	回復
				アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	534	14	関連なし	無症候性	非重篤	該当せず	回復
		[redacted]	男 3[redacted]	譫妄	991	6	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
		[redacted]	女 6[redacted]	骨の良性新生物	472	34	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	未回復
				皮下出血	472	2	関連なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
		[redacted]	女 3[redacted]	右室不全	289	8	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	不明

a：NS304C-P3-1 試験では被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略

b：NS304C-P3-1 試験では MedDRA/J ver 19.0 PT、AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験では MedDRA/J ver 13.0 PT

c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（日目）

d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.3-1 List_b201_274_ae001、List_b202_274_ae001、List_p301_274_ae001、List_p301_274_ae501 を改変］

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する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。

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、本剤による精神機能の障害の可能性は示されていない。

2.7.4.6 市販後データ

NS-304（ウプトラビ錠）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（PBRER）（5.3.6-8 参照）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 [redacted] 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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）

MedDRA/J ver.19.0 SOC PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
発現例数 (%)	73 (98.6%)	67 (90.5%)
血液およびリンパ系障害	8 (10.8%)	4 (5.4%)
貧血	5 (6.8%)	3 (4.1%)
鉄欠乏性貧血	4 (5.4%)	2 (2.7%)
心臓障害	12 (16.2%)	6 (8.1%)
心房細動	3 (4.1%)	1 (1.4%)
心房頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)
心不全	3 (4.1%)	2 (2.7%)
急性心不全	1 (1.4%)	0 (0.0%)
慢性心不全	1 (1.4%)	0 (0.0%)
動悸	2 (2.7%)	2 (2.7%)
右室不全	1 (1.4%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (1.4%)	1 (1.4%)
心室性期外収縮	2 (2.7%)	0 (0.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)
心房中隔欠損症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	7 (9.5%)	2 (2.7%)
難聴	1 (1.4%)	0 (0.0%)
耳鳴	1 (1.4%)	0 (0.0%)
回転性めまい	3 (4.1%)	2 (2.7%)
頭位性回転性めまい	1 (1.4%)	0 (0.0%)
内耳の炎症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
内分泌障害	3 (4.1%)	1 (1.4%)
副腎機能不全	1 (1.4%)	0 (0.0%)
甲状腺腫	1 (1.4%)	0 (0.0%)
甲状腺機能亢進症	1 (1.4%)	1 (1.4%)
眼障害	11 (14.9%)	1 (1.4%)
眼精疲労	1 (1.4%)	0 (0.0%)
眼瞼炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
白内障	2 (2.7%)	0 (0.0%)
結膜出血	3 (4.1%)	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
眼乾燥	2 (2.7%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)
眼瞼下垂	1 (1.4%)	0 (0.0%)
緑内障	1 (1.4%)	0 (0.0%)
開放隅角緑内障	1 (1.4%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	1 (1.4%)	0 (0.0%)
眼そう痒症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
胃腸障害	61 (82.4%)	52 (70.3%)
腹部不快感	6 (8.1%)	4 (5.4%)
腹部膨満	3 (4.1%)	1 (1.4%)
腹痛	7 (9.5%)	5 (6.8%)
上腹部痛	4 (5.4%)	2 (2.7%)
慢性胃炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
虚血性大腸炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
便秘	7 (9.5%)	2 (2.7%)
齲歯	5 (6.8%)	0 (0.0%)
下痢	44 (59.5%)	39 (52.7%)

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
胃腸障害		
憩室	1 (1.4%)	1 (1.4%)
消化不良	1 (1.4%)	0 (0.0%)
腸炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
おくび	1 (1.4%)	1 (1.4%)
胃炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.7%)	1 (1.4%)
歯肉出血	1 (1.4%)	0 (0.0%)
舌痛	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (1.4%)	0 (0.0%)
裂孔ヘルニア	1 (1.4%)	0 (0.0%)
悪心	26 (35.1%)	22 (29.7%)
膵炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
口内炎	5 (6.8%)	0 (0.0%)
歯の脱落	1 (1.4%)	0 (0.0%)
嘔吐	16 (21.6%)	10 (13.5%)
口唇水疱	1 (1.4%)	0 (0.0%)
排便障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)
大腸ポリープ	2 (2.7%)	0 (0.0%)
痔出血	1 (1.4%)	0 (0.0%)
軟便	5 (6.8%)	4 (5.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (41.9%)	23 (31.1%)
胸部不快感	3 (4.1%)	3 (4.1%)
顔面浮腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)
顔面痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)
異常感	1 (1.4%)	1 (1.4%)
倦怠感	15 (20.3%)	14 (18.9%)
浮腫	1 (1.4%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	4 (5.4%)	2 (2.7%)
疼痛	2 (2.7%)	1 (1.4%)
発熱	6 (8.1%)	2 (2.7%)
穿刺部位出血	1 (1.4%)	0 (0.0%)
異物感	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	5 (6.8%)	3 (4.1%)
胆管炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
急性胆管炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肝機能異常	4 (5.4%)	2 (2.7%)
肝脾腫大	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血性胆汁	1 (1.4%)	0 (0.0%)
免疫系障害	3 (4.1%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	3 (4.1%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	49 (66.2%)	2 (2.7%)
口角口唇炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
気管支炎	3 (4.1%)	0 (0.0%)
結膜炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
膀胱炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
毛包炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
胃腸炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
歯肉炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	4 (5.4%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	3 (4.1%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	29 (39.2%)	1 (1.4%)
爪囲炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
歯周炎	5 (6.8%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肺炎	5 (6.8%)	1 (1.4%)
鼻炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
皮下組織膿瘍	1 (1.4%)	0 (0.0%)
足部白癬	2 (2.7%)	0 (0.0%)
尿路感染	2 (2.7%)	0 (0.0%)
感染性腸炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
マイコプラズマ感染	1 (1.4%)	0 (0.0%)
ウイルス性腸炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
化膿	1 (1.4%)	0 (0.0%)
穿刺部位感染	1 (1.4%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	3 (4.1%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	17 (23.0%)	0 (0.0%)
動物咬傷	1 (1.4%)	0 (0.0%)
術後心機能障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)
顔面骨骨折	1 (1.4%)	0 (0.0%)
大腿骨骨折	1 (1.4%)	0 (0.0%)
脊椎圧迫骨折	4 (5.4%)	0 (0.0%)
サンバーン	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血管損傷	1 (1.4%)	0 (0.0%)
術後貧血	1 (1.4%)	0 (0.0%)
挫傷	4 (5.4%)	0 (0.0%)
熱傷	1 (1.4%)	0 (0.0%)
上肢骨折	1 (1.4%)	0 (0.0%)
歯牙破折	2 (2.7%)	0 (0.0%)
気管内挿管合併症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	2 (2.7%)	0 (0.0%)
筋挫傷	1 (1.4%)	0 (0.0%)
臨床検査	15 (20.3%)	10 (13.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血圧低下	4 (5.4%)	4 (5.4%)
凝固時間延長	1 (1.4%)	0 (0.0%)
凝固時間短縮	1 (1.4%)	0 (0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.1%)	3 (4.1%)
国際標準比増加	1 (1.4%)	0 (0.0%)
好中球数減少	1 (1.4%)	1 (1.4%)
血小板数減少	2 (2.7%)	2 (2.7%)
肺動脈楔入圧上昇	2 (2.7%)	1 (1.4%)
体重減少	1 (1.4%)	1 (1.4%)
白血球数減少	1 (1.4%)	1 (1.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4%)	1 (1.4%)
便潜血	1 (1.4%)	1 (1.4%)
便潜血陽性	1 (1.4%)	1 (1.4%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1 (1.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
代謝および栄養障害	21 (28.4%)	12 (16.2%)
脱水	3 (4.1%)	1 (1.4%)
糖尿病	1 (1.4%)	0 (0.0%)
体液貯留	1 (1.4%)	1 (1.4%)
耐糖能障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
低血糖	1 (1.4%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	5 (6.8%)	2 (2.7%)
低尿酸血症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
亜鉛欠乏	1 (1.4%)	1 (1.4%)
食欲減退	10 (13.5%)	10 (13.5%)
筋骨格系および結合組織障害	40 (54.1%)	27 (36.5%)
関節痛	12 (16.2%)	8 (10.8%)
背部痛	13 (17.6%)	4 (5.4%)
筋肉内出血	1 (1.4%)	1 (1.4%)
筋骨格痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)
筋肉痛	11 (14.9%)	9 (12.2%)
頚部痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)
変形性関節症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
骨壊死	1 (1.4%)	0 (0.0%)
骨粗鬆症	4 (5.4%)	0 (0.0%)
四肢痛	8 (10.8%)	5 (6.8%)
顎痛	12 (16.2%)	12 (16.2%)
関節周囲炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
顎関節症候群	5 (6.8%)	5 (6.8%)
筋骨格硬直	3 (4.1%)	1 (1.4%)
四肢不快感	1 (1.4%)	1 (1.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6.8%)	3 (4.1%)
結腸癌	1 (1.4%)	1 (1.4%)
脂漏性角化症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚乳頭腫	1 (1.4%)	0 (0.0%)
大腸腺腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (1.4%)	1 (1.4%)
神経系障害	47 (63.5%)	44 (59.5%)
アカシジア	1 (1.4%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	8 (10.8%)	5 (6.8%)
体位性めまい	3 (4.1%)	3 (4.1%)
頭部不快感	3 (4.1%)	3 (4.1%)
頭痛	39 (52.7%)	38 (51.4%)
感覚鈍麻	3 (4.1%)	2 (2.7%)
ヘルペス後神経痛	1 (1.4%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	2 (2.7%)	1 (1.4%)
傾眠	1 (1.4%)	1 (1.4%)
声帯麻痺	1 (1.4%)	0 (0.0%)
パーキンソン病	1 (1.4%)	1 (1.4%)
精神障害	8 (10.8%)	1 (1.4%)
譫妄	1 (1.4%)	0 (0.0%)
不眠症	5 (6.8%)	0 (0.0%)
落ち着きのなさ	1 (1.4%)	0 (0.0%)
不安障害	1 (1.4%)	1 (1.4%)
双極性障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
精神障害		
心因性発作	1 (1.4%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	8 (10.8%)	4 (5.4%)
血尿	1 (1.4%)	0 (0.0%)
神経因性膀胱	1 (1.4%)	0 (0.0%)
頻尿	2 (2.7%)	2 (2.7%)
尿失禁	1 (1.4%)	0 (0.0%)
腎機能障害	3 (4.1%)	2 (2.7%)
生殖系および乳房障害	5 (6.8%)	2 (2.7%)
良性前立腺肥大症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
月経過多	1 (1.4%)	1 (1.4%)
不正子宮出血	2 (2.7%)	1 (1.4%)
前立腺炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (47.3%)	9 (12.2%)
喘息	1 (1.4%)	1 (1.4%)
無気肺	1 (1.4%)	0 (0.0%)
息詰まり感	1 (1.4%)	1 (1.4%)
咳嗽	6 (8.1%)	0 (0.0%)
呼吸困難	3 (4.1%)	2 (2.7%)
労作性呼吸困難	1 (1.4%)	1 (1.4%)
鼻出血	6 (8.1%)	1 (1.4%)
喀血	4 (5.4%)	0 (0.0%)
低酸素症	5 (6.8%)	1 (1.4%)
胸水	1 (1.4%)	0 (0.0%)
誤嚥性肺炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肺胞出血	2 (2.7%)	1 (1.4%)
肺塞栓症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肺高血圧症	5 (6.8%)	1 (1.4%)
呼吸不全	1 (1.4%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
鼻漏	1 (1.4%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	5 (6.8%)	1 (1.4%)
アレルギー性咽頭炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	2 (2.7%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	23 (31.1%)	5 (6.8%)
円形脱毛症	1 (1.4%)	1 (1.4%)
接触性皮膚炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
薬疹	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	1 (1.4%)	0 (0.0%)
湿疹	5 (6.8%)	0 (0.0%)
紅斑	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮下出血	2 (2.7%)	0 (0.0%)
過角化	1 (1.4%)	1 (1.4%)
嵌入爪	1 (1.4%)	0 (0.0%)
そう痒症	4 (5.4%)	2 (2.7%)
発疹	8 (10.8%)	2 (2.7%)
皮膚剥脱	1 (1.4%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	2 (2.7%)	0 (0.0%)
脂腺過形成	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚灼熱感	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血管障害	14 (18.9%)	10 (13.5%)
潮紅	6 (8.1%)	6 (8.1%)

表 2.7.4.7-1 有害事象及び副作用（NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
血管障害		
低血圧	1 (1.4%)	1 (1.4%)
起立性低血圧	1 (1.4%)	0 (0.0%)
静脈炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
静脈瘤	1 (1.4%)	0 (0.0%)
深部静脈血栓症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
ほてり	3 (4.1%)	3 (4.1%)
製品の問題	1 (1.4%)	0 (0.0%)
医療機器不具合	1 (1.4%)	0 (0.0%)

［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-16 を引用］

表 2.7.4.7-2 有害事象及び副作用（AC-065B202 試験）

MedDRA/J ver 13.0 SOC PT	NS-304 N=26 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
発現例数（%）	26 (100.0%)	24 (92.3%)
血液およびリンパ系障害	7 (26.9%)	3 (11.5%)
鉄欠乏性貧血	4 (15.4%)	1 (3.8%)
貧血	3 (11.5%)	2 (7.7%)
心臓障害	12 (46.2%)	3 (11.5%)
右室不全	7 (26.9%)	2 (7.7%)
動悸	2 (7.7%)	1 (3.8%)
心室性期外収縮	2 (7.7%)	
心房粗動	1 (3.8%)	
心不全	1 (3.8%)	
上室性頻脈性不整脈	1 (3.8%)	
耳および迷路障害	3 (11.5%)	2 (7.7%)
回転性めまい	2 (7.7%)	1 (3.8%)
耳鳴	1 (3.8%)	1 (3.8%)
眼障害	8 (30.8%)	2 (7.7%)
白内障	2 (7.7%)	1 (3.8%)
皮質白内障	2 (7.7%)	
結膜炎	1 (3.8%)	
眼乾燥	1 (3.8%)	
眼脂	1 (3.8%)	
眼瞼浮腫	1 (3.8%)	
黄斑症	1 (3.8%)	
網膜出血	1 (3.8%)	1 (3.8%)
胃腸障害	23 (88.5%)	16 (61.5%)
下痢	16 (61.5%)	12 (46.2%)
悪心	7 (26.9%)	4 (15.4%)
嘔吐	5 (19.2%)	1 (3.8%)
腹痛	4 (15.4%)	1 (3.8%)
腹部不快感	3 (11.5%)	2 (7.7%)
上腹部痛	3 (11.5%)	1 (3.8%)
便秘	3 (11.5%)	
齲歯	3 (11.5%)	
胃炎	2 (7.7%)	
胃腸出血	2 (7.7%)	1 (3.8%)
口内炎	2 (7.7%)	
バレット食道	1 (3.8%)	
腹部膨満	1 (3.8%)	1 (3.8%)
胃ポリープ	1 (3.8%)	
裂孔ヘルニア	1 (3.8%)	
逆流性食道炎	1 (3.8%)	
唾液腺痛	1 (3.8%)	1 (3.8%)
流涎過多	1 (3.8%)	1 (3.8%)
上部消化管出血	1 (3.8%)	1 (3.8%)
出血性腸憩室	1 (3.8%)	1 (3.8%)
腹壁血腫	1 (3.8%)	
全身障害および投与局所様態	14 (53.8%)	9 (34.6%)
倦怠感	6 (23.1%)	5 (19.2%)
末梢性浮腫	3 (11.5%)	1 (3.8%)
異常感	2 (7.7%)	2 (7.7%)
浮腫	2 (7.7%)	2 (7.7%)
発熱	2 (7.7%)	1 (3.8%)
胸部不快感	1 (3.8%)	

表 2.7.4.7-2 有害事象及び副作用（AC-065B202 試験）（続き）

MedDRA/J ver 13.0 SOC PT	N=26 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
全身障害および投与局所様態		
胸痛	1 (3.8%)	
疼痛	1 (3.8%)	
口渇	1 (3.8%)	
穿刺部位疼痛	1 (3.8%)	
肝胆道系障害	3 (11.5%)	1 (3.8%)
肝機能異常	3 (11.5%)	1 (3.8%)
胆管結石	1 (3.8%)	
胆管炎	1 (3.8%)	
胆石症	1 (3.8%)	
免疫系障害	1 (3.8%)	
季節性アレルギー	1 (3.8%)	
感染症および寄生虫症	23 (88.5%)	
鼻咽頭炎	20 (76.9%)	
咽頭炎	2 (7.7%)	
肺炎	2 (7.7%)	
気管支炎	1 (3.8%)	
皮膚真菌感染	1 (3.8%)	
ヘルペスウイルス感染	1 (3.8%)	
インフルエンザ	1 (3.8%)	
限局性感染	1 (3.8%)	
爪囲炎	1 (3.8%)	
尿路感染	1 (3.8%)	
白癬感染	1 (3.8%)	
口腔ヘルペス	1 (3.8%)	
傷害、中毒および処置合併症	6 (23.1%)	
節足動物刺傷	1 (3.8%)	
損傷	1 (3.8%)	
肋骨骨折	1 (3.8%)	
歯牙損傷	1 (3.8%)	
腰椎骨折	1 (3.8%)	
皮膚損傷	1 (3.8%)	
処置による疼痛	1 (3.8%)	
臨床検査	12 (46.2%)	6 (23.1%)
尿蛋白	2 (7.7%)	2 (7.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8%)	
血中ビリルビン増加	1 (3.8%)	
血圧低下	1 (3.8%)	1 (3.8%)
心電図 QT 延長	1 (3.8%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.8%)	
尿中血陽性	1 (3.8%)	1 (3.8%)
INR 減少	1 (3.8%)	1 (3.8%)
INR 増加	1 (3.8%)	
肝機能検査異常	1 (3.8%)	
酸素飽和度低下	1 (3.8%)	1 (3.8%)
白血球数増加	1 (3.8%)	
オステオカルシン増加	1 (3.8%)	1 (3.8%)
QRS 軸異常	1 (3.8%)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.8%)	
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	1 (3.8%)	1 (3.8%)
代謝および栄養障害	4 (15.4%)	
高尿酸血症	2 (7.7%)	

表 2.7.4.7-2 有害事象及び副作用（AC-065B202 試験）（続き）

MedDRA/J ver 13.0 SOC PT	N=26 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
代謝および栄養障害		
脱水	1 (3.8%)	
低カリウム血症	1 (3.8%)	
高脂血症	1 (3.8%)	
筋骨格系および結合組織障害	23 (88.5%)	18 (69.2%)
顎痛	13 (50.0%)	13 (50.0%)
筋肉痛	9 (34.6%)	9 (34.6%)
背部痛	7 (26.9%)	1 (3.8%)
関節痛	6 (23.1%)	5 (19.2%)
四肢痛	3 (11.5%)	
筋骨格硬直	3 (11.5%)	2 (7.7%)
筋骨格痛	2 (7.7%)	2 (7.7%)
関節炎	1 (3.8%)	
側腹部痛	1 (3.8%)	
筋痙縮	1 (3.8%)	1 (3.8%)
骨粗鬆症	1 (3.8%)	
関節周囲炎	1 (3.8%)	
筋骨格系胸痛	1 (3.8%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (7.7%)	1 (3.8%)
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (3.8%)	1 (3.8%)
骨の良性新生物	1 (3.8%)	
神経系障害	20 (76.9%)	15 (57.7%)
頭痛	17 (65.4%)	15 (57.7%)
感覚鈍麻	3 (11.5%)	
浮動性めまい	2 (7.7%)	1 (3.8%)
アルツハイマー型認知症	1 (3.8%)	
知覚過敏	1 (3.8%)	
末梢性ニューロパチー	1 (3.8%)	
失神寸前の状態	1 (3.8%)	
傾眠	1 (3.8%)	
精神障害	7 (26.9%)	
不眠症	6 (23.1%)	
譫妄	1 (3.8%)	
腎および尿路障害	2 (7.7%)	
緊張性膀胱	1 (3.8%)	
蛋白尿	1 (3.8%)	
腎機能障害	1 (3.8%)	
生殖系および乳房障害	4 (15.4%)	
性器出血	2 (7.7%)	
良性前立腺肥大症	1 (3.8%)	
子宮頚管ポリープ	1 (3.8%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (57.7%)	6 (23.1%)
鼻出血	7 (26.9%)	3 (11.5%)
咳嗽	3 (11.5%)	
呼吸困難	3 (11.5%)	2 (7.7%)
喀血	3 (11.5%)	2 (7.7%)
低酸素症	2 (7.7%)	
上気道の炎症	2 (7.7%)	
喘息	1 (3.8%)	
慢性気管支炎	1 (3.8%)	
息詰まり感	1 (3.8%)	
しゃっくり	1 (3.8%)	

表 2.7.4.7-2 有害事象及び副作用（AC-065B202 試験）（続き）

MedDRA/J ver 13.0 SOC PT	N=26	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
間質性肺疾患	1 (3.8%)	
肺高血圧症	1 (3.8%)	
アレルギー性鼻炎	1 (3.8%)	
口腔咽頭不快感	1 (3.8%)	1 (3.8%)
口腔咽頭痛	1 (3.8%)	
皮膚および皮下組織障害	12 (46.2%)	2 (7.7%)
接触性皮膚炎	3 (11.5%)	
湿疹	2 (7.7%)	1 (3.8%)
蕁麻疹	2 (7.7%)	
水疱	1 (3.8%)	
皮膚炎	1 (3.8%)	
皮膚乾燥	1 (3.8%)	
発汗障害	1 (3.8%)	
紅斑	1 (3.8%)	
皮下出血	1 (3.8%)	
過角化	1 (3.8%)	
そう痒症	1 (3.8%)	
脂漏性皮膚炎	1 (3.8%)	
皮膚亀裂	1 (3.8%)	
乾皮症	1 (3.8%)	
全身性そう痒症	1 (3.8%)	1 (3.8%)
外科および内科処置	1 (3.8%)	
白内障手術	1 (3.8%)	
血管障害	12 (46.2%)	11 (42.3%)
潮紅	6 (23.1%)	6 (23.1%)
ほてり	6 (23.1%)	5 (19.2%)
高血圧	1 (3.8%)	
静脈瘤	1 (3.8%)	
出血	1 (3.8%)	1 (3.8%)

［5.3.5.2-1 表 13 を引用］

表 2.7.4.7-3 有害事象及び副作用（AC-065A201 試験）

MedDRA/J ver 17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
発現例数（%）	37 (100.0%)	37 (100.0%)
頭痛	29 (78.4%)	27 (73.0%)
鼻咽頭炎	25 (67.6%)	
下痢	24 (64.9%)	20 (54.1%)
悪心	20 (54.1%)	17 (45.9%)
顎痛	17 (45.9%)	17 (45.9%)
背部痛	13 (35.1%)	4 (10.8%)
潮紅	13 (35.1%)	13 (35.1%)
関節痛	10 (27.0%)	6 (16.2%)
肺動脈性肺高血圧症	10 (27.0%)	
鼻出血	9 (24.3%)	3 (8.1%)
倦怠感	8 (21.6%)	7 (18.9%)
筋肉痛	8 (21.6%)	7 (18.9%)
ほてり	8 (21.6%)	7 (18.9%)
胸痛	7 (18.9%)	1 (2.7%)
インフルエンザ	7 (18.9%)	
咽頭炎	7 (18.9%)	
嘔吐	7 (18.9%)	4 (10.8%)
腹痛	6 (16.2%)	4 (10.8%)
齲歯	6 (16.2%)	
四肢痛	6 (16.2%)	5 (13.5%)
発熱	6 (16.2%)	
上腹部痛	5 (13.5%)	1 (2.7%)
貧血	5 (13.5%)	4 (10.8%)
血圧低下	5 (13.5%)	5 (13.5%)
胃食道逆流性疾患	5 (13.5%)	2 (5.4%)
胃腸炎	5 (13.5%)	
鉄欠乏性貧血	5 (13.5%)	1 (2.7%)
疼痛	5 (13.5%)	2 (5.4%)
肺炎	5 (13.5%)	
右室不全	5 (13.5%)	1 (2.7%)
上気道感染	5 (13.5%)	
挫傷	5 (13.5%)	
腹部不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
便秘	4 (10.8%)	1 (2.7%)
脱水	4 (10.8%)	1 (2.7%)
浮動性めまい	4 (10.8%)	3 (8.1%)
感覚鈍麻	4 (10.8%)	2 (5.4%)
低カリウム血症	4 (10.8%)	
低血圧	4 (10.8%)	3 (8.1%)
不眠症	4 (10.8%)	
浮腫	4 (10.8%)	2 (5.4%)
網膜出血	4 (10.8%)	2 (5.4%)
アレルギー性鼻炎	4 (10.8%)	
口内炎	4 (10.8%)	
食欲減退	4 (10.8%)	2 (5.4%)
口腔咽頭不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
軟便	4 (10.8%)	4 (10.8%)
白内障	3 (8.1%)	
胸部不快感	3 (8.1%)	2 (5.4%)
体位性めまい	3 (8.1%)	1 (2.7%)
眼乾燥	3 (8.1%)	

表 2.7.4.7-3 有害事象及び副作用（AC-065A201 試験）（続き）

MedDRA/J ver 17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
呼吸困難	3 (8.1%)	2 (5.4%)
胃ポリープ	3 (8.1%)	1 (2.7%)
尿中血陽性	3 (8.1%)	2 (5.4%)
肝機能検査異常	3 (8.1%)	
動悸	3 (8.1%)	2 (5.4%)
歯周炎	3 (8.1%)	
発疹	3 (8.1%)	1 (2.7%)
心室性期外収縮	3 (8.1%)	2 (5.4%)
上気道の炎症	3 (8.1%)	
筋骨格硬直	3 (8.1%)	1 (2.7%)
口腔咽頭痛	3 (8.1%)	
腹部膨満	2 (5.4%)	2 (5.4%)
喘息	2 (5.4%)	
気管支炎	2 (5.4%)	
胆石症	2 (5.4%)	
アレルギー性結膜炎	2 (5.4%)	
咳嗽	2 (5.4%)	
消化不良	2 (5.4%)	1 (2.7%)
紅斑	2 (5.4%)	
転倒	2 (5.4%)	
喀血	2 (5.4%)	1 (2.7%)
痔核	2 (5.4%)	
帯状疱疹	2 (5.4%)	
高血圧	2 (5.4%)	
甲状腺機能低下症	2 (5.4%)	2 (5.4%)
低酸素症	2 (5.4%)	2 (5.4%)
靭帯捻挫	2 (5.4%)	
意識消失	2 (5.4%)	1 (2.7%)
筋骨格痛	2 (5.4%)	
鼻閉	2 (5.4%)	1 (2.7%)
眼充血	2 (5.4%)	
末梢性浮腫	2 (5.4%)	1 (2.7%)
中耳炎	2 (5.4%)	
失神寸前の状態	2 (5.4%)	
そう痒症	2 (5.4%)	1 (2.7%)
紫斑	2 (5.4%)	
鼻漏	2 (5.4%)	
傾眠	2 (5.4%)	2 (5.4%)
顎関節症候群	2 (5.4%)	2 (5.4%)
蕁麻疹	2 (5.4%)	
大腸ポリープ	2 (5.4%)	
創傷	2 (5.4%)	
ヘリコバクター性胃炎	2 (5.4%)	
処置による疼痛	2 (5.4%)	
結腸腺癌	1 (2.7%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7%)	1 (2.7%)
節足動物咬傷	1 (2.7%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7%)	1 (2.7%)
胆管結石	1 (2.7%)	
胆道仙痛	1 (2.7%)	
子宮頚管ポリープ	1 (2.7%)	
頚腕症候群	1 (2.7%)	

表 2.7.4.7-3 有害事象及び副作用（AC-065A201 試験）（続き）

MedDRA/J ver 17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
肝斑	1 (2.7%)	
鎖骨骨折	1 (2.7%)	
潰瘍性大腸炎	1 (2.7%)	
結腸癌	1 (2.7%)	
圧迫骨折	1 (2.7%)	
膀胱炎	1 (2.7%)	
皮膚炎	1 (2.7%)	
接触性皮膚炎	1 (2.7%)	
糖尿病	1 (2.7%)	
糖尿病網膜症	1 (2.7%)	
耳出血	1 (2.7%)	
耳痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)
心電図 QT 延長	1 (2.7%)	1 (2.7%)
心電図 T 波逆転	1 (2.7%)	
腸炎	1 (2.7%)	
耳管閉塞	1 (2.7%)	
眼痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)
疲労	1 (2.7%)	1 (2.7%)
異常感	1 (2.7%)	1 (2.7%)
熱感	1 (2.7%)	
側腹部痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)
足骨折	1 (2.7%)	
胃炎	1 (2.7%)	
歯肉出血	1 (2.7%)	
歯肉炎	1 (2.7%)	
舌痛	1 (2.7%)	
血便排泄	1 (2.7%)	1 (2.7%)
手足口病	1 (2.7%)	
肝機能異常	1 (2.7%)	
過形成性胆嚢症	1 (2.7%)	
過換気	1 (2.7%)	
低血糖症	1 (2.7%)	
角膜炎	1 (2.7%)	
裂傷	1 (2.7%)	
白血球減少症	1 (2.7%)	1 (2.7%)
口唇腫脹	1 (2.7%)	
黄斑変性	1 (2.7%)	
月経過多	1 (2.7%)	
汗疹	1 (2.7%)	
筋固縮	1 (2.7%)	
筋力低下	1 (2.7%)	
筋炎	1 (2.7%)	
頚部痛	1 (2.7%)	
皮膚の新生物	1 (2.7%)	
腎結石症	1 (2.7%)	
高眼圧症	1 (2.7%)	
変形性関節症	1 (2.7%)	
骨壊死	1 (2.7%)	
骨粗鬆症	1 (2.7%)	
膵嚢胞	1 (2.7%)	
歯冠周囲炎	1 (2.7%)	
歯周病	1 (2.7%)	

表 2.7.4.7-3 有害事象及び副作用（AC-065A201 試験）（続き）

MedDRA/J ver 17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
末梢冷感	1 (2.7%)	
血小板数減少	1 (2.7%)	
インフルエンザ性肺炎	1 (2.7%)	
ヘルペス後神経痛	1 (2.7%)	
肛門周囲痛	1 (2.7%)	
湿性咳嗽	1 (2.7%)	
蛋白尿	1 (2.7%)	
肺うっ血	1 (2.7%)	
肺高血圧症	1 (2.7%)	
歯根嚢胞	1 (2.7%)	
網膜静脈閉塞	1 (2.7%)	1 (2.7%)
関節リウマチ	1 (2.7%)	
鼻炎	1 (2.7%)	
洞性頻脈	1 (2.7%)	
副鼻腔炎	1 (2.7%)	
皮膚乳頭腫	1 (2.7%)	
変形性脊椎症	1 (2.7%)	
肺扁平上皮癌	1 (2.7%)	
上室性期外収縮	1 (2.7%)	1 (2.7%)
上室性頻脈	1 (2.7%)	
失神	1 (2.7%)	
全身性エリテマトーデス	1 (2.7%)	
腱炎	1 (2.7%)	
腱鞘炎	1 (2.7%)	
耳鳴	1 (2.7%)	1 (2.7%)
扁桃炎	1 (2.7%)	
埋伏歯	1 (2.7%)	
子宮ポリープ	1 (2.7%)	
回転性めまい	1 (2.7%)	1 (2.7%)
ウイルス感染	1 (2.7%)	
硝子体剥離	1 (2.7%)	1 (2.7%)
白血球数増加	1 (2.7%)	
線維筋痛	1 (2.7%)	
洞調律	1 (2.7%)	
大腸腺腫	1 (2.7%)	1 (2.7%)
擦過傷	1 (2.7%)	
心臓死	1 (2.7%)	
椎間板突出	1 (2.7%)	
強膜出血	1 (2.7%)	1 (2.7%)
甲状舌管嚢胞	1 (2.7%)	
結膜充血	1 (2.7%)	
甲状舌管嚢胞感染	1 (2.7%)	
筋骨格不快感	1 (2.7%)	1 (2.7%)
アレルギー性咳嗽	1 (2.7%)	
食道静脈瘤	1 (2.7%)	
癜風	1 (2.7%)	
肛門周囲紅斑	1 (2.7%)	
口の感覚鈍麻	1 (2.7%)	1 (2.7%)
不安障害	1 (2.7%)	
痰貯留	1 (2.7%)	
椎間板炎	1 (2.7%)	
肝酵素上昇	1 (2.7%)	1 (2.7%)

表 2.7.4.7-3 有害事象及び副作用（AC-065A201 試験）（続き）

MedDRA/J ver 17.0 PT	NS-304 N=37	
	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)
白癬感染	1 (2.7%)	
ウイルス性腸炎	1 (2.7%)	
便潜血陽性	1 (2.7%)	
腎機能障害	1 (2.7%)	1 (2.7%)
歯牙破折	1 (2.7%)	
口腔ヘルペス	1 (2.7%)	
処置後感染	1 (2.7%)	
皮膚腫瘤	1 (2.7%)	
爪損傷	1 (2.7%)	
肝細胞癌	1 (2.7%)	

［5.3.5.4-1 表 29、表 115 を改変］

表 2.7.4.7-4 発現時用量別有害事象（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）

MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	NS-304 400～800 μg/日 (N=39)	1200～2000 μg/日 (N=36)	2400～3200 μg/日 (N=22)	Unknown (N=39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)	32 (82.1%)	28 (77.8%)	15 (68.2%)	2 (5.1%)
血液およびリンパ系障害		2 (5.6%)		
貧血		2 (5.6%)		
心臓障害	1 (2.6%)	2 (5.6%)	2 (9.1%)	
心房頻脈		1 (2.8%)		
動悸	1 (2.6%)		1 (4.5%)	
右室不全			1 (4.5%)	
頻脈		1 (2.8%)		
耳および迷路障害	1 (2.6%)	1 (2.8%)		
回転性めまい	1 (2.6%)	1 (2.8%)		
眼障害			2 (9.1%)	
アレルギー性結膜炎			1 (4.5%)	
眼乾燥			1 (4.5%)	
眼そう痒症			1 (4.5%)	
胃腸障害	17 (43.6%)	18 (50.0%)	9 (40.9%)	
腹部不快感	1 (2.6%)	1 (2.8%)		
腹部膨満		3 (8.3%)		
腹痛	1 (2.6%)	3 (8.3%)		
上腹部痛			2 (9.1%)	
便秘	1 (2.6%)	1 (2.8%)		
下痢	7 (17.9%)	9 (25.0%)	4 (18.2%)	
消化不良			1 (4.5%)	
おくび		1 (2.8%)		
胃食道逆流性疾患		1 (2.8%)		
歯肉出血			1 (4.5%)	
血便排泄		1 (2.8%)		
悪心	6 (15.4%)	8 (22.2%)	2 (9.1%)	
口内炎	1 (2.6%)			
嘔吐	2 (5.1%)	4 (11.1%)	3 (13.6%)	
口唇水疱	1 (2.6%)			
大腸ポリープ			1 (4.5%)	
軟便	2 (5.1%)			

表 2.7.4.7-4 発現時用量別有害事象（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（続き）

	NS-304			
MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	400～800 μg/日 (N=39)	1200～2000 μg/日 (N=36)	2400～3200 μg/日 (N=22)	Unknown (N=39)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (25.6%)	2 (5.6%)	2 (9.1%)	
胸部不快感	1 (2.6%)		1 (4.5%)	
顔面痛	1 (2.6%)			
倦怠感	9 (23.1%)		1 (4.5%)	
末梢性浮腫			1 (4.5%)	
疼痛		1 (2.8%)		
発熱		1 (2.8%)		
肝胆道系障害		1 (2.8%)		
肝機能異常		1 (2.8%)		
感染症および寄生虫症	4 (10.3%)	3 (8.3%)	3 (13.6%)	
インフルエンザ	1 (2.6%)			
鼻咽頭炎	2 (5.1%)	1 (2.8%)	1 (4.5%)	
歯周炎			1 (4.5%)	
鼻炎	1 (2.6%)			
尿路感染		1 (2.8%)	1 (4.5%)	
口腔ヘルペス		1 (2.8%)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6%)			
挫傷	1 (2.6%)			
臨床検査	1 (2.6%)	3 (8.3%)	2 (9.1%)	1 (2.6%)
血圧低下		2 (5.6%)	1 (4.5%)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (2.8%)	1 (4.5%)	
好中球数減少	1 (2.6%)			
血小板数減少	1 (2.6%)			
肺動脈楔入圧上昇				1 (2.6%)
体重減少		1 (2.8%)		
白血球数減少	1 (2.6%)			
代謝および栄養障害	5 (12.8%)	4 (11.1%)	4 (18.2%)	
糖尿病	1 (2.6%)			
低血糖		1 (2.8%)		
低カリウム血症			3 (13.6%)	
食欲減退	4 (10.3%)	3 (8.3%)	1 (4.5%)	
筋骨格系および結合組織障害	13 (33.3%)	10 (27.8%)	2 (9.1%)	
関節痛	3 (7.7%)	1 (2.8%)		
背部痛	2 (5.1%)	2 (5.6%)	1 (4.5%)	
筋肉痛	5 (12.8%)	1 (2.8%)		
四肢痛	3 (7.7%)	1 (2.8%)	1 (4.5%)	
顎痛	3 (7.7%)	4 (11.1%)	1 (4.5%)	
顎関節症候群	1 (2.6%)	1 (2.8%)		
筋骨格硬直		1 (2.8%)		
神経系障害	16 (41.0%)	8 (22.2%)	3 (13.6%)	
アカシジア			1 (4.5%)	
浮動性めまい	2 (5.1%)	1 (2.8%)		
頭部不快感	2 (5.1%)			
頭痛	15 (38.5%)	8 (22.2%)	3 (13.6%)	
傾眠		1 (2.8%)		
パーキンソン病			1 (4.5%)	
精神障害		1 (2.8%)		
不安障害		1 (2.8%)		
腎および尿路障害	2 (5.1%)	1 (2.8%)		
神経因性膀胱	1 (2.6%)			
頻尿	1 (2.6%)	1 (2.8%)		

表 2.7.4.7-4 発現時用量別有害事象（NS304C-P3-1 試験の二重盲検期）（続き）

MedDRA/J ver 19.0 SOC PT	NS-304 400～800 μg/日 (N=39) n (%)	 1200～2000 μg/日 (N=36) n (%)	 2400～3200 μg/日 (N=22) n (%)	 Unknown (N=39) n (%)
生殖系および乳房障害		2 (5.6%)		
月経過多		1 (2.8%)		
前立腺炎		1 (2.8%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.1%)	3 (8.3%)	2 (9.1%)	1 (2.6%)
息詰まり感	1 (2.6%)			
呼吸困難			2 (9.1%)	
労作性呼吸困難		1 (2.8%)		
鼻出血	1 (2.6%)			
肺高血圧症				1 (2.6%)
上気道の炎症		1 (2.8%)		
口腔咽頭痛	1 (2.6%)	1 (2.8%)		
皮膚および皮下組織障害	2 (5.1%)	1 (2.8%)	4 (18.2%)	
接触性皮膚炎			1 (4.5%)	
湿疹			1 (4.5%)	
紅斑	1 (2.6%)			
そう痒症	1 (2.6%)			
発疹		1 (2.8%)	3 (13.6%)	
血管障害	2 (5.1%)	3 (8.3%)	1 (4.5%)	
潮紅	1 (2.6%)	1 (2.8%)	1 (4.5%)	
ほてり	1 (2.6%)	2 (5.6%)		

Unknown：投与終了後発現又は服薬しなかった日に発現した場合

［5.3.5.1-2 Table_14.3.1.7 を引用］

表 2.7.4.7-5 発現時用量別有害事象（AC-065B201 試験）

MedDRA/J ver.13.0 SOC PT	NS-304 100～600 μg/日 (N=25) n (%)	 700～1100 μg/日 (N=24) n (%)	 1200～1600 μg/日 (N=20) n (%)
発現例数 (%)	19 (76.0%)	14 (58.3%)	19 (95.0%)
血液およびリンパ系障害		1 (4.2%)	1 (5.0%)
貧血			1 (5.0%)
播種性血管内凝固		1 (4.2%)	
心臓障害	1 (4.0%)	1 (4.2%)	4 (20.0%)
うっ血性心不全		1 (4.2%)	
動悸	1 (4.0%)		
右室不全			3 (15.0%)
上室性頻脈性不整脈			1 (5.0%)
ストレス心筋症		1 (4.2%)	
耳および迷路障害	2 (8.0%)	1 (4.2%)	
耳鳴	2 (8.0%)		
回転性めまい		1 (4.2%)	
眼障害	1 (4.0%)	2 (8.3%)	1 (5.0%)
白内障	1 (4.0%)		
結膜炎		1 (4.2%)	
眼脂		1 (4.2%)	
眼瞼浮腫			1 (5.0%)
胃腸障害	11 (44.0%)	5 (20.8%)	11 (55.0%)
腹部不快感	1 (4.0%)		
腹部膨満	1 (4.0%)		
腹痛	1 (4.0%)		1 (5.0%)

表 2.7.4.7-5 発現時用量別有害事象（AC-065B201 試験）（続き）

MedDRA/J ver.13.0 SOC PT	NS-304 100～600 μg/日 (N=25) n (%)	 700～1100 μg/日 (N=24) n (%)	 1200～1600 μg/日 (N=20) n (%)
胃腸障害			
便秘	1 (4.0%)		2 (10.0%)
齲歯			1 (5.0%)
下痢	6 (24.0%)	3 (12.5%)	7 (35.0%)
悪心	2 (8.0%)	2 (8.3%)	1 (5.0%)
唾液腺痛			1 (5.0%)
嘔吐	1 (4.0%)		1 (5.0%)
全身障害および投与局所様態	3 (12.0%)	2 (8.3%)	4 (20.0%)
胸部不快感			1 (5.0%)
倦怠感		2 (8.3%)	2 (10.0%)
浮腫			1 (5.0%)
末梢性浮腫	1 (4.0%)		1 (5.0%)
発熱	2 (8.0%)		1 (5.0%)
肝胆道系障害		2 (8.3%)	1 (5.0%)
肝機能異常		2 (8.3%)	1 (5.0%)
感染症および寄生虫症	2 (8.0%)	6 (25.0%)	10 (50.0%)
皮膚真菌感染			1 (5.0%)
ヘルペスウイルス感染			1 (5.0%)
鼻咽頭炎	1 (4.0%)	6 (25.0%)	7 (35.0%)
咽頭炎		1 (4.2%)	1 (5.0%)
尿路感染			1 (5.0%)
口腔ヘルペス	1 (4.0%)		
傷害、中毒および処置合併症		1 (4.2%)	
肋骨骨折		1 (4.2%)	
臨床検査	1 (4.0%)		1 (5.0%)
酸素飽和度低下	1 (4.0%)		
尿蛋白			1 (5.0%)
代謝および栄養障害	2 (8.0%)		
脱水	1 (4.0%)		
食欲減退	1 (4.0%)		
筋骨格系および結合組織障害	7 (28.0%)	6 (25.0%)	8 (40.0%)
関節痛	2 (8.0%)	1 (4.2%)	
背部痛			1 (5.0%)
関節硬直	1 (4.0%)		
筋骨格痛			1 (5.0%)
筋肉痛	1 (4.0%)	2 (8.3%)	4 (20.0%)
四肢痛			2 (10.0%)
顎痛	3 (12.0%)	4 (16.7%)	3 (15.0%)
筋骨格硬直	1 (4.0%)		
神経系障害	7 (28.0%)	4 (16.7%)	5 (25.0%)
浮動性めまい	1 (4.0%)		
味覚異常	1 (4.0%)		
頭痛	7 (28.0%)	4 (16.7%)	4 (20.0%)
感覚鈍麻	1 (4.0%)		1 (5.0%)
精神障害		1 (4.2%)	1 (5.0%)
不眠症		1 (4.2%)	1 (5.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0%)	2 (8.3%)	3 (15.0%)
呼吸困難		1 (4.2%)	1 (5.0%)
鼻出血		1 (4.2%)	1 (5.0%)
低酸素症			1 (5.0%)
口腔咽頭不快感	1 (4.0%)		

表 2.7.4.7-5 発現時用量別有害事象（AC-065B201 試験）（続き）

	NS-304		
MedDRA/J ver.13.0	100～600 μg/日	700～1100 μg/日	1200～1600 μg/日
SOC PT	(N=25)	(N=24)	(N=20)
	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
口腔咽頭痛			1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0%)	1 (4.2%)	2 (10.0%)
湿疹		1 (4.2%)	1 (5.0%)
そう痒症	1 (4.0%)		
全身性そう痒症			1 (5.0%)
血管障害	6 (24.0%)	1 (4.2%)	2 (10.0%)
潮紅	2 (8.0%)		2 (10.0%)
ほてり	4 (16.0%)	1 (4.2%)	

［5.3.5.3-1 Table_b201_274_ae065 を引用］

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

該当なし

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. 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＞
2. 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＞
3. 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＞
4. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2006;113:2011-20. ＜資料番号 5.4-9＞
5. 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＞
6. 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＞
7. 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, ほか. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科学. 2015;64:47-55. ＜資料番号 5.4-27＞
8. 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＞
9. 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＞

2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

1. 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＞

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

1. Tanabe N, Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, et al. Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients - A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase II study. Circ J. 2020;84:1866-74. ＜資料番号 5.4-28＞

2. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2127-34. ＜資料番号 5.4-29＞

3. Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, et al. Efficacy and safety of an orally administered selective prostacyclin receptor agonist, selexipag, in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2017;81:1360-7. ＜資料番号 5.4-30＞

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 第 II 相：CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-065B201） 4
2.7.6.2 第 III 相：CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（NS304C-P3-1） 42
2.7.6.3 第 II 相：CTEPH 患者を対象としたオープンラベル長期投与試験（AC-065B202） 94
2.7.6.4 第 II 相：CTEPH 患者を対象としたオープンラベル長期継続投与試験（NS304C-P2OE） 127
2.7.6.5 第 II 相：PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A201） 138

2.7.6　個々の試験のまとめ

試験の種類 相 （評価/参考）	試験番号 （実施国）	試験報告書の添付場所	対象被験者	試験の目的	試験デザイン	剤形 用法・用量	被験者数	投与期間	進行状況 報告書の種類
有効性/安全性 第 II 相 （評価資料）	AC-065B201 （日本）	5.3.5.1-1 （2.7.6.1）	日本人 CTEPH 患者 [a]	有効性、安全性及び薬物動態	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	錠剤 NS-304 又はプラセボを 1 回 100→200→300→400→600→800 µg と漸増後（Week 5 まで）、各被験者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	34 例 NS-304: 25 例 プラセボ: 9 例	17 週間	完了 完全な 報告書
有効性/安全性 第 III 相 （評価資料）	NS304C-P3-1 （日本）	5.3.5.1-2 （2.7.6.2）	日本人 CTEPH 患者 [a]	有効性及び安全性	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 オープンラベル期： オープンラベル	錠剤 NS-304 又はプラセボを 1 回 200→400→600→800→1000→1200→1400→1600 µg と漸増後（Week 12 まで）、各被験者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	二重盲検期：78 例 NS-304: 39 例 プラセボ: 39 例 NS-304 投与期間：74 例	製造販売承認取得時まで	進行中 カットオフまでの中間報告書
有効性/安全性 第 II 相 （評価資料）	AC-065B202 （日本）	5.3.5.2-1 （2.7.6.3）	日本人 CTEPH 患者 [a]	長期投与時の有効性及び安全性（AC-065B201 の継続投与試験）	オープンラベル	錠剤 AC-065B201 試験でプラセボ群：NS-304 を 1 回 100→200→300→400→600→800 µg と漸増後（Week 5 まで）、各被験者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後） AC-065B201 試験で NS-304 群：AC-065B201 試験の最終維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	27 例	144 週間	完了 完全な 報告書
安全性 第 II 相 （評価資料）	NS304C-P2OE （日本）	5.3.5.2-2 （2.7.6.4）	日本人 CTEPH 患者 [a]	長期投与時の安全性（AC-065B202 の長期継続投与試験）	オープンラベル	錠剤 AC-065B202 試験の最終維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	2 例	144 週間	完了 完全な 報告書

試験の種類 相 （評価/参考）	試験番号 （実施国）	試験報告書の添付場所	対象 被験者	試験の目的	試験デザイン	剤形 用法・用量	被験者数	投与 期間	進行状況 報告書 の種類
有効性/安全性 第 II 相 （参考資料）	AC-065A201 （日本）	5.3.5.4-1 （2.7.6.5）	日本人 PAH 患者 [b]	有効性、安全性及び薬物動態	オープンラベル	錠剤 NS-304 又はプラセボを 1 回 200→400→600→800→1000→1200→1400→1600 μg と漸増後（Week 12 まで）、各被験者の維持用量を反復経口投与（1 日 2 回、食後）	37 例	製造販売開始まで	完了 完全な 報告書

a：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
b：肺動脈性肺高血圧症患者

2.7.6.1　第 II 相：CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（AC-065B201）

資料番号：5.3.5.1-1（評価資料）

2.7.6.1.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1　試験方法

試験の標題：An exploratory study to assess the efficacy and safety of selexipag in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
試験番号：AC-065B201
試験実施施設：22 施設（日本）
試験期間： 2010 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） 2012 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：Tanabe N, Fukuda K, Matsubara H, Nakanishi N, Tahara N, Ikeda S, et al. Selexipag for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japanese Patients - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study. Circ J. 2020. Available from: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0438 [1)]
目的： 主目的 ・慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者において肺血管抵抗（PVR）を指標として NS-304 の有効性を検討する。 副次目的 ・CTEPH 患者において PVR 以外の肺血行動態パラメータ、運動耐容能（6 分間歩行距離/Borg 呼吸困難指数）、WHO 機能分類クラス及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）を指標として NS-304 の有効性を検討する。 ・NS-304 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン： 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 試験デザインを図 2.7.6.1.1-1 に示す。 エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）又はホスホジエステラーゼ（PDE）5 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。 評価期間は二重盲検下で増量期間（5 週間）及び維持用量投与期間（12 週間）の 17 週間とした。 その後、被験者はオープンラベル長期投与試験（AC-065B202 試験）に参加可能とした。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数：32 例 投与例数：34 例 有効性解析対象例数（PPS）：28 例（NS-304 群 21 例、プラセボ群 7 例） 安全性解析対象例数（SAF）：34 例（NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例） 被験者数の設定根拠： NS-304 が同効薬ボセンタンと同程度の効果であったと仮定し、ボセンタンの CTEPH 患者に対する有効性を検討した試験結果 [2)] を参考に、本試験では補助解析と位置づけた群間比較の Wilcoxon 順位和検定の検出力を試算したところ 0.3 程度であった。検出力 0.9 を得るための必要例数は 132 例（プラセボ群：実薬群比 1：3）となり、統計学的結論を得るための被験者集積

は困難であると考えられたため、割付期間に集積可能な最大人数は 32 例とした。高リスク（合併症、高齢等）あるいは、その他の理由により、同意取得時点では肺動脈内膜摘除術（PEA）を受けるべきでないと判断された患者については、有効性及び安全性に影響を与える可能性のある種々の要因を有する不均一な集団と考えられることから、本試験における主要な患者集団とはしなかった。そのため、全体の被験者数がこの患者集団に偏らないように別途目標被験者数（有効性可能評価症例として 12 例程度まで）を設定した。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

CTEPH 患者

【選択基準】

(1) 肺換気/血流スキャンと肺血管造影により、肺血流部分の欠損を検出し、CTEPH と診断された以下の患者
- 器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と治験責任（分担）医師に判断された患者
- 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治験責任（分担）医師に判断された患者
- 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

(2) 肺高血圧症の WHO 機能分類クラス II～IV の患者

(3) 以下の基準に従って肺高血圧症の診断が右心カテーテル検査により確定された患者
- 安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上
- 肺動脈楔入圧（PAWP）又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満

(4) 右心カテーテル検査にて測定された PVR のベースライン値が 400 dyn·sec/cm^5 を超えている患者。血行動態測定時期は、以下の全ての条件を満たすこと：
- 治験薬投与開始前 60 日以内
- 併用禁止薬のウォッシュアウト後
- PEA 施行患者に関しては、PEA 施行 180 日以上経過後
- 併用薬としての ERA 又は PDE5 阻害薬の血行動態に対する短期的影響が消失した後

(5) 同意取得時 20 歳以上 75 歳以下の患者

(6) 性別：不問
妊娠する可能性のある女性については、投与前の妊娠検査で陰性であり、試験期間及び治験薬の最終投与後少なくとも、30 日間は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性患者とは、閉経後の女性（1 年以上無月経の女性、不妊又は不妊処置を実施した女性）とする。

(7) 治験薬投与開始の少なくとも 90 日以上前から抗凝固剤を投与されている患者（適切な維持用量達成のための調節可）

(8) 試験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者

【除外基準】

(1) 重度の閉塞性肺疾患：1 秒量（FEV_1）/努力肺活量（FVC）が 0.6 未満

(2) 重度の拘束性肺疾患：全肺気量（TLC）が予測値の 60%未満

(3) 狭心症や間欠性跛行等、試験の要件（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

(4) 治験薬投与開始前 180 日以内に急性の症候性肺塞栓症が認められた患者

(5) 治験薬投与開始後 17 週間以内に PEA 又は肺血管形成術の実施が予定されている患者

(6) 精神障害、依存症、その他の疾患により同意又は本試験の必要条件が満たせない患者

(7) 日和見感染がみられる HIV 患者

(8) 余命が 180 日未満と判断される疾病を有する患者

(9) 中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）

(10) 妊娠又は授乳中の患者

(11) 収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者

(12) 治験薬投与開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた、又は試験期間中に投与を受ける予定の患者
(13) 治験薬投与開始前 90 日以内に肺血管形成術を受けた、又は受ける予定の患者
(14) 過去に NS-304 の投与を受けた患者
(15) 治験薬投与開始前 4 週間以内にプロスタサイクリン及びその誘導体の投与（ただし、ベラプロストナトリウムについては 1 週間以内とする。なお、治療薬の血管反応性を調べるためのカテーテル処置中の急性投与、投与開始 1 週間以上前で、かつ 3 日間以内の一時的な投与は除く）、ERA と PDE5 阻害薬の併用投与を受けた患者
(16) 治験薬投与開始前 90 日以内に ERA 又は PDE5 阻害薬の新たな投与を受けた患者
(17) 製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者
(18) 治験責任（分担）医師が、その他不適当と判断した患者

治験薬：

治験薬	剤型	含量
NS-304 錠 100 μg	フィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 100 μg を含有
プラセボ錠	フィルムコーティング錠	セレキシパグを含有しない

用法・用量・投与期間：
NS-304 100～800 μg/回を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与間隔は 6 時間以上空けた。
＜増量期間（投与開始日～投与 5 週目）：5 週間＞
NS-304 又はプラセボを 200 μg/日（100 μg/回を 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、増量間隔は各用量とも 3 日（6 回）以上で、200→400→600→800→1200→1600 μg/日と漸増し、可能な限り最高用量 1600 μg/日まで増量した。なお、800 μg/日を超える用量への増量においては、患者の症状（右心不全）や背景因子からの判断により、1 日 200 μg ずつの増量も可能とした。1200 μg/日を超える用量への増量は、被験者を 2 泊 3 日以上入院させて行った。忍容性に問題があると判断した場合は減量も可能とし、減量の理由が解消され次第、暫定的又は最終維持用量に到達するようにした。
投与 5 週目（± 1 週間）を目安に各被験者に対する暫定的な維持用量を決定した。
＜維持用量投与期間：12 週間＞
投与 5 週目（± 1 週間）以降 12 週間は原則として当初の維持用量（暫定的維持用量）を維持するが、患者の状態によっては適宜増減することも可能とした。最終評価（投与 17 週目± 1 週間）前の少なくとも 4 週間は、同一の用量を維持し、この維持された用量を最終維持用量とした。

治療期間：17 週間

前治療及び併用療法：(1) 併用禁止薬
試験期間中は以下の薬剤を併用禁止とした。
・プロスタサイクリン及びその誘導体
・肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療を目的とした薬剤（ERA 又は PDE5 阻害薬による単剤療法を除く）及び基礎治療薬（抗凝固薬、利尿薬及びカルシウム拮抗薬を除く）
・ERA と PDE5 阻害薬の併用
・開発中の薬剤
(2) 併用禁止療法
試験期間中は PEA 及び肺血管形成術の施行、並びに開発中の医療用器具の使用を禁止した。
(3) 併用可能薬・併用可能療法
・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こととした（適切な維持用量達成のための調節可）。
・カルシウム拮抗薬は併用可能とした。ただし、併用する場合には、治験薬投与開始 90 日以上前から投与されており、試験期間を通じて可能な限り一定用量が投与されることとした。
・酸素療法は、治験薬投与開始 30 日以上前から開始されている場合には併用可能とした。
・利尿薬は併用可能とした。

評価項目：

(1) 有効性
1) 主要評価項目
投与 17 週後の安静時 PVR のベースラインからの変動
2) 副次評価項目
・投与 17 週後の肺血行動態［平均右房圧（mRAP）、平均肺動脈圧（mPAP）、心係数（CI）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）］のベースラインからの変動
・投与 17 週後の 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動
・投与 17 週後の WHO 機能分類クラスのベースラインからの推移
・投与 17 週後の NT-proBNP のベースラインからの変動
3) 探索的評価項目
・以下に定義するいずれかの臨床症状の悪化までの時間
－死亡（原因不問）
－肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院（プロスタサイクリン持続静注やバルーン心房中隔開口術等）
－疾患進行［6 分間歩行距離のベースラインからの 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の患者を除く）］
・投与 17 週後の血管内皮機能マーカー［P-セレクチン、可溶性トロンボモジュリン（sTM）及びフォン・ビルブラント因子（vWF）］のベースラインからの変動
・投与 17 週後の動脈血ガス［動脈血酸素飽和度（SaO_2）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）、pH、重炭酸イオン（HCO_3^-）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$AaDO_2$）］のベースラインからの変動
(2) 薬物動態
・投与 17 週後のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の血漿中濃度
(3) 安全性
・治験薬最終投与 72 時間後までの有害事象
・治験薬最終投与 72 時間後までの重篤な有害事象
・投与中止に至った有害事象
・投与 17 週後の臨床検査値（骨代謝マーカー及び甲状腺機能マーカーを含む）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び標準 12 誘導心電図のベースラインからの変動

統計手法：
(1) 解析対象集団
All randomized set（ARS）：治験薬を投与されたか否かに関係なくランダムに割り付けられた全ての被験者
Safety analysis set（SAF）：ランダムに割り付けられ、治験薬の投与（少なくとも 1 回）を受け、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回受けた被験者
All-treated set（ATS）：ランダムに割り付けられ、治験薬の投与（少なくとも 1 回）を受けた全ての被験者
Per-protocol set（PPS）：ATS に含められ、治験薬が主要評価項目に与えた効果を評価する上で支障となり得る治験実施計画書違反がない全ての被験者
(2) 有効性
主要解析は PPS を対象とした。
1) 主要評価項目
PVR のベースライン時及び投与 17 週後の値、並びに投与 17 週後のベースラインからの変化量について、投与群ごとに記述統計量で要約し、群間差（治療効果）についても記述統計量で要約した。また、投与 17 週後の PVR のベースラインからの変化量について、Wilcoxon 順位和検定により群間比較を行い、結果の頑健性を確認するために t 検定でも行った。
PVR の補足的位置づけとして、体表面積を考慮（体格補正）した肺血管抵抗係数（PVRI）についても解析した。
2) 副次評価項目

肺血行動態、6 分間歩行距離及び NT-proBNP については、主要評価項目と同様の解析を行った。

Borg 呼吸困難指数については、投与群ごとに（ベースライン時の値）×（投与 17 週後の値）のクロス集計表を示した。

WHO 機能分類クラスについては、投与群ごとに投与 17 週後の各クラスの被験者の割合をベースライン時のクラス別に集計した。また、改善/悪化（低/高クラスへ推移）した被験者の割合とその 95%信頼区間を求めた。

3) 探索的評価項目

臨床症状の悪化までの時間については、臨床症状の悪化をイベントとし、各投与群の生存率曲線、生存時間の 50 パーセント点及びその 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法により推定し、log rank 検定により群間比較を行った。

血管内皮機能マーカー及び動脈血ガスについては、主要評価項目と同様の解析を行った。

4) 欠測値及び外れ値の取扱い

原疾患の悪化により右心カテーテル検査等の有効性評価項目の値が欠測した場合は、その項目の最悪値で補完した。それ以外の理由による欠測については last observation carried forward（LOCF）により補完した。

5) 有意水準

両側 5%

(3) 薬物動態

薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、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}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）］を記述統計量で要約した。また、最終維持用量とセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）との関係について、パワーモデルでの回帰分析及び直線回帰分析を行った。

(4) 安全性

SAF において有害事象の評価を行い、有害事象は MedDRA/J Ver.13.0 を用いて読み替えた。治験薬投与開始後から最終投与後 72 時間までに発現した有害事象を集計の対象とした。

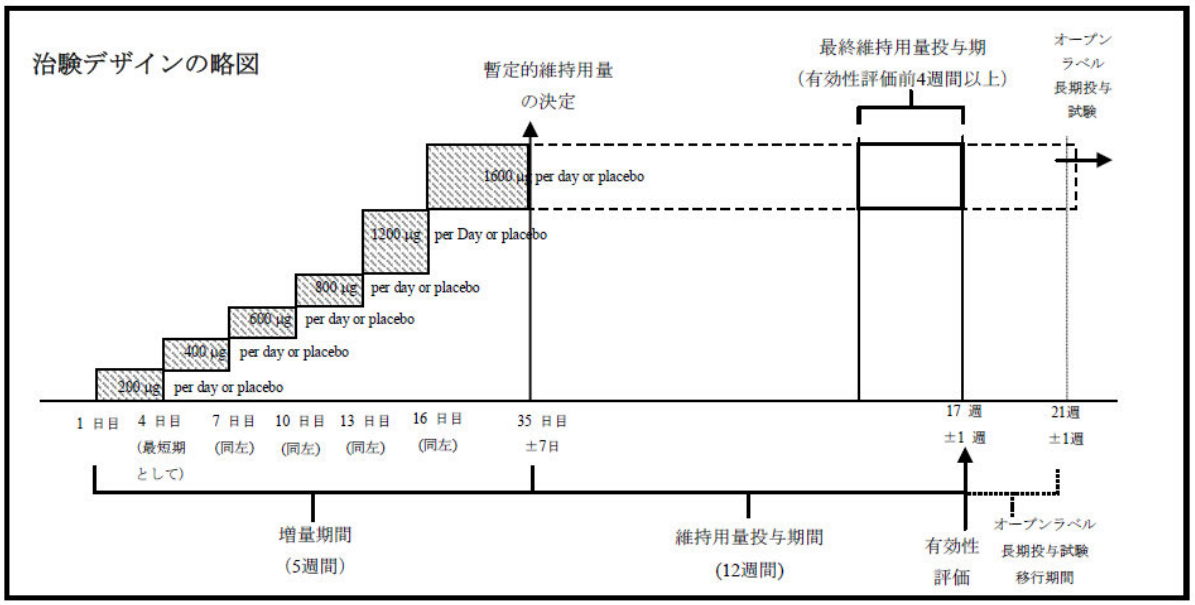


図 2.7.6.1.1-1　試験デザイン図

最速で漸増された場合の漸増スキームを示した。800 µg/日以上では、200 µg ずつの増量も可能とした。

［5.3.5.1-1 Figure 1 を引用］

2.7.6.1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に、解析対象集団の概要を表 2.7.6.1.2-2 に示す。

被験者 34 例を NS-304 群 25 例、プラセボ群 9 例にランダムに割り付け、治験薬を投与した。原疾患・合併症状の悪化により NS-304 群 1 例、同意撤回によりプラセボ群 1 例が試験を中止し、32 例（NS-304 群 24 例、プラセボ群 8 例）が試験を完了した。

ランダム化され治験薬の投与を受けた被験者 34 例全例を SAF とした。PPS は、34 例中 6 例（NS-304 群 4 例、プラセボ群 2 例）を除外した 28 例（NS-304 群 21 例、プラセボ群 7 例）であった。

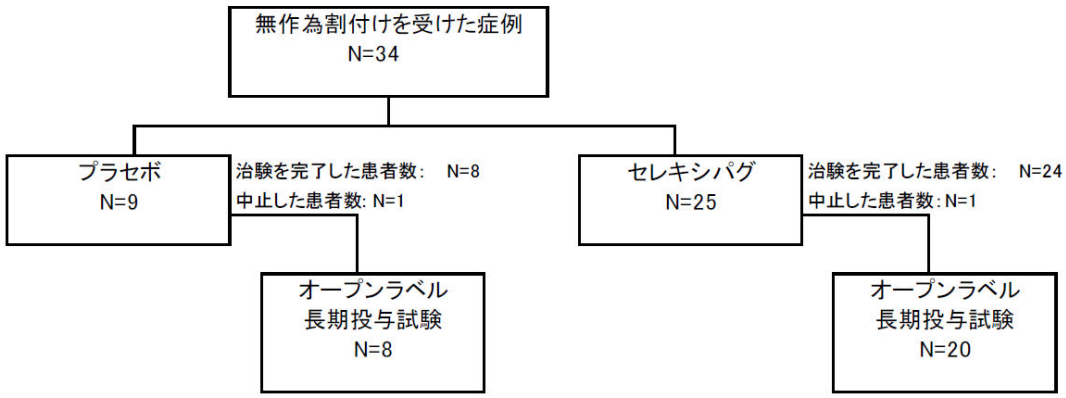


図 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳（ARS）

セレキシパグ：NS-304

［5.3.5.1-1 Figure 4 を引用］

表 2.7.6.1.2-1　中止理由の内訳（ARS）

中止理由	NS-304 N=25 n (%)	プラセボ N=9 n (%)
以下のいずれか一つに該当する総被験者数	1 (4.0%)	1 (11.1%)
原疾患・合併症状の悪化	1 (4.0%)	0
同意撤回	0	1 (11.1%)

［5.3.5.1-1 Table 8 を引用］

表 2.7.6.1.2-2　解析対象集団の概要

	NS-304 N=25 n (%)	プラセボ N=9 n (%)
ARS		
採用	25 (100.0%)	9 (100.0%)
不採用	0	0
ATS		
採用	25 (100.0%)	9 (100.0%)
不採用	0	0
SAF		
採用	25 (100.0%)	9 (100.0%)
不採用	0	0
PPS		
採用	21 (84.0%)	7 (77.8%)
不採用	4 (16.0%)	2 (22.2%)
重度の拘束性肺疾患：全肺気量（TLC）が予測値の 60%未満	1 (4.0%)	0
投与 17 週後のデータが欠測	0	1 (11.1%)
不適当な値（正しく測定されていないと思われる場合等）	3 (12.0%)	1 (11.1%)

［5.3.5.1-1 Table 6、Table 7 を改変］

2.7.6.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

ATS 及び PPS における人口統計学的特性を表 2.7.6.1.3-1 に、疾患の特性を表 2.7.6.1.3-2 に、PPS における CTEPH に対する治療薬の併用状況を表 2.7.6.1.3-3 に示す。人口統計学的及び疾患特性は両群で類似していた。

ATS において、女性の割合は NS-304 群 68.0%及びプラセボ群 77.8%であり、いずれの群も女性が男性に比べて多かった。年齢の平均値（最小値～最大値）は NS-304 群 58（28～75）歳、プラセボ群 60（52～67）歳であった。

ATS において、罹病期間の平均値は NS-304 群 3.8 年及びプラセボ群 3.5 年であった。疾患分類については、いずれの群も「末梢：器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者」が最も多かった（NS-304 群 76.0%、プラセボ群 66.7%）。PAH 治療薬（PDE5 阻害薬又は ERA）併用ありは NS-304 群 52.0%、プラセボ群 55.6%であり、その内訳は PDE5 阻害薬併用が NS-304 群 20.0%、プラセボ群 11.1%、ERA 併用が NS-304 群 32.0%、プラセボ群 44.4%であった。また、PEA 施行歴ありの割合は NS-304 群 12.0%及びプラセボ群 11.1%であり、いずれの群も大半の被験者が PEA 施行歴なしであった。

CTEPH に対する治療薬として、全ての被験者がワルファリンの継続的投与を受けた。また、ワルファリン以外では、いずれの群もフロセミド（NS-304 群 42.9%、プラセボ群 42.9%）及びボセンタン水和物（33.3%、57.1%）の併用が多かった。

表 2.7.6.1.3-1　人口統計学的特性（ATS 及び PPS）

	ATS		PPS	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=21	プラセボ N=7
性別 n (%)				
男性	8 (32.0%)	2 (22.2%)	7 (33.3%)	2 (28.6%)
女性	17 (68.0%)	7 (77.8%)	14 (66.7%)	5 (71.4%)
年齢（歳）				
平均値	58	60	58	60
標準偏差	15	5	16	5
中央値	63	61	66	61
最小値 , 最大値	28 , 75	52 , 67	28 , 75	52 , 67
体重（kg）				
平均値	58.7	56.4	58.0	54.1
標準偏差	14.2	13.4	14.3	9.7
中央値	55.7	53.6	55.7	53.6
最小値 , 最大値	36.5 , 98.8	38.5 , 83.1	36.5 , 98.8	38.5 , 66.8
身長（cm）				
平均値	159.5	158.0	158.8	156.5
標準偏差	9.0	8.9	9.4	6.8
中央値	161.2	152.8	160.7	152.8
最小値 , 最大値	140.5 , 177.9	150.0 , 175.3	140.5 , 177.9	150.0 , 168.0

［5.3.5.1-1 Table 9、Table 10 を改変］

表 2.7.6.1.3-2　疾患の特性（ATS 及び PPS）

	ATS		PPS	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=21	プラセボ N=7
疾患分類（PAH 治療薬[a]併用の有無）n (%)				
末梢[b]	19 (76.0%)	6 (66.7%)	18 (85.7%)	5 (71.4%)
併用あり	10 (40.0%)	3 (33.3%)	10 (47.6%)	2 (28.6%)
併用なし	9 (36.0%)	3 (33.3%)	8 (38.1%)	3 (42.9%)
残存[c]	3 (12.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)	1 (14.3%)
併用あり	2 (8.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)	1 (14.3%)
併用なし	1 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他[d]	3 (12.0%)	2 (22.2%)	2 (9.5%)	1 (14.3%)
併用あり	1 (4.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)	1 (14.3%)
併用なし	2 (8.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
PAH 治療薬[a]併用 n (%)				
あり	13 (52.0%)	5 (55.6%)	12 (57.1%)	4 (57.1%)
PDE5 阻害薬	5 (20.0%)	1 (11.1%)	5 (23.8%)	0 (0.0%)
ERA	8 (32.0%)	4 (44.4%)	7 (33.3%)	4 (57.1%)
なし	12 (48.0%)	4 (44.4%)	9 (42.9%)	3 (42.9%)
罹患時間（年）				
平均値	3.8	3.5	3.7	3.8
標準偏差	3.9	4.6	3.7	5.2
中央値	2.8	0.6	2.8	0.6
最小値 , 最大値	0.0 , 14.8	0.2 , 13.4	0.0 , 14.8	0.2 , 13.4
＜全被験者数の中央値 n (%)	12 (48.0%)	5 (55.6%)	10 (47.6%)	4 (57.1%)
≧全被験者数の中央値 n (%) （中央値= 2.5）	13 (52.0%)	4 (44.4%)	11 (52.4%)	3 (42.9%)
PEA 施行歴 n (%)				
あり	3 (12.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)	1 (14.3%)
なし	22 (88.0%)	8 (88.9%)	20 (95.2%)	6 (85.7%)

a：PDE5 阻害薬又は ERA
b：器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者
c：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

d：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 を施行しないと判断された患者

［5.3.5.1-1 Table 11、Table 12 を改変］

表 2.7.6.1.3-3　CTEPH に対する治療薬の併用状況（PPS）

	NS-304 N=21 n (%)	プラセボ N=7 n (%)
一つでも治療薬を併用した被験者数	21 (100.0%)	7 (100.0%)
ワルファリンカリウム	21 (100.0%)	7 (100.0%)
フロセミド	9 (42.9%)	3 (42.9%)
ボセンタン水和物	7 (33.3%)	4 (57.1%)
クエン酸シルデナフィル	5 (23.8%)	0
スピロノラクトン	5 (23.8%)	1 (14.3%)
ヘパリンナトリウム	3 (14.3%)	1 (14.3%)
トラセミド	2 (9.5%)	0
トリクロルメチアジド	2 (9.5%)	0
アスピリン・ダイアルミネート	1 (4.8%)	0
ジゴキシン	1 (4.8%)	0
ピモベンダン	1 (4.8%)	0
ヘパリン製剤	1 (4.8%)	0
ベラプロストナトリウム	1 (4.8%)	0
塩酸ジルチアゼム	1 (4.8%)	0

［5.3.5.1-1 Table 44 を引用］

2.7.6.1.4　有効性

2.7.6.1.4.1　主要評価項目（肺血管抵抗：PVR）

PPS における投与 17 週後の安静時 PVR のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.1-1 に示す。

PVR の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 700（302）dyn·sec/cm^5、プラセボ群 756（303）dyn·sec/cm^5、投与 17 週後では NS-304 群 596（266）dyn·sec/cm^5、プラセボ群 782（391）dyn·sec/cm^5 であり、投与 17 週後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/cm^5、プラセボ群 26（180）dyn·sec/cm^5 であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -130（-299, 39）dyn･sec/cm^5 であり（Wilcoxon 順位和検定：P=0.1553、t 検定：P=0.1260）、NS-304 の投与により PVR の改善が示唆された。

表 2.7.6.1.4.1-1　投与 17 週後の安静時 PVR のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	700	756
標準偏差	302	303
中央値	640	733
最小値 , 最大値	400 , 1631	400 , 1131
17 週後 [a]		
平均値	596	782
標準偏差	266	391
中央値	533	720
最小値 , 最大値	247 , 1143	337 , 1376
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	-104	26
標準偏差	191	180
平均値の 95%信頼区間	-191 , -17	-140 , 192
中央値	-100	103
中央値の 95%信頼区間	-188 , 34	-247 , 245
最小値 , 最大値	-593 , 171	-247 , 245
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-130	－
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-299 , 39	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.1553	－
t 検定　P 値	0.1260	－

単位：dyn·sec/cm^5

a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 13 を引用］

PPS における安静時 PVR の最終維持用量別の投与 17 週後のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.1-2 に示す。

NS-304 群 21 例の最終維持用量の内訳は、400 μg/日 1 例（4.8%）、600 μg/日 1 例（4.8%）、1000 μg/日 4 例（19.0%）、1200 μg/日 4 例（19.0%）、1400 μg/日 2 例（9.5%）、1600 μg/日 9 例（42.9%）であった。

PVR の投与 17 週後のベースラインからの変化量（標準偏差）は、NS-304 群では 400 μg/日群 -24 dyn·sec/cm^5、600 μg/日群 -175 dyn·sec/cm^5、1000 μg/日群 20（116）dyn·sec/cm^5、1200 μg/日群

-41（134）dyn·sec/cm^5、1400 μg/日群 -191（39）dyn·sec/cm^5、1600 μg/日群 -169（248）dyn·sec/cm^{5}であり、1000 μg/日群を除き、PVR の改善がみられた。

表 2.7.6.1.4.1-2　安静時 PVR の最終維持用量別の投与 17 週後のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304							プラセボ
	最終維持用量（μg/日）							
	400	600	1000	1200	1400	1600	合計	
	N=1	N=1	N=4	N=4	N=2	N=9	N=21	N=7
ベースライン								
評価例数	1	1	4	4	2	9	21	7
平均値	588	451	722	561	746	783	700	756
標準偏差	-	-	262	137	474	374	302	303
中央値	588	451	700	570	746	752	640	733
最小値,最大値	588,588	451,451	440,1046	400,705	410,1081	423,1631	400,1631	400,1131
17 週後 [a]								
評価例数	1	1	4	4	2	9	21	7
平均値	565	276	742	520	555	614	596	782
標準偏差	-	-	277	171	436	293	266	391
中央値	565	276	734	458	555	533	533	720
最小値,最大値	565,565	276,276	411,1086	400,763	247,863	258,1143	247,1143	337,1376
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]								
評価例数	1	1	4	4	2	9	21	7
平均値	-24	-175	20	-41	-191	-169	-104	26
標準偏差	-	-	116	134	39	248	191	180
中央値	-24	-175	5	-50	-191	-103	-100	103
最小値,最大値	-24,-24	-175,-175	-103,171	-188,123	-218,-163	-593,153	-593,171	-247,245

単位：dyn·sec/cm^5
最終維持用量が 200、800 μg/日及び欠測の被験者は 0 例
a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

［5.3.5.1-1 Table 14 を引用］

主要評価項目である PVR の補足的位置づけとして、体表面積を考慮（体格補正）した PVRI による評価も行った。PPS における PVRI の投与 17 週後のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.1-3 に示す。

PVRI の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 1120（530）dyn･sec･m^2/cm^5、プラセボ群 1135（410）dyn･sec･m^2/cm^5、投与 17 週後では NS-304 群 951（458）dyn･sec･m^2/cm^5、プラセボ群 1189（562）dyn･sec･m^2/cm^5 であり、投与 17 週後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 -168（327）dyn･sec･m^2/cm^5、プラセボ群 54（286）dyn･sec･m^2/cm^5 であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -222（-507, 63）dyn･sec･m^2/cm^5 であった（Wilcoxon 順位和検定 : P=0.1400、t 検定 : P=0.1220）。

表 2.7.6.1.4.1-3　投与 17 週後の PVRI のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	1120	1135
標準偏差	530	410
中央値	931	1290
最小値 , 最大値	562 , 2656	578 , 1642
17 週後 [a]		
平均値	951	1189
標準偏差	458	562
中央値	808	1079
最小値 , 最大値	384 , 2002	524 , 2048
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	-168	54
標準偏差	327	286
平均値の 95%信頼区間	-317 , -19	-211 , 318
中央値	-143	155
中央値の 95%信頼区間	-305 , 54	-361 , 406
最小値 , 最大値	-930 , 286	-361 , 406
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-222	－
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-507 , 63	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.1400	－
t 検定　P 値	0.1220	－

単位：dyn･sec･m^2/cm^5

a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 60 を引用］

2.7.6.1.4.2　副次評価項目

（1）　平均肺動脈圧（mPAP）

PPS における投与 17 週後の mPAP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-1 に示す。

mPAP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 41.1（11.7）mmHg、プラセボ群 41.6（8.5）mmHg、投与 17 週後では NS-304 群 38.2（10.7）mmHg、プラセボ群 39.0（11.0）mmHg であり、投与 17 週後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 -2.9（6.4）mmHg、プラセボ群 -2.6（4.2）mmHg であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -0.3（-5.7, 5.1）mmHg であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.9273、t 検定：P=0.8998）。

表 2.7.6.1.4.2-1　投与 17 週後の mPAP のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	41.1	41.6
標準偏差	11.7	8.5
中央値	39.0	40.0
最小値, 最大値	25.0 , 63.0	33.0 , 54.0
17 週後 [a]		
平均値	38.2	39.0
標準偏差	10.7	11.0
中央値	40.0	44.0
最小値, 最大値	24.0 , 57.0	25.0 , 51.0
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	-2.9	-2.6
標準偏差	6.4	4.2
平均値の 95%信頼区間	-5.8 , 0.0	-6.5 , 1.3
中央値	-1.0	-3.0
中央値の 95%信頼区間	-7.0 , 1.0	-8.0 , 4.0
最小値, 最大値	-19.0 , 5.0	-8.0 , 4.0
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-0.3	—
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-5.7 , 5.1	—
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.9273	—
t 検定　P 値	0.8998	—

単位：mmHg
a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む
b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 16 を引用］

（2） 心係数（CI）

PPS における投与 17 週後の CI のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-2 に示す。

CI の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 2.4（0.5）L/min/m^2、プラセボ群 2.5（0.8）L/min/m^2、投与 17 週後では NS-304 群 2.6（0.7）L/min/m^2、プラセボ群 2.2（0.4）L/min/m^2 であり、投与 17 週後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 0.2（0.6）L/min/m^2、プラセボ群 -0.3（0.8）L/min/m^2 であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は 0.5（-0.1, 1.1）L/min/m^2 であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.0798、t 検定：P=0.0832）。

表 2.7.6.1.4.2-2　投与 17 週後の CI のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	2.4	2.5
標準偏差	0.5	0.8
中央値	2.5	2.2
最小値, 最大値	1.6 , 3.1	1.6 , 3.9
17 週後 [a]		
平均値	2.6	2.2
標準偏差	0.7	0.4
中央値	2.5	2.3
最小値, 最大値	1.8 , 4.4	1.7 , 2.7
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	0.2	-0.3
標準偏差	0.6	0.8
平均値の 95%信頼区間	-0.1 , 0.4	-1.0 , 0.4
中央値	0.1	-0.3
中央値の 95%信頼区間	-0.3 , 0.4	-1.5 , 1.1
最小値, 最大値	-0.6 , 1.9	-1.5 , 1.1
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	0.5	－
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-0.1 , 1.1	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.0798	－
t 検定　P 値	0.0832	－

単位：L/min/m^2

a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 15 を引用］

（3） 全肺血管抵抗（TPR）

PPS における投与 17 週後の TPR のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-3 に示す。

TPR の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 887（328）dyn·sec/cm^5、プラセボ群 963（383）dyn·sec/cm^5、投与 17 週後では NS-304 群 781（273）dyn·sec/cm^5、プラセボ群 986（439）dyn·sec/cm^5 であり、投与 17 週後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 -107（224）dyn·sec/cm^5、プラセボ群 23（247）dyn·sec/cm^5 であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -129（-336, 77）dyn･sec/cm^5 であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.1129、t 検定：P=0.2083）。

表 2.7.6.1.4.2-3　投与 17 週後の TPR のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	887	963
標準偏差	328	383
中央値	867	978
最小値, 最大値	513 , 1908	514 , 1407
17 週後 [a]		
平均値	781	986
標準偏差	273	439
中央値	764	880
最小値, 最大値	353 , 1303	526 , 1600
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	-107	23
標準偏差	224	247
平均値の 95%信頼区間	-209 , -5	-206 , 251
中央値	-83	147
中央値の 95%信頼区間	-220 , 25	-453 , 241
最小値, 最大値	-762 , 219	-453 , 241
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-129	－
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-336 , 77	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.1129	－
t 検定　P 値	0.2083	－

単位：dyn·sec/cm^5

a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 17 を引用］

（4） 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

PPS における投与 17 週後の SvO_2 のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-4 に示す。

SvO_2 の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 66.4（7.5）%、プラセボ群 65.1（10.6）%、投与 17 週後では NS-304 群 64.5（7.8）%、プラセボ群 64.3（11.9）%であり、投与 17 週後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 -1.9（6.0）%、プラセボ群 -0.8（2.9）%であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -1.1（-6.0, 3.8）%であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.4046、t 検定：P=0.6486）。

表 2.7.6.1.4.2-4　投与 17 週後の SvO_2 のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	66.4	65.1
標準偏差	7.5	10.6
中央値	66.1	64.2
最小値, 最大値	49.1 , 80.2	52.5 , 81.2
17 週後 [a]		
平均値	64.5	64.3
標準偏差	7.8	11.9
中央値	65.0	65.4
最小値, 最大値	49.1 , 76.8	47.2 , 79.0
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	-1.9	-0.8
標準偏差	6.0	2.9
平均値の 95%信頼区間	-4.7 , 0.8	-3.5 , 1.8
中央値	-3.3	-0.4
中央値の 95%信頼区間	-5.6 , 0.7	-5.3 , 3.6
最小値, 最大値	-11.2 , 11.8	-5.3 , 3.6
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-1.1	—
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-6.0 , 3.8	—
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.4046	—
t 検定　P 値	0.6486	—

単位：%

a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 19 を引用］

（5） 平均右房圧（mRAP）

PPS における投与 17 週後の mRAP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-5 に示す。

mRAP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 5.4（3.3）mmHg、プラセボ群 5.1（3.3）mmHg、投与 17 週後では NS-304 群 6.0（5.9）mmHg、プラセボ群 5.9（4.2）mmHg であり、投与 17 週後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 0.6（4.7）mmHg、プラセボ群 0.7（2.1）mmHg であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -0.1（-3.9, 3.7）mmHg であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.8270、t 検定：P=0.9596）。

表 2.7.6.1.4.2-5　投与 17 週後の mRAP のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	5.4	5.1
標準偏差	3.3	3.3
中央値	6.0	5.0
最小値, 最大値	1.0 , 13.0	2.0 , 12.0
17 週後 [a]		
平均値	6.0	5.9
標準偏差	5.9	4.2
中央値	4.0	5.0
最小値, 最大値	1.0 , 29.0	1.0 , 12.0
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	0.6	0.7
標準偏差	4.7	2.1
平均値の 95%信頼区間	-1.5 , 2.8	-1.3 , 2.7
中央値	1.0	0.0
中央値の 95%信頼区間	-1.0 , 2.0	-2.0 , 4.0
最小値, 最大値	-10.0 , 16.0	-2.0 , 4.0
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-0.1	—
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-3.9 , 3.7	—
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.8270	—
t 検定　P 値	0.9596	—

単位：mmHg
a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む
b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 18 を引用］

（6） 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

PPS における投与 17 週後の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-6 に示す。

6 分間歩行距離の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 376（81）m、プラセボ群 344（121）m、投与 17 週後では NS-304 群 395（64）m、プラセボ群 371（85）m であり、投与 17 週後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 であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量における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（Wilcoxon 順位和検定：P=0.7656、t 検定：P=0.7169）。

Borg 呼吸困難指数は、NS-304 群では 2 例でベースライン時の 5 から投与 17 週後は 8 に上昇し、1 例ではベースライン時の 0.5 から投与 17 週後に 4 に上昇した。その他の被験者については大きな変動はなかった。プラセボ群では Borg 呼吸困難指数に大きな変動はなかった。

表 2.7.6.1.4.2-6　投与 17 週後の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	376	344
標準偏差	81	121
中央値	370	373
最小値, 最大値	193 , 581	118 , 470
17 週後 [a]		
平均値	395	371
標準偏差	64	85
中央値	374	357
最小値, 最大値	292 , 575	225 , 487
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	19	27
標準偏差	55	49
平均値の 95%信頼区間	-6 , 44	-18 , 73
中央値	10	8
中央値の 95%信頼区間	0 , 38	-16 , 107
最小値, 最大値	-160 , 118	-16 , 107
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	-9	－
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-57 , 39	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.7656	－
t 検定　P 値	0.7169	－

単位：m
a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む
b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 20 を引用］

（7） WHO 機能分類クラス

PPS における WHO 機能分類クラスのベースラインから投与 17 週後のシフトテーブルを表 2.7.6.1.4.2-7 に、改善及び悪化した被験者の割合を表 2.7.6.1.4.2-8 に示す。

投与 17 週後までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は、NS-304 群 14.3%（クラス III から II が 3 例）、プラセボ群 14.3%（クラス IV から III が 1 例）であった。いずれの群も悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.1.4.2-7　WHO 機能分類クラスのベースラインから投与 17 週後のシフトテーブル（PPS）

		17 週後 [a] n (%)				
投与群	ベースライン n (%)	N	I	II	III	IV
NS-304	I	0	0	0	0	0
	II	11	0	11 (100.0%)	0	0
	III	10	0	3 (30.0%)	7 (70.0%)	0
	IV	0	0	0	0	0
プラセボ	I	0	0	0	0	0
	II	3	0	3 (100.0%)	0	0
	III	3	0	0	3 (100.0%)	0
	IV	1	0	0	1 (100.0%)	0

a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む

［5.3.5.1-1 Table 21 を引用］

表 2.7.6.1.4.2-8　WHO 機能分類クラスが改善及び悪化した被験者の割合（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
改善した被験者 n(%)	3 (14.3%)	1 (14.3%)
改善した割合の 95%信頼区間 (%)	3.0, 36.3	0.4, 57.9
悪化した被験者 n(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪化した割合の 95%信頼区間 (%)	0.0, 16.1	0.0, 41.0

［5.3.5.1-1 Table 21 を引用］

（8） NT-proBNP

PPS における投与 17 週後の NT-proBNP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1.4.2-9 に示す。

NT-proBNP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 402（490）pg/mL、プラセボ群 1231（1601）pg/mL、投与 17 週後では NS-304 群 572（1029）pg/mL、プラセボ群 1109（1383）pg/mL であり、投与 17 週後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 170（651）pg/mL、プラセボ群 -122（888）pg/mL であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は 293（-347, 932）pg/mL であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.8358、t 検定：P=0.3555）。

表 2.7.6.1.4.2-9　投与 17 週後の NT-proBNP のベースラインからの変化量（PPS）

	NS-304 N=21	プラセボ N=7
ベースライン		
平均値	402	1231
標準偏差	490	1601
中央値	174	746
最小値, 最大値	9 , 1758	13 , 4492
17 週後 [a]		
平均値	572	1109
標準偏差	1029	1383
中央値	123	233
最小値, 最大値	23 , 3501	29 , 3219
ベースラインから 17 週後までの変化量 [a]		
平均値	170	-122
標準偏差	651	888
平均値の 95%信頼区間	-126 , 467	-943 , 698
中央値	-40	9
中央値の 95%信頼区間	-88 , 72	-1678 , 1322
最小値, 最大値	-260 , 2360	-1678 , 1322
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	293	―
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	-347 , 932	―
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.8358	―
t 検定　P 値	0.3555	―

単位：pg/mL
a：PPS については 4 週以上の安定投与が確認できた中止例も含む
b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-1 Table 22 を引用］

2.7.6.1.4.3　探索的評価項目

（1）　臨床症状悪化までの時間

ATS において、NS-304 群 25 例中 1 例で投与後 117 日に臨床症状の悪化（肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症の合併症に関する入院）が認められた。プラセボ群では臨床症状の悪化は認められなかった。

（2）　血管内皮機能マーカー

1）　P-セレクチン

PPS において、P-セレクチンの平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 56.0（15.6）ng/mL、プラセボ群 57.2（17.7）ng/mL、投与 17 週後では NS-304 群 59.3（23.7）ng/mL、プラセボ群 56.9（19.0）ng/mL であり、投与 17 週後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 3.3（25.9）ng/mL、プラセボ群 -0.3（17.2）ng/mL であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は 3.7（-18.0, 25.3）ng/mL であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.8765、t 検定：P=0.7318）。

2）　可溶性トロンボモジュリン（sTM）

PPS において、sTM の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 2.0（0.5）FU/mL、プラセボ群 1.9（0.5）FU/mL、投与 17 週後では NS-304 群 2.2（0.5）FU/mL、プラセボ群 2.0（0.4）FU/mL であり、投与 17 週後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 0.1（0.5）FU/mL、プラセボ群 0.1（0.5）FU/mL であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は 0.0（-0.4, 0.4）FU/mL であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.6670、t 検定：P=0.9819）。

3）　フォン・ビルブラント因子（vWF）

PPS において、vWF の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 155（38）%、プラセボ群 152（39）%、投与 17 週後では NS-304 群 134（41）%、プラセボ群 144（38）%であり、投与 17 週後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 -21（25）%、プラセボ群 -8（24）%であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -13（-35, 9）%であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.1520、t 検定：P=0.2298）。

（3）　動脈血ガス

1）　動脈血酸素飽和度（SaO_2）

PPS において、SaO_2 の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 92.5（3.6）%、プラセボ群 93.0（4.4）%、投与 17 週後では NS-304 群 91.0（3.2）%、プラセボ群 91.8（4.1）%であり、投与 17 週後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 -1.6（2.3）%、プラセボ群 -1.2（3.0）%であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -0.4（-2.6, 1.8）%であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.3276、t 検定：P=0.7116）。

2） 動脈血酸素分圧（PaO_2）

PPS において、PaO_2 の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 66（12）Torr、プラセボ群 67（13）Torr、投与 17 週後では NS-304 群 61（10）Torr、プラセボ群 63（26）Torr であり、投与 17 週後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（9）Torr、プラセボ群 -3（23）Torr であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -2（-14, 10）Torr であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.5578、t 検定：P=0.7412）。

3） 動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）

PPS において、$PaCO_2$ の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 38（3）Torr、プラセボ群 35（6）Torr、投与 17 週後では NS-304 群 36（4）Torr、プラセボ群 38（6）Torr であり、投与 17 週後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（3）Torr、プラセボ群 3（5）Torr であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -4（-7, -1）Torr であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.0251、t 検定：P=0.0061）。

4） pH

PPS において、pH の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 7.44（0.03）、プラセボ群 7.47（0.06）、投与 17 週後では NS-304 群 7.44（0.03）、プラセボ群 7.44（0.04）であり、投与 17 週後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 0.00（0.02）、プラセボ群 -0.03（0.06）であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は 0.03（0.00, 0.07）であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.1343、t 検定：P=0.0409）。

5） 重炭酸イオン（HCO_3^-）

PPS において、HCO_3^-の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 25（3）mEq/L、プラセボ群 25（2）mEq/L、投与 17 週後では NS-304 群 24（2）mEq/L、プラセボ群 25（2）mEq/L であり、投与 17 週後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 -1（2）mEq/L、プラセボ群 0（1）mEq/L であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -1（-3, 0）mEq/L であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.0566、t 検定：P=0.1187）。

6） 肺胞気動脈血酸素分圧較差（$AaDO_2$）

PPS において、$AaDO_2$ の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では NS-304 群 38.6（13.1）Torr、プラセボ群 40.9（9.7）Torr、投与 17 週後では NS-304 群 45.8（11.6）Torr、プラセボ群 41.1（23.3）

Torr であり、投与 17 週後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 7.2（9.1）Torr、プラセボ群 0.2（19.8）Torr であった。

投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は 7.0（-4.1, 18.2）Torr であった（Wilcoxon 順位和検定：P=0.3756、t 検定：P= 0.2045）。

2.7.6.1.5　薬物動態

NS-304 200～800 μg/回を 1 日 2 回反復投与した時（投与 17 週後）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 2.7.6.1.5-1 に示す。

セレキシパグの t_{max} は 2.5～3.4 時間、$t_{1/2}$ は 0.8～1.3 時間、MRE-269 の t_{max} は 3.2～4.0 時間、$t_{1/2}$ は 3.1～4.8 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 C_{max} 及び 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を表 2.7.6.1.5-2 に示す。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 2.7.6.1.5-3）。

表 2.7.6.1.5-1　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 週後）のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ

	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 16.1.10.3.1 表 1 を引用］

表 2.7.6.1.5-2　CTEPH 患者に NS-304 を反復投与した時の
C_{max} 及び AUC_{0-t} におけるパワーモデルによる用量比例性の解析結果

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.31450	0.45100	2.17800
	AUC_{0-t}	1.26779	0.36092	2.17467
MRE-269	C_{max}	0.77600	0.22615	1.32585
	AUC_{0-t}	0.74789	0.13115	1.36463

［5.3.5.1-1 Table 161 を引用］

表 2.7.6.1.5-3　CTEPH 患者に NS-304 を反復投与した時の
C_{max} 及び AUC_{0-t} における直線回帰分析による用量比例性の解析結果

	パラメータ	切片	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	-4.83698	-12.84768	3.17372
	AUC_{0-t}	-13.03809	-37.07098	10.99479
MRE-269	C_{max}	-0.57632	-11.53142	10.37879
	AUC_{0-t}	-2.81274	-64.86979	59.24432

［5.3.5.1-1 Table 162 を引用］

2.7.6.1.6　安全性

2.7.6.1.6.1　被験薬の投与量及び投与期間

ATS（SAF と同一）における総曝露期間の平均値（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。最終維持用量の曝露期間の平均値（最小値～最大値）は、NS-304 群 78（35～108）日、プラセボ群 84（50～110）日であった（表 2.7.6.1.6.1-1）。

NS-304 群の最終維持用量の分布は、400 μg/日 1 例（4.0%）、600 μg/日 1 例（4.0%）、1000 μg/日 4 例（16.0%）、1200 μg/日 5 例（20.0%）、1400 μg/日 3 例（12.0%）、1600 μg/日 11 例（44.0%）であり、1600 μg/日が最も多かった（表 2.7.6.1.6.1-2）。

維持用量期間中の服薬遵守率が 70%以上であった割合は、NS-304 群では 100.0%（25/25 例）、プラセボ群では 88.9%（8/9 例）であった。

表 2.7.6.1.6.1-1　投与期間（ATS）

	NS-304 (N=25)	プラセボ (N=9)
総曝露期間 (日)		
評価例数	25	9
平均値（標準偏差）	120 (4)	107 (40)
中央値	120	119
最小値, 最大値	114, 127	1, 125
n (%)		
≧0 - <35	0 (0.0%)	1 (11.1%)
≧35 - <91	0 (0.0%)	0 (0.0%)
≧91 - <119	11 (44.0%)	3 (33.3%)
≧119	14 (56.0%)	5 (55.6%)
最終維持用量の曝露期間 (日)		
評価例数	25	8
平均値（標準偏差）	78 (22)	84 (20)
中央値	81	85
最小値, 最大値	35, 108	50, 110
n (%)		
≧0 - < 28	0 (0.0%)	0 (0.0%)
≧28 - < 56	4 (16.0%)	1 (11.1%)
≧56 - < 84	9 (36.0%)	3 (33.3%)
≧84	12 (48.0%)	4 (44.4%)
累積投与量 (10^3 μg)		
評価例数	25	9
平均値（標準偏差）	135 (34)	134 (56)
中央値	139	155
最小値, 最大値	46, 184	0, 186
n (%)		
≧0 - <10	0 (0.0%)	1 (11.1%)
≧10 - <50	1 (4.0%)	0 (0.0%)
≧50 - <100	3 (12.0%)	0 (0.0%)
≧100 - <150	11 (44.0%)	2 (22.2%)
≧150	10 (40.0%)	6 (66.7%)

［5.3.5.1-1 Table 32 を引用］

表 2.7.6.1.6.1-2　最終維持用量（ATS）

最終維持用量（μg/day）	NS-304 N=25	プラセボ N=9
400	1 (　4.0%)	0
600	1 (　4.0%)	0
1000	4 (16.0%)	1 (11.1%)
1200	5 (20.0%)	1 (11.1%)
1400	3 (12.0%)	0
1600	11 (44.0%)	6 (66.7%)
欠測	0	1 (11.1%)

［5.3.5.1-1 Table 33 を引用］

2.7.6.1.6.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

SAF における有害事象の要約を表 2.7.6.1.6.2-1 に示す。

有害事象発現率は NS-304 群 100.0%（25/25 例）、プラセボ群 88.9%（8/9 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 88.0%（22/25 例）、プラセボ群 66.7%（6/9 例）であった。

死亡に至った有害事象は、NS-304 群でうっ血性心不全 1 例（4.0%）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は NS-304 群 2 例（8.0%）で認められ、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 例であった。投与中止に至った有害事象は NS-304 群 1 例（4.0%）でうっ血性心不全及びストレス心筋症が認められた。プラセボ群では重篤な及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

大半の事象が軽度又は中等度であり、重度の有害事象が NS-304 群 1 例で認められた。

表 2.7.6.1.6.2-1　有害事象の要約

投与群			NS-304	プラセボ
安全性解析対象例数			25	9
有害事象発現例数（%）		有害事象	25（100.0%）	8（88.9%）
		副作用	22（88.0%）	6（66.7%）
程度別	有害事象発現例数（%）	無症候性	0	1（11.1%）
		軽度	15（60.0%）	4（44.4%）
		中等度	9（36.0%）	3（33.3%）
		重度	1（4.0%）	0
	副作用発現例数（%）	無症候性	0	0
		軽度	14（56.0%）	5（55.6%）
		中等度	7（28.0%）	1（11.1%）
		重度	1（4.0%）	0
死亡に至った有害事象発現例数（%）		有害事象	1（4.0%）	0
		副作用	1（4.0%）	0
重篤な有害事象発現例数（%）		有害事象	2（8.0%）	0
		副作用	2（8.0%）	0
投与中止に至った有害事象発現例数（%）		有害事象	1（4.0%）	0
		副作用	1（4.0%）	0

（2）　有害事象の表示及び分析

1）　因果関係別

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.1.6.2-2 に示す。

有害事象発現率は NS-304 群 100.0%（25/25 例）、プラセボ群 88.9%（8/9 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 88.0%（22/25 例）、プラセボ群 66.7%（6/9 例）であった。

NS-304 群で発現率 10%以上の有害事象は、頭痛（NS-304 群 60.0%、プラセボ群 44.4%）、下痢（52.0%、22.2%）、鼻咽頭炎（44.0%、0.0%）、顎痛（36.0%、0.0%）、筋肉痛（28.0%、11.1%）、ほてり（20.0%、0.0%）、倦怠感（16.0%、0.0%）、悪心（16.0%、11.1%）、潮紅（16.0%、11.1%）、肝機能異常（12.0%、0.0%）、右室不全（12.0%、11.1%）、関節痛（12.0%、11.1%）であった。

NS-304 群で発現率 10%以上の副作用は、頭痛（NS-304 群 56.0%、プラセボ群 33.3%）、下痢（40.0%、22.2%）、顎痛（36.0%、0.0%）、筋肉痛（28.0%、0.0%）、ほてり（20.0%、0.0%）、倦怠感（16.0%、0.0%）、潮紅（16.0%、11.1%）、悪心（12.0%、0.0%）、関節痛（12.0%、11.1%）であった。

表 2.7.6.1.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）

事象名（MedDRA/J ver.13.0）	有害事象		副作用	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
発現例数	25	8	22	6
発現率	100.0%	88.9%	88.0%	66.7%
SOC　PT	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
血液およびリンパ系障害	2（8.0%）		2（8.0%）	
貧血	1（4.0%）		1（4.0%）	
播種性血管内凝固	1（4.0%）		1（4.0%）	
心臓障害	6（24.0%）	2（22.2%）	4（16.0%）	1（11.1%）
右室不全	3（12.0%）	1（11.1%）	2（8.0%）	
うっ血性心不全	1（4.0%）		1（4.0%）	
動悸	1（4.0%）	2（22.2%）	1（4.0%）	1（11.1%）
上室性頻脈性不整脈	1（4.0%）			
ストレス心筋症	1（4.0%）		1（4.0%）	
耳および迷路障害	3（12.0%）		3（12.0%）	
耳鳴	2（8.0%）		2（8.0%）	
回転性めまい	1（4.0%）		1（4.0%）	
眼障害	4（16.0%）	2（22.2%）	1（4.0%）	
白内障	1（4.0%）	1（11.1%）		
結膜炎	1（4.0%）			
眼脂	1（4.0%）			
眼瞼浮腫	1（4.0%）		1（4.0%）	
硝子体浮遊物		1（11.1%）		
胃腸障害	16（64.0%）	6（66.7%）	13（52.0%）	3（33.3%）
下痢	13（52.0%）	2（22.2%）	10（40.0%）	2（22.2%）
悪心	4（16.0%）	1（11.1%）	3（12.0%）	
便秘	2（8.0%）	1（11.1%）		
嘔吐	2（8.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
腹痛	2（8.0%）			
腹部不快感	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	1（11.1%）
腹部膨満	1（4.0%）		1（4.0%）	
齲歯	1（4.0%）			
唾液腺痛	1（4.0%）		1（4.0%）	
胃炎		1（11.1%）		
歯肉出血		1（11.1%）		
全身障害および投与局所様態	8（32.0%）	3（33.3%）	7（28.0%）	1（11.1%）
倦怠感	4（16.0%）		4（16.0%）	
末梢性浮腫	2（8.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
発熱	2（8.0%）		1（4.0%）	
胸部不快感	1（4.0%）	1（11.1%）		1（11.1%）
浮腫	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
肝胆道系障害	3（12.0%）		2（8.0%）	
肝機能異常	3（12.0%）		2（8.0%）	
感染症および寄生虫症	14（56.0%）			
鼻咽頭炎	11（44.0%）			
咽頭炎	2（8.0%）			
皮膚真菌感染	1（4.0%）			
ヘルペスウイルス感染	1（4.0%）			
尿路感染	1（4.0%）			
口腔ヘルペス	1（4.0%）			
傷害、中毒および処置合併症	1（4.0%）			
肋骨骨折	1（4.0%）			
臨床検査	2（8.0%）	2（22.2%）	2（8.0%）	1（11.1%）
酸素飽和度低下	1（4.0%）		1（4.0%）	
尿蛋白	1（4.0%）		1（4.0%）	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1（11.1%）		
肝酵素上昇		1（11.1%）		1（11.1%）

表 2.7.6.1.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver.13.0）	有害事象		副作用	
	NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
代謝および栄養障害	2（8.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
脱水	1（4.0%）			
食欲減退	1（4.0%）		1（4.0%）	
低血糖症		1（11.1%）		
筋骨格系および結合組織障害	15（60.0%）	4（44.4%）	14（56.0%）	3（33.3%）
顎痛	9（36.0%）		9（36.0%）	
筋肉痛	7（28.0%）	1（11.1%）	7（28.0%）	
関節痛	3（12.0%）	1（11.1%）	3（12.0%）	1（11.1%）
四肢痛	2（8.0%）			
背部痛	1（4.0%）	1（11.1%）		
関節硬直	1（4.0%）		1（4.0%）	
筋骨格痛	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	1（11.1%）
筋骨格硬直	1（4.0%）		1（4.0%）	
関節炎		1（11.1%）		1（11.1%）
神経系障害	15（60.0%）	5（55.6%）	14（56.0%）	4（44.4%）
頭痛	15（60.0%）	4（44.4%）	14（56.0%）	3（33.3%）
感覚鈍麻	2（8.0%）		1（4.0%）	
浮動性めまい	1（4.0%）		1（4.0%）	
味覚異常	1（4.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	1（11.1%）
傾眠		1（11.1%）		1（11.1%）
精神障害	2（8.0%）	1（11.1%）		
不眠症	2（8.0%）	1（11.1%）		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（12.0%）	1（11.1%）	1（4.0%）	
呼吸困難	1（4.0%）		1（4.0%）	
鼻出血	1（4.0%）	1（11.1%）		
低酸素症	1（4.0%）			
口腔咽頭不快感	1（4.0%）		1（4.0%）	
口腔咽頭痛	1（4.0%）			
皮膚および皮下組織障害	4（16.0%）	2（22.2%）	2（8.0%）	
湿疹	2（8.0%）		1（4.0%）	
そう痒症	1（4.0%）			
全身性そう痒症	1（4.0%）		1（4.0%）	
接触性皮膚炎		1（11.1%）		
乾皮症		1（11.1%）		
血管障害	9（36.0%）	1（11.1%）	9（36.0%）	1（11.1%）
ほてり	5（20.0%）		5（20.0%）	
潮紅	4（16.0%）	1（11.1%）	4（16.0%）	1（11.1%）

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-1 Table 163、Table 164 を改変］

2）　程度別

程度別の有害事象発現率は、NS-304 群で無症候性 0.0%（0/25 例）、軽度 60.0%（15/25 例）、中等度 36.0%（9/25 例）、重度 4.0%（1/25 例）、プラセボ群では無症候性 11.1%（1/9 例）、軽度 44.4%（4/9 例）、中等度 33.3%（3/9 例）、重度 0.0%（0/9 例）であり、いずれの群も大半の有害事象が軽度又は中等度であった。

NS-304 群 1 例で認められた重度の有害事象は、うっ血性心不全、ストレス心筋症、播種性血管内凝固であった。

3）　発現時用量別

NS-304 群における発現時用量別の有害事象発現率は、100 μg/日群 4.0%（1/25 例）、200 μg/日群 28.0%（7/25 例）、400 μg/日群 48.0%（12/25 例）、500 μg/日群 8.0%（2/25 例）、600 μg/日群 40.0%（10/25 例）、700 μg/日群 8.0%（2/25 例）、800 μg/日群 28.0%（7/25 例）、900 μg/日群 4.0%（1/25 例）、1000 μg/日群 32.0%（8/25 例）、1100 μg/日群 8.0%（2/25 例）、1200 μg/日群 36.0%（9/25 例）、1400 μg/日群 24.0%（6/25 例）、1600 μg/日群 36.0%（9/25 例）であった。

2.7.6.1.6.3　死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

（1）　死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1.6.3-1 に、叙述を表 2.7.6.1.8-1 に示す。

死亡に至った有害事象は、NS-304 群でうっ血性心不全 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。NS-304 の投与後 117 日（最終維持用量 1600 μg/日）に重度かつ重篤なうっ血性心不全及びストレス心筋症が発現し、投与後 119 日に重度かつ重篤な播種性血管内凝固が続発し、投与後 131 日に死亡に至った。

プラセボ群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.3-1　死亡に至った有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	7[redacted]	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	重度	重篤	中止	死亡

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.6 を引用］

（2）　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1.6.3-2 に、叙述を表 2.7.6.1.8-1 に示す。

重篤な有害事象は NS-304 群 2 例（8.0%）で認められた。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 例で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.3-2　重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	5[redacted]	1400	右室不全	71	8	関連あり	軽度	重篤	減量	回復
	[redacted]	男性	7[redacted]	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	重度	重篤	中止	死亡
				800	ストレス心筋症	117	12	関連あり	重度	重篤	中止	回復
				－	播種性血管内凝固	119	13	関連あり	重度	重篤	終了後	未回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.7 を引用］

（3）　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は NS-304 群 1 例（4.0%）でうっ血性心不全及びストレス心筋症が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（表 2.7.6.1.6.3-3）。プラセボ群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

被験者識別コード[redacted]（NS-304 群）の叙述は、表 2.7.6.1.8-1 に示した。

表 2.7.6.1.6.3-3　投与中止に至った有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	7[redacted]	800	うっ血性心不全	117	15	関連あり	重度	重篤	中止	死亡
				800	ストレス心筋症	117	12	関連あり	重度	重篤	中止	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.8 を引用］

（4）　減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は NS-304 群 9 例 26 件、プラセボ群 1 例 2 件で認められ、最も発現頻度が高かった事象は頭痛（6 例 7 件）であった（表 2.7.6.1.6.3-4）。右室不全以外はいずれも非重篤であった。関節硬直、頭痛、筋肉痛、肝機能異常、倦怠感の各 1 例は未回復、頭痛 1 例は軽快であり、これら以外は回復した。

表 2.7.6.1.6.3-4　減量に至った有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	5[redacted]	1400	右室不全	71	8	関連あり	軽度	重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	6[redacted]	200	食欲減退	1	36	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				200	味覚異常	1	36	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				400	関節痛	4	33	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				400	筋肉痛	4	61	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				400	頭痛	4	33	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				500	腹部不快感	7	30	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	600	関節硬直	8	114	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
				1000	頭痛	16	106	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
				1400	筋肉痛	21	101	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	200	頭痛	3	157	関連あり	中等度	非重篤	減量	軽快
	[redacted]	女性	3[redacted]	1000	倦怠感	15	2	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1000	筋肉痛	15	2	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1000	頭痛	15	2	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1100	倦怠感	29	29	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1100	筋肉痛	29	29	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1100	頭痛	29	64	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1100	ほてり	29	29	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	5[redacted]	600	腹部膨満	22	66	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				800	下痢	30	10	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	3[redacted]	1600	頭痛	37	27	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	1200	顎痛	31	12	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1600	筋骨格痛	36	7	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1600	頭痛	36	9	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女性	7[redacted]	1400	肝機能異常	66	62	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
				1400	倦怠感	67	61	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復

表 2.7.6.1.6.3-4　減量に至った有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	6[redacted]	1200	動悸	18	2	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				1200	胸部不快感	18	2	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.4 を引用］

（5）　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、類薬と関連し、かつ非臨床試験で認められた所見である血小板減少、骨代謝マーカーの上昇、血圧低下としたが、いずれも認められなかった。

また、PAH の国内外臨床試験で、本剤の増量時に発現し、本剤と関連ありと判断された頭痛、めまい、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛及び関節痛をその他の注目すべき有害事象とした。これらの事象は全て軽度又は中等度であり、重度の事象は認められなかった。

（6）　AC-065B202 試験への移行期に認められた有害事象

AC-065B202 試験への移行期に、NS-304 群 4 例及びプラセボ群 1 例に新たな有害事象が認められた。このうち、重篤な有害事象が NS-304 群及びプラセボ群で各 1 例認められた（表 2.7.6.1.6.3-5）。NS-304 群 1 例（被験者識別コード：[redacted]）では投与後 120 日に右室不全が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群 1 例（被験者識別コード：[redacted]）では投与後 130 日に腎盂腎炎及び敗血症が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

移行期において、死亡、投与中止又は用量変更に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.6.3-5　AC-065B202 試験への移行期に認められた重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男性	6[redacted]	1600	右室不全	120	14	関連あり	中等度	重篤	継続（変更なし）	回復
プラセボ	[redacted]	女性	5[redacted]	0	腎盂腎炎	130	19	関連なし	重度	重篤	継続（変更なし）	回復
				0	敗血症	130	19	関連なし	重度	重篤	継続（変更なし）	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 16.2.7.14 を引用］

2.7.6.1.6.4　臨床検査値

臨床検査値の異常変動として、NS-304 群ではヘマトクリット減少 3 例、ヘモグロビン減少、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GTP）増加が各 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、甲状腺刺激ホルモン増加が各 1 例認められ、プラセボ群では ALT 増加が 1 例認められた。

臨床検査値関連の有害事象として、NS-304 群で酸素飽和度低下、尿蛋白が各 1 例、プラセボ群で γ-GTP 増加、肝酵素上昇が各 1 例認められ、このうち γ-GTP 増加は治験薬との因果関係が否定された。いずれも無症候性又は軽度であった。

血液学的検査、生化学検査及び尿検査において、平均値のベースラインからの変化に一過性の変動が認められたが、いずれの項目においても臨床的に重要な変動はみられなかった。また、ベースラインからの変化は NS-304 群とプラセボ群でほぼ同様であった。

2.7.6.1.6.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　バイタルサイン

投与 17 週後の収縮期血圧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（16）mmHg、プラセボ群 2（16）mmHg、拡張期血圧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 -1（9）mmHg、プラセボ群 -1（10）mmHg、脈拍数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（13）bpm、プラセボ群 -4（13）bpm であった（表 2.7.6.1.6.5-1）。

バイタルサインにおいて、ベースラインから顕著な変化は認められず、NS-304 群とプラセボ群でほぼ同様であった。

表 2.7.6.1.6.5-1　バイタルサインのベースラインからの変化量

		実測値		ベースラインからの変化量	
		NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
収縮期血圧（mmHg）	ベースライン	106 ± 14	112 ± 17	—	—
	投与後 5 週	110 ± 19	113 ± 26 [a]	5 ± 16	1 ± 19 [a]
	投与後 9 週	111 ± 15	109 ± 15 [a]	5 ± 15	-3 ± 17 [a]
	投与後 13 週	111 ± 11	116 ± 25 [a]	5 ± 14	4 ± 22 [a]
	投与後 17 週	106 ± 11	115 ± 22 [a]	0 ± 16	2 ± 16 [a]
拡張期血圧（mmHg）	ベースライン	65 ± 9	69 ± 12	—	—
	投与後 5 週	64 ± 9	65 ± 14 [a]	-1 ± 7	-4 ± 15 [a]
	投与後 9 週	68 ± 8	67 ± 11 [a]	3 ± 10	-3 ± 12 [a]
	投与後 13 週	66 ± 7	69 ± 11 [a]	1 ± 11	-1 ± 14 [a]
	投与後 17 週	64 ± 9	68 ± 11 [a]	-1 ± 9	-1 ± 10 [a]
脈拍数（bpm）	ベースライン	73 ± 9	76 ± 10	—	—
	投与後 5 週	77 ± 10	72 ± 14 [a]	5 ± 9	-5 ± 11 [a]
	投与後 9 週	79 ± 11	74 ± 13 [a]	7 ± 9	-3 ± 11 [a]
	投与後 13 週	80 ± 11	76 ± 12 [a]	8 ± 12	0 ± 12 [a]
	投与後 17 週	70 ± 10	73 ± 14 [a]	-2 ± 13	-4 ± 13 [a]

平均値±標準偏差
a：N=8

［5.3.5.1-1 Table 187 を改変］

（2） 標準 12 誘導心電図

投与 17 週後の QTc 間隔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 -1（20）ms、プラセボ群 -5（28）mmHg であった（表 2.7.6.1.6.5-2）。投与後に QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者は NS-304 群で 25 例中 9 例（36.0%）認められたが、9 例中 5 例はベースライン時にも 450 msec を超えていた。また、ベースライン後に 480 msec を超えた症例は認められなかった。プラセボ群では投与後に QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者は認められなかった。いずれの心電図パラメータもベースラインから顕著な変化はみられず、QTc 間隔の延長傾向も認められなかった。全ての心電図パラメータの平均値の推移は NS-304 群とプラセボ群でほぼ同様であった。

表 2.7.6.1.6.5-2　心電図パラメータのベースラインからの変化量

		実測値		ベースラインからの変化量	
		NS-304 N=25	プラセボ N=9	NS-304 N=25	プラセボ N=9
QT 間隔（ms）	ベースライン	412 ± 28	399 ± 40	—	—
	投与後 5 週	407 ± 35	383 ± 36 [a]	-5 ± 27	-13 ± 27 [a]
	投与後 9 週	400 ± 25	396 ± 36 [a]	-12 ± 20	0 ± 39 [a]
	投与後 13 週	394 ± 31	393 ± 30 [a]	-18 ± 25	-3 ± 46 [a]
	投与後 17 週	403 ± 33	398 ± 38 [a]	-9 ± 27	2 ± 47 [a]
QTc 間隔（ms）	ベースライン	431 ± 25	422 ± 27	—	—
	投与後 5 週	432 ± 21	413 ± 15 [a]	2 ± 18	-6 ± 19 [a]
	投与後 9 週	429 ± 21	420 ± 16 [a]	-2 ± 17	1 ± 27 [a]
	投与後 13 週	427 ± 24	415 ± 12 [a]	-3 ± 15	-3± 31 [a]
	投与後 17 週	430 ± 24	414 ± 19 [a]	-1 ± 20	-5 ± 28 [a]
QRS 間隔（ms）	ベースライン	99 ± 14	101 ± 18	—	—
	投与後 5 週	97 ± 13	97 ± 12 [a]	-2 ± 5	0 ± 2 [a]
	投与後 9 週	98 ± 13	97 ± 11 [a]	-2 ± 4	0 ± 2 [a]
	投与後 13 週	98 ± 12	96 ± 12 [a]	-1 ± 6	0 ± 2 [a]
	投与後 17 週	96 ± 13	98 ± 13 [a]	-3 ± 8	1 ± 1 [a]
RR 間隔（ms）	ベースライン	880 ± 100	848 ± 117	—	—
	投与後 5 週	839 ± 138	811 ± 174 [a]	-41 ± 93	-35 ± 110 [a]
	投与後 9 週	814 ± 105	851 ± 184 [a]	-66 ± 75	5 ± 130 [a]
	投与後 13 週	787 ± 110	856 ± 165 [a]	-93 ± 103	9 ± 142 [a]
	投与後 17 週	826 ± 114	895 ± 175 [a]	-54 ± 97	49 ± 164 [a]
PR 間隔（ms）	ベースライン	174 ± 24	176 ± 25	—	—
	投与後 5 週	171 ± 27	175 ± 22 [a]	-3 ± 15	-4 ± 7 [a]
	投与後 9 週	168 ± 21	171 ± 25 [a]	-6 ± 15	-8 ± 17 [a]
	投与後 13 週	167 ± 21	170 ± 28 [a]	-7 ± 15	-9 ± 13 [a]
	投与後 17 週	174 ± 25	175 ± 22 [a]	-1 ± 17	-4 ± 16 [a]

平均値±標準偏差
a：N=8

［5.3.5.1-1 Table 188 を改変］

（3） 眼底検査

眼底検査を 10 例（NS-304 群 7 例、プラセボ群 3 例）で実施した結果、眼底検査に関連する異常所見及び有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.7 結論

CTEPH 患者を対象に、PPS における PVR のベースラインからの変化量を主要評価項目として NS-304 の有効性を検討した結果、投与 17 週後のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との平均値の差（95%信頼区間）は -130（-299, 39）dyn･sec/cm^5 であり、NS-304 の投与により PVR を改善することが示唆された。また、NS-304 は 1600 μg/日投与まで安全性に問題はなく、良好な忍容性を示した。

2.7.6.1.8　付録

表 2.7.6.1.8-1　死亡に至った及び重篤な有害事象の叙述

【NS-304 群 [redacted]　うっ血性心不全、ストレス心筋症、播種性血管内凝固】

投与群	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[a]	有害事象名[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	男性 [redacted]	600	頭痛	10	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	66	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	眼瞼浮腫	84	14	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	悪心	84	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	浮腫	97	35	あり	非重篤	中等度	継続	軽快
			1600	鼻咽頭炎	97	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			800	うっ血性心不全	117	15	あり	重篤	重度	中止	死亡
			800	ストレス心筋症	117	12	あり	重篤	重度	中止	回復
			-	肝機能異常	118	9	あり	非重篤	無症候性	その他	回復
			-	播種性血管内凝固	119	13	あり	重篤	重度	その他	未回復

既往歴	なし
合併症	慢性心不全、下肢深部静脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患、レストレスレッグス症候群、左副腎腫瘍、肝血管腫、右室肥大、便秘症、白内障、不眠症
発現までに使用した併用薬	フロセミド、トラセミド、ワルファリンカリウム、ヘパリン製剤、酒石酸ゾルピデム、塩酸プラミペキソール水和物、非ピリン系感冒剤、ジゴキシン、臭化チオトロピウム水和物、テプレノン、酸化マグネシウム、センノシド、セフジトレンピボキシル
死因	両心不全
経過及び処置	投与後 117 日 [redacted] 時頃：心エコー実施（治験規定外検査）時に前胸部痛を自覚。 [redacted] 時頃：胸痛が持続したため、心電図を施行したが、明らかな異常は認められなかった。SpO_2 低下があり、酸素吸入をリザーバマスク 6 L/min に変更。 [redacted] 時頃：再度心電図を施行されるも著変を認めなかったが、起座呼吸が出現し、リザーバマスク 8 L/min が必要であった。 [redacted] 時頃：心筋梗塞の疑いで循環器内科に紹介され、心エコーで著明な左室壁運動低下を認め CCU 管理となった。 [redacted] 時頃：CCU に入室し SG カテーテルを施行。PAP 124/41 (67)、CO:2.6、PCWP:28、CVP:27、BP:147/92 (110)、HR:112。 [redacted]時頃：呼吸状態の改善を認めないため人工呼吸管理となった。鎮静後より体血圧低下し、心停止となったため、心肺蘇生法（CPR）を実施。ボスミン投与に反応がみられず CPR を継続しながら経皮的心肺補助装置（PCPS）を挿入した。 投与後 118 日 尿量減少、アシドーシスも著明なため持続的血液濾過透析（CHDF）を開始。緊急開鍵の結果、治験薬は NS-304 であったことが判明。 投与後 119 日 心エコーにて左室心筋収縮はやや改善傾向。PAP 高値のためフローラン 0.5 ng/kg/min より開始。DIC が出現しリコモジュリン投与された。 投与後 120 日 PCPS 抜去を試みるが、血圧低下、酸素化も不良により再挿入された。IABP 挿入。 投与後 121 日 PCPS の flow 減量を試みるが、体血圧の低下、PAP 上昇のため、フローラン増量、ボセンタン 1 日 125 mg 分 2 を開始された。胸部 X 線にて肺出血時の血栓による左無気肺があり、気管支鏡下で無気肺解除。 投与後 122 日 DIC に対してレミナロン開始。抗凝固としてナファモスタットに変更、エラスポール開始。PAP 依然として高値のため NO 開始、シルデナフィル開始。 投与後 123 日目 フローラン 25 ng/kg/min まで増量。 投与後 124 日

	体血圧低下著明なため、フローラン 14 ng/kg/min まで減量し、体血圧は上昇し PAP は、著変なし。PCPS 膜交換。 投与後 125 日 心エコーにて左室壁運動は改善。 投与後 126 日 PCPS の flow を減量するが、体血圧低下、PAP 上昇。 投与後 127 日 家族へ状況説明し、CHDF 中止、PCPS の交換中止を決定。 投与後 128 日 CHDF 中止し、輸液減量。 投与後 129 日 浮腫軽減のため、フロセミド 40 mg 投与も無尿継続。 投与後 130 日 BP 低下のため、家人付き添い指示。 投与後 131 日 AM[redacted] 時頃より wide QRS 波形が混在するようになり、PCPS の flow の低下も認めた。 AM[redacted] 時頃より VF 波形が出現し、その後徐々に脈拍は低下していき、午前[redacted] 時[redacted] 分、家人が見守る中永眠された。家族同意のもと、病理解剖を実施。 剖検所見（主病変）：肺動脈血栓塞栓症＋肺出血性梗塞
担当医等の意見	治験の右心カテーテル評価目的に投与後 116 日に入院。投与後 117 日昼の診察まで著変なかったが、[redacted] 時頃より左心機能低下を主とした両心不全増悪を認めたため、CCU で治療するも奏功せず死亡した。また、CTEPH による右心負荷に伴う左室拡張不全が背景にあり、左室機能不全増悪につながった可能性も考えられるが、臨床経過より左心機能低下の原因としてタコツボ型心筋症が強く疑われた。タコツボ型心筋症により高度の両心不全に陥り、その結果重度の循環障害により DIC が発現したと考える。治験薬は 1600 μg/day まで漸増後一定量で継続し、継続中に明らかな副作用はみられなかったが、投与期間中に起きた事象であり因果関係は不明。本事象と治験薬との関連性は低いと考えられ、治験実施計画書を見直す必要はないと考える。 剖検の結果、主病変は肺動脈血栓塞栓症＋肺出血性梗塞であり、病理学的に心臓は肥大型心筋症を認めるのみ。タコツボ型心筋症は病理診断が困難であり、臨床経過で心収縮能の回復を認めていることからも改善したと考える。副病変として肺出血＋肺水腫、血性胸水が指摘され、腎臓の著明なうっ血もあり、病理学的にも DIC が疑われる。
報告企業の意見	治験薬開始後、増量中の 3 週間及び最高用量である 1600 μg/day 投与中の 13 週間は明らかな副作用はみられなかったことから、治験薬の影響というよりも、原疾患等によるタコツボ型心筋症を契機とした両心不全、高度の循環障害による DIC が発現し、死亡に至った可能性が考えられる。しかし、両心不全及びタコツボ型心筋症は治験薬投与中に、DIC は治験薬中止 2 日後に認められていることから、治験薬との関連性を完全に否定することはできない。

【NS-304 群 [redacted]-[redacted] 右室不全】

投与群	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[a]	有害事象名[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]-[redacted]	男性 5[redacted]	800	下痢	15	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			800	鼻咽頭炎	16	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	顎痛	23	70	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	頭痛	23	70	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	36	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	倦怠感	36	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	筋肉痛	37	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	下痢	61	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	右室不全	71	8	あり	重篤	軽度	減量	回復

既往歴	なし
合併症	痛風、貧血、胃炎、うっ血肝、右心不全、右室肥大
発現までに使用した併用薬	塩酸ラニチジン、クエン酸第一鉄ナトリウム、アロプリノール、スピロノラクトン、フロセミド、ボセンタン水和物、ワルファリンカリウム、ヘパリンナトリウム

経過及び処置	投与後 69 日 　労作時の息切れが悪化していること、両足首に浮腫が出現していることを自覚した。 投与後 71 日 外来受診し、労作時息切れ、両足首の浮腫を認め CTR 61.2%（投与後 60 日 60.6%）、BNP 145.3（投与後 64 日 144.3）であった。右心不全が悪化していると診断し、加療目的で入院とした。入院後の心エコーでは、T 弁圧較差 82 mmHg（投与後 60 日）→75 mmHg（投与後 71 日）、推定 CO 4.1 L/min（投与後 60 日）→4.7 L/min（投与後 71 日）と悪化は認められなかった。NS-304 を 1200 μg/日へ減量し、ラシックス 20 mg/日に加え、アルダクトン A 25 mg/日の内服を開始し、経過観察中である。 投与後 74 日 　自覚症状は軽減し、両足首の浮腫は消失した。 投与後 78 日 　軽快退院となった。
担当医等の意見	症状が治験薬の増量後のタイミングで出現していることから、治験薬との因果関係はあると考えられる。本治験薬の血管拡張作用により、循環血流量の増加による前負荷の増大ならびに投与後 68 日に運動したことによる負荷が加わり右心不全を併発したと考える。入院後、治験薬減量と安静で改善した。
報告企業の意見	治験薬との関連性を否定することはできない。患者は合併症に右室不全を有しており、副作用発現前日に 1 時間運動していたことから、その影響も考えられた。

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.1-1 Table 182、Table 183 を改変］

2.7.6.2　第 III 相：CTEPH 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（NS304C-P3-1）

資料番号：5.3.5.1-2（評価資料）

2.7.6.2.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法

試験の標題：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を対象とした NS-304（セレキシパグ）の有効性及び安全性の検証試験（第 III 相）
試験番号：NS304C-P3-1
試験実施施設（実施国）：61 施設（日本）
試験期間： 2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の NS-304 投与後 52 週の来院日）
開発のフェーズ：第 III 相
目的： ＜主目的＞ CTEPH 患者を対象に、肺血管抵抗（PVR）を指標として NS-304 の有効性を検証する。 ＜副次目的＞ CTEPH 患者を対象に、PVR 以外の肺血行動態パラメータ、運動耐容能（6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数）、WHO 機能分類クラス、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度及び EQ-5D-5L（QOL 評価尺度）を指標として NS-304 の有効性を検討する。 CTEPH 患者を対象に、NS-304 を長期投与したときの有効性を検討する。 CTEPH 患者を対象に、NS-304 を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 ＜探索的目的＞ CTEPH 患者を対象に、臨床症状の悪化までの期間に対する NS-304 の影響を検討する。
試験デザイン： NS-304 又はプラセボの投与開始から 20 週間を二重盲検期［用量調節期間（12 週間）及び用量維持期間（8 週間）］とし、その後に続く移行期（4 週間）を終了してから製造販売承認取得時までをオープンラベル期とした。 ＜二重盲検期及び移行期＞ 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 リオシグアト併用の有無、CTEPH 疾患分類及び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＞ 多施設共同、オープンラベル 試験デザインを図 2.7.6.2.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　72 例（NS-304 群 36 例、プラセボ群 36 例） このうち、リオシグアト非併用患者 10 例以上 投与例数　78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例） ＜二重盲検期＞ 有効性解析対象例数　full analysis set（FAS）78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例） per-protocol set（PPS）67 例（NS-304 群 34 例、プラセボ群 33 例） 安全性解析対象例数　safety analysis set（SAF）78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例）

＜NS-304 投与期間＞
有効性解析対象例数　FAS 74 例
安全性解析対象例数　SAF 74 例

被験者数の設定根拠：
CTEPH 患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検比較試験（試験番号 AC-065B201）において、PPS における安静時 PVR のベースラインから投与 17 週後までの変化量の平均値（標準偏差）は、NS-304 群（21 例）が -104（191）dyn·sec/cm^5、プラセボ群（7 例）が 26（180）dyn·sec/cm^5 であった。この結果を用い、結果の再現性を目標として、有意水準両側 5%、検出力 80%としたとき、Wilcoxon 順位和検定で有意差を見出すために必要な被験者数は 1 群 34 例、合計 68 例であった。解析除外割合を約 5%と仮定した場合、目標被験者数は 1 群 36 例、合計 72 例となった。
また、リオシグアトを併用していない被験者における NS-304 の有効性及び安全性を評価するため、リオシグアト非併用患者を 10 例以上集積することとした。

診断及び主要な組み入れ基準：
【対象】
CTEPH 患者

【選択基準】
下記基準を全て満たし、文書により同意が得られた CTEPH 患者
(1) 肺換気/血流スキャン、肺血管造影及び胸部造影 CT のうち 2 つ以上の検査[a]により、治験責任（分担）医師が CTEPH と診断し、下記 a)～c)のいずれかと判断した患者
 a) 器質化した血栓が末梢に局在するために肺動脈内膜摘除術（PEA）の施行が不能である
 b) PEA 後に肺高血圧症（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
 c) 高リスク（合併症、高齢等）あるいはその他の理由により、PEA を施行しない
(2) 肺高血圧症の WHO 機能分類クラス I～IV の患者
(3) 下記 a)、b)の基準に従って右心カテーテル検査により PH の診断が確定された患者
 a) 安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上
 b) 肺動脈楔入圧（PAWP）又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
(4) 下記 a)～e)の条件を満たす時期に測定した右心カテーテル検査において得られた PVR のベースライン値が 360 dyn･sec/cm^5 を超えている患者
 a) 治験薬投与開始前 30 日以内
 b) 下記薬剤を投与していた場合、投与終了日から 90 日以上経過後
  ・ プロスタサイクリン（PGI_2）及びその誘導体
   （ただし、治療薬の血管反応性を調べるためのカテーテル処置中の急性投与、及び上記右心カテーテル検査実施の 7 日以上前で、かつ 3 日間以内の一時的な投与は除く。また、ベラプロストナトリウムについては投与終了日から 7 日以上経過後とする。）
  ・ エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬及びホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬以外の CTEPH 治療を目的とした薬剤
   （抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬などの基礎治療薬を除く）
  ・ 他の治験薬
 c) ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬及びカルシウム拮抗薬の投与を受けている患者の場合、連日一定した用法・用量となってから 90 日以上経過し、かつそれら薬剤の血行動態に対する短期的影響が消失した後
 d) PEA 施行患者の場合、PEA 施行 180 日以上経過後
 e) バルーン肺動脈拡張術（BPA）又は経皮経管的肺動脈拡張術（PTPA）施行患者の場合、BPA 又は PTPA 施行 90 日以上経過後
(5) 上記(4)に該当する右心カテーテル検査実施日（ベースライン測定日）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を投与されている患者
(6) 同意取得日の 6 分間歩行距離が 150 m 以上の患者[b]

(7) 同意取得時 20 歳以上 85 歳以下の患者 c
(8) 性別：不問
ただし、治験期間は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。妊娠する可能性のある女性については、投与前の妊娠検査で陰性であること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、閉経後の女性（1 年以上無月経の女性）、不妊又は不妊処置を実施した女性とする。
(9) 日本人（アジア人種）

a：肺血流スキャンは必ず実施することとした。
b：試験期間中に「150 m 以上 500 m 以下」から「150 m 以上」に変更した。
c：試験期間中に「20 歳以上 80 歳以下」から「20 歳以上 85 歳以下」に変更した。

【二重盲検期への移行基準】
同意取得した被験者のうち、スクリーニング期において以下の基準を全て満たす被験者が二重盲検期に移行した。
(1) スクリーニング期終了日の 6 分間歩行距離が 150 m 以上の患者 a
(2) 同意取得日からスクリーニング期終了日に測定される 6 分間歩行距離の直近 2 回分の相対差（絶対差/平均値）が 15%以内である患者
(3) 選択基準を満たす患者
(4) 除外基準に該当しない患者

a：試験期間中に「150 m 以上 500 m 以下」から「150 m 以上」に変更した。

【移行期への移行基準】
二重盲検期において以下の基準を全て満たす被験者が移行期に移行した。
(1) 二重盲検期終了日の右心カテーテル検査を完了した患者
(2) 移行期及びオープンラベル期への移行を希望する患者
(3) 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と治験責任（分担）医師が判断した患者
(4) 治験責任（分担）医師により、治験継続に問題となる有害事象は発現していないと判断された患者

【オープンラベル期への移行基準】
移行期において以下の基準を全て満たす被験者がオープンラベル期に移行した。
(1) オープンラベル期への移行を希望する患者
(2) 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と治験責任（分担）医師が判断した患者
(3) 治験責任（分担）医師により、治験継続に問題となる有害事象は発現していないと判断された患者

【除外基準】
下記のいずれかの基準に該当する被験者は対象から除外した。
(1) 重度の閉塞性肺疾患［1 秒量（FEV_1）/努力肺活量（FVC）が 0.6 未満］を有する患者
(2) 重度の拘束性肺疾患［全肺気量（TLC）が予測値の 60%未満］を有する患者
(3) 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
(4) 治験薬投与開始前 180 日以内に急性の症候性肺塞栓症が認められた患者
(5) 精神障害、依存症、認知症、その他の疾患により同意が得られない患者又は本治験の必要条件が満たせない患者
(6) 日和見感染がみられるヒト免疫不全ウイルス（HIV）患者
(7) 余命が 180 日未満と判断される疾病を有する患者
(8) 中等度以上の肝障害を有する患者［Child-Pugh 分類がクラス B 又は C（抗凝固薬の投与に起因する場合を除く）］
(9) 中等度以上の腎障害を有する患者［血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL（221 μmol/L）以上］

(10) 妊娠又は授乳中の患者
(11) 治験薬投与開始前に収縮期血圧が 85 mmHg 未満の患者
(12) ベースライン測定日から治験薬投与開始日までの間で下記 a)～f)に該当する患者
a) PGI_2 及びその誘導体の投与を受けた
b) ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬以外の CTEPH 治療を目的とした薬剤（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬などの基礎治療薬を除く）の投与を受けた
c) ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬及びカルシウム拮抗薬の新たな投与を受けた、あるいは連日一定した用法・用量で継続投与されなかった
d) PEA、BPA 及び PTPA を実施した
e) クロピドグレルの投与を受けた[a]
f) 他の治験薬の投与を受けた
(13) 製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者
(14) 過去に NS-304 の投与を受けた患者
(15) 治験責任（分担）医師が、その他不適当と判断した患者
a：試験期間中にウプトラビ錠添付文書改訂（クロピドグレル併用禁忌）に伴い追加した。

治験薬：

治験薬	剤形	含量
NS-304 錠 200 μg	フィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 200 μg を含有
NS-304 錠（プラセボ）	フィルムコーティング錠	セレキシパグを含有しない

用法・用量・投与期間：
＜二重盲検期（用量調節期間）：12 週間＞
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、1 日 2 回食後、6 時間以上の間隔で経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、増量幅は 200 μg/回、増量間隔は各用量とも 3 日（6 回）以上で、可能な限り早期に最高用量 3200 μg/日（1 回 1600 μg を 1 日 2 回）まで増量した（400→800→1200→1600→2000→2400→2800→3200 μg/日）。
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）医師の指示により減量を可能とし（200 μg/回単位）、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した。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔を置き、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）を決定した。
＜二重盲検期（用量維持期間）：8 週間＞
用量調節期間で決定した維持用量（固定用量）で 8 週間投与した。
＜移行期：4 週間＞
二重盲検期で割り付けられた治験薬を二重盲検期（用量維持期間）における維持用量で 4 週間投与した。治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、増量、減量及び再増量を可能とした。
＜オープンラベル期：製造販売承認取得時まで＞
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が、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）の投与量が症例登録センターから各実施医療機関に盲検下で連絡された。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、維持用量で投与を継続した。治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、増量、減量及び再増量を可能とした。

前治療及び併用療法：
＜併用禁止薬＞
下記(1)～(3)の薬剤は治験薬投与開始日からオープンラベル期終了又は中止時まで、(4)の薬剤は治験薬投与開始日から移行期終了又は中止時まで併用を禁止した。
(1) PGI_2 及びその誘導体
(2) クロピドグレル[a]
(3) 他の治験薬

(4)　ERA、sGC 刺激薬及び PDE5 阻害薬以外の CTEPH 治療を目的とした薬剤（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬などの基礎治療薬を除く）

a：試験期間中にウプトラビ錠添付文書改訂（クロピドグレル併用禁忌）に伴い追加した。

＜併用制限薬＞

下記薬剤は、一定条件下で治験薬投与開始日から移行期終了又は中止時まで併用を可能とした。

(1)　抗凝固薬（外用薬及び一時的な投与を除く）

条件：ベースライン測定日の 90 日以上前から使用し、移行期終了又は中止時まで添付文書で定められた有効用量を投与すること。

(2)　ERA、sGC 刺激薬、PDE5 阻害薬、カルシウム拮抗薬

条件：ベースライン測定日の 90 日以上前から使用し、移行期終了又は中止時まで一定用量を投与すること。なお、当該期間中の新規投与（中止を含む）又は頓用使用は禁止とした。

＜併用禁止療法＞

下記(1)～(2)の療法は治験薬投与開始日からオープンラベル期終了又は中止時まで、(3)の療法は治験薬投与開始日から移行期終了又は中止時まで併用を禁止した。

(1)　PEA

(2)　開発中の医療器具

(3)　BPA 又は PTPA

＜併用制限療法＞

下記療法は、一定条件下で治験薬投与開始日から移行期終了又は中止時まで併用を可能とした。

(1)　酸素療法

条件：ベースライン測定日の 30 日以上前から開始し、右心カテーテル検査（ベースライン、投与 20 週後及び投与終了又は中止時）実施前 30 分の酸素量は一定用量とすること。

評価項目：

(1) 有効性

1) 主要評価項目

安静時 PVR のベースラインから投与 20 週後までの変化量

2) 副次評価項目

・肺血行動態［肺血管抵抗係数（PVRI）、mPAP、心係数（CI）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）、平均右房圧（mRAP）］のベースラインから投与 20 週後までの変化量

・6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変化量（投与 4、8、12、16、20 週後及びオープンラベル期）

・WHO 機能分類クラスのベースラインからの推移（投与 4、8、12、16、20 週後及びオープンラベル期）

・NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（投与 4、8、12、16、20 週後及びオープンラベル期）

・EQ-5D-5L［utility スコア及び visual analog scale（VAS）］のベースラインからの変化量（投与 20 週後及びオープンラベル期）

3) 探索的評価項目

以下に定義するいずれかの臨床症状の悪化が初めて発現するまでの期間

・死亡（原因不問）

・PH の悪化又は PH に関する合併症のための入院

・CTEPH 悪化による肺移植やプロスタサイクリン持続静注、BPA 又は PTPA 等の施行（治験薬投与開始前から予定しており、オープンラベル期に施行した BPA 又は PTPA を除く）

・6 分間歩行距離のベースラインからの 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の被験者を除く）を定義とした疾患進行

(2) 安全性

・有害事象、副作用
・血圧、脈拍数
・臨床検査（血液、尿）
・標準 12 誘導心電図

統計手法：
NS-304 の投与開始日（NS-304 が割り付けられた群では二重盲検期開始日、プラセボが割り付けられた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、二重盲検期及び NS-304 投与期間の各期間で解析を行った。なお、NS-304 投与期間のベースライン値は、NS-304 群では二重盲検期解析時のベースライン値、プラセボ群ではオープンラベル期開始日の値とした。
また、本試験では二重盲検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。NS-304 投与期間のデータに対しては、NS-304 投与後 52 週時点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付けの解析を行った。
(1) 有効性
主要な解析対象集団は FAS とし、有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした
1) 二重盲検期
＜主要評価項目＞
PVR のベースラインから二重盲検期終了時までの変化量について、Wilcoxon 順位和検定を行い、平均値及び中央値の 95%信頼区間を算出した。
また、ベースラインから二重盲検期終了時までの PVR の変化量について、リオシグアト併用の有無、CTEPH 疾患分類、スクリーニング期開始日の PVR を共変量とした RANK ANCOVA（analysis of covariance）を実施した。
＜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、NT-proBNP、EQ-5D-5L utility スコア及び VAS のベースラインから二重盲検期終了時までの変化量について、Wilcoxon 順位和検定又は対応のない t 検定を行い、平均値及び中央値の 95%信頼区間を算出した。
WHO 機能分類クラスについては、ベースラインから二重盲検終了時までに 1 クラス以上改善又は悪化した割合について、Fisher の直接確率計算法を行い、群間差の 95%信頼区間を算出した。
＜探索的評価項目＞
臨床症状の悪化をイベントとした生存割合について、投与群別に Kaplan-Meier 法により推定し、log rank 検定により臨床症状の悪化をイベントとした生存曲線の群間比較を行った。
2) NS-304 投与期間
6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数、NT-proBNP、EQ-5D-5L utility スコア及び VAS のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。WHO 機能分類クラスについては、ベースラインから 1 クラス以上改善又は悪化した割合について算出した。また、臨床症状の悪化をイベントとした生存割合について Kaplan-Meier 法により推定した。
(2) 安全性
治験薬投与開始後から最終投与後 72 時間までに発現した有害事象を集計の対象とした。
二重盲検期及び NS-304 投与期間のそれぞれの期において、有害事象及び副作用について、MedDRA/J（Ver.19.0）に従って器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に要約表を示し、発現率（発現例数／解析対象例数）を算出した。
臨床検査値、血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量について記述統計量を算出し、重要な異常の発現率を算出した。また、標準 12 誘導心電図の臨床的意義のある所見の有無について発現率を算出し、シフトテーブルで示した。

報告書作成日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（中間報告書：NS-304 投与後 52 週カットオフ）

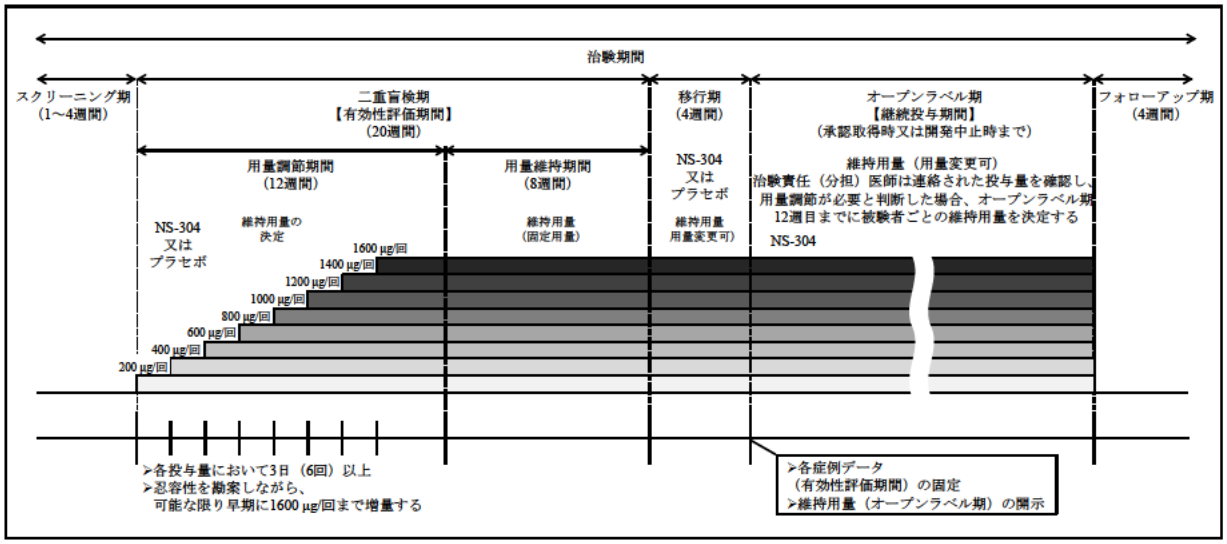


図 2.7.6.2.1-1　試験デザイン図

［5.3.5.1-2 図 9.1.1-1 を引用］

2.7.6.2.2　被験者の内訳

（1）　二重盲検期

二重盲検期における完了・中止（中止理由）別の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

同意取得した被験者 104 例が組み入れられ、このうち 78 例が NS-304 群又はプラセボ群の各 39 例にランダム化され、二重盲検期の用量調節期間に移行し治験薬を投与された。治験薬の投与に至らなかった 26 例の内訳は、不適格（選択/移行基準逸脱・除外基準抵触）22 例、同意撤回 2 例、その他 2 例であった。

二重盲検期に移行した被験者のうち、二重盲検期を完了した被験者は NS-304 群 34 例、プラセボ群 35 例であった。中止例は NS-304 群 5 例（12.8%）、プラセボ群 4 例（10.3%）であり、中止理由の内訳は有害事象の発現が NS-304 群 3 例（7.7%）、プラセボ群 4 例（10.3%）、同意撤回が NS-304 群 2 例（5.1%）であった。なお、二重盲検期における全ての中止例は用量調節期間中に中止した。

表 2.7.6.2.2-1　完了・中止（中止理由）別の内訳（二重盲検期）

	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
完了・中止 n(%)		
完了	34 (87.2)	35 (89.7)
中止	5 (12.8)	4 (10.3)
中止理由 n(%)		
原疾患の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)
選択・除外基準違反	0 (0.0)	0 (0.0)
治験計画の遵守不可能	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の発現	3 (7.7)	4 (10.3)
妊娠が判明	0 (0.0)	0 (0.0)
移行基準を満たさなかったため	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	2 (5.1)	0 (0.0)
その他、治験責任医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.1-2 表 10.1-1 を引用］

二重盲検期における解析対象集団を表 2.7.6.2.2-2 に示す。

ランダム化され治験薬が投与された 78 例（NS-304 群 39 例、プラセボ群 39 例）全例が FAS 及び SAF であった。PPS は 67 例（NS-304 群 34 例、プラセボ群 33 例）であった。PPS からの除外理由の内訳は、中止例 8 例（中止時の安静時 PVR が欠測：NS-304 群 4 例、プラセボ群 4 例）、処置違反・不遵守例が 3 例（併用制限薬の規定外使用：NS-304 群 1 例、プラセボ群 1 例、用量維持期間における増量：プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.6.2.2-2　解析対象集団（二重盲検期）

	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
FAS　n (%)		
採用	39 (100.0)	39 (100.0)
不採用	0 (　0.0)	0 (　0.0)
PPS　n (%)		
採用	34 (　87.2)	33 (　84.6)
不採用	5 (　12.8)	6 (　15.4)
PPS 除外理由　n (%)		
不適格例	0 (　0.0)	0 (　0.0)
中止例	4 (　10.3)	4 (　10.3)
処置違反・不遵守例	1 (　2.6)	2 (　5.1)
GCP 違反例	0 (　0.0)	0 (　0.0)
SAF　n (%)		
採用	39 (100.0)	39 (100.0)
不採用	0 (　0.0)	0 (　0.0)

［5.3.5.1-2 表 10.3-1 を引用］

（2）　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における継続・中止（中止理由）別の内訳を表 2.7.6.2.2-3 に示す。

被験者 74 例の内訳は、二重盲検期開始日から NS-304 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オープンラベル期開始日から NS-304 を投与された被験者 35 例であった。

NS-304 投与期間の被験者 74 例のうち、カットオフ時に投与を継続している被験者は 48 例（64.9%）であった。カットオフ時までに投与を中止した被験者は 26 例（35.1%）であり、中止理由の内訳は有害事象の発現が 11 例（14.9%）、同意撤回が 6 例（8.1%）、その他の治験責任医師の判断が 4 例（5.4%）、治験計画の遵守不可能が 3 例（4.1%）、原疾患の悪化及び移行基準を満たさなかったためが各 1 例（1.4%）であった。

被験者 74 例全例が FAS 及び SAF であった。

表 2.7.6.2.2-3　継続・中止（中止理由）別の内訳（NS-304 投与期間）

	NS-304 (N=74)
	n (%)
継続・中止	
継続 [a]	48 (64.9)
中止	26 (35.1)
中止理由	
原疾患の悪化	1 (1.4)
選択・除外基準違反	0 (0.0)
治験計画の遵守不可能	3 (4.1)
有害事象の発現	11 (14.9)
妊娠が判明	0 (0.0)
移行基準を満たさなかったため	1 (1.4)
同意撤回	6 (8.1)
その他、治験責任医師判断	4 (5.4)

a：カットオフ時に投与を継続している被験者

［5.3.5.1-2 表 10.1-2 を引用］

2.7.6.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）　二重盲検期

二重盲検期の FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。いずれの項目においても群間で大きな差はなかった。

女性の割合が NS-304 群及びプラセボ群のいずれも 74.4%であり、女性が男性に比べて多かった。また、年齢の平均値（最小値～最大値）は NS-304 群 66.3（36～82）歳、プラセボ群 68.3（44～84）歳であり、いずれの群も 65 歳以上 75 歳未満の被験者が最も多かった。

罹病期間の平均値及び中央値は、NS-304 群 2.72 年及び 1.40 年、プラセボ群 4.45 年及び 2.12 年であった。CTEPH 疾患分類については、「末梢（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）」が NS-304 群 61.5%、プラセボ群 64.1%、「残存（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）」が NS-304 群及びプラセボ群のいずれも 12.8%、「その他（高リスク（合併症、高齢等）あるい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 NS-304 群 25.6%、プラセボ群 23.1%であった。

PEA 施行歴ありの被験者は NS-304 群及びプラセボ群のいずれも 12.8%であり、BPA 又は PTPA の施行歴ありの被験者は NS-304 群 48.7%、プラセボ群 56.4%であった。リオシグアト併用ありの被験者は NS-304 群及びプラセボ群のいずれも 61.5%であった。

ベースライン時の PVR の平均値及び中央値は、NS-304 群 523.4 及び 493.0 dyn･sec/cm^5、プラセボ群 553.1 及び 473.0 dyn･sec/cm^5 であった。ベースライン時の WHO 機能分類クラスは、NS-304 群及びプラセボ群のいずれも大半の被験者がクラス II 又は III であり、クラス IV の被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
性別 n (%)		
男性	10 (25.6)	10 (25.6)
女性	29 (74.4)	29 (74.4)
年齢 (歳)		
Mean (SD)	66.3 (11.1)	68.3 (9.6)
Median	69.0	71.0
(Min, Max)	(36, 82)	(44, 84)
n (%)		
< 30	0 (0.0)	0 (0.0)
30 -< 40	1 (2.6)	0 (0.0)
40 -< 50	3 (7.7)	2 (5.1)
50 -< 60	4 (10.3)	6 (15.4)
60 -< 70	14 (35.9)	10 (25.6)
>= 70	17 (43.6)	21 (53.8)
n (%)		
< 65	14 (35.9)	10 (25.6)
65 -< 75	16 (41.0)	19 (48.7)
>= 75	9 (23.1)	10 (25.6)
身長 (cm)		
Mean (SD)	156.94 (10.04)	157.01 (8.08)
Median	155.00	157.00
(Min, Max)	(142.0, 186.4)	(138.0, 173.9)
n (%)		
< 150	12 (30.8)	6 (15.4)
150 -< 160	16 (41.0)	19 (48.7)
>= 160	11 (28.2)	14 (35.9)
体重 (kg)		
Mean (SD)	56.94 (11.74)	54.86 (11.32)
Median	54.80	54.00
(Min, Max)	(38.7, 88.8)	(31.2, 100.0)
n (%)		
< 50	10 (25.6)	10 (25.6)
50 -< 60	16 (41.0)	24 (61.5)
>= 60	13 (33.3)	5 (12.8)
BMI		
Mean (SD)	23.03 (3.58)	22.18 (3.82)
Median	22.98	21.99
(Min, Max)	(16.3, 33.3)	(16.4, 36.8)
n (%)		
< 18.5	4 (10.3)	5 (12.8)
18.5 -< 25	26 (66.7)	31 (79.5)
>= 25	9 (23.1)	3 (7.7)
罹病期間 (年) [a]		
Mean (SD)	2.72 (3.24)	4.45 (5.24)
Median	1.40	2.12
(Min,Max)	(0.0, 11.4)	(0.1, 18.0)
n(%)		
< 1.7（中央値）	22 (56.4)	17 (43.6)
>= 1.7（中央値）	17 (43.6)	22 (56.4)
CTEPH 疾患分類 n (%)		
末梢 [b]	24 (61.5)	25 (64.1)
残存 [c]	5 (12.8)	5 (12.8)
その他 [d]	10 (25.6)	9 (23.1)
PEA の施行歴 n (%)		
無	34 (87.2)	34 (87.2)
有	5 (12.8)	5 (12.8)
BPA 又は PTPA の施行歴 n (%)		
無	20 (51.3)	17 (43.6)
有	19 (48.7)	22 (56.4)

表 2.7.6.2.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（二重盲検期）（FAS）（続き）

	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
リオシグアト併用の有無 n (%)		
無	15 (38.5)	15 (38.5)
有	24 (61.5)	24 (61.5)
ERA 併用の有無 n (%)		
無	33 (84.6)	32 (82.1)
有	6 (15.4)	7 (17.9)
PDE5 阻害薬併用の有無 n (%)		
無	37 (94.9)	38 (97.4)
有	2 (5.1)	1 (2.6)
肺血管拡張薬[e]の併用の有無 n (%)		
無	13 (33.3)	13 (33.3)
有	26 (66.7)	26 (66.7)
ベースライン時の PVR (dyn･sec/cm^5)		
Mean (SD)	523.4 (132.8)	553.1 (184.0)
Median	493.0	473.0
(Min, Max)	(362, 918)	(387, 1146)
n(%)		
< 600	28 (71.8)	28 (71.8)
>= 600	11 (28.2)	11 (28.2)
ベースライン時の 6 分間歩行距離 (m)		
Mean (SD)	407.9 (90.9)	384.0 (87.0)
Median	405.0	390.0
(Min, Max)	(195, 628)	(183, 534)
n(%)		
< 403（中央値）	19 (48.7)	20 (51.3)
>= 403（中央値）	20 (51.3)	19 (48.7)
ベースライン時の WHO 機能分類クラス n (%)		
I	1 (2.6)	2 (5.1)
II	23 (59.0)	26 (66.7)
III	15 (38.5)	11 (28.2)
IV	0 (0.0)	0 (0.0)

a：(治験薬投与開始日-CTEPH 確定診断日+1)/365.25
　なお、CTEPH 確定診断日の月又は日が不明の場合は 1 で補完した。
b：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
c：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
d：高リスク（合併症、高齢等）あるい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
e：リオシグアト、ERA 及び PDE5 阻害薬

［5.3.5.1-2 表 10.4-1 を引用］

（2）　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間の FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-2 に示す。

男性 25.7%、女性 74.3%であり、年齢の平均値（最小値～最大値）は 67.2（36～84）歳であった。罹病期間の平均値は 3.47 年、中央値は 1.58 年であった。CTEPH 疾患分類については、「末梢（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）」が 63.5%、「残存（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）」が 13.5%、「その他（高リスク（合併症、高齢等）あるい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 23.0%であった。

PEA 施行歴ありの被験者は 13.5%、BPA 又は PTPA の施行歴ありの被験者は 51.4%であった。リオシグアト併用ありの被験者は 62.2%であった。

ベースライン時の PVR の平均値及び中央値は 529.8 及び 473.5 dyn･sec/cm^5 であった。ベースライン時の WHO 機能分類クラスは、大半の被験者がクラス II 又は III であり、クラス IV の被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（NS-304 投与期間）（FAS）

	NS-304 (N=74)
性別 n (%)	
男性	19 (25.7)
女性	55 (74.3)
年齢 (歳)	
Mean (SD)	67.2 (10.4)
Median	69.0
(Min,Max)	(36, 84)
n (%)	
< 30	0 (0.0)
30 -< 40	1 (1.4)
40 -< 50	5 (6.8)
50 -< 60	9 (12.2)
60 -< 70	23 (31.1)
>= 70	36 (48.6)
n (%)	
< 65	23 (31.1)
65 -< 75	34 (45.9)
>= 75	17 (23.0)
身長 (cm)	
Mean (SD)	156.95 (9.28)
Median	156.00
(Min,Max)	(138.0, 186.4)
n (%)	
< 150	18 (24.3)
150 -< 160	32 (43.2)
>= 160	24 (32.4)
体重 (kg)	
Mean (SD)	56.09 (11.72)
Median	54.60
(Min,Max)	(31.2, 100.0)
n (%)	
< 50	19 (25.7)
50 -< 60	37 (50.0)
>= 60	18 (24.3)
BMI	
Mean (SD)	22.69 (3.77)
Median	22.23
(Min,Max)	(16.3, 36.8)
n (%)	
< 18.5	9 (12.2)
18.5 -< 25	53 (71.6)
>= 25	12 (16.2)
罹病期間 (年) [a]	
Mean (SD)	3.47 (4.31)
Median	1.58
(Min,Max)	(0.0, 18.0)
n (%)	
< 1.7	39 (52.7)
>= 1.7	35 (47.3)
CTEPH 疾患分類 n (%)	
末梢 [b]	47 (63.5)
残存 [c]	10 (13.5)
その他 [d]	17 (23.0)

表 2.7.6.2.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（NS-304 投与期間）（FAS）（続き）

	NS-304 (N=74)
PEA の施行歴 n (%)	
無	64 (86.5)
有	10 (13.5)
BPA 又は PTPA の施行歴 n (%)	
無	36 (48.6)
有	38 (51.4)
リオシグアト併用の有無 n (%)	
無	28 (37.8)
有	46 (62.2)
ERA 併用の有無 n (%)	
無	63 (85.1)
有	11 (14.9)
PDE5 阻害薬併用の有無 n (%)	
無	72 (97.3)
有	2 (2.7)
肺血管拡張薬[e]の併用の有無 n (%)	
無	25 (33.8)
有	49 (66.2)
ベースライン時の PVR (dyn・sec/cm^5)	
Mean (SD)	529.8 (158.0)
Median	473.5
(Min,Max)	(362, 1146)
< 600	55 (74.3)
>= 600	19 (25.7)
ベースライン時の 6 分間歩行距離 (m)	
Mean (SD)	402.2 (85.3)
Median	406.0
(Min,Max)	(195, 628)
< 403	35 (47.3)
>= 403	39 (52.7)
ベースライン時の WHO 機能分類クラス n (%)	
I	2 (2.7)
II	48 (64.9)
III	24 (32.4)
IV	0 (0.0)

二重盲検期開始時のベースライン値

a：(治験薬投与開始日-CTEPH 確定診断日+1)/365.25
なお、CTEPH 確定診断日の月又は日が不明の場合は 1 で補完した。

b：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

c：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

d：高リスク（合併症、高齢等）あるい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

e：リオシグアト、ERA 及び PDE5 阻害薬

［5.3.5.1-2 表 10.4-2 を引用］

2.7.6.2.4　有効性

2.7.6.2.4.1　主要評価項目（PVR）

二重盲検期終了時において、PVR 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/cm^5、プラセボ群 −4.6（163.6）dyn･sec/cm^5 であった（表 2.7.6.2.4.1-1）。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/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 の二重盲検期終了時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 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）。

表 2.7.6.2.4.1-1　PVR のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	523.4	553.1
標準偏差	132.8	184.0
中央値	493.0	473.0
最小値, 最大値	362, 918	387, 1146
終了時		
平均値	425.3	548.5
標準偏差	158.6	288.4
中央値	400.0	440.0
最小値, 最大値	176, 927	235, 1429
ベースラインからの変化量		
平均値	-98.2	-4.6
標準偏差	111.3	163.6
平均値の 95%信頼区間	-134.2, -62.1	-57.7, 48.4
中央値	-89.0	-18.0
中央値の 95%信頼区間	-132.0, -30.0	-62.0, 0.0
最小値, 最大値	-359, 186	-220, 695
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	-93.5	−
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-156.8, -30.3	−
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.006	−
RANK ANCOVA[b]　P 値	0.005	−

単位：dyn･sec/cm^5

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。

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

2.7.6.2.4.2　副次評価項目

（1）　PVRI

二重盲検期終了時において、PVRI 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 -154.3（174.4）dyn･sec･m^2/cm^5、プラセボ群 0.0（263.3）dyn･sec･m^2/cm^5 であった（表 2.7.6.2.4.2-1）。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 -154.4（-255.3, -53.4）dyn･sec･m^2/cm^5 であり、NS-304 群ではプラセボ群と比較して PVRI が有意に低下した（P=0.004、Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.6.2.4.2-1　PVRI のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	810.8	850.7
標準偏差	214.9	299.4
中央値	748.0	724.0
最小値, 最大値	540, 1662	497, 1818
終了時		
平均値	656.5	850.8
標準偏差	257.6	463.1
中央値	598.0	703.0
最小値, 最大値	303, 1481	362, 2278
ベースラインからの変化量		
平均値	-154.3	0.0
標準偏差	174.4	263.3
平均値の 95%信頼区間	-210.9, -97.8	-85.3, 85.4
中央値	-150.0	-25.0
中央値の 95%信頼区間	-198.0, -73.0	-95.0, 4.0
最小値, 最大値	-599, 293	-321, 1155
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	-154.4	－
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-255.3, -53.4	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.004	－

単位：dyn･sec･m^2/cm^5
a：NS-304 群－プラセボ群

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

（2）　mPAP

二重盲検期終了時において、mPAP 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 であった（表 2.7.6.2.4.2-2）。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、群間で有意差は認められなかった（P=0.650、対応のない t 検定）。

表 2.7.6.2.4.2-2　mPAP のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	35.2	35.5
標準偏差	5.4	8.3
中央値	36.0	34.0
最小値, 最大値	25, 47	26, 55
終了時		
平均値	33.1	33.7
標準偏差	6.6	10.2
中央値	35.0	30.0
最小値, 最大値	22, 44	22, 66

表 2.7.6.2.4.2-2　mPAP のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）（続き）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースラインからの変化量		
平均値	-2.2	-1.7
標準偏差	3.8	4.6
平均値の 95%信頼区間	-3.4, -0.9	-3.2, -0.2
中央値	-1.0	-2.0
中央値の 95%信頼区間	-3.0, 0.0	-4.0, 0.0
最小値, 最大値	-11, 4	-11, 11
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	-0.4	－
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-2.3, 1.5	－
対応のない t 検定　P 値	0.650	－

単位：mmHg
a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.2-1、表 11.1.1.2.2-2 を改変］

（3）　CI

二重盲検期終了時において、CI 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/m^2、プラセボ群 -0.124（0.409）L/min/m^2 であった（表 2.7.6.2.4.2-3）。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/m^2 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）。

表 2.7.6.2.4.2-3　CI のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	2.693	2.587
標準偏差	0.601	0.414
中央値	2.640	2.460
最小値, 最大値	1.54, 4.71	1.97, 4.04
終了時		
平均値	3.056	2.463
標準偏差	0.788	0.475
中央値	3.000	2.390
最小値, 最大値	1.77, 5.89	1.54, 3.76
ベースラインからの変化量		
平均値	0.363	-0.124
標準偏差	0.572	0.409
平均値の 95%信頼区間	0.177, 0.548	-0.257, 0.008
中央値	0.320	-0.120
中央値の 95%信頼区間	0.160, 0.460	-0.220, 0.000
最小値, 最大値	-0.89, 2.19	-1.38, 0.83
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	0.487	－
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	0.262, 0.711	－
対応のない t 検定　P 値	<0.001	－

単位：L/min/m^2
a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.3-1、表 11.1.1.2.3-2 を改変］

（4） TPR

二重盲検期終了時において、TPR 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/cm^5、プラセボ群 6.5（173.0）dyn･sec/cm^5 であった（表 2.7.6.2.4.2-4）。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/cm^5 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）。

表 2.7.6.2.4.2-4　TPR のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	704.5	731.7
標準偏差	184.4	203.5
中央値	658.0	651.0
最小値, 最大値	437, 1262	509, 1401
終了時		
平均値	594.3	738.2
標準偏差	191.3	304.2
中央値	545.0	645.0
最小値, 最大値	295, 1086	388, 1683
ベースラインからの変化量		
平均値	-110.2	6.5
標準偏差	147.5	173.0
平均値の 95%信頼区間	-158.0, -62.4	-49.5, 62.6
中央値	-80.0	-3.0
中央値の 95%信頼区間	-161.0, -34.0	-37.0, 24.0
最小値, 最大値	-477, 261	-250, 699
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	-116.8	－
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-189.3, -44.2	－
対応のない t 検定　P 値	0.002	－

単位：dyn･sec/cm^5
a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.5-1、表 11.1.1.2.5-2 を改変］

（5） SvO_2

二重盲検期終了時において、SvO_2 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）%であった（表 2.7.6.2.4.2-5）。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 SvO_2 が有意に上昇した（P=0.029、Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.6.2.4.2-5　SvO_2 のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=38 [a]	プラセボ N=38 [a]
ベースライン		
平均値	67.17	66.24
標準偏差	5.65	7.43
中央値	67.25	66.15
最小値, 最大値	48.6, 77.8	45.3, 77.6
終了時		
平均値	68.14	64.63
標準偏差	6.59	8.05
中央値	69.15	64.90
最小値, 最大値	48.6, 82.8	34.4, 78.8
ベースラインからの変化量		
平均値	0.97	-1.61
標準偏差	4.87	5.13
平均値の 95%信頼区間	-0.63, 2.57	-3.30, 0.08
中央値	0.35	-1.05
中央値の 95%信頼区間	-0.50, 2.30	-2.20, 0.00
最小値, 最大値	-9.7, 13.9	-12.1, 9.8
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [b]）		
平均値の群間差 [b]	2.58	－
平均値の群間差 [b] の 95%信頼区間	0.30, 4.87	－
Wilcoxon 順位和検定　P 値	0.029	－

単位：%
a：NS-304 群及びプラセボ群の各 1 例で SvO_2 のベースラインが欠測
b：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.6-1、表 11.1.1.2.6-2 を改変］

（6）　mRAP

二重盲検期終了時において、mRAP 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 であった（表 2.7.6.2.4.2-6）。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 -0.5（-1.8, 0.8）mmHg であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.451、対応のない t 検定）。

表 2.7.6.2.4.2-6　mRAP のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	5.5	5.4
標準偏差	3.2	4.0
中央値	5.0	5.0
最小値, 最大値	0, 13	1, 24
終了時		
平均値	5.5	5.8
標準偏差	3.7	5.2
中央値	5.0	5.0
最小値, 最大値	-2, 21	1, 32
ベースラインからの変化量		
平均値	0.0	0.5
標準偏差	3.0	2.7
平均値の 95%信頼区間	-1.0, 1.0	-0.4, 1.4
中央値	0.0	0.0
中央値の 95%信頼区間	-1.0, 1.0	-1.0, 1.0
最小値, 最大値	-7, 8	-6, 8

表 2.7.6.2.4.2-6　mRAP のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）（続き）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	-0.5	－
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-1.8, 0.8	－
対応のない t 検定　P 値	0.451	－

単位：mmHg
a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.1-1、表 11.1.1.2.1-2 を改変］

（7）　6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

1）　二重盲検期

二重盲検期終了時において、6 分間歩行距離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 であった（表 2.7.6.2.4.2-7）。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 であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.835、対応のない t 検定）。

Borg 呼吸困難指数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）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 -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）（5.3.5.1-2 Table_14.2.4-2）。

表 2.7.6.2.4.2-7　6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（二重盲検期）（FAS）

	NS-304 N=39	プラセボ N=39
ベースライン		
平均値	407.9	384.0
標準偏差	90.9	87.0
中央値	405.0	390.0
最小値, 最大値	195, 628	183, 534
終了時		
平均値	417.0	390.9
標準偏差	96.1	111.6
中央値	410.0	403.0
最小値, 最大値	211, 657	0, 575
ベースラインからの変化量		
平均値	9.1	6.9
標準偏差	32.9	56.2
平均値の 95%信頼区間	-1.6, 19.7	-11.3, 25.1
中央値	15.0	12.0
中央値の 95%信頼区間	-5.0, 25.0	2.0, 30.0
最小値, 最大値	-72, 108	-228, 111
治療効果（ベースラインからの変化量の群間差 [a]）		
平均値の群間差 [a]	2.2	－
平均値の群間差 [a] の 95%信頼区間	-18.7, 23.0	－
対応のない t 検定　P 値	0.835	－

単位：m
a：NS-304 群－プラセボ群

［5.3.5.1-2 表 11.1.1.2.7-1、表 11.1.1.2.7-2 を改変］

2） NS-304 投与期間

6 分間歩行距離のベースラインの平均値（標準偏差）は 410.4（86.7）m、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 326.7～451.5 m、ベースラインからの変化量の平均値は -12.9～29.9 m であった（5.3.5.1-2 Table_14.2.3-3）。6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の平均値は概ね増加傾向を示した。

Borg 呼吸困難指数のベースラインの平均値（標準偏差）は 3.24（1.71）、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 2.65～3.48、ベースラインからの変化量の平均値は -0.92～1.50 であった（5.3.5.1-2 Table_14.2.4-3）。Borg 呼吸困難指数のベースラインからの変化量の平均値は概ね減少傾向を示した。

（8） WHO 機能分類クラス

1） 二重盲検期

二重盲検期終了時までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は、NS-304 群 10.3%（4 例：クラス III から II が 3 例、クラス II から I が 1 例）、プラセボ群 7.7%（3 例：クラス II から I が 2 例、クラス III から II が 1 例）であった。悪化した割合は、NS-304 群 0.0%（0 例）、プラセボ群 2.6%（1 例：クラス I から IV）であった。改善及び悪化のいずれの割合も、群間で有意差は認められなかった（P>0.999、Fisher の直接確率計算法）（5.3.5.1-2 Table_14.2.5-1～Table_14.2.5-5）。

2） NS-304 投与期間

各時期の WHO 機能分類クラスが改善した割合は 0.0%（0/74 例）～18.9%（14/74 例）、悪化した割合は 0.0%（0/74 例）～2.7%（2/74 例）であり、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（5.3.5.1-2 Table_14.2.5-7 及び Table_14.2.5-8）。

（9） NT-proBNP

1） 二重盲検期

二重盲検期終了時において、NT-proBNP 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 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 -213.08（-576.33, 150.17）pg/mL であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.964、Wilcoxon 順位和検定）（5.3.5.1-2 Table_14.2.6-1 及び Table_14.2.6-2）。

2） NS-304 投与期間

NT-proBNP のベースラインの平均値（標準偏差）は 524.89（782.81）pg/mL、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 14.80～2317.75 pg/mL、ベースラインからの変化量の平均値は -498.71～1588.50 pg/mL であった（5.3.5.1-2 Table_14.2.6-3）。投与後 112 週及び 188 週で重篤な有害事象（肺高血圧症、皮下組織膿瘍）の発現により 2 例が NT-proBNP の高値を示したため、NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値は一過性の増加を示したが、概ね減少傾向であった。

（10） EQ-5D-5L

1） 二重盲検期

二重盲検期終了時において、EQ-5D-5L utility スコア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）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 0.0144（-0.0525, 0.0814）であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.669、対応のない t 検定）（5.3.5.1-2 Table_14.2.7-1 及び Table_14.2.7-2）。

EQ-5D-5L VAS 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）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 1.4（-6.6, 9.4）であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.736、対応のない t 検定）（5.3.5.1-2 Table_14.2.7-3 及び Table_14.2.7-4）。

2） NS-304 投与期間

EQ-5D-5L utility スコアのベースラインの平均値（標準偏差）は 0.8244（0.1394）、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 0.7879～0.8407、ベースラインからの変化量の平均値は -0.0225～0.1364 であった（5.3.5.1-2 Table_14.2.7-5）。EQ-5D-5L utility スコアのベースラインからの変化量の平均値に明らかな変化は認められなかった。

EQ-5D-5L VAS のベースラインの平均値（標準偏差）は 71.9（18.0）、ベースラインからカットオフ時までの平均値は 47.0～77.3、ベースラインからの変化量の平均値は -8.0～7.2 であった（5.3.5.1-2 Table_14.2.7-6）。EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化量の平均値に明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 探索的評価項目

NS304C-P3-1 試験の二重盲検期（FAS）では、臨床症状の悪化は、NS-304 群で投与後 142 日に肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院が 1 例、プラセボ群で投与後 63 日に疾患進行が 1 例認められた。臨床症状の悪化をイベントとした生存割合において、NS-304 群とプラセボ群で有意差は認められなかった（P=0.929、log rank 検定）（図 2.7.6.2.4.3-1）。

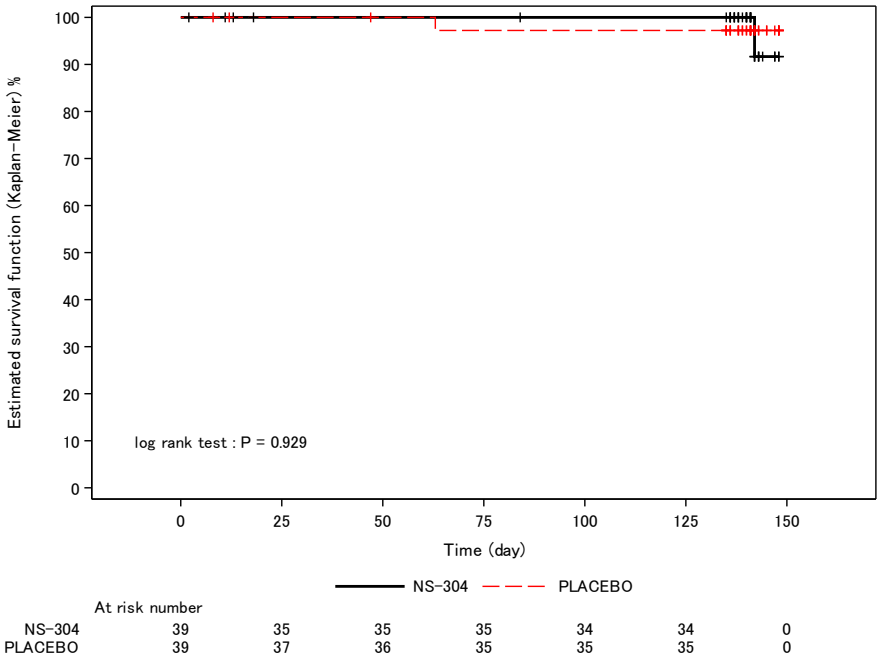


図 2.7.6.2.4.3-1　臨床症状の悪化をイベントとした生存割合（二重盲検期）（FAS）

［5.3.5.1-2 図 11.1.1.3.1-1 を引用］

NS304C-P3-1 試験の NS-304 投与期間では、臨床症状の悪化が 4 例認められた。その内訳は、肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院が 3 例［投与後 142 日、701 日及び 890 日（NS-304 投与後 729 日）］、CTEPH 悪化による肺移植やプロスタサイクリン持続静注、BPA 又は PTPA 等の施行が 1 例［投与後 775 日（NS-304 投与後 607 日）］であった。

2.7.6.2.5　安全性

2.7.6.2.5.1　被験薬の投与量及び投与期間

（1）　二重盲検期

二重盲検期における治験薬の投与期間及び維持用量（用量維持期間開始時に処方された用量）を表 2.7.6.2.5.1-1 及び表 2.7.6.2.5.1-2 に示す。

投与期間の平均値（最小値～最大値）は、NS-304 群 125.7（2～148）日、プラセボ群 130.0（8～148）日であった。いずれの群も大半の被験者は投与期間が 16 週以上であり、その割合は NS-304 群 87.2%（34/39 例）、プラセボ群 89.7%（35/39 例）であった。

NS-304 群の維持用量の分布は、400 μg/日 1 例（2.6%）、800 μg/日 3 例（7.7%）、1200 μg/日 6 例（15.4%）、1600 μg/日 3 例（7.7%）、2000 μg/日 2 例（5.1%）、2400 μg/日 4 例（10.3%）、2800 μg/日 2 例（5.1%）及び 3200 μg/日 13 例（33.3%）であり、3200 μg/日が最も多かった。

表 2.7.6.2.5.1-1　治験薬の投与期間（二重盲検期）（SAF）

	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
投与期間 (日)		
N	39	39
Mean (SD)	125.7 (40.5)	130.0 (34.4)
Median	140.0	141.0
(Min,Max)	(2, 148)	(8, 148)
n (%)		
< 4W	4 (10.3)	2 (5.1)
4 -< 8W	0 (0.0)	1 (2.6)
8 -< 12W	1 (2.6)	1 (2.6)
12 -< 16W	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 16W	34 (87.2)	35 (89.7)

［5.3.5.1-2 表 12.1-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.1-2　NS-304 の維持用量（二重盲検期）（SAF）

維持用量 n (%) [a]	NS-304 (N=39)
400 μg/日	1 (2.6%)
800 μg/日	3 (7.7%)
1200 μg/日	6 (15.4%)
1600 μg/日	3 (7.7%)
2000 μg/日	2 (5.1%)
2400 μg/日	4 (10.3%)
2800 μg/日	2 (5.1%)
3200 μg/日	13 (33.3%)
Unknown [b]	5 (12.8%)

a：用量維持期間開始時に処方された投与量
b：用量維持期間開始時までに中止した被験者

［5.3.5.1-2 表 12.1-2 を引用］

（2）　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における NS-304 の投与期間及び投与量を表 2.7.6.2.5.1-3 及び表 2.7.6.2.5.1-4 に示す。

投与期間の平均値（最小値～最大値）は 89.8（0～212）週であった。

1 日平均投与量の平均値は 1680.18 μg であった。維持用量（カットオフ時に処方されていた用量）の分布は、400 μg/日 2.7%（2/74 例）、800 μg/日 6.8%（5/74 例）、1200 μg/日 5.4%（4/74 例）、1600 μg/日 13.5%（10/74 例）、2000 μg/日 10.8%（8/74 例）、2400 μg/日 5.4%（4/74 例）、2800 μg/日 4.1%（3/74 例）及び 3200 μg/日 16.2%（12/74 例）であり、3200 μg/日が最も多かった。

表 2.7.6.2.5.1-3　NS-304 の投与期間（NS-304 投与期間）（SAF）

	NS-304 (N=74)
投与期間 (週)	
N	74
Mean (SD)	89.8 (54.2)
Median	92.1
Min ,Max	(0, 212)
n (%)	
< 26W	11 (14.9)
26 -< 52W	9 (12.2)
52 -< 78W	10 (13.5)
78 -< 104W	13 (17.6)
104 -< 130W	13 (17.6)
130 -< 156W	10 (13.5)
156 -< 182W	4 (5.4)
182 -< 208W	2 (2.7)
208 -< 234W	2 (2.7)

［5.3.5.1-2 表 12.1-3 を引用］

表 2.7.6.2.5.1-4　NS-304 の投与量（NS-304 投与期間）（SAF）

	NS-304 (N=74)
維持用量 (μg/日) [a] n (%)	
400	2 (2.7)
800	5 (6.8)
1200	4 (5.4)
1600	10 (13.5)
2000	8 (10.8)
2400	4 (5.4)
2800	3 (4.1)
3200	12 (16.2)
Unknown [b]	26 (35.1)
累積投与量 ($\times 10^3$ μg)	
N	74
Mean (SD)	1149.54 (849.49)
Median	1113.70
Min, Max	0.4, 3143.6
1 日平均投与量 (μg)	
N	74
Mean (SD)	1680.18 (873.84)
Median	1595.39
Min, Max	200.0, 3095.4

a：カットオフ時に処方されていた投与量
b：カットオフ時までに中止した被験者

［5.3.5.1-2 表 12.1-4 を引用］

2.7.6.2.5.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

1）　二重盲検期

二重盲検期における有害事象の要約を表 2.7.6.2.5.2-1 に示す。

有害事象発現率は NS-304 群 97.4%（38/39 例）、プラセボ群 82.1%（32/39 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 89.7%（35/39 例）、プラセボ群 51.3%（20/39 例）であった。

有害事象の程度別発現率は、NS-304 群では軽度 71.8%（28/39 例）、中等度 25.6%（10/39 例）、高度 0.0%（0/39 例）、プラセボ群では軽度 59.0%（23/39 例）、中等度 17.9%（7/39 例）、高度 5.1%（2/39 例）であり、NS-304 群では高度の有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象はプラセボ群で心肺停止が 1 例認められ、NS-304 群では認められなかった。

重篤な有害事象は NS-304 群で心房頻脈、右室不全が各 1 例（2.6%）、プラセボ群で心肺停止、結腸癌、喀血が各 1 例（2.6%）認められた。これらのうち、心房頻脈及び喀血は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象発現率は NS-304 群 7.7%（3/39 例）、プラセボ群 10.3%（4/39 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 7.7%（3/39 例）、プラセボ群 7.7%（3/39 例）であった。

休薬に至った有害事象発現率は NS-304 群 17.9%（7/39 例）、プラセボ群 2.6%（1/39 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 15.4%（6/39 例）、プラセボ群 0.0%（0/39 例）であった。

減量に至った有害事象発現率は NS-304 群 33.3%（13/39 例）、プラセボ群 5.1%（2/39 例）であり、全ての事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.2.5.2-1　有害事象の要約（二重盲検期）

区分		因果関係	NS-304 (N=39) n (%)	プラセボ (N=39) n (%)
全ての有害事象		有害事象	38 (97.4)	32 (82.1)
		副作用	35 (89.7)	20 (51.3)
程度別	軽度	有害事象	28 (71.8)	23 (59.0)
		副作用	26 (66.7)	17 (43.6)
	中等度	有害事象	10 (25.6)	7 (17.9)
		副作用	9 (23.1)	3 (7.7)
	高度	有害事象	0 (0.0)	2 (5.1)
		副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象		有害事象	0 (0.0)	1 (2.6)
		副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象		有害事象	2 (5.1)	3 (7.7)
		副作用	1 (2.6)	1 (2.6)
投与中止に至った有害事象		有害事象	3 (7.7)	4 (10.3)
		副作用	3 (7.7)	3 (7.7)
休薬に至った有害事象		有害事象	7 (17.9)	1 (2.6)
		副作用	6 (15.4)	0 (0.0)
減量に至った有害事象		有害事象	13 (33.3)	2 (5.1)
		副作用	13 (33.3)	2 (5.1)

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-2 表 12.2.1-1 を引用］

2） NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における有害事象の要約を表 2.7.6.2.5.2-2 に示す。

有害事象発現率は 98.6%（73/74 例）であり、副作用発現率は 90.5%（67/74 例）であった。

有害事象の程度別発現率は、軽度 48.6%（36/74 例）、中等度 40.5%（30/74 例）、高度 9.5%（7/74 例）であり、大半の有害事象が軽度又は中等度であった。

死亡に至った有害事象は投与期間中に認められなかった。

重篤な有害事象及び副作用の発現率は 28.4%（21/74 例）及び 9.5%（7/74 例）、投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は 16.2%（12/74 例）及び 13.5%（10/74 例）、休薬に至った有害事象及び副作用の発現率は 20.3%（15/74 例）及び 17.6%（13/74 例）、減量に至った有害事象及び副作用の発現率は各 32.4%（24/74 例）であった。

表 2.7.6.2.5.2-2　有害事象の要約（NS-304 投与期間）

区分		因果関係	NS-304 (N=74) n (%)
全ての有害事象		有害事象	73 (98.6)
		副作用	67 (90.5)
程度別	軽度	有害事象	36 (48.6)
		副作用	44 (59.5)
	中等度	有害事象	30 (40.5)
		副作用	21 (28.4)
	高度	有害事象	7 (9.5)
		副作用	2 (2.7)
死亡に至った有害事象		有害事象	0 (0.0)
		副作用	0 (0.0)
重篤な有害事象		有害事象	21 (28.4)
		副作用	7 (9.5)
投与中止に至った有害事象		有害事象	12 (16.2)
		副作用	10 (13.5)
休薬に至った有害事象		有害事象	15 (20.3)
		副作用	13 (17.6)
減量に至った有害事象		有害事象	24 (32.4)
		副作用	24 (32.4)

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-2 表 12.2.1-2 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

1） 因果関係別

a) 二重盲検期

二重盲検期における因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.2.5.2-3 に示す。

有害事象発現率は NS-304 群 97.4%（38/39 例）、プラセボ群 82.1%（32/39 例）、副作用発現率は NS-304 群 89.7%（35/39 例）、プラセボ群 51.3%（20/39 例）であり、いずれもプラセボ群より NS-304 群で発現率が高かった。

発現率 10%以上の有害事象は、頭痛（NS-304 群 56.4%、プラセボ群 28.2%）、下痢（46.2%、10.3%）、悪心（35.9%、10.3%）、倦怠感（25.6%、2.6%）、食欲減退（20.5%、0.0%）、顎痛（20.5%、12.8%）、嘔吐（17.9%、5.1%）、筋肉痛（15.4%、0.0%）、腹痛（10.3%、2.6%）、背部痛（10.3%、5.1%）、四肢痛（10.3%、5.1%）、関節痛（10.3%、12.8%）、鼻咽頭炎（7.7%、15.4%）、軟便（5.1%、10.3%）であった。これらのうち、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、頭痛、下痢、悪心、倦怠感、食欲減退、嘔吐及び筋肉痛であった。

NS-304 群の発現率 10%以上の副作用は、頭痛（NS-304 群 53.8%、プラセボ群 25.6%）、下痢（41.0%、5.1%）、悪心（33.3%、7.7%）、倦怠感（23.1%、2.6%）、顎痛（20.5%、12.8%）、食欲減退（20.5%、0.0%）、筋肉痛（15.4%、0.0%）、嘔吐（15.4%、2.6%）、関節痛（10.3%、7.7%）、軟便（2.6%、10.3%）であった。

表 2.7.6.2.5.2-3　因果関係別の有害事象発現率（二重盲検期）

MedDRA/J ver 19.0	有害事象		副作用	
	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
SOC　PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数 (%)				
《小計》	38 (97.4)	32 (82.1)	35 (89.7)	20 (51.3)
血液およびリンパ系障害				
《小計》	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)
貧血	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害				
《小計》	5 (12.8)	3 (7.7)	4 (10.3)	2 (5.1)
心房頻脈	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
心肺停止	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)
右室不全	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳および迷路障害				
《小計》	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
眼障害				
《小計》	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
《小計》	31 (79.5)	16 (41.0)	25 (64.1)	10 (25.6)
腹部不快感	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)
腹部膨満	3 (7.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)
腹痛	4 (10.3)	1 (2.6)	3 (7.7)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
便秘	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (2.6)
齲歯	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	18 (46.2)	4 (10.3)	16 (41.0)	2 (5.1)
消化不良	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	14 (35.9)	4 (10.3)	13 (33.3)	3 (7.7)
口内炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	7 (17.9)	2 (5.1)	6 (15.4)	1 (2.6)
口唇水疱	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	2 (5.1)	4 (10.3)	1 (2.6)	4 (10.3)

表 2.7.6.2.5.2-3　因果関係別の有害事象発現率（二重盲検期）（続き）

MedDRA/J ver 19.0	有害事象		副作用	
	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
SOC　PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
《小計》	14 (35.9)	7 (17.9)	13 (33.3)	3 (7.7)
胸部不快感	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
顔面痛	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
倦怠感	10 (25.6)	1 (2.6)	9 (23.1)	1 (2.6)
浮腫	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
疼痛	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
発熱	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害				
《小計》	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
肝機能異常	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症				
《小計》	8 (20.5)	10 (25.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (7.7)	6 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
《小計》	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
《小計》	7 (17.9)	3 (7.7)	7 (17.9)	2 (5.1)
血圧低下	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心胸郭比増加	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
血小板数減少	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
肺動脈楔入圧上昇	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
体重減少	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
代謝および栄養障害				
《小計》	12 (30.8)	1 (2.6)	9 (23.1)	1 (2.6)
糖尿病	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
食欲減退	8 (20.5)	0 (0.0)	8 (20.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害				
《小計》	17 (43.6)	11 (28.2)	15 (38.5)	9 (23.1)
関節痛	4 (10.3)	5 (12.8)	4 (10.3)	3 (7.7)
背部痛	4 (10.3)	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (2.6)
筋肉痛	6 (15.4)	0 (0.0)	6 (15.4)	0 (0.0)
四肢痛	4 (10.3)	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.6)
顎痛	8 (20.5)	5 (12.8)	8 (20.5)	5 (12.8)
足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.5.2-3　因果関係別の有害事象発現率（二重盲検期）（続き）

MedDRA/J ver 19.0	有害事象		副作用	
	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)	NS-304 (N=39)	プラセボ (N=39)
SOC　PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
顎関節症候群	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
《小計》	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
《小計》	23 (59.0)	12 (30.8)	22 (56.4)	10 (25.6)
アカシジア	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (7.7)	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.6)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
頭部不快感	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
頭痛	22 (56.4)	11 (28.2)	21 (53.8)	10 (25.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
傾眠	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
精神障害				
《小計》	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安障害	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害				
《小計》	3 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
神経因性膀胱	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害				
《小計》	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
月経過多	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
《小計》	8 (20.5)	7 (17.9)	4 (10.3)	2 (5.1)
息詰まり感	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
鼻出血	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
喀血	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	1 (2.6)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
《小計》	5 (12.8)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
脱毛症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
接触性皮膚炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害				
《小計》	6 (15.4)	2 (5.1)	6 (15.4)	2 (5.1)
潮紅	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)
ほてり	3 (7.7)	2 (5.1)	3 (7.7)	2 (5.1)

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-2 表 12.2.2.1-1 を引用］

b)　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.2.7-1 に示す。

有害事象発現率は 98.6%（73/74 例）、副作用発現率は 90.5%（67/74 例）であった。

発現率 10%以上の有害事象は、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。

発現率 10%以上の副作用は下痢 52.7%、頭痛 51.4%、悪心 29.7%、倦怠感 18.9%、顎痛 16.2%、嘔吐、食欲減退が各 13.5%、筋肉痛 12.2%、関節痛 10.8%であった。

2）　程度別

a)　二重盲検期

二重盲検期における程度別の有害事象発現率は、NS-304 群では軽度 71.8%（28/39 例）、中等度 25.6%（10/39 例）、高度 0.0%（0/39 例）、プラセボ群では軽度 59.0%（23/39 例）、中等度 17.9%（7/39 例）、高度 5.1%（2/39 例）であり、いずれの群も大半の有害事象が軽度であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-3）。中等度の有害事象は、NS-304 群では悪心、頭痛が各 2 例（5.1%）、心房頻脈、右室不全、顔面痛、末梢性浮腫、発熱、尿路感染、食欲減退、四肢痛、浮動性めまい、パーキンソン病、呼吸困難、肺高血圧症が各 1 例（2.6%）であり、プラセボ群では、肺高血圧症 2 例（5.1%）、心室性頻脈、下痢、肝機能異常、膀胱炎、インフルエンザ、血中尿酸増加、背部痛、結腸癌、喀血が各 1 例（2.6%）であった。高度の有害事象は、プラセボ群では心肺停止、腹痛が各 1 例（2.6%）であり、NS-304 群では認められなかった。

b)　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における程度別の有害事象発現率は、軽度 48.6%（36/74 例）、中等度 40.5%（30/74 例）、高度 9.5%（7/74 例）であり、大半の有害事象が軽度又は中等度であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-17）。高度の有害事象は脊椎圧迫骨折、肺高血圧症が各 2 例（2.7%）、貧血、慢性心不全、膵炎、急性胆管炎、大腿骨骨折、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、脱水、腎機能障害、無気肺、喀血、肺胞出血が各 1 例（1.4%）であった。

3）　発現時投与量別

a)　二重盲検期

二重盲検期における NS-304 群の発現時投与量別の有害事象発現率は、400～800 μg/日 82.1%（32/39 例）、1200～2000 μg/日 77.8%（28/36 例）、2400～3200 μg/日 68.2%（15/22 例）であり、400～800 μg/日投与時で最も発現率が高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-7）。投与量の増加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。

b)　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における発現時投与量別の有害事象発現率は、400～800 μg/日 78.4%（58/74 例）、1200～2000 μg/日 87.5%（56/64 例）、2400～3200 μg/日 94.3%（33/35 例）であり、2400～3200 μg/日投与時で発現率が最も高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-21）。鼻咽頭炎は投与量の増加に伴って発現率が上昇したが、1 例以外は治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-22）。

4）　初発時期別

a)　二重盲検期

二重盲検期における初発時期別の有害事象発現率は、NS-304 群では 4 週未満 84.6%（33/39 例）、4～8 週未満 65.7%（23/35 例）、8～12 週未満 40.0%（14/35 例）、12～16 週未満 26.5%（9/34 例）、16 週以上 20.6%（7/34 例）であり、プラセボ群ではそれぞれ 53.8%（21/39 例）、40.5%（15/37 例）、22.2%（8/36 例）、17.1%（6/35 例）、25.7%（9/35 例）であり、いずれの群も 4 週未満で最も発現率が高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5）。NS-304 群で高頻度（二重盲検期で 30%以上発現）に発現した頭痛、下痢及び悪心はいずれも 4 週未満で最も発現率が高く、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。

b)　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間における初発時期別の有害事象発現率は、26 週未満 97.3%（72/74 例）、26～52 週未満 69.8%（44/63 例）、52～78 週未満 61.1%（33/54 例）、78～104 週未満 36.4%（16/44 例）、104～130 週未満 48.4%（15/31 例）、130～156 週未満 33.3%（6/18 例）、156～182 週未満 50.0%（4/8 例）、182～208 週未満 75.0%（3/4 例）、208～234 週未満 0.0%（0/2 例）であり、26 週未満で最も発現率が高かった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-19）。高頻度（NS-304 投与期間で 30%以上発現）に発現した下痢、頭痛、鼻咽頭炎及び悪心はいずれも 26 週未満で最も発現率が高く、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。

2.7.6.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

1）　二重盲検期

二重盲検期に発現した死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.3-1 に、叙述を 5.3.5.1-2 14.3.3 に示す。

死亡に至った有害事象はプラセボ群で心肺停止が 1 例認められた。死因は不明であり、治験薬との因果関係は否定された。NS-304 群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.5.3-1　死亡に至った有害事象一覧（二重盲検期）

投与群	被験者識別コード[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
プラセボ	[redacted]	女	5[redacted]	－	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT

d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時の情報

［5.3.5.1-2 表 12.3.1-2 を引用］

2） NS-304 投与期間

NS-304 投与期間では、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。

なお、追跡調査期間中に死亡に至った有害事象が 1 例認められた（表 2.7.6.2.5.3-2）。本被験者は、投与中止後 25 日に敗血症性ショックを発現し、発現後 3 日で死亡し、治験薬との因果関係は否定された。叙述を 5.3.5.1-2 14.3.3 に示す。

表 2.7.6.2.5.3-2　追跡調査期間中に認められた死亡に至った有害事象（NS-304 投与期間）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女	[redacted]	－	敗血症性ショック	528	3	関連なし	－	重篤	該当せず	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.1-3 を引用］

（2） 重篤な有害事象

1） 二重盲検期

二重盲検期に発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.3-3 に、叙述を 5.3.5.1-2 14.3.3 に示す。

重篤な有害事象は NS-304 群で心房頻脈、右室不全が各 1 例（2.6%）、プラセボ群で心肺停止、結腸癌、喀血が各 1 例（2.6%）認められた（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-11）。

NS-304 群で発現した心房頻脈は中等度で、投与 55 日後の 1200 μg/日投与時に発現した。治験薬の投与は変更せずに発現後 3 日で回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった。右室不全は中等度で、投与 106 日後の 3200 μg/日投与時に発現した。治験薬の投与は変更せずに軽快し、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.5.3-3　重篤な有害事象一覧（二重盲検期）

投与群	被験者識別コード[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
NS-304	[redacted]	女	[redacted]	3200	右室不全	106	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
	[redacted]	女	[redacted]	1200	心房頻脈	55	3	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
プラセボ	[redacted]	女	[redacted]	0	喀血	10	13	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女	[redacted]	0	結腸癌	49	32	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
	[redacted]	女	[redacted]	－	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時の情報

［5.3.5.1-2 表 12.3.2-2 を引用］

2）　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間に発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.3-4 に、叙述を 5.3.5.1-2 14.3.3 に示す。

重篤な有害事象発現率は 28.4%（21/74 例）、副作用発現率は 9.5%（7/74 例）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-25）。重篤な有害事象は、肺高血圧症、脊椎圧迫骨折、大腸ポリープ、肺炎が各 2 例（2.7%）、喀血、大腿骨骨折、穿刺部位感染、帯状疱疹、膵管内乳頭粘液性腫瘍、右室不全、胃腸炎、心因性発作、心房頻脈、心房細動、結腸癌、慢性心不全、心不全、急性心不全、皮下組織膿瘍、虚血性大腸炎、誤嚥性肺炎、双極性障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症、無気肺、腸炎、血小板数減少、貧血、膵炎、末梢性浮腫、発熱、肺胞出血が各 1 例（1.4%）認められた。膵管内乳頭粘液性腫瘍、心房頻脈、心房細動、結腸癌、心不全、肺炎、腸炎、血小板数減少、貧血、末梢性浮腫、肺胞出血の各 1 例（1.4%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.2.5.3-4　重篤な有害事象一覧（NS-304 投与期間）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	女	6[redacted]	800	肺高血圧症	560	53	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
				800	喀血	607	6	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	400	脊椎圧迫骨折	234	－	関連なし	高度	重篤	変更せず	未回復
				400	大腿骨骨折	240	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復
[redacted]	プラセボ	女	5[redacted]	1600	穿刺部位感染	170	13	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	－	帯状疱疹	1360	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	未回復
[redacted]	NS-304	男	6[redacted]	2400	膵管内乳頭粘液性腫瘍	164	152	関連あり	中等度	重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女	4[redacted]	3200	右室不全	106	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	3200	大腸ポリープ	146	－	関連なし	軽度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	男	6[redacted]	2800	胃腸炎	314	9	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	1600	心因性発作	433	16	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復

表 2.7.6.2.5.3-4　重篤な有害事象一覧（NS-304 投与期間）（続き）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	1200	心房頻脈	55	3	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	肺炎	251	8	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	慢性心不全	319	38	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房頻脈	438	14	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房頻脈	513	4	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房頻脈	529	56	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	心房細動	666	6	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	結腸癌	675	－	関連あり	軽度	重篤	変更せず	未回復
				2000	慢性心不全	701	11	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				2000	肺高血圧症	732	－	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
[redacted]	プラセボ	男	7[redacted]	1600	心不全	204	30	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	肺炎	204	－	関連あり	中等度	重篤	中止	軽快
[redacted]	NS-304	男	8[redacted]	1600	急性心不全	1160	28	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	皮下組織膿瘍	1277	69	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	1600	脊椎圧迫骨折	297	207	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
				1600	虚血性大腸炎	300	12	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				1600	誤嚥性肺炎	300	7	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	2000	大腸ポリープ	489	64	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女	5[redacted]	800	双極性障害	120	22	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				400	深部静脈血栓症	729	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
				400	肺塞栓症	729	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	3200	無気肺	505	28	関連なし	高度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	男	7[redacted]	1200	腸炎	222	28	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	3200	血小板数減少	194	－	関連あり	高度	重篤	変更せず	未回復
				3200	貧血	481	－	関連あり	高度	重篤	変更せず	未回復
				－	膵炎	503	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復

表 2.7.6.2.5.3-4　重篤な有害事象一覧（NS-304 投与期間）（続き）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	3200	末梢性浮腫	241	131	関連あり	中等度	重篤	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	男	4[redacted]	1200	発熱	183	5	関連なし	中等度	重篤	変更せず	回復
				2400	発熱	453	－	関連なし	中等度	重篤	変更せず	軽快
[redacted]	プラセボ	男	6[redacted]	3200	肺胞出血	176	162	関連あり	高度	重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：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）を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.2-3 を引用］

（3）　投与中止に至った有害事象

1）　二重盲検期

二重盲検期に発現した投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.3-5 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は NS-304 群 7.7%（3/39 例）、プラセボ群 10.3%（4/39 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 7.7%（3/39 例）、プラセボ群 7.7%（3/39 例）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-12）。

NS-304 群で発現した投与中止に至った有害事象は、悪心 2 例（5.1%）、回転性めまい、下痢、頭痛が各 1 例（2.6%）であった。いずれも非重篤であり回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群で発現した投与中止に至った有害事象は、腹部不快感、白血球数減少、頭痛、心肺停止が各 1 例（2.6%）であり、腹部不快感、白血球数減少、頭痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.2.5.3-5　投与中止に至った有害事象一覧（二重盲検期）

投与群	被験者識別コード[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
NS-304	[redacted]	男	6[redacted]	400	下痢	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	回転性めまい	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女	7[redacted]	1200	悪心	11	11	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	400	頭痛	8	29	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
プラセボ	[redacted]	女	7[redacted]	0	腹部不快感	2	13	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女	7[redacted]	0	白血球数減少	8	22	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	男	6[redacted]	0	頭痛	2	76	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	女	5[redacted]	－	心肺停止	64	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略

b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時の情報

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-2 を引用］

2） NS-304 投与期間

NS-304 投与期間に発現した投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.5.3-6 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は 16.2%（12/74 例）、副作用発現率は 13.5%（10/74 例）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-26）。投与中止に至った有害事象は、悪心、頭痛が各 3 例（4.1%）、胸部不快感、食欲減退、下痢、回転性めまい、軟便、肺高血圧症、肺炎、甲状腺機能亢進症、四肢痛が各 1 例（1.4%）認められ、四肢痛及び肺高血圧症以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。肺高血圧症及び肺炎以外は非重篤であり、未回復の肺高血圧症以外はいずれも回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.5.3-6　投与中止に至った有害事象一覧（NS-304 投与期間）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	女性	6[redacted]	400	胸部不快感	2	70	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
[redacted]	プラセボ	女性	7[redacted]	1600	食欲減退	197	―	関連あり	軽度	非重篤	中止	軽快
[redacted]	NS-304	男性	6[redacted]	400	下痢	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				400	回転性めまい	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
[redacted]	プラセボ	女性	7[redacted]	1200	軟便	274	―	関連あり	軽度	非重篤	中止	軽快
[redacted]	プラセボ	女性	6[redacted]	400	頭痛	2	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				400	悪心	2	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女性	7[redacted]	1200	悪心	11	11	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	2000	肺高血圧症	732	―	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
[redacted]	プラセボ	女性	5[redacted]	400	頭痛	2	168	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
[redacted]	プラセボ	男性	7[redacted]	1600	肺炎	204	―	関連あり	中等度	重篤	中止	軽快
[redacted]	プラセボ	女性	4[redacted]	1600	甲状腺機能亢進症	51	359	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女性	6[redacted]	800	四肢痛	10	―	関連なし	軽度	非重篤	中止	軽快
[redacted]	NS-304	女性	6[redacted]	400	頭痛	8	29	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）

c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：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）を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-3 を引用］

（4） 休薬に至った有害事象

1） 二重盲検期

二重盲検期に発現した休薬に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.7-2 に示す。

休薬に至った有害事象発現率は NS-304 群 17.9%（7/39 例）、プラセボ群 2.6%（1/39 例）であり、副作用発現率は NS-304 群 15.4%（6/39 例）、プラセボ群 0.0%（0/39 例）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-14）。

NS-304 群で発現した休薬に至った有害事象は、食欲減退 3 例（7.7%）、下痢、悪心が各 2 例（5.1%）、回転性めまい、嘔吐、倦怠感、筋骨格硬直、頭痛、発疹、ほてりが各 1 例（2.6%）であり、発疹以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも非重篤であり、回復した。

プラセボ群で発現した休薬に至った有害事象は巨赤芽球性貧血 1 例（2.6%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

2） NS-304 投与期間

NS-304 投与期間に発現した休薬に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.7-3 に示す。

休薬に至った有害事象発現率は 20.3%（15/74 例）、副作用発現率は 17.6%（13/74 例）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-28）。休薬に至った有害事象は、悪心、食欲減退が各 3 例（4.1%）、下痢、頭痛、嘔吐が各 2 例（2.7%）、貧血、回転性めまい、腹痛、膵炎、顔面浮腫、倦怠感、胆管炎、急性胆管炎、大腿骨骨折、血圧低下、筋骨格硬直、膵管内乳頭粘液性腫瘍、不眠症、発疹、ほてり、肺胞出血が各 1 例（1.4%）認められ、膵炎、急性胆管炎、大腿骨骨折、不眠症及び発疹以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、大腿骨骨折及び肺胞出血以外は非重篤であり、未回復の膵炎、胆管炎及び大腿骨骨折以外はいずれも回復した。

（5） 減量に至った有害事象

1） 二重盲検期

二重盲検期に発現した減量に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.7-4 に示す。

減量に至った有害事象発現率は NS-304 群 33.3%（13/39 例）、プラセボ群 5.1%（2/39 例）であり、全ての事象は治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-13）。

NS-304 群で発現した減量に至った有害事象は、下痢、悪心が各 3 例（7.7%）、腹痛、嘔吐、顔面痛、倦怠感、低カリウム血症、食欲減退、背部痛、筋肉痛、四肢痛、頭痛、不安障害、呼吸困難が各 1 例（2.6%）であった。いずれも非重篤であり、大半の事象は回復又は軽快したが、顔面痛、低カリウム血症、倦怠感、筋肉痛、背部痛及び不安障害は未回復であった。

プラセボ群で発現した減量に至った有害事象は、肝機能異常、体位性めまい、嘔吐が各 1 例（2.6%）であった。

2）　NS-304 投与期間

NS-304 投与期間に発現した減量に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.7-5 に示す。

減量に至った有害事象発現率は 32.4%（24/74 例）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.1-27）。減量に至った有害事象は、下痢 10 例（13.5%）、悪心 6 例（8.1%）、頭痛 5 例（6.8%）、嘔吐、筋肉痛が各 3 例（4.1%）、背部痛、呼吸困難が各 2 例（2.7%）、頻脈、眼瞼浮腫、腹痛、軟便、顔面痛、倦怠感、低カリウム血症、食欲減退、関節痛、四肢痛、不安障害、低酸素症、潮紅が各 1 例（1.4%）認められ、下痢 1 例以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも非重篤であり、大半の事象は回復又は軽快したが、下痢 2 例、筋肉痛、頭痛、顔面痛、呼吸困難、低カリウム血症、眼瞼浮腫、背部痛、関節痛の各 1 例は未回復であった。

2.7.6.2.5.4　臨床検査値

（1）　二重盲検期

臨床検査値の平均値の推移において、臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、尿定性検査のシフトテーブルにおいて、群間で大きな差はなかった。

重要な異常の発現率は、プロトロンビン時間の国際標準比（PT-INR）高値が NS-304 群 25.6%及びプラセボ群 38.5%、ヘモグロビン低値が 10.3%及び 2.6%、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）高値が 7.7%及び 7.7%、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）高値が 5.1%及び 2.6%、総ビリルビン高値が 5.1%及び 2.6%、白血球数低値が 5.1%及び 5.1%、グルコース高値が 5.1%及び 5.1%、血小板数低値が 2.6%及び 0.0%であり、群間で大きな差はなかった（表 2.7.6.2.5.4-1）。

表 2.7.6.2.5.4-1　臨床検査値の重要な異常の集計（二重盲検期）

項目	基準値	NS-304			プラセボ		
		N	n[a]	%	N	n[a]	%
ヘモグロビン	＞ULN+2 g/dL BL＞ULN の場合＞BL+2 g/dL	39	0	0.0	39	0	0.0
	＜10 g/dL	39	4	10.3	39	1	2.6
白血球数	＞100000/mm^3	39	0	0.0	39	0	0.0
	＜3000/mm^3	39	2	5.1	39	2	5.1
血小板数	＜75000/mm^3	39	1	2.6	39	0	0.0
アルブミン	＜3 g/dL	39	0	0.0	39	0	0.0
グルコース	＞160 mg/dL	39	2	5.1	39	2	5.1
	＜55 mg/dL	39	0	0.0	39	0	0.0
総ビリルビン	＞1.5×ULN	39	2	5.1	39	1	2.6
AST	＞3.0×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
ALT	＞3.0×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
γ-GTP	＞2.5×ULN	39	2	5.1	39	1	2.6
ALP	＞2.5×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
血清クレアチニン	＞1.5×BL 又は＞1.5×ULN	39	0	0.0	39	0	0.0
ナトリウム	＞150 mmol/L	39	0	0.0	39	0	0.0
	＜130 mmol/L	39	0	0.0	39	0	0.0
カリウム	＞5.5 mmol/L	39	0	0.0	39	0	0.0
PT-INR	＞1.5×ULN	39	10	25.6	39	15	38.5
APTT	＞1.5×ULN	39	3	7.7	39	3	7.7

a：投与後最悪値の Grade が 2 以上でかつベースラインの Grade より悪化した被験者数
BL：ベースライン値、ULN：基準値上限、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、PT-INR：プロトロンビン時間の国際標準比、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

［5.3.5.1-2 表 12.4.2.1-1 を改変］

（2） NS-304 投与期間

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、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 μIU/mL）となったため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。これ以外の臨床検査値の平均値の推移及び尿定性検査のシフトテーブルにおいて、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

重要な異常の発現率は、PT-INR 高値 47.3%、APTT 高値 18.9%、ヘモグロビン低値 17.6%、グルコース高値 12.2%、γ-GTP 高値、白血球数低値が各 10.8%、血清クレアチニン高値 9.5%、総ビリルビン高値 5.4%、血小板数低値、ALP 高値が各 2.7%、グルコース低値、アルブミン低値が各 1.4%であった（5.3.5.1-2 表 12.4.2.1-2）。

2.7.6.2.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

1） 二重盲検期

バイタルサイン（血圧、脈拍数）の平均値の推移において、臨床的に意義のある変化は認められなかった（表 2.7.6.2.5.5-1）。

重要な異常の発現率は、収縮期血圧高値（≧140 mmHg かつ≧ベースライン+20 mmHg）が NS-304 群 7.7%及びプラセボ群 7.7%、収縮期血圧低値（＜100 mmHg かつ≦ベースライン-20 mmHg）が 17.9%及び 15.4%、脈拍数高値（≧100 bpm かつ≧ベースライン+15 bpm）が 12.8%及び 7.7%、脈拍数低値（＜60 bpm かつ≦ベースライン-15 bpm）が 12.8%及び 15.4%であり、群間で大きな差はなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6-7）。

表 2.7.6.2.5.5-1　バイタルサインのベースラインからの変化量（二重盲検期）

		実測値				ベースラインからの変化量			
		NS-304		プラセボ		NS-304		プラセボ	
		N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
収縮期血圧（mmHg）	Baseline	39	112.5 ± 15.9	39	116.1 ± 16.4		—		—
	Week 4	39	115.1 ± 18.5	39	114.5 ± 17.4	39	2.5 ±13.2	39	-1.6 ± 14.2
	Week 8	35	111.2 ± 11.4	37	114.0 ± 15.2	35	-0.7 ±11.8	37	-2.4 ± 15.3
	Week 12	35	111.9 ± 13.5	35	114.6 ± 13.4	35	-0.1 ±13.9	35	-1.0 ± 15.9
	Week 16	34	112.7 ± 14.7	35	116.3 ± 15.2	34	0.7 ±14.2	35	0.7 ± 15.3
	Week 20	34	107.2 ± 13.5	35	110.8 ± 14.0	34	-4.9 ±11.9	35	-4.8 ± 13.8
拡張期血圧（mmHg）	Baseline	39	66.5 ± 12.4	39	66.1 ± 12.5		—		—
	Week 4	39	66.6 ± 11.6	39	66.6 ± 13.3	39	0.1 ± 10.9	39	0.5 ± 8.2
	Week 8	35	62.9 ± 12.5	37	66.9 ± 13.0	35	-2.8 ± 9.3	37	0.3 ± 11.3
	Week 12	35	63.7 ± 10.9	35	64.8 ± 10.0	35	-2.0 ± 11.5	35	-1.1 ± 11.0
	Week 16	34	65.6 ± 11.0	35	66.8 ± 10.1	34	-0.6 ± 8.8	35	0.9 ± 9.9
	Week 20	34	60.7 ± 11.1	35	66.5 ± 12.3	34	-5.6 ± 8.0	35	0.7 ± 9.8
脈拍数（bpm）	Baseline	39	82.3 ±14.3	39	75.2 ± 11.1		—		—
	Week 4	39	82.8 ±13.0	39	77.9 ± 14.8	39	0.6 ±16.5	39	2.7 ± 14.5
	Week 8	35	84.7 ±13.8	37	77.5 ± 11.6	35	2.1 ±17.1	37	2.8 ± 11.1
	Week 12	35	86.1 ±13.6	35	77.7 ± 11.8	35	3.5 ±18.5	35	3.2 ± 12.8
	Week 16	34	85.9 ±12.8	35	76.6 ± 9.6	34	2.6 ±17.4	35	2.1 ± 10.3
	Week 20	34	79.4 ±12.0	35	74.9 ± 13.1	34	-3.8 ±17.3	35	0.4 ± 11.4

［5.3.5.1-2 Table_14.3.6-6 を改変］

2）　NS-304 投与期間

バイタルサイン（血圧、脈拍数）の平均値の推移において、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

重要な異常の発現率は、収縮期血圧高値（≧140 mmHg かつ≧ベースライン+20 mmHg）17.6%、収縮期血圧低値（＜100 mmHg かつ≦ベースライン-20 mmHg）27.0%、脈拍数高値（≧100 bpm かつ≧ベースライン+15 bpm）23.0%、脈拍数低値（＜60 bpm かつ≦ベースライン-15 bpm）18.9%であり、拡張期血圧の重要な異常は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6-16）。

（2）　標準 12 誘導心電図

1）　二重盲検期

標準 12 誘導心電図において、臨床的に意義のある所見ありの割合は、いずれの時期も群間で大きな差はなかった（表 2.7.6.2.5.5-2）。また、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 9.1%（3/33 例）、プラセボ群 3.7%（1/27 例）であり、群間で大きな差はなかった（表 2.7.6.2.5.5-3）。

表 2.7.6.2.5.5-2　標準 12 誘導心電図の臨床的に意義のある所見の有無（二重盲検期）

時期	臨床的に意義のある所見有無	NS-304 (N=39) n (%)	プラセボ (N=39) n (%)
Baseline	無	33 (84.6)	27 (69.2)
	有	6 (15.4)	12 (30.8)
Week 4	無	32 (82.1)	29 (74.4)
	有	7 (17.9)	10 (25.6)
Week 8	無	28 (71.8)	31 (79.5)
	有	7 (17.9)	6 (15.4)
Week 12	無	27 (69.2)	28 (71.8)
	有	8 (20.5)	7 (17.9)
Week 16	無	26 (66.7)	29 (74.4)
	有	8 (20.5)	6 (15.4)
Week 20	無	25 (64.1)	26 (66.7)
	有	9 (23.1)	9 (23.1)

［5.3.5.1-2 表 12.5.2-1 を引用］

表 2.7.6.2.5.5-3　標準 12 誘導心電図の臨床的に意義のある所見の有無のシフトテーブル（二重盲検期）

投与群	Baseline	N	投与後最悪値 臨床的に意義のある所見なし n (%)	投与後最悪値 臨床的に意義のある所見あり n (%)
NS-304	臨床的に意義のある所見なし	33	30 (90.9)	3 (9.1)
	臨床的に意義のある所見あり	6	0 (0.0)	6 (100.0)
プラセボ	臨床的に意義のある所見なし	27	26 (96.3)	1 (3.7)
	臨床的に意義のある所見あり	12	1 (8.3)	11 (91.7)

［5.3.5.1-2 表 12.5.2-2 を引用］

2） NS-304 投与期間

臨床的に意義のある所見なし（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）であった（5.3.5.1-2 Table 14.3.6-18）。

2.7.6.2.6 結論

CTEPH 患者を対象に安静時 PVR を主要評価項目として NS-304 のプラセボに対する有効性を検証した結果、NS-304 群ではプラセボ群に対して有意に安静時 PVR が低下し、プラセボに対する優越性を示した。CI、PVRI、TPR、SvO_2 及び Borg 呼吸困難指数についても、NS-304 の有効性が確認された。安全性では、頭痛及び下痢の発現率が高かったものの全て非重篤であり、臨床的に問題となる有害事象は発現せず、NS-304 は良好な忍容性を示した。

また、NS-304 は長期投与時においても効果の持続及び良好な忍容性を示した。

2.7.6.2.7　付録

表 2.7.6.2.7-1　因果関係別の有害事象発現率（NS-304 投与期間）

MedDRA/J ver.19.0 SOC　PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
発現例数 (%)	73 (98.6%)	67 (90.5%)
血液およびリンパ系障害	8 (10.8%)	4 (　5.4%)
貧血	5 (　6.8%)	3 (　4.1%)
鉄欠乏性貧血	4 (　5.4%)	2 (　2.7%)
心臓障害	12 (16.2%)	6 (　8.1%)
心房細動	3 (　4.1%)	1 (　1.4%)
心房頻脈	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
心不全	3 (　4.1%)	2 (　2.7%)
急性心不全	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
慢性心不全	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
動悸	2 (　2.7%)	2 (　2.7%)
右室不全	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
頻脈	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
心室性期外収縮	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
心房中隔欠損症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
耳および迷路障害	7 (　9.5%)	2 (　2.7%)
難聴	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
耳鳴	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
回転性めまい	3 (　4.1%)	2 (　2.7%)
頭位性回転性めまい	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
内耳の炎症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
内分泌障害	3 (　4.1%)	1 (　1.4%)
副腎機能不全	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
甲状腺腫	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
甲状腺機能亢進症	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
眼障害	11 (14.9%)	1 (　1.4%)
眼精疲労	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
眼瞼炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
白内障	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
結膜出血	3 (　4.1%)	0 (　0.0%)
アレルギー性結膜炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
眼乾燥	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
眼瞼浮腫	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
眼瞼下垂	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
緑内障	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
開放隅角緑内障	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
硝子体浮遊物	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
眼そう痒症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
胃腸障害	61 (82.4%)	52 (70.3%)
腹部不快感	6 (　8.1%)	4 (　5.4%)
腹部膨満	3 (　4.1%)	1 (　1.4%)
腹痛	7 (　9.5%)	5 (　6.8%)
上腹部痛	4 (　5.4%)	2 (　2.7%)
慢性胃炎	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
虚血性大腸炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
便秘	7 (　9.5%)	2 (　2.7%)
齲歯	5 (　6.8%)	0 (　0.0%)
下痢	44 (59.5%)	39 (52.7%)

表 2.7.6.2.7-1　因果関係別の有害事象発現率（NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC　PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
胃腸障害		
憩室	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
消化不良	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
腸炎	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
おくび	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
胃炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
胃食道逆流性疾患	2 (　2.7%)	1 (　1.4%)
歯肉出血	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
舌痛	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
血便排泄	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
裂孔ヘルニア	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
悪心	26 (35.1%)	22 (29.7%)
膵炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
口内炎	5 (　6.8%)	0 (　0.0%)
歯の脱落	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
嘔吐	16 (21.6%)	10 (13.5%)
口唇水疱	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
排便障害	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
大腸ポリープ	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
痔出血	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
軟便	5 (　6.8%)	4 (　5.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (41.9%)	23 (31.1%)
胸部不快感	3 (　4.1%)	3 (　4.1%)
顔面浮腫	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
顔面痛	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
異常感	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
倦怠感	15 (20.3%)	14 (18.9%)
浮腫	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
末梢性浮腫	4 (　5.4%)	2 (　2.7%)
疼痛	2 (　2.7%)	1 (　1.4%)
発熱	6 (　8.1%)	2 (　2.7%)
穿刺部位出血	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
異物感	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
肝胆道系障害	5 (　6.8%)	3 (　4.1%)
胆管炎	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
急性胆管炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
肝機能異常	4 (　5.4%)	2 (　2.7%)
肝脾腫大	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
血性胆汁	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
免疫系障害	3 (　4.1%)	0 (　0.0%)
季節性アレルギー	3 (　4.1%)	0 (　0.0%)
感染症および寄生虫症	49 (66.2%)	2 (　2.7%)
口角口唇炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
気管支炎	3 (　4.1%)	0 (　0.0%)
結膜炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
膀胱炎	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
毛包炎	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
胃腸炎	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
歯肉炎	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
帯状疱疹	4 (　5.4%)	0 (　0.0%)
インフルエンザ	3 (　4.1%)	0 (　0.0%)

表 2.7.6.2.7-1　因果関係別の有害事象発現率（NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC　PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	29 (39.2%)	1 (　1.4%)
爪囲炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
歯周炎	5 (　6.8%)	0 (　0.0%)
咽頭炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
肺炎	5 (　6.8%)	1 (　1.4%)
鼻炎	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
副鼻腔炎	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
皮下組織膿瘍	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
足部白癬	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
尿路感染	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
感染性腸炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
マイコプラズマ感染	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
ウイルス性腸炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
化膿	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
穿刺部位感染	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
口腔ヘルペス	3 (　4.1%)	0 (　0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	17 (23.0%)	0 (　0.0%)
動物咬傷	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
術後心機能障害	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
顔面骨骨折	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
大腿骨骨折	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
脊椎圧迫骨折	4 (　5.4%)	0 (　0.0%)
サンバーン	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
血管損傷	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
術後貧血	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
挫傷	4 (　5.4%)	0 (　0.0%)
熱傷	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
上肢骨折	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
歯牙破折	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
気管内挿管合併症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
処置による疼痛	2 (　2.7%)	0 (　0.0%)
筋挫傷	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
臨床検査	15 (20.3%)	10 (13.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
血圧低下	4 (　5.4%)	4 (　5.4%)
凝固時間延長	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
凝固時間短縮	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (　4.1%)	3 (　4.1%)
国際標準比増加	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
好中球数減少	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
血小板数減少	2 (　2.7%)	2 (　2.7%)
肺動脈楔入圧上昇	2 (　2.7%)	1 (　1.4%)
体重減少	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
白血球数減少	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
便潜血	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
便潜血陽性	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)

表 2.7.6.2.7-1　因果関係別の有害事象発現率（NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC　PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
代謝および栄養障害	21 (28.4%)	12 (16.2%)
脱水	3 (　4.1%)	1 (　1.4%)
糖尿病	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
体液貯留	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
耐糖能障害	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
高尿酸血症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
低血糖	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
低カリウム血症	5 (　6.8%)	2 (　2.7%)
低尿酸血症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
亜鉛欠乏	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
食欲減退	10 (13.5%)	10 (13.5%)
筋骨格系および結合組織障害	40 (54.1%)	27 (36.5%)
関節痛	12 (16.2%)	8 (10.8%)
背部痛	13 (17.6%)	4 (　5.4%)
筋肉内出血	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
筋骨格痛	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
筋肉痛	11 (14.9%)	9 (12.2%)
頚部痛	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
変形性関節症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
骨壊死	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
骨粗鬆症	4 (　5.4%)	0 (　0.0%)
四肢痛	8 (10.8%)	5 (　6.8%)
顎痛	12 (16.2%)	12 (16.2%)
関節周囲炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
顎関節症候群	5 (　6.8%)	5 (　6.8%)
筋骨格硬直	3 (　4.1%)	1 (　1.4%)
四肢不快感	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (　6.8%)	3 (　4.1%)
結腸癌	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
脂漏性角化症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
皮膚乳頭腫	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
大腸腺腫	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
神経系障害	47 (63.5%)	44 (59.5%)
アカシジア	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
浮動性めまい	8 (10.8%)	5 (　6.8%)
体位性めまい	3 (　4.1%)	3 (　4.1%)
頭部不快感	3 (　4.1%)	3 (　4.1%)
頭痛	39 (52.7%)	38 (51.4%)
感覚鈍麻	3 (　4.1%)	2 (　2.7%)
ヘルペス後神経痛	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
失神寸前の状態	2 (　2.7%)	1 (　1.4%)
傾眠	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
声帯麻痺	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
パーキンソン病	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
精神障害	8 (10.8%)	1 (　1.4%)
譫妄	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
不眠症	5 (　6.8%)	0 (　0.0%)
落ち着きのなさ	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
不安障害	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
双極性障害	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)

表 2.7.6.2.7-1　因果関係別の有害事象発現率（NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC　PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	 副作用 n (%)
精神障害		
心因性発作	1 (1.4%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	8 (10.8%)	4 (5.4%)
血尿	1 (1.4%)	0 (0.0%)
神経因性膀胱	1 (1.4%)	0 (0.0%)
頻尿	2 (2.7%)	2 (2.7%)
尿失禁	1 (1.4%)	0 (0.0%)
腎機能障害	3 (4.1%)	2 (2.7%)
生殖系および乳房障害	5 (6.8%)	2 (2.7%)
良性前立腺肥大症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
月経過多	1 (1.4%)	1 (1.4%)
不正子宮出血	2 (2.7%)	1 (1.4%)
前立腺炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (47.3%)	9 (12.2%)
喘息	1 (1.4%)	1 (1.4%)
無気肺	1 (1.4%)	0 (0.0%)
息詰まり感	1 (1.4%)	1 (1.4%)
咳嗽	6 (8.1%)	0 (0.0%)
呼吸困難	3 (4.1%)	2 (2.7%)
労作性呼吸困難	1 (1.4%)	1 (1.4%)
鼻出血	6 (8.1%)	1 (1.4%)
喀血	4 (5.4%)	0 (0.0%)
低酸素症	5 (6.8%)	1 (1.4%)
胸水	1 (1.4%)	0 (0.0%)
誤嚥性肺炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肺胞出血	2 (2.7%)	1 (1.4%)
肺塞栓症	1 (1.4%)	0 (0.0%)
肺高血圧症	5 (6.8%)	1 (1.4%)
呼吸不全	1 (1.4%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
鼻漏	1 (1.4%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	5 (6.8%)	1 (1.4%)
アレルギー性咽頭炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	2 (2.7%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	23 (31.1%)	5 (6.8%)
円形脱毛症	1 (1.4%)	1 (1.4%)
接触性皮膚炎	2 (2.7%)	0 (0.0%)
薬疹	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	1 (1.4%)	0 (0.0%)
湿疹	5 (6.8%)	0 (0.0%)
紅斑	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮下出血	2 (2.7%)	0 (0.0%)
過角化	1 (1.4%)	1 (1.4%)
嵌入爪	1 (1.4%)	0 (0.0%)
そう痒症	4 (5.4%)	2 (2.7%)
発疹	8 (10.8%)	2 (2.7%)
皮膚剥脱	1 (1.4%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	2 (2.7%)	0 (0.0%)
脂腺過形成	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚灼熱感	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血管障害	14 (18.9%)	10 (13.5%)
潮紅	6 (8.1%)	6 (8.1%)

表 2.7.6.2.7-1　因果関係別の有害事象発現率（NS-304 投与期間）（続き）

MedDRA/J ver.19.0 SOC　PT	NS-304 N=74 有害事象 n (%)	副作用 n (%)
血管障害		
低血圧	1 (　1.4%)	1 (　1.4%)
起立性低血圧	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
静脈炎	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
静脈瘤	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
深部静脈血栓症	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
ほてり	3 (　4.1%)	3 (　4.1%)
製品の問題	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)
医療機器不具合	1 (　1.4%)	0 (　0.0%)

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-2 Table_14.3.1-16 を引用］

表 2.7.6.2.7-2　休薬に至った有害事象一覧（二重盲検期）

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
NS-304	[redacted]	女	[redacted]	800	食欲減退	5	32	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				800	倦怠感	5	32	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	ほてり	8	29	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	筋骨格硬直	8	29	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	女	[redacted]	800	頭痛	14	4	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	悪心	16	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	女	[redacted]	400	食欲減退	3	41	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	女	[redacted]	1200	下痢	14	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	嘔吐	14	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	男	[redacted]	1200	食欲減退	10	79	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				2400	下痢	34	55	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				2400	悪心	72	14	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	女	[redacted]	1600	回転性めまい	37	1	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	女	[redacted]	1600	発疹	26	9	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復
プラセボ	[redacted]	男	[redacted]	0	巨赤芽球性貧血	29	57	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時の情報

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-5 を引用］

表 2.7.6.2.7-3　休薬に至った有害事象一覧（NS-304 投与期間）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	800	食欲減退	5	32	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				800	倦怠感	5	32	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	ほてり	8	29	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	筋骨格硬直	8	29	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	800	腹痛	27	14	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				800	顔面浮腫	27	14	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				800	頭痛	27	14	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
				800	悪心	27	14	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				800	腹痛	225	53	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				400	大腿骨骨折	240	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復
[redacted]	NS-304	女	5[redacted]	800	頭痛	14	4	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	悪心	16	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	400	食欲減退	3	41	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女	4[redacted]	1600	貧血	390	253	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	男	6[redacted]	2400	膵管内乳頭粘液性腫瘍	164	152	関連あり	中等度	重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	1200	下痢	14	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1200	嘔吐	14	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	1600	血圧低下	392	9	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	男	8[redacted]	1200	食欲減退	10	79	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				2400	下痢	34	55	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				2400	悪心	72	14	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	女	5[redacted]	400	不眠症	17	545	関連なし	中等度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	男	8[redacted]	3200	嘔吐	320	46	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	3200	胆管炎	493	－	関連あり	中等度	非重篤	休薬	未回復
				3200	急性胆管炎	502	22	関連なし	高度	非重篤	休薬	回復
				－	膵炎	503	－	関連なし	高度	重篤	休薬	未回復

表 2.7.6.2.7-3　休薬に至った有害事象一覧（NS-304 投与期間）（続き）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	1600	回転性めまい	37	1	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	NS-304	女	7[redacted]	1600	発疹	26	9	関連なし	軽度	非重篤	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	男	6[redacted]	3200	肺胞出血	176	162	関連あり	高度	重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：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）を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-6 を引用］

表 2.7.6.2.7-4　減量に至った有害事象一覧（二重盲検期）

投与群	被験者コード[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[f]	転帰[f]
NS-304	[redacted]	女	5[redacted]	800	頭痛	29	4	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1200	悪心	30	3	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	400	悪心	2	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
	[redacted]	女	4[redacted]	3200	嘔吐	90	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
	[redacted]	女	6[redacted]	400	下痢	2	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
				1600	食欲減退	11	96	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	1600	悪心	22	3	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	腹痛	23	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	下痢	23	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	男	8[redacted]	2400	呼吸困難	62	20	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女	6[redacted]	400	下痢	2	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
	[redacted]	女	5[redacted]	400	顔面痛	5	－	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
				800	四肢痛	15	－	関連あり	中等度	非重篤	減量	軽快
	[redacted]	女	6[redacted]	2800	低カリウム血症	92	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	女	6[redacted]	800	倦怠感	10	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	女	5[redacted]	800	筋肉痛	2	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	女	5[redacted]	2400	背部痛	81	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
	[redacted]	女	6[redacted]	1600	不安障害	44	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
プラセボ	[redacted]	女	5[redacted]	0	肝機能異常	5	46	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
	[redacted]	女	7[redacted]	0	体位性めまい	25	116	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				0	嘔吐	25	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：二重盲検期開始日を 1 日目として起算（日目）

e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：二重盲検期固定時の情報

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-8 を引用］

表 2.7.6.2.7-5　減量に至った有害事象一覧（NS-304 投与期間）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	女	6[redacted]	3200	下痢	98	45	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				2800	低酸素症	141	14	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	800	下痢	100	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				800	頭痛	100	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				800	嘔吐	100	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				800	悪心	225	53	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女	5[redacted]	2000	潮紅	114	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
				2000	筋肉痛	114	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
				2000	悪心	114	63	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				2000	嘔吐	114	63	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	悪心	512	30	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	嘔吐	512	30	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	5[redacted]	800	頭痛	29	4	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1200	悪心	30	3	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	400	悪心	2	196	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	4[redacted]	3200	嘔吐	90	60	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				2400	頻脈	166	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	1600	筋肉痛	44	147	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	軟便	45	174	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				2000	下痢	332	230	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女	6[redacted]	400	頭痛	6	271	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	2000	下痢	233	49	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				2400	下痢	724	6	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復

表 2.7.6.2.7-5　減量に至った有害事象一覧（NS-304 投与期間）（続き）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	400	下痢	2	161	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	食欲減退	11	96	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				2000	下痢	423	11	関連なし	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	1600	悪心	22	3	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	腹痛	23	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	下痢	23	2	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	男	8[redacted]	3200	頭痛	309	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
[redacted]	NS-304	男	8[redacted]	2400	呼吸困難	62	20	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	400	下痢	2	364	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1600	下痢	656	46	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1200	下痢	981	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
[redacted]	プラセボ	女	7[redacted]	1600	悪心	13	7	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	5[redacted]	400	顔面痛	5	－	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
				800	四肢痛	15	－	関連あり	中等度	非重篤	減量	軽快
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	2800	呼吸困難	92	－	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
				2800	低カリウム血症	92	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	800	倦怠感	10	162	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女	8[redacted]	1200	下痢	58	7	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				800	眼瞼浮腫	393	－	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
[redacted]	NS-304	女	5[redacted]	800	筋肉痛	2	875	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女	5[redacted]	2400	背部痛	81	124	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				2000	下痢	394	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	1200	背部痛	22	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
				2000	関節痛	550	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
[redacted]	NS-304	女	6[redacted]	1600	不安障害	44	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快

表 2.7.6.2.7-5　減量に至った有害事象一覧（NS-304 投与期間）（続き）

被験者コード[a]	二重盲検期の投与群	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	男	[redacted]	800	下痢	11	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快
				800	頭痛	11	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	軽快

a：被験者識別コードの「NS304C-P3-1-」は省略
b：発現時投与量（μg/日）
c：MedDRA/J ver 19.0 PT
d：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）を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.1-2 表 12.3.3-9 を引用］

2.7.6.3　第 II 相：CTEPH 患者を対象としたオープンラベル長期投与試験（AC-065B202）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.3.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1　試験方法

試験の標題：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する「NS-304（セレキシパグ）」の探索的評価試験（AC-065B201）のオープンラベル長期投与試験
試験番号：AC-065B202
試験実施施設：17 施設（日本）
試験期間： 2010 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 II 相
目的： 主目的 ・CTEPH 患者において NS-304 の長期投与による安全性及び忍容性を検討する。 副次目的 ・先行する AC-065B201 試験にて治験薬の投与を受け、投与 17 週後における右心カテーテル検査を完了した CTEPH 患者に対して NS-304 を継続提供する。 ・CTEPH 患者において NS-304 の長期投与による探索的な有効性を検討する。
試験デザイン： 多施設共同、オープンラベル、先行する AC-065B201 試験の長期投与試験 先行する AC-065B201 試験の投与 17 週後来院日の翌日から 4 週間を本試験への移行期間とした。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数：34 例（AC-065B201 試験でランダム化された被験者） AC-065B202 試験への組み入れのために AC-065B201 試験のコードの盲検解除を行った例数： AC-065B201 試験を完了した 32 例中 28 例 AC-065B202 試験に組み入れられた例数：27 例 有効性解析対象例数（ATS）：26 例 安全性解析対象例数（SAF）：26 例 被験者数の設定根拠： 症例数は最大 34 例（AC-065B201 試験でランダム化された被験者）とした。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 CTEPH 患者 【選択基準】 (1) AC-065B201 試験の投与 17 週後における右心カテーテル検査を完了した CTEPH 患者 (2) 本試験への参加を希望する患者 (3) NS-304 の投与が有益となり得ると治験責任（分担）医師が判断した患者 (4) 試験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者 【除外基準】 (1) AC-065B201 試験にて、治験責任（分担）医師により、安全性上問題がある有害事象を発現したと判断された患者 (2) 本治験薬投与期間中から投与終了 30 日後までに妊娠を希望する患者

(3) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者

治験薬：

治験薬	剤形	含量
NS-304 錠 100 μg	フィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 100 μg を含有

用法・用量：

NS-304 100～800 μg/回を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与間隔は 6 時間以上空けた。

移行期間中（先行する AC-065B201 試験の投与 17 週後来院日の翌日から 4 週間）は、先行試験で割り付けられていた治験薬（NS-304 又はプラセボ）を休薬期間なく投与した。

AC-065B201 試験で NS-304 が投与されていた被験者は、AC-065B201 試験の最終維持用量で NS-304 の投与を継続した。治験責任（分担）医師により増量が適切と判断された場合は、1600 μg/日（1 回 800 μg を 1 日 2 回）を上限として増量可能とした。

プラセボが投与されていた被験者は、NS-304 の投与を 200 μg/日（1 回 100 μg を 1 日 2 回）から開始し、忍容性を確認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。

増量は 1 回 100 μg ずつ（800 μg/日を超える用量においては 1 回 200 μg ずつも可能）とし、増量間隔は各用量とも 3 日間（6 回）以上とした。1200 μg/日を超える用量への増量は、被験者を 2 泊 3 日以上入院させて行った。忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、減量可能とした。減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師により再増量が適切と判断された場合は、再増量も可能とした。

投与 5 週目（±1 週間）を目安に各被験者に対する暫定的な維持用量を決定し、以降は原則として暫定的維持用量を維持することとしたが、1600 μg/日を上限として増量も可能とした。

治療期間：144 週間

前治療及び併用療法：(1) 併用禁止薬

以下の薬剤は試験期間中の併用を禁止した。

・プロスタサイクリン及びその誘導体
・肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療を目的とした薬剤［エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）又はホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬の単剤療法を除く］及び基礎治療薬（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬を除く）
・ERA と PDE5 阻害薬の併用
・開発中の薬剤

また、試験開始後に新たに ERA 又は PDE5 阻害薬を投与することを禁止し、ERA 又は PDE5 阻害薬を併用している患者では、治験薬投与開始時に使用されていた用量を超える量の投与を禁止した。

(2) 併用禁止療法

以下の療法は試験期間中の施行を禁止した。

・肺動脈内膜摘除術（PEA）
・肺血管形成術
・開発中の医療用器具

(3) 併用可能薬・併用療法

以下の薬剤は、先行する AC-065B201 試験から併用されている場合のみ併用可能とした。また、利尿薬は併用可能とした。

・抗凝固薬（適切な維持用量達成のための調節可）
・カルシウム拮抗薬（試験期間を通じて可能な限り一定用量を投与）
・酸素療法

評価項目：

(1) 有効性

本試験は NS-304 の長期投与における安全性及び忍容性の検討が主目的であり、以下の有効性の評価項目については探索的に解析を行った。

・以下に定義するいずれかの臨床症状の悪化の有無及び悪化が最初に発現するまでの時間

－死亡（原因不問）
－肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症に関する合併症のための入院（プロスタサイクリン持続静注及びバルーン心房中隔開口術等）
－疾患進行［6 分間歩行距離のベースラインからの 15%以上の短縮かつ WHO 機能分類クラスの悪化（ベースラインでクラス IV の患者を除く）］
・WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインから各時点までの変動
・6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数のベースラインから各時点までの変動
(2) 安全性
・治験薬最終投与 3 日後までの有害事象/重篤な有害事象
・治験薬投与中止症例の有害事象
・顕著な臨床検査値異常
・臨床検査値（骨代謝マーカー及び甲状腺機能マーカーを含む）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び標準 12 誘導心電図のベースラインから各時点までの変動

統計手法：
先行する 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有効性及び安全性の解析を行い、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、本試験のデータで有効性及び安全性の解析を行い、ベースライン値は骨代謝マーカー、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 週後の値、その他の評価項目は本試験の投与開始前の値を用いた。
本試験では統計的仮説は設定しなかった。
有効性の解析は、治験薬の投与を受け、投与後の有効性評価を少なくとも 1 回受けた全ての被験者（ATS）において行った。有効性の評価項目のうち、連続変数（ベースラインからの変化量を含む）は評価時点及び先行する AC-065B201 試験の投与群別に記述統計量により要約し、分類データは評価時点及び AC-065B201 試験の投与群別に頻度で要約した。
安全性及び忍容性の解析は、治験薬の投与を受け、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回受けた全ての被験者（SAF）において行った。有害事象名は、MedDRA/J Ver.13.0 を用いて読み替えた。分類データの場合は頻度で、連続変数の場合は記述統計量で要約した。本試験に移行した被験者において、先行する AC-065B201 試験を含めた NS-304 投与開始から投与終了 3 日後までに発現した有害事象を集計の対象とした。治験薬の最終投与後 3 日以降 30 日以内に発現した重篤な有害事象は集計せずに一覧のみ示した。

2.7.6.3.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-1 に、完了・中止例の内訳を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

先行する AC-065B201 試験を完了した CTEPH 患者 32 例（NS-304 群 24 例、プラセボ群 8 例）のうち、28 例（NS-304 群 20 例、プラセボ群 8 例）は本試験への組み入れのために AC-065B201 試験のコードの盲検解除を行い、4 例は本試験参加の同意を取得できなかった。

これら 28 例のうち、27 例（NS-304 群 19 例、プラセボ群 8 例）は本試験の適格例として組み入れられ、1 例は AC-065B201 試験で治験薬の効果がみられなかったため、治験責任医師の判断により本試験には移行しなかった。組み入れられた 27 例のうち 17 例が試験を完了した。試験を中止した 10 例の中止理由の内訳は、「併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の実施」及び「試験開始後に ERA 又は PDE5 阻害薬を新たに投与」が各 3 例、「原疾患・合併症状の悪化」、「有害事象の発現」、「被験者からの申し出による同意撤回」及び「転院又は転居」が各 1 例であった。

本試験に組み入れられた 27 例のうち 1 例は、本試験開始後も誤って AC-065B201 試験のプラセボが投与され、本剤の投与を受けないまま中止した。この 1 例を除いた 26 例を ATS 及び SAF の解析対象集団とした。

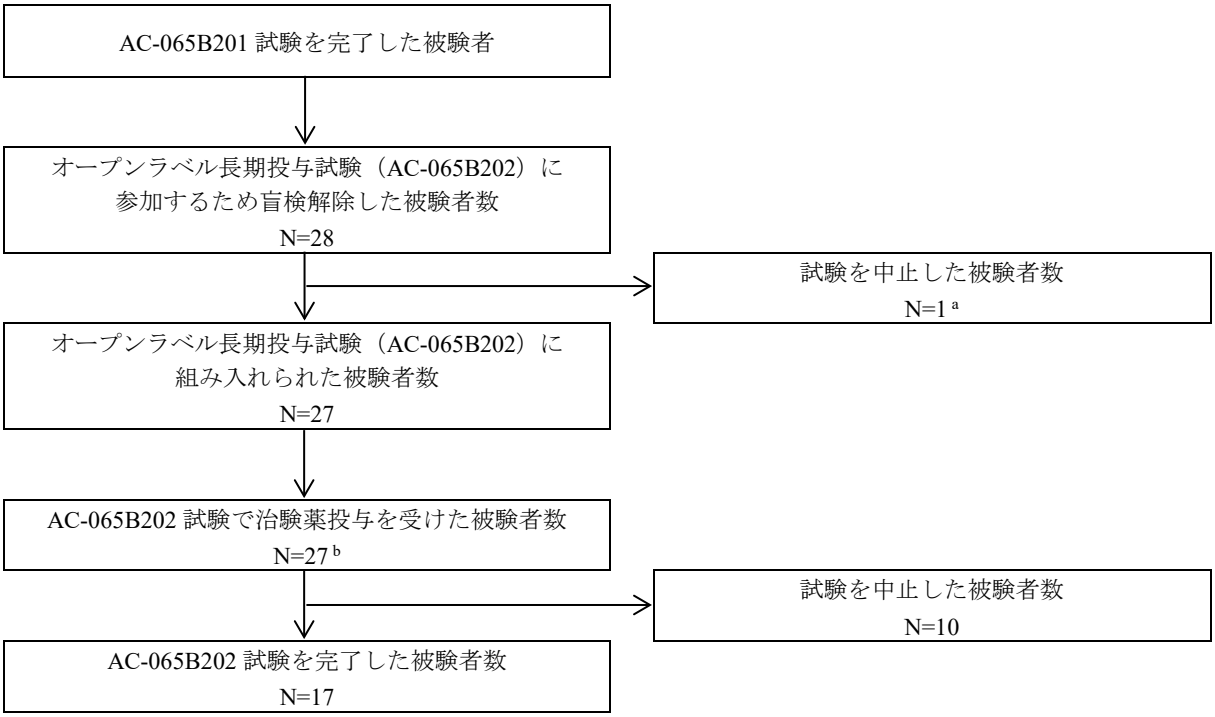


図 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳

a：シルデナフィルを投与開始することから AC-065B202 試験を中止した。
b：AC-065B202 試験に移行する際に AC-065B201 試験の治験薬（プラセボ）が投与され、ATS 及び SAF から除外された 1 例を含む。

［5.3.5.2-1 図 3 を引用］

表 2.7.6.3.2-1　完了・中止例の内訳

被験者の内訳 n (%) 中止理由	NS-304 N=27
治験薬の投与を受けた被験者	27 (100.0%)
試験を完了した被験者	17 (63.0%)
試験を中止した被験者	10 (37.0%)
原疾患・合併症状の悪化	1 (10.0%)
有害事象の発現	1 (10.0%)
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の実施	3 (30.0%)
試験開始後に ERA 又は PDE5 阻害薬を新たに投与	3 (30.0%)
被験者からの申し出による同意撤回	1 (10.0%)
転院又は転居	1 (10.0%)

［5.3.5.2-1 表 4 を引用］

2.7.6.3.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

ATS における人口統計学的特性を表 2.7.6.3.3-1 に、疾患の特性を表 2.7.6.3.3-2 に示す。なお、本試験に参加した被験者の人口統計学的特性及び疾患の特性は、先行する AC-065B201 試験のベースライン時に記録されたものである。

女性の割合は 80.8%（21/26 例）であり、女性が男性に比べて多かった。年齢の平均値（最小値～最大値）は 58（35～75）歳であった。

罹病期間の平均値（最小値～最大値）は 3.7（0.1～14.8）年であった。疾患分類については、「末梢：器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者」が 76.9%（20/26 例）と最も多く、「残存：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「その他：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 を施行しないと判断された患者」は各 11.5%（3/26 例）であった。PAH 治療薬（PDE5 阻害薬又は ERA）併用ありは 53.8%（14/26 例）であり、その内訳は PDE5 阻害薬併用が 19.2%（5/26 例）、ERA 併用が 34.6%（9/26 例）であった。また、PEA 施行歴ありの割合は 11.5%（3/26 例）であり、大半の被験者が PEA を受けていなかった。

表 2.7.6.3.3-1　人口統計学的特性（ATS）

	N=26
性別 n(%)	
男性	5 (19.2%)
女性	21 (80.8%)
年齢（歳）	
平均値	58
標準偏差	13
中央値	61
最小値, 最大値	35, 75
体重（kg）	
平均値	57.5
標準偏差	12.3
中央値	55.0
最小値, 最大値	38.5, 88.5
身長（cm）	
平均値	158.1
標準偏差	8.7
中央値	159.4
最小値, 最大値	140.5, 177.9
AC-065B201 試験での投与群 n(%)	
NS-304 群	19 (73.1%)
プラセボ群	7 (26.9%)

［5.3.5.2-1 表 6 を引用］

表 2.7.6.3.3-2　疾患の特性（ATS）

	N=26
疾患分類 n(%)	
末梢 [a]	20 (76.9%)
残存 [b]	3 (11.5%)
その他 [c]	3 (11.5%)
PAH 治療薬併用 n(%)	
あり	14 (53.8%)
PDE5 阻害薬	5 (19.2%)
ERA	9 (34.6%)
なし	12 (46.2%)
罹患時間（年）	
平均値	3.7
標準偏差	4.2
中央値	2.2
最小値 , 最大値	0.1, 14.8
PEA 施行歴 n(%)	
あり	3 (11.5%)
なし	23 (88.5%)

a：器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者
b：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
c：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 を施行しないと判断された患者

［5.3.5.2-1 表 7 を引用］

SAF における CTEPH に対する治療薬の併用状況を表 2.7.6.3.3-3 に示す。CTEPH に対する治療薬として、全ての被験者がワルファリンカリウムの継続的投与を受けた。また、ワルファリンカリウム以外では、フロセミド（42.3%）及びボセンタン水和物（34.6%）の併用が多かった。

表 2.7.6.3.3-3　CTEPH に対する治療薬の併用状況（SAF）

	N=26
一つでも治療薬を併用した被験者数 n(%)	26 (100.0%)
ワルファリンカリウム	26 (100.0%)
フロセミド	11 (42.3%)
ボセンタン水和物	9 (34.6%)
スピロノラクトン	7 (26.9%)
クエン酸シルデナフィル	6 (23.1%)
ヘパリンナトリウム	4 (15.4%)
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	2 (7.7%)
トラセミド	2 (7.7%)
トリクロルメチアジド	2 (7.7%)
アンブリセンタン	1 (3.8%)
アスピリン	1 (3.8%)
アスピリン・ダイアルミネート	1 (3.8%)
アゾセミド	1 (3.8%)
ブコローム	1 (3.8%)
ジゴキシン	1 (3.8%)
ジルチアゼム塩酸塩	1 (3.8%)
ピモベンダン	1 (3.8%)
タダラフィル	1 (3.8%)

［5.3.5.2-1 表 16 を引用］

2.7.6.3.4　有効性

2.7.6.3.4.1　臨床症状の悪化の有無

先行する AC-065B201 試験で NS-304 が投与されていた 1 例において、臨床症状の悪化（肺高血圧症の悪化又は肺高血圧症の合併症に関する入院）が認められ、臨床症状悪化までの期間は 986 日であった。

2.7.6.3.4.2　6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

ATS における終了（又は中止）時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.4.2-1 に示す。

6 分間歩行距離の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では 379（86）m、終了（又は中止）時では 391（86）m であり、終了（又は中止）時のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 12（-18～43）m であった。

Borg 呼吸困難指数については、26 例中 12 例がベースライン時から不変又は低下し、14 例が上昇した。

表 2.7.6.3.4.2-1　終了（又は中止）時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（ATS）

		N=26	
	評価時	Baseline	Endpoint
実測値	評価例数	26	26
	平均値	379	391
	標準偏差	86	86
	中央値	370	382
	最小値, 最大値	193, 581	225, 590
Baseline からの変化量	評価例数	－	26
	平均値	－	12
	標準偏差	－	76
	平均値の 95%信頼区間	－	-18, 43
	中央値	－	8
	中央値の 95%信頼区間	－	-10, 50
	最小値, 最大値	－	-215, 165

単位：m

［5.3.5.2-1 表 20 を引用］

2.7.6.3.4.3　WHO 機能分類クラス

ATS における WHO 機能分類クラスのベースライン時から終了（又は中止）時のシフトテーブルを表 2.7.6.3.4.3-1 に示す。

WHO 機能分類クラスが終了（又は中止）時までに、クラス IV から III に改善した被験者は 1 例中 1 例（100.0%）、クラス III から II に改善した被験者は 12 例中 5 例（41.7%）であり、クラス II から III に悪化した被験者は 13 例中 1 例（7.7%）であった。クラス III の 12 例中 7 例（58.3%）、クラス II の 13 例中 12 例（92.3%）は不変であった。

表 2.7.6.3.4.3-1　WHO 機能分類クラスのベースラインから終了（又は中止）時のシフトテーブル（ATS）

Baseline n(%)	n	Endpoint n(%) I	II	III	IV
I	0	0	0	0	0
II	13	0	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0
III	12	0	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0
IV	1	0	0	1 (100.0%)	0

［5.3.5.2-1 表 9 を引用］

2.7.6.3.4.4　NT-proBNP

ATS における終了（又は中止）時の NT-proBNP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.4.4-1 に示す。

NT-proBNP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時では 605（1037）pg/mL、終了（又は中止）時では 684（1040）pg/mL であり、終了（又は中止）時のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 37.5（-16.0～91.0）pg/mL であった。

表 2.7.6.3.4.4-1　終了（又は中止）時の NT-proBNP のベースラインからの変化量（ATS）

		N=26	
	評価時	Baseline	Endpoint
実測値	評価例数	26	26
	平均値	605	684
	標準偏差	1037	1040
	中央値	164	130
	最小値, 最大値	9, 4646	19, 3811
Baseline からの変化量	評価例数	－	26
	平均値	－	37.5
	標準偏差	－	132.5
	平均値の 95%信頼区間	－	-16.0, 91.0
	中央値	－	-14.1
	中央値の 95%信頼区間	－	-24.0, 36.2
	最小値, 最大値	－	-73.1, 541.4

単位：pg/mL

［5.3.5.2-1 表 26 を引用］

2.7.6.3.5　安全性

2.7.6.3.5.1　被験薬の投与量及び投与期間

NS-304 の総曝露期間（休薬を含む）の平均値（最小値～最大値）は 99.4（24.4～166.4）週であり、1 日平均投与量は 1325.8 μg であった（表 2.7.6.3.5.1-1）。また、最終維持用量が 1600 μg/日の被験者は 15.4%（4/26 例）であった。

全ての被験者が服薬遵守率 70%以上であった。

表 2.7.6.3.5.1-1　先行する AC-065B201 試験を含めた NS-304 の投与状況（SAF）

	N=26
総曝露期間（休薬含む）（週）	
平均値	99.4
標準偏差	35.7
中央値	105.9
最小値, 最大値	24.4, 166.4
n (%)	
> 0-≦26 週	1 (3.8%)
> 26-≦52 週	3 (11.5%)
> 52-≦104 週	9 (34.6%)
> 104-≦167 週	13 (50.0%)
累積投与量（10^3 μg）	
平均値	922.7
標準偏差	355.3
中央値	971.3
最小値, 最大値	237.7, 1543.6
1 日平均投与量（μg）	
平均値	1325.8
標準偏差	182.2
中央値	1322.2
最小値, 最大値	966.8, 1577.2
最終維持用量 [a] n (%)	
≧0- < 200 μg/日	0
≧200- < 400 μg/日	9 (34.6%)
≧400- < 600 μg/日	0
≧600- < 800 μg/日	3 (11.5%)
≧800- < 1000 μg/日	6 (23.1%)
≧1000- < 1200 μg/日	1 (3.8%)
≧1200- < 1400 μg/日	1 (3.8%)
≧1400- < 1600 μg/日	2 (7.7%)
1600 μg/日	4 (15.4%)

a：症例報告書の最終投与日の用量（中止日の朝投与を含む）

［5.3.5.2-1 表 10 を引用］

2.7.6.3.5.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

SAF における有害事象の要約を表 2.7.6.3.5.2-1 に示す。

全ての被験者（26 例）に有害事象が発現し、副作用は 24 例（92.3%）に認められた。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 9 例（34.6%）、投与中止に至った有害事象は 2 例（7.7%）認められた。

大半の有害事象が軽度又は中等度であり、重度の有害事象が 1 例で認められた。

表 2.7.6.3.5.2-1　有害事象の要約

安全性解析対象例数			26
有害事象発現例数（%）		有害事象	26（100%）
		副作用	24（92.3%）
程度別	有害事象発現例数（%）	軽度	4（15.4%）
		中等度	21（80.8%）
		重度	1（3.8%）
	副作用発現例数（%）	軽度	9（34.6%）
		中等度	14（53.8%）
		重度	1（3.8%）
死亡に至った有害事象発現例数（%）		有害事象	0
		副作用	0
重篤な有害事象発現例数（%）		有害事象	9（34.6%）
		副作用	5（19.2%）
投与中止に至った有害事象発現例数（%）		有害事象	2（7.7%）
		副作用	1（3.8%）

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

（2）　有害事象の表示及び分析

1）　因果関係別

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.3.5.2-2 に示す。

有害事象発現率は 100%（26/26 例）であり、副作用発現率は 92.3%（24/26 例）であった。

発現率 50%以上の有害事象は、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。

発現率 20%以上の副作用は、頭痛 57.7%（15/26 例）、顎痛 50.0%（13/26 例）、下痢 46.2%（12/26 例）、筋肉痛 34.6%（9/26 例）、潮紅 23.1%（6/26 例）であった。

表 2.7.6.3.5.2-2　有害事象発現率（因果関係別）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26	
	有害事象	副作用
発現例数	26	24
発現率	100.0%	92.3%
SOC　PT	n(%)	n(%)
血液およびリンパ系障害	7(26.9%)	3(11.5%)
鉄欠乏性貧血	4(15.4%)	1(3.8%)
貧血	3(11.5%)	2(7.7%)
心臓障害	12(46.2%)	3(11.5%)
右室不全	7(26.9%)	2(7.7%)
動悸	2(7.7%)	1(3.8%)
心室性期外収縮	2(7.7%)	
心房粗動	1(3.8%)	
心不全	1(3.8%)	
上室性頻脈性不整脈	1(3.8%)	
耳および迷路障害	3(11.5%)	2(7.7%)
回転性めまい	2(7.7%)	1(3.8%)
耳鳴	1(3.8%)	1(3.8%)
眼障害	8(30.8%)	2(7.7%)
白内障	2(7.7%)	1(3.8%)
皮質白内障	2(7.7%)	
結膜炎	1(3.8%)	
眼乾燥	1(3.8%)	
眼脂	1(3.8%)	
眼瞼浮腫	1(3.8%)	
黄斑症	1(3.8%)	
網膜出血	1(3.8%)	1(3.8%)
胃腸障害	23(88.5%)	16(61.5%)
下痢	16(61.5%)	12(46.2%)
悪心	7(26.9%)	4(15.4%)
嘔吐	5(19.2%)	1(3.8%)
腹痛	4(15.4%)	1(3.8%)
腹部不快感	3(11.5%)	2(7.7%)
上腹部痛	3(11.5%)	1(3.8%)
便秘	3(11.5%)	
齲歯	3(11.5%)	
胃炎	2(7.7%)	
胃腸出血	2(7.7%)	1(3.8%)
口内炎	2(7.7%)	
バレット食道	1(3.8%)	
腹部膨満	1(3.8%)	1(3.8%)
胃ポリープ	1(3.8%)	
裂孔ヘルニア	1(3.8%)	
逆流性食道炎	1(3.8%)	
唾液腺痛	1(3.8%)	1(3.8%)
流涎過多	1(3.8%)	1(3.8%)
上部消化管出血	1(3.8%)	1(3.8%)
出血性腸憩室	1(3.8%)	1(3.8%)
腹壁血腫	1(3.8%)	
全身障害および投与局所様態	14(53.8%)	9(34.6%)
倦怠感	6(23.1%)	5(19.2%)
末梢性浮腫	3(11.5%)	1(3.8%)
異常感	2(7.7%)	2(7.7%)
浮腫	2(7.7%)	2(7.7%)
発熱	2(7.7%)	1(3.8%)
胸部不快感	1(3.8%)	

表 2.7.6.3.5.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26	
	有害事象	副作用
SOC　PT	n(%)	n(%)
胸痛	1(3.8%)	
疼痛	1(3.8%)	
口渇	1(3.8%)	
穿刺部位疼痛	1(3.8%)	
肝胆道系障害	3(11.5%)	1(3.8%)
肝機能異常	3(11.5%)	1(3.8%)
胆管結石	1(3.8%)	
胆管炎	1(3.8%)	
胆石症	1(3.8%)	
免疫系障害	1(3.8%)	
季節性アレルギー	1(3.8%)	
感染症および寄生虫症	23(88.5%)	
鼻咽頭炎	20(76.9%)	
咽頭炎	2(7.7%)	
肺炎	2(7.7%)	
気管支炎	1(3.8%)	
皮膚真菌感染	1(3.8%)	
ヘルペスウイルス感染	1(3.8%)	
インフルエンザ	1(3.8%)	
限局性感染	1(3.8%)	
爪囲炎	1(3.8%)	
尿路感染	1(3.8%)	
白癬感染	1(3.8%)	
口腔ヘルペス	1(3.8%)	
傷害、中毒および処置合併症	6(23.1%)	
節足動物刺傷	1(3.8%)	
損傷	1(3.8%)	
肋骨骨折	1(3.8%)	
歯牙損傷	1(3.8%)	
腰椎骨折	1(3.8%)	
皮膚損傷	1(3.8%)	
処置による疼痛	1(3.8%)	
臨床検査	12(46.2%)	6(23.1%)
尿蛋白	2(7.7%)	2(7.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.8%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.8%)	
血中ビリルビン増加	1(3.8%)	
血圧低下	1(3.8%)	1(3.8%)
心電図 QT 延長	1(3.8%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.8%)	
尿中血陽性	1(3.8%)	1(3.8%)
INR 減少	1(3.8%)	1(3.8%)
INR 増加	1(3.8%)	
肝機能検査異常	1(3.8%)	
酸素飽和度低下	1(3.8%)	1(3.8%)
白血球数増加	1(3.8%)	
オステオカルシン増加	1(3.8%)	1(3.8%)
QRS 軸異常	1(3.8%)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.8%)	
血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加	1(3.8%)	1(3.8%)

表 2.7.6.3.5.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26	
	有害事象	副作用
SOC　PT	n(%)	n(%)
代謝および栄養障害	4(15.4%)	
高尿酸血症	2(7.7%)	
脱水	1(3.8%)	
低カリウム血症	1(3.8%)	
高脂血症	1(3.8%)	
筋骨格系および結合組織障害	23(88.5%)	18(69.2%)
顎痛	13(50.0%)	13(50.0%)
筋肉痛	9(34.6%)	9(34.6%)
背部痛	7(26.9%)	1(3.8%)
関節痛	6(23.1%)	5(19.2%)
四肢痛	3(11.5%)	
筋骨格硬直	3(11.5%)	2(7.7%)
筋骨格痛	2(7.7%)	2(7.7%)
関節炎	1(3.8%)	
側腹部痛	1(3.8%)	
筋痙縮	1(3.8%)	1(3.8%)
骨粗鬆症	1(3.8%)	
関節周囲炎	1(3.8%)	
筋骨格系胸痛	1(3.8%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(7.7%)	1(3.8%)
良性単クローン性高γグロブリン血症	1(3.8%)	1(3.8%)
骨の良性新生物	1(3.8%)	
神経系障害	20(76.9%)	15(57.7%)
頭痛	17(65.4%)	15(57.7%)
感覚鈍麻	3(11.5%)	
浮動性めまい	2(7.7%)	1(3.8%)
アルツハイマー型認知症	1(3.8%)	
知覚過敏	1(3.8%)	
末梢性ニューロパチー	1(3.8%)	
失神寸前の状態	1(3.8%)	
傾眠	1(3.8%)	
精神障害	7(26.9%)	
不眠症	6(23.1%)	
譫妄	1(3.8%)	
腎および尿路障害	2(7.7%)	
緊張性膀胱	1(3.8%)	
蛋白尿	1(3.8%)	
腎機能障害	1(3.8%)	
生殖系および乳房障害	4(15.4%)	
性器出血	2(7.7%)	
良性前立腺肥大症	1(3.8%)	
子宮頚管ポリープ	1(3.8%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15(57.7%)	6(23.1%)
鼻出血	7(26.9%)	3(11.5%)
咳嗽	3(11.5%)	
呼吸困難	3(11.5%)	2(7.7%)
喀血	3(11.5%)	2(7.7%)
低酸素症	2(7.7%)	
上気道の炎症	2(7.7%)	
喘息	1(3.8%)	
慢性気管支炎	1(3.8%)	
息詰まり感	1(3.8%)	
しゃっくり	1(3.8%)	

表 2.7.6.3.5.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 13.0）	N=26	
	有害事象	副作用
SOC　PT	n(%)	n(%)
間質性肺疾患	1(3.8%)	
肺高血圧症	1(3.8%)	
アレルギー性鼻炎	1(3.8%)	
口腔咽頭不快感	1(3.8%)	1(3.8%)
口腔咽頭痛	1(3.8%)	
皮膚および皮下組織障害	12(46.2%)	2(7.7%)
接触性皮膚炎	3(11.5%)	
湿疹	2(7.7%)	1(3.8%)
蕁麻疹	2(7.7%)	
水疱	1(3.8%)	
皮膚炎	1(3.8%)	
皮膚乾燥	1(3.8%)	
発汗障害	1(3.8%)	
紅斑	1(3.8%)	
皮下出血	1(3.8%)	
過角化	1(3.8%)	
そう痒症	1(3.8%)	
脂漏性皮膚炎	1(3.8%)	
皮膚亀裂	1(3.8%)	
乾皮症	1(3.8%)	
全身性そう痒症	1(3.8%)	1(3.8%)
外科および内科処置	1(3.8%)	
白内障手術	1(3.8%)	
血管障害	12(46.2%)	11(42.3%)
潮紅	6(23.1%)	6(23.1%)
ほてり	6(23.1%)	5(19.2%)
高血圧	1(3.8%)	
静脈瘤	1(3.8%)	
出血	1(3.8%)	1(3.8%)

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.2-1 表 13 を引用］

2）　程度別

程度別の有害事象発現率は、無症候性 0%（0/26 例）、軽度 15.4%（4/26 例）、中等度 80.8%（21/26 例）、重度 3.8%（1/26 例）であり、大半の有害事象が軽度又は中等度であった。重度の有害事象が 1 例 2 件（肺高血圧症及び上部消化管出血）認められた。

2.7.6.3.5.3　死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

（1）　死亡に至った有害事象

本試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

治験薬投与期間中に認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3.5.3-1 に、叙述を表 2.7.6.3.7-1 に示す。

重篤な有害事象は治験薬投与期間中に 9 例（34.6%）13 件認められ、その内訳は肺炎 2 例、喀血、良性単クローン性高γグロブリン血症、出血性腸憩室、右室不全、胆管炎、間質性肺疾患、心房粗動、上部消化管出血、肺高血圧症、低酸素症、白内障手術が各 1 例であった。このうち、喀血、良性単クローン性高 γ 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は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.3.5.3-1　重篤な有害事象一覧（治験薬投与期間中）

被験者識別コード	AC-065B201 試験の投与群	性別 年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女性 3[redacted]	1400	喀血	262 /115	16	関連あり	中等度	重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	男性 6[redacted]	1000	良性単クローン性高 γ グロブリン血症	461 /309	127	関連あり	中等度	重篤	中止	未回復
			1000	肺炎	539 /387	15	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	NS-304	女性 5[redacted]	1600	出血性腸憩室	441 /294	44	関連あり	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	NS-304	男性 6[redacted]	1600	右室不全[e]	120/-	14	関連あり	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	NS-304	男性 7[redacted]	1200	肺炎	990 /840	13	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	胆管炎	1075/ 925	9	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1200	間質性肺疾患	1161/ 1011	50	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
[redacted]	プラセボ	女性 6[redacted]	1200	心房粗動	-/340	300	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
[redacted]	NS-304	男性 3[redacted]	800	上部消化管出血	490 /336	254	関連あり	重度	重篤	中断	回復
			1600	肺高血圧症	899 /745	117	関連なし	重度	重篤	中止	回復
[redacted]	NS-304	女性 7[redacted]	1200	低酸素症	805 /658	16	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	NS-304	女性 7[redacted]	1200	白内障手術	164 /13	3	関連なし	中等度	重篤	継続	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）
e：前試験（AC-065B201 試験）からの移行期間中に発現

［5.3.5.2-1 15.3.3 を改変］

また、追跡期間中に重篤な有害事象が 1 例認められた（表 2.7.6.3.5.3-2）。本被験者は NS-304 の投与後 195 日に上室性頻脈を発現し、発現後 5 日間で回復した。叙述を表 2.7.6.3.7-2 に示す。

表 2.7.6.3.5.3-2　重篤な有害事象一覧（追跡期間中）

被験者識別コード	AC-065 B201 試験の投与群	性別 年齢（歳）	投与量 a	有害事象 b	発現日 c	持続期間 d	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	プラセボ	女性 6[redacted]	-	上室性頻脈	-/195	5	関連なし	-	重篤	-	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 15.3.3 を改変］

（3）　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 2 例（7.7%）認められ、その内訳は良性単クローン性高γグロブリン血症、肺高血圧症が各 1 例であった（表 2.7.6.3.5.3-3）。このうち、良性単クローン性高γグロブリン血症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

被験者識別コード [redacted] 及び [redacted] の叙述は表 2.7.6.3.7-1 に示した。

表 2.7.6.3.5.3-3　投与中止に至った有害事象一覧

被験者識別コード	AC-065 B201 試験の投与群	性別 年齢（歳）	投与量 a	有害事象 b	発現日 c	持続期間 d	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	男性 6[redacted]	1000	良性単クローン性高γグロブリン血症	461/309	127	関連あり	中等度	重篤	中止	未回復
[redacted]	NS-304	男性 3[redacted]	1600	肺高血圧症	899/745	117	関連なし	重度	重篤	中止	回復

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 13.0 PT
c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 15.3.3 を改変］

（4）　減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は 46.2%（12/26 例）認められ、発現率 10%以上の事象は頭痛 19.2%（5/26 例）、倦怠感、筋肉痛が各 11.5%（3/26 例）であった（表 2.7.6.3.5.3-4）。

減量に至った有害事象一覧を表 2.7.6.3.7-3 に示す。

表 2.7.6.3.5.3-4　減量に至った有害事象発現率

事象名 （MedDRA/J ver 13.0）	1W-26W N=26	27W-52W N=25	53W-78W N=22	79W-104W N=19	105W- N=13	All N=26
発現例数	9	4	2	0	0	12
発現率	34.6%	16.0%	9.1%	0.0%	0.0%	46.2%
SOC　PT	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胃腸障害	2 (7.7%)	1 (4.0%)				3 (11.5%)
下痢	2 (7.7%)					2 (7.7%)
腹部不快感		1 (4.0%)				1 (3.8%)
腹部膨満	1 (3.8%)					1 (3.8%)
全身障害および投与局所様態	4 (15.4%)		1 (4.5%)			4 (15.4%)
倦怠感	3 (11.5%)		1 (4.5%)			3 (11.5%)
異常感	1 (3.8%)					1 (3.8%)
肝胆道系障害	1 (3.8%)					1 (3.8%)
肝機能異常	1 (3.8%)					1 (3.8%)
臨床検査			1 (4.5%)			1 (3.8%)
血圧低下			1 (4.5%)			1 (3.8%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (15.4%)	1 (4.0%)				5 (19.2%)
筋肉痛	3 (11.5%)					3 (11.5%)
関節痛		1 (4.0%)				1 (3.8%)
筋骨格痛	1 (3.8%)					1 (3.8%)
顎痛	1 (3.8%)					1 (3.8%)
神経系障害	5 (19.2%)	1 (4.0%)				5 (19.2%)
頭痛	5 (19.2%)	1 (4.0%)				5 (19.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8%)	1 (4.0%)				2 (7.7%)
喀血		1 (4.0%)				1 (3.8%)
呼吸困難	1 (3.8%)					1 (3.8%)
血管障害	2 (7.7%)					2 (7.7%)
潮紅	1 (3.8%)					1 (3.8%)
ほてり	1 (3.8%)					1 (3.8%)

［5.3.5.2-1 表 35 を引用］

（5）　注目すべき有害事象

先行する AC-065B201 試験で注目する有害事象とした血小板減少、骨代謝マーカーの上昇、血圧低下に加え、本試験では、甲状腺及び眼底所見に関連する有害事象を注目すべき有害事象とした。

注目すべき有害事象は 11.5%（3/26 例）認められ、その内訳はオステオカルシン増加・血清 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド増加、血圧低下、黄斑症・網膜出血が各 1 例であった。黄斑症を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。血圧低下は減量に至った有害事象であった。

また、先行する AC-065B201 試験と同様に、頭痛、めまい、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛及び関節痛をその他の注目すべき有害事象とした。

その他の注目すべき有害事象は全ての被験者 26 例に認められた。発現率 50%以上の事象は、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。

2.7.6.3.5.4　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の異常変動として、ヘマトクリット減少、γ-GTP 増加が各 7 例、ヘモグロビン減少 6 例、AST 増加、ALT 増加が各 3 例、白血球数減少、ALP

増加、BUN 増加、グルコース増加、アルブミン増加、カリウム減少、アルブミン減少が各 1 例認められた。

血液学的検査、生化学検査及び尿検査において、平均値のベースラインからの変化に一過性の変動が認められたが、いずれの項目においても臨床的に重要な変動はみられなかった。また、各臨床検査値の平均値の推移は、AC-065B201 試験で NS-304 を投与していた群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。

2.7.6.3.5.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　バイタルサイン

バイタルサインに関する有害事象として中等度の血圧低下 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、本事象は減量に至った有害事象であった。

バイタルサインの平均値のベースラインからの変化において、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（2）　標準 12 誘導心電図

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。心電図 QT 延長については、実測値がベースラインで 414 ms、投与後 1075 日に 501 ms であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

また、AC-065B201 試験での NS-304 群とプラセボ群とでは、いずれの心電図パラメータ（QT 間隔、QTc 間隔、QRS 間隔、PR 間隔及び RR 間隔）もベースラインからの変化に大きな差異は認められなかった。

（3）　眼底検査

眼底検査を 7 例で実施した結果、眼底所見に関する有害事象として、網膜出血及び黄斑症が 1 例に認められた。本被験者（ベースライン時に眼科検査は実施せず）は、NS-304 の投与後 16 ヵ月に左眼の網膜出血及び黄斑症が認められた。NS-304 1600 μg/日の投与、並びにワルファリンカリウム及びクエン酸シルデナフィルの併用を継続し、網膜出血は発現後 5 ヵ月で回復した（黄斑症は未回復）。黄斑症は治験薬との因果関係が否定されたが、網膜出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、1 例の被験者で軽度の網膜静脈拡張所見が認められたが、中央判定医師により病的所見でないと判断され、治験責任医師により有害事象ではないと評価された。本被験者は NS-304 1200 μg/日が継続して投与され、1 年後の追跡調査の眼底検査の結果は正常であった。

2.7.6.3.6　結論

CTEPH 患者において、NS-304 1600 μg/日投与までの長期投与の安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.3.7　付録

表 2.7.6.3.7-1　重篤な有害事象の叙述（治験薬投与期間中）

【[redacted]　喀血】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	女性 3[redacted]	600	異常感	8/-	258	あり	非重篤	軽度	減量	回復
			1000	頭痛	16/-	168	あり	非重篤	軽度	減量	回復
			1400	筋肉痛	21/-	245	あり	非重篤	軽度	減量	回復
			1400	下痢	64/-	202	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	悪心	134/-	155	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	喀血	262/115	16	あり	重篤	中等度	減量	回復
			1200	腹痛	311/164	34	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	倦怠感	316/169	29	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	463/316	29	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			-	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	532/385	16	なし	非重篤	無症候性	その他	回復
			-	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	534/387	14	なし	非重篤	無症候性	その他	回復

既往歴	なし
合併症	うつ病、逆流性食道炎、鉄欠乏性貧血、ヘパリンによる肝障害、右室肥大、右軸偏位
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、クエン酸シルデナフィル、ゾピクロン、酒石酸ゾルピデム、エスタゾラム、クロキサゾラム、ラベプラゾールナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、ビフィズス菌製剤(4)、塩酸ロペラミド、アセトアミノフェン、塩酸エペリゾン
経過及び処置	投与 1 日目 治験薬 NS-304 200 μg 分 2 で開始した。 投与 44 日目 「頭痛」、「筋肉痛」、「異常感」の副作用が強いため、治験薬 NS-304 は 1400 μg 分 2 へ減量した。 投与 263 日目 [redacted] 時、血痰が出るとのことで夜間救急外来を受診した。PT-INR 2.34 と治療域であった。胸部 CT 検査で、左舌区に斑状影を認めた。受診時には出血を認めず、血圧、脈拍安定しており、SpO_2 98%と低下ないため自宅で安静にし、日中外来受診予定とした。自宅に戻ってからは、喀血はなかった。 [redacted] 時、外来中に喀血があり、SpO_2 80%まで低下した。PT-INR は 2.39 と治療域であった。入院の上、ワルファリンカリウム中止、止血剤（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸）投与、治験薬の減量（800 μg 分 2）で経過観察となった。 投与 269 日目 喀痰に混入する血液の性状が茶色となり、止血されたと判断し、治験薬 NS-304 を 600 μg 分 2 へ増量した。 投与 276 日目 血痰は消失したため治験薬 NS-304 を 1200 μg 分 2 へ増量した。 投与 277 日目 本事象から回復し、通院となった。
担当医等の意見	ワルファリンカリウム並びに治験薬の血小板凝集抑制作用が本事象に関連した可能性を否定できない。
報告企業の意見	本症例は、抗凝固剤、ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤、アセトアミノフェンで治療を受けていた。これらの薬剤も本事象との関連性が疑われるものと考えられた。本事象は回復と報告されたが、その間 NS-304 の投与は低用量で続けられ、また、用量を増量した後も本事象の再発はなかった。したがって、「喀血」と NS-304 の関連性は低いと考えられる。

【[redacted]　1. 良性単クローン性高γグロブリン血症】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	男性 6[redacted]	200	脱水	2/-	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			700	回転性めまい	20/-	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	筋肉痛	39/-	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	結膜炎	48/-	15	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鼻咽頭炎	116/-	6	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	右室不全	181/29	407	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1000	喀血	220/68	11	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鼻咽頭炎	220/68	11	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	尿蛋白	300/148	255	あり	非重篤	無症候性	継続	回復
			1000	筋肉痛	356/204	232	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
			1000	鼻咽頭炎	440/288	22	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1000	良性単クローン性高γグロブリン血症	461/309	127	あり	重篤	中等度	中止	未回復
			1000	貧血	463/311	125	あり	非重篤	中等度	継続	未回復
			1000	鼻咽頭炎	530/378	24	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	肺炎	539/387	15	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1000	INR 増加	540/388	2	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
			1000	口内炎	542/390	21	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	不眠症	544/392	44	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	心不全、う歯
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、アゾセミド
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与開始。 投与 428 日目 近医でインフルエンザの予防接種をうけ、1 週間後から感冒様症状（咽頭痛・咳・痰・微熱）出現。投与 447 日目から 449 日目までの 3 日間、鎮咳薬、去痰剤を内服し症状は改善されるが、それと同時に徐々に体重の増加と下腿浮腫の増強を認める。 投与 460 日目 家族からの電話で、下腿浮腫強く体重もかなり増加しているとの相談を受けたため、医師に連絡し翌日当センター受診となる。 投与 461 日目 当センター受診時、体重増加 7 kg（54 kg → 61 kg）、下腿浮腫著明に認め、「右室不全」疑いにて精査加療目的で入院。 投与 462 日目 右心カテーテル検査を実施し、前回施行（前年）した時と肺動脈圧は変化なし。また、心エコー、血液検査、下肢エコー等の検査も行い、下腿浮腫は右心不全の増悪や深部静脈血栓症などによるものではないと判断。他の要因として入院時からの貧血、低蛋白血症、蛋白尿が認められていないためこの原因精査を行う。 投与 467 日目 下腿浮腫については、入院時から安静と飲水・塩分制限で体重も順調に減り（61 kg → 55 kg）、下腿浮腫は改善された。 投与 469 日目 胸腹部 CT、腹部エコー、PET 検査を施行し、特に異常を認めず、尿蛋白電気泳動検査の結果、アミロイドーシス疑いがあると判定される。 投与 474 日目 下腿浮腫、体重増加については改善され（61 kg → 53 kg）、十分外来で通院可能となったため、本日退院となる。また、アミロイドーシスについては、他院の血液内科にて詳しい検査を依頼し退院。

	投与 484 日目 退院後、他院にて骨髄検査施行。 投与 505 日目 骨髄検査の結果、「良性単クローン性高γグロブリン血症」と診断され、PET 検査も施行されるが、溶骨所見なく、現時点では無症候性であると判断し経過観察となる。しかし、心アミロイドーシスがあれば治療適応となるため、当センターで検査予定。 投与 506 日目 当センターで PET-MRI 検査施行する。 投与 517 日目 検査の結果、心アミロイドーシスの所見認められず。確定診断するには心筋生検が必要だが、本人と相談し、現時点では心筋生検を行わない方針となった。 投与 568 日目 他院からの情報提供書にて、PET で骨病変、腫瘤形成、組織障害は認めておらず、今後も 2 ヵ月に一度のフォローを継続、病変は不変状態だが、今後の治療の必要性を考慮し、投与 552 日目に治験薬の投与を中止。
担当医等の意見	本症例は、「右室不全」の疑いにて精査加療目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。当初はアミロイドーシスの疑いで報告したが、他院の検査で「良性単クローン性高γグロブリン血症」と診断されたため、事象名を変更し、転帰を未回復とした。本事象に関しては当センターでは専門的な病状の評価が困難なため引き続きフォローすることし、転帰を未回復として、報告を終了する。 今回の事象は他院で確定診断に至ったが原因は不明であり、治療期間中に起こった事象であるため因果関係は不明と判断する。
報告企業の意見	NS-304 の投与を受けた 7[redacted] 歳男性患者での「良性単クローン性高γグロブリン血症」の報告である。本事象は高齢の患者において、NS-304 の投与開始後 15 ヵ月で発現した。本症例は、本事象発現の 2 週間前にインフルエンザワクチンの接種を受けており、その後インフルエンザに似た症状が発生した。また、緩徐進行性の貧血、低蛋白血症（ベースラインで既にアルブミン値が 3.3 g/dL と低値）、蛋白尿（本事象の 10 ヵ月前に既に罹患）に罹患していることが分かった。NS-304 の投与は中止された。

【[redacted]-[redacted] 2. 肺炎】

その他の有害事象、既往歴、合併症は、[redacted]-[redacted] 1. 良性単クローン性高γグロブリン血症と同じ

発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、アゾセミド、硫酸鉄(3)
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与開始。 投与 530 日目 咳嗽と発熱（38°C 程度）出現し、ロキソプロフェンナトリウムを内服し、様子を見ていた。 投与 534 日目 症状軽快せず、40°C の熱発あったが、家族の[redacted]があり病院受診せず放置。 投与 537 日目 解熱する様子なく、症状悪化したため、近医クリニックを受診。インフルエンザの検査は陰性であったため、鎮咳薬、去痰剤のみ処方され帰宅。 投与 538 日目 症状軽快せず、昨日とは別の病院受診し、血液検査と胸部 CT から「肺炎」と診断された。 投与 539 日目 基礎疾患の CTEPH があることから、他院では対応が困難であるため、本日当センターに緊急入院となった。入院時、T 39.1°C と熱発しており、血液検査では WBC・CRP がかなり上昇、血培の結果、肺炎連鎖球菌を検出し、抗菌剤開始となる。また、肺炎による低酸素状態で SaO_2 が 90%より上昇せず、呼吸困難の訴えはないが、観察しながら適宜酸素を増量する。 投与 541 日目 抗生剤 8 時間ごと投与にて WBC・CRP とも低下し、微熱程度で経過。SaO_2 も徐々に改善傾向。胸部 X-P に関しては、まだ右中下肺野に浸潤影認める。 投与 543 日目 咳嗽・呼吸苦に伴い時折 SaO_2 低下を認めるが、観察しながら酸素増減している。X-P 上では肺炎像改善してきており、発熱も認めず経過。抗菌剤は継続し、様子を見る。

	投与 547 日目 咳嗽は軽減、ベッド上からトイレ歩行へと安静度 UP。 投与 548 日目 肺音問題なく、咳嗽軽減し、血液検査の炎症反応もほぼ正常に戻ってきており、一般病棟へ移動する。 投与 550 日目 抗菌剤 2 週間投与にて血液所見、胸部 X-P 上ほぼ治癒しており、抗菌剤は本日で終了。 投与 553 日目 発熱なく、咳嗽等の症状消失し、SaO_2 も安定、他所見も問題ないため「肺炎」回復とする。
担当医等の意見	本症例は、「肺炎」のため加療目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。今回の事象は「鼻咽頭炎」が誘因となり、本人の諸事情により未治療のまま放置していたため、症状が悪化し、「肺炎」となったと考えられる。したがって、治療薬との因果関係はなしと判断し、治験の継続は可、同意説明文書の改訂は不要と考える。
報告企業の意見	因果関係については、投与期間中の事象であるが、「鼻咽頭炎」が引き金となり、「肺炎」の起因菌も検出されており、因果関係を「なし」と判断した担当医の判断を支持する。

【[redacted]　出血性腸憩室】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	女性 5[redacted]	400	耳鳴	5/-	5	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			600	ほてり	8/-	906	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1400	全身性そう痒感	31/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	頭痛	66/-	833	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	皮膚真菌感染	66/-	848	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	鼻咽頭炎	158/11	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	顎痛	193/46	721	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	胃炎	316/169	598	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1600	胃腸出血	437/290	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	出血性腸憩室	441/294	44	あり	重篤	軽度	継続	回復
			1600	バレット食道	442/295	472	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	裂孔ヘルニア	442/295	472	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	逆流性食道炎	442/295	472	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	皮質白内障	484/337	430	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	黄斑症	484/337	430	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	網膜出血	484/337	163	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	817/670	3	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	心不全、不眠症、便秘、真菌症（左下肢）、高脂血症
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、クエン酸シルデナフィル、フロセミド、スピノロラクトン、レバミピド、酒石酸ゾルピデム、酸化マグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与開始。 投与 148 日目 本試験（AC-065B202）にて治験薬投与開始。 投与 437 日目 排便時、本人が血便を確認する。特にそれまでの自覚症状はなかった。 投与 438 日目 翌日も血便を確認したため近医受診し、精査入院を勧められる。 投与 441 日目 近医に精査入院となる。 投与 442 日目 上部消化管内視鏡では明らかな出血病変を認めず。 投与 445 日目

	下血が止まった後、下部消化管内視鏡を施行し、大腸に多数の憩室を認めた。下血の原因は憩室からの出血と判断された。 投与 448 日目 血便は投与 443 日目から認めておらず、現時点では治療の必要はないため退院となる。今後は外来で 1 年に 1 回の精査を含めフォローしていく予定。 投与 484 日目 退院後「出血性腸憩室」認めず経過しており、回復とする。
担当医等の意見	本症例は、血便を認め精査目的で入院となったため重篤な有害事象と判断した。 血便は精査の結果、大腸の憩室からの出血が原因であると考えられた。出血の原因に関しては、抗凝固剤・ロキソプロフェンナトリウム等を服用中であり、これらの薬剤による誘因も考えられるが、治験薬のようなプロスタサイクリン系の薬剤には血小板機能の抑制作用があり、治験薬投与期間中であることから、治験薬の作用も否定できず、治験薬との因果関係については否定できないと判断する。 なお、治験の継続は可、同意説明文書の改訂は不要と考える。
報告企業の意見	本症例は、抗凝固剤と非ステロイド系抗炎症薬で治療を受けていた。これらの薬剤も本事象との関連性が疑われるものと考えられた。本事象は回復と報告され、その間 NS-304 の投与は続けられた。したがって、出血と NS-304 の関連性は低いと考えられる。

【[redacted]　右室不全 [f]】

投与群 [a]	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量 [b]	有害事象名 [c]	発現日 [d]	持続期間 [e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	男性	6[redacted]	400	下痢	7/-	6	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1200	下痢	61/-	875	あり	非重篤	軽度	継続	未回復
				1600	右室不全	120/-	14	あり	重篤	中等度	継続	回復
				1600	貧血	121/-	815	あり	非重篤	中等度	継続	未回復
				1600	末梢性ニューロパチー	178/9	40	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	咳嗽	200/31	34	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	喀血	200/31	34	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	鼻出血	377/208	186	あり	非重篤	中等度	継続	回復
				1600	皮質白内障	506/337	430	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
				1600	関節周囲炎	510/341	426	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
				1600	齲歯	611/442	1	なし	非重篤	中等度	継続	回復
				1600	失神寸前の状態	642/473	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	鼻咽頭炎	766/597	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	鼻咽頭炎	813/644	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	右心不全、膿疱性乾癬、痛風
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、アスピリン・ダイアルミネート、フロセミド、スピロノラクトン、アロプリノール、クエン酸シルデナフィル、塩酸オロパタジン、レバミピド、エトレチナート、ベシル酸アムロジピン、マキサカルシトール、プロピオン酸アルクロメタゾン、尿素、フルドロキシコルチド、吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与開始。NS-304 1 回投与量 100 μg（200 μg/日）。 投与 120 日目 治験実施計画書による既定のカテーテル検査のため入院となる。 入院時に体重増加見られる（57.5 kg→63.7 kg）。 BNP 1392 と高値で、労作時の呼吸困難感あり。 臨床検査や心エコー検査から「右室不全」増悪と判断した。 投与 122 日目 フロセミド 20 mg 及び塩酸カリウム 600 mg を投与開始。 投与 123 日目 カテーテル検査実施。「右室不全」増悪を確認する。 投与 127 日目 右心不全治療のため、入院期間の延長を決定。（BNP 1106.5）

	投与 133 日目 利尿剤投与と食事療法および安静により、「右室不全」症状も改善し体重も回復した（54.65 kg）ため退院となる。
担当医等の意見	今回の事象は、合併症の「右室不全」が悪化してカテーテル検査入院が延長となったため、重篤な有害事象として報告する。治験薬投与中でありかつ開鍵前であるため治験薬との因果関係については否定できないと判断する。しかし既知の事象であり「右室不全」も軽度ですみやかに回復したため治験の継続は可、同意説明文書の改訂は不要と考える。 「右室不全」は、軽度であったことから、治験薬投与継続は可能と判断した。 本被験者に対して利尿薬投与を開始したところ、速やかに「右室不全」症状が改善したことから、体内での水分量が増加したために、「右室不全」症状が悪化したと考える。正月の食生活の影響も考えられるが、本被験者は毎年同様な食生活を送っていることから考えると本治験薬により体内での水分量が増加した可能性も否定できないことから、因果関係ありと判断した。
報告企業の意見	因果関係については、投与期間中の事象で、既知の事象であることから、因果関係を「否定できない」と判断した担当医の判断を支持する。

【[redacted]　1. 肺炎】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	男性 [redacted]才	200	酸素飽和度低下	1/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			200	嘔吐	1/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			200	発熱	2/-	3	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			400	頭痛	5/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			400	ほてり	5/-	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	80/-	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	腹部不快感	193/43	40	あり	非重篤	軽度	用量減少	回復
			1200	下痢	228/78	5	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	胆石症	284/134	913	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1200	鉄欠乏性貧血	284/134	118	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	四肢痛	423/273	65	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	感覚鈍麻	453/303	744	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	背部痛	484/334	89	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	緊張性膀胱	488/338	709	なし	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	蕁麻疹	493/343	57	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	良性前立腺肥大症	550/400	647	なし	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	肝機能異常	711/561	8	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	右室不全	711/561	486	あり	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	鉄欠乏性貧血	795/645	113	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	高尿酸血症	851/701	346	なし	非重篤	軽度	継続	軽快
			1200	しゃっくり	990/840	8	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	肺炎	990/840	13	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1200	胆管炎	1075/925	9	なし	重篤	軽度	継続	回復
			1200	心電図 QT 延長	1075/925	29	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
			1200	胆管結石	1079/929	118	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1200	間質性肺疾患	1161/1011	50	なし	重篤	中等度	継続	軽快

既往歴	なし
合併症	糖尿病、不眠症、便秘症、不完全右脚ブロック、心室性期外収縮
発現までに使用した併用薬	フロセミド、ジゴキシン、ピモベンダン、ボセンタン水和物、ファモチジン、ボグリボース、ワルファリンカリウム、マレイン酸レボメプロマジン、エチゾラム、ブロチゾラム、ナフトピジル、トラセミド、アロプリノール

経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与を開始。 投与 990 日目 発熱のため近医を受診。血液検査で炎症反応が高値を示ため、近医から当院に紹介があった。当院においても画像検査、血液検査等を実施。「肺炎」と診断。入院加療することとなった。 投与 1001 日目 入院期間中、抗生剤投与の継続により解熱、炎症反応の低下（CRP 2.56）を認める。 投与 1002 日目 状態安定しており、退院の運びとなる。本事象を「回復」とする。
担当医等の意見	症状から細菌性の肺炎が強く疑われるため、治験薬と本事象との因果関係は否定できる。
報告企業の意見	細菌性の肺炎が疑われるため、治験薬の影響はないと考えられた。

【[redacted]　2. 胆管炎】

その他の有害事象、既往歴、合併症、発現までに使用した併用薬は、[redacted]　1. 肺炎と同じ

	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与を開始。 投与 1075 日目 投与 132 週目の治験規定来院。来院直後から発熱が見られ、血液検査にて肝酵素数値及び CRP 上昇がみられた。また、以前から胆石も指摘されていたことから胆嚢炎を疑い入院加療となった。 同日から抗生剤の静脈内投与開始。 投与 1076 日目 解熱傾向。血液検査においても肝酵素数値が低下。 投与 1079 日目 腹部エコーの結果から胆嚢結石による「胆管炎」と診断。 投与 1082 日目 肝酵素数値及び CRP も更に低下。状態も安定。 投与 1083 日目 経過良好と判断。退院とした。
担当医等の意見	以前から指摘されていた胆嚢結石による「胆管炎」であり、治験薬と本事象との因果関係は否定できる。
報告企業の意見	以前からの胆嚢結石による「胆管炎」と判断されたため、治験薬の影響はないと考えられた。

【[redacted]　3. 間質性肺疾患】

その他の有害事象、既往歴、合併症、発現までに使用した併用薬は、[redacted]　1. 肺炎と同じ

経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与を開始。 投与 1161 日目 前日からの咳や痰、息苦しさ等を訴え、当院救急外来を受診。胸部 CT で肺野に炎症所見がみられ感染が疑われた。入院治療は望まなかったため、外来にて抗生剤及び去痰剤を処方。 投与 1165 日目 治験規定来院日。当日も呼吸苦あり。投与 1161 日目の胸部 CT 上では間質病変を示していたが、入院を希望しなかったため、抗生剤を変更し来週外来にてフォローすることになった。 なお、この来院から NS-304C-P2OE 試験へ移行。NS-304C-P2OE 試験用の治験薬へ切り替えられた（治験薬の成分、用量の変更はない）。 投与 1171 日目 呼吸苦の改善がないため救急受診。SpO_2 が 89～92%。臨床検査値から CRP：1.26 mg/dL、KL-6：1921 U/mL と高値を示したため「間質性肺疾患」と診断。入院し加療することになった。リザーバーマスク下で酸素 6 L/min。ステロイドパルス療法を開始。 投与 1175 日目 ステロイドパルス療法終了（投与 1174 日目）。プレドニゾロン 50 mg/日を開始。

	投与 1177 日目 ステロイドパルス療法後の胸部画像は良好であり、安静時の呼吸状態は安定。 投与 1199 日目 治験薬を用いた DLST 検査結果（投与 1185 日出検）が陰性であることを確認。 投与 1202 日目 プレドニゾロン 30 mg/日を経口投与で開始。 投与 1205 日目 胆道系酵素上昇が「胆管結石」のためと考えられたため、ERCP 施行し、結石を除去。 投与 1209 日目 ボセンタン水和物再開。 投与 1210 日目 経過良好のため、本事象は軽快と判断し、退院となる。
担当医等の意見	治験薬との因果関係について、第 1 報時点では「否定できない」としていたが、本治験薬の DLST 試験の結果が陰性であったことから、薬剤誘起性ではなく原因不明の突発性間質性肺炎であると診断できるため、治験薬との因果関係は「否定できる」と考えられる。
報告企業の意見	原因不明の突発性間質性肺炎と診断できるため、治験薬との因果関係はないと考えられた。

【[redacted]　心房粗動】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性 6[redacted]	200	処置による疼痛	-/2	11	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			600	頭痛	-/8	589	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			600	筋肉痛	-/8	53	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-/30	610	なし	非重篤	無症候性	継続	未回復
			1000	腹部不快感	-/31	368	あり	非重篤	中等度	継続	回復
			1100	背部痛	-/114	483	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	-/133	6	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	高尿酸血症	-/142	498	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1200	血中アルカリホスファターゼ増加	-/163	477	なし	非重篤	無症候性	継続	未回復
			1200	低カリウム血症	-/163	178	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	心房粗動	-/340	300	なし	重篤	中等度	継続	軽快
			1200	腎機能障害	-/340	76	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
			1200	鉄欠乏性貧血	-/368	272	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1200	悪心	-/404	2	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1400	眼瞼浮腫	-/416	91	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	蛋白尿	-/450	85	なし	非重篤	無症候性	継続	回復
			1600	下痢	-/515	125	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	感覚鈍麻	-/585	12	なし	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	深部静脈血栓症
合併症	不眠症、右心不全、歯周炎、難治性逆流性食道炎
発現までに使用した併用薬	クロチアゼパム、ランソプラゾール、エチゾラム、ファモチジン、アロプリノール、ワルファリンカリウム、フロセミド、スピロノラクトン
経過及び処置	投与 1 日目 本試験（AC-065B202）にて NS-304 200 μg/日投与開始［先行試験（AC-065B201）ではプラセボ投与］。BP　88/64、P 91、SpO_2 95～97%（O_2 2L/min）。 投与 20 日目 増量中、「頭痛」、「筋肉痛」の出現あるが治験薬継続に問題なく退院。4 週に 1 度外来通院。 投与 114 日目 BNP 519.1。上昇傾向のため、投与 115 日目から治験薬 1200 μg/日に増量。

	投与 249 日目 BNP 402.8。胸部 CT 検査施行。明らかな右心不全の増悪所見なし。 投与 396 日目 倦怠感、訴えあり。BP 90/66、P 101、SpO_2 95～97%（O_2 2 L/min）、BNP 411.7、CTR = 66%、congestion (-)、pericardial effusion (++)、左室の扁平化、TAPSE 低下あり。 以上から、右心不全の増悪のため入院加療が必要と判断。 投与 397 日目 CCU　入院。 投与 400 日目 「倦怠感」持続。BNP 392.2。過去検査所見を再考した結果、投与 340 日目の心電図所見以後、「心房粗動」の出現あり。本人も動悸の増加を自覚。「心房粗動」により右心不全が増悪している可能性あり。治験薬は継続とし、アブレーションを投与 403 日目施行予定。 投与 404 日目 アブレーション施行。本人の疲労により Block line の完全形成はできなかったが、Isthmus 焼灼中に「心房粗動」は消失。術後心嚢液なし。帰室時心電図は洞性頻脈。 投与 407 日目 PVC の 2 段脈が時折出現。自覚症状なし。アブレーション後の経過として問題なし。 投与 434 日目 アブレーション後、症状改善。ECG：Sinus rhythm。治験薬増量後も継続に問題なく、退院。今後は外来でフォローとする。 投与 585 日目 BNP 398.4。心電図：洞調律、心拍数 93b pm、右軸偏位、右室肥大。SpO_2 95（O_2 2L/min）。アブレーション後も BNP、自覚症状に改善なく、治験薬の治験検討目的で入院。 投与 586 日目 心エコー： 1）Chamber size：AoD/LAD 33 mm/42 mm、IVS/PW 7 mm/8 mm、LVDd/s 32 mm/22 mm、EF：61.3% 2）Valves：tricuspid、calcification (-)、opening: good、MV：prolapse (-) 3）Wall motion: no local asynergy 4）Doppler：Ar (-)、Mr trivial、Tr severe、PG (RA-RV) 67 mmHg、Pr mild、LV inflow：E/A 37.3/70.2 cm/s、DoT 172 msec、Ad 153 msec、TDI-PW：E' 7.3 cm/s、A' 5.8 cm/s、S' 5.6 cm/s、E/E' 5.10 (<15)、Tei index 1.12 5）Pericardial effusion：LV 後壁：ED＝6 mm、ES＝10 mm、LV 下壁：ED＝10 mm、ES＝13 mm、RA 頭側：ED＝7 mm、ES＝11 mm、RV 心尖部：ED＝7 mm、ES＝6 mm、Chamber collapse (-) 6）IVC 20 mm、 respiratory movement (↓) 7）LA thrombus：none 6 分間歩行：332 m（O_2 2L 下） 投与 589 日目 心臓カテーテル検査：mPAP：48 mmHg、PVR：1839 dyn/s/cm^5、CI：1.17 投与 596 日目 諸検査の結果から治験薬効果不十分と判断。中止時検査実施。BNP 151.1。次治療開始。（シルデナフィルクエン酸塩 60 mg/日） 投与 623 日目 治験薬中止後も右心不全の増悪なし。自覚症状は改善、副作用も許容できる範囲にて経過し、次治療薬継続に問題なく退院。 投与 639 日目 追跡検査実施。BNP 190.5。本事象は、再発なく安定して経過しているため本日で追跡終了。その他の有害事象についても追跡終了。
担当医等の意見	過去検査所見から再考した結果、「心房粗動」によって右心不全が増悪している可能性あり。本事象を「心房粗動」に変更とする。また本事象は原疾患に起因する所見であり、長期的に服薬している治験薬と本事象との因果関係については否定できる。 投与 435 日目 投与 404 日目のアブレーションにより「心房粗動」は消失、本事象は軽快とする。今後、再度出現する可能性あり経過観察とした。 投与 639 日目 治験薬中止後も「心房粗動」の再発なし。アブレーションにて軽快後は安定して経過しており、本報告を最終報とする。

報告企業の意見	「心房粗動」は、原疾患に起因したと考えられるため、治験薬との因果関係なしと考えられた。

【[redacted]　1. 上部消化管出血】

投与群[a]	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	男性	3[redacted]	1200	潮紅	21/-	10	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	顎痛	28/-	4	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	下痢	50/-	941	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	尿蛋白	64/-	92	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	右室不全	64/-	952	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	鼻咽頭炎	351/197	29	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	鼻咽頭炎	470/316	6	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				800	口渇	490/336	1	なし	非重篤	軽度	その他	回復
				800	上部消化管出血	490/336	254	あり	重篤	重度	中断	回復
				0	そう痒症	491/337	5	なし	非重篤	軽度	その他	回復
				0	皮膚損傷	491/337	5	なし	非重篤	軽度	その他	回復
				1600	鼻出血	607/453	27	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	出血	634/480	249	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	嘔吐	790/636	157	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	肺高血圧症	899/745	117	なし	重篤	重度	中止	回復
				1600	齲歯	934/780	90	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
				1600	末梢性浮腫	938/784	4	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	浮動性めまい	941/787	27	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	鼻出血	946/792	2	あり	非重篤	軽度	継続	回復
				1600	静脈瘤	987/833	37	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
				-	譫妄	991/837	6	なし	非重篤	軽度	その他	回復

既往歴	深部静脈血栓症
合併症	右心不全
発現までに使用した併用薬	セレキシパグ、ボセンタン水和物、ワルファリンカリウム、スピロノラクトン、フロセミド、塩酸ロペラミド
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて NS-304 200 μg/日投与開始。 投与 490 日目 2 週間前から感冒症状発現（投与 470 日目からロキソプロフェンナトリウムを 1 日 3 回・1 日 60 mg・4 日間服用）、数日前（詳細不明）から黒色便を認める。 当日、黒色物の嘔吐を 6 回繰り返し、倦怠感増強し、体動不可能となり救急要請。 救急隊現着時バイタル：血圧（86/49）、脈拍（95）、SpO_2（98%） 病院到着時、血圧（81/49）、脈拍（99）、SpO_2（90%）、PaO_2（60.4）　RBC：192　Hb：5.6　Ht：17.9 O_2：5 L マスク開始。胃管挿入し黒残査を吸引。 [redacted]時[redacted]分　Hb 5.6 に対し濃厚赤血球を 4 U 輸血開始。ICU 入院。 [redacted]時[redacted]分　上部内視鏡検査実施。十二指腸に多発性の潰瘍を認める。活動性の出血は無し。 [redacted]時以後、嘔気なし。嘔吐なし。[redacted]時　O_2: 3 L ナザールへ変更。 [redacted]～[redacted]時の間に暗血色の多量の便を認める。 投与 491 日目 [redacted]時[redacted]分　Hb 6.4 に対し濃厚赤血球を 2 U 輸血。O_2　3 L ナザール継続中。 飲水可能となる。飲水後も腹痛の発現なし。 投与 492 日目 Hb 6.5 に対し濃厚赤血球を 4 U 輸血。O_2　3 L ナザール継続中。 上部内視鏡検査を実施。十二指腸潰瘍残存も治癒傾向。 CTEPH に対しヘパリンナトリウム 10000 単位開始し救急救命一般病棟へ転棟。 投与 493 日目 潰瘍食開始。循環器内科へ転科。CTEPH に対し、ボセンタン水和物 125 mg 再開。 RBC: 248　Hb: 7.2　Ht: 22.9

	貧血に対しクエン酸第一鉄ナトリウム開始。 投与 497 日目 右心カテーテル。rtPA 85/23/44　Fick C.O 6.37 (L/min) Fick C.I 2.94 (L/min/m^2)　PVR 376 dyns/cm^5 投与 500 日目 Hb 8.1　濃厚赤血球を 2 U 輸血 NS-304　1600 μg/日　再開。 投与 505 日目 退院 投与 743 日目 RBC 447、Hb 13.7、Ht 41.6 と正常範囲へ改善。これをもって回復とした。
担当医等の意見	治験薬投与中に発現していること、治験薬の薬理作用から、当該事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。 （転帰回復までの追跡調査と報告がプロトコルに規定されており、投与 743 日目で回復が確認できたため、これをもって本事象の報告を最終とする）
報告企業の意見	本患者は、抗凝固剤と非ステロイド系抗炎症薬で治療を受けていた。これらも本事象との関連性が疑われるものと考えられた。本事象は回復と報告された。その間 NS-304 の投与は一時中断の後、追加で 8 か月投与された。上記の出血と NS-304 の関連性は低いと考えられる。

【[redacted]　2. 肺高血圧症】

その他の有害事象、既往歴、合併症は、[redacted]　1. 上部消化管出血と同じ

発現までに使用した併用薬	ボセンタン水和物、ワルファリンカリウム、スピロノラクトン、フロセミド、トリクロルメチアジド、ラベプラゾールナトリウム
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて NS-304 200 μg/日投与開始。 投与 490 日目 黒色物の嘔吐を繰り返し緊急入院。SAE「上部消化管出血」発現。輸血、止血剤、抗潰瘍剤等で治療。 投与 743 日目 SAE「上部消化管出血」の回復を認める。 投与 827 日目 6 分間歩行試験にて 6 分間歩き続けることができず、自覚症状の悪化が疑われた。後日、RHC を実施し精査することとした。 投与 899 日目 RHC 実施。mPAP 53、PV 662 であり、「肺高血圧症」を有害事象として評価。 mPAP：治験薬投与開始前 55、DB 試験有効性評価時 44 PVR：治験薬投与開始前 836、DB 試験有効性評価時 377 投与 986 日目 「肺高血圧症」の治療のため、NS-304 投与を中止し PEA 実施する方針とし、当該日付から治療のための入院を開始。 投与 989 日目 NS-304 朝の服薬をもって中止。 投与 990 日目 PEA 施行。循環停止後、左右の肺動脈の病変部位の内膜を剥離。外科手術の所要時間は予定どおり 8 時間程であった。術後、ICU 帰室時、PAP 25/9（投与 899 日目で PAP 88/40 (53)）、体血圧 113/46、麻酔から覚醒したことを確認。 投与 991 日目 見当識障害が認められる。 投与 992 日目 胸腹部 CT 施行し、明らかな出血や血腫の所見なし。 見当識障害のフォローとして頭部 CT 施行し、明らかな出血は認められなかった。見当識障害の症状としては、会話が成り立たないこと、従命できないこと等。四肢麻痺はない。 投与 993 日目 夕から食事再開。 投与 996 日目 ICU から一般病棟へ転棟。術後、皮膚障害等も認められなかった。

	見当識障害、改善。その後、見当識障害は見られず、一過性の術後せん妄であったと考えられる。 投与 997 日目 歩行開始。 投与 1008 日目 RHC 施行。mPAP 20、PVR 54。 6MWT 実施。513 m、Borg score 5。 投与 1015 日目 退院。SAE「肺高血圧症」の転帰を回復と評価する。
担当医等の意見	原疾患の自然推移であり、治験薬との関連は否定できる。
報告企業の意見	治験薬の影響はないと考えられた。

【[redacted]　低酸素症】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	女性 [redacted]	400	下痢	13/-	10	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			800	悪心	26/-	11	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鼻出血	176/29	92	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1000	鉄欠乏性貧血	176/29	813	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1200	限局性感染	343/196	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	皮膚炎	344/197	645	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	アルツハイマー型認知症	392/245	597	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	皮膚亀裂	547/400	30	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	下痢	595/448	11	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	脂漏性皮膚炎	603/456	106	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	接触性皮膚炎	748/601	241	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	胸痛	800/653	1	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1200	低酸素症	805/658	16	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1200	上腹部痛	807/660	182	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1200	背部痛	807/660	182	なし	非重篤	中等度	継続	未回復
			1200	関節痛	942/795	47	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			200	流涎過多	948/801	41	あり	非重篤	軽度	継続	回復

既往歴	なし
合併症	橋本病、骨粗鬆症、腰痛、花粉症、卵円孔開存
発現までに使用した併用薬	クエン酸シルデナフィル、ワルファリンカリウム、リセドロン酸ナトリウム水和物、レボチロキシンナトリウム、アルファカルシドール、塩酸ドネペジル、ケトプロフェン
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて投与開始。 投与 148 日目 本試験（AC-065B202）にて投与開始。 投与 792 日目 定期来院。Bp 94/63 mmHg、HR 73 bpm、WHO 機能クラス分類 II、酸素療法（カヌラ 2 L）下で SpO_2 96%、症状訴えなし。 投与 800 日目 胸部違和感の訴えあり。症状は安静時に消失。血液検査・胸部 X 線検査で特に問題なし。ECG 上 VPC・APC 散発。 投与 805 日目 労作後突然の呼吸困難、振戦を認め、安静時でも改善しないため精査加療目的で入院となった。入院時、意識清明、ベンチュリーマスク 28%で BGA 上、PaO_2 60 torr。 投与 812 日目 血液検査、胸部 X 線検査、心エコー、ECG にて原疾患の悪化や明らかな心不全兆候を認めず。酸素療法、安静療法で入院後は呼吸困難の訴えなく、カヌラ 1.5 L で SpO_2 は 90%後半で経過。PaO_2 も正常値に回復した。心不全の予防目的でフロセミド 20 mg/日を追加し、薬物療法継続。

	投与 813 日目 頭部 MRI 施行。呼吸困難の要因となる病変なし。 投与 814 日目 軽快退院。退院後、自宅での軽労作時も呼吸困難を認めず経過。
担当医等の意見	本事象は、入院後、安静・酸素投与後は入院前の状態まで酸素化は改善しており、新たな塞栓症などの器質的な疾患の悪化及び心不全所見は認められないことから、労作に伴う一過性の低酸素血症が遷延した状態であり、肺高血圧症患者に特有の症状であると考えられる。以上の観点から、治験薬との因果関係はないものと考えられる。
報告企業の意見	担当医と同様に、肺高血圧症患者に特有の症状であると考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると考えられる。

【[redacted]　白内障手術】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
NS-304	[redacted]	女性 [redacted]	400	下痢	5/-	7	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	四肢痛	115/-	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	嘔吐	115/-	2	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1200	白内障手術	164/13	3	なし	重篤	中等度	継続	回復
			1200	気管支炎	214/63	72	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	歯牙損傷	338/187	86	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	404/253	29	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	頭痛	628/477	29	なし	非重篤	中等度	継続	回復
			1600	高血圧	628/477	132	なし	非重篤	中等度	継続	軽快
			1600	鼻咽頭炎	684/533	29	なし	非重篤	中等度	継続	回復

既往歴	深部静脈血栓症
合併症	白内障、高脂血症、てんかん、両側変形性膝関節症、歯牙損傷、慢性胃炎、花粉症（アレルギー鼻炎）
発現までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム、フェノフィブラート、フェニトイン・フェノバルビタール(3)、ガバペンチン、ジサイクロミン・水酸化アルミニウム配合剤、ウルソデスオキシコール酸、ジアゼパム、ケトプロフェン
経過及び処置	投与 1 日目 先行試験（AC-065B201）にて治験薬投与開始。 投与 152 日目 本試験（AC-065B202）にて NS-304 1 回 600 μg 1 日 2 回投与開始。 投与 164 日目 合併症・右眼白内障の手術目的で、当院眼科入院。 投与 165 日目 白内障（右眼）水晶体超音波乳化吸引＋眼内レンズ挿入施行。 投与 166 日目 経過良好にて退院。
担当医等の意見	治験開始前（昨年 1 月頃）から白内障により右眼が見づらいと言う訴えがあったが、治験のスケジュールを考慮し、投与 165 日目に手術となった。 治験開始以後に白内障は悪化していないため、治験薬との因果関係はないと判断した。
報告企業の意見	治験開始前に発症し、治験開始後に悪化していないため、治験薬の影響はないと考えられた。

a：前試験（AC-065B201 試験）での群

b：発現時投与量（μg/日）

c：MedDRA/J ver 13.0 PT

d：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）

e：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

f：前試験（AC-065B201 試験）からの移行期間中に発現

［5.3.5.2-1 15.3.3 を改変］

表 2.7.6.3.7-2　重篤な有害事象の叙述（追跡期間中）

【[redacted]　上室性頻脈】

投与群[a]	被験者識別コード	性別 年齢（歳）	投与量[b]	有害事象名[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	重篤度	程度	治験薬の処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性 6[redacted]	400	頭痛	-/9	199	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			400	顎痛	-/9	199	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	悪心	-/38	1	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	鼻出血	-/41	79	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	白内障	-/76	132	なし	非重篤	軽度	継続	未回復
			1600	動悸	-/125	1	あり	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	紅斑	-/128	44	なし	非重篤	軽度	継続	回復
			1600	発汗障害	-/132	40	なし	非重篤	軽度	継続	回復
				上室性頻脈	-/195	5	なし	重篤	-	-	回復

既往歴	左房血栓
合併症	下肢深部静脈血栓症、右心不全、非定型抗酸菌症、2 型糖尿病、不眠、皮膚乾燥、右心不全による胆汁うっ滞、筋肉痛、貧血
発現までに使用した併用薬	塩酸エタンブトール、デノパミン、スピロノラクトン、フロセミド、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム、アログリプチン安息香酸塩、クラリスロマイシン、ウルソデスオキシコール酸、リファンピシン、アカルボース、ボセンタン水和物、ジゴキシン、ワルファリンカリウム、ブロチゾラム、ベラプロストナトリウム、開始液、ブドウ糖
経過及び処置	投与 195 日目 突然の動悸が起こり、当該診療科を受診し、発作性上室性頻拍（PSVT）と診断される。自然回復したが、PTPA 施行予定である被験者の厳密な安全管理のため、緊急入院となった。X-P の結果から、頸動脈の怒張(-)、浮腫(-)、肺動脈の拡張(+) 発作は 6 ヵ月ぶり。 投与 196 日目 BP = 100/60 mmHg、HR = 76 回/分、BT = 36.5°C、SpO_2 = 98%。 [redacted] 時[redacted] 分～モニターにて HR = 150 回/分台発現する。被験者本人には自覚症状はなく、3 分後に消失。発作は 12 誘導心電図を測定する前に終了した。 投与 197 日目 PSVT 発作なし。 投与 198 日目 [redacted] 時[redacted] 分頃、PSVT 再発する。薬 20 分程度持続した。 投与 199 日目 PSVT 発作なし。BP = 92/50 mmHg、HR = 60 回/分、BT = 36.4°C。 投与 210 日目 投与 199 日目以後発作は起きていない。PTPA 施行。本日で追跡調査終了とする。
担当医等の意見	肺高血圧症を基礎疾患とした慢性心不全で、家庭内の生活でもオーバーワークとなり「上室性頻脈」が出現したものと考えられる。セレキシパグの有害事象よりも、疾患の悪化の関与が大きいと考えられる。また、抗生剤による汎血球減少や強心剤が影響した可能性も否定できない。
報告企業の意見	担当医と同様に、疾患の悪化の関与が大きいと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると考えられる。

a：前試験（AC-065B201 試験）での群

b：発現時投与量（μg/日）

c：MedDRA/J ver 13.0 PT

d：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）

e：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 15.3.3 を改変］

表 2.7.6.3.7-3　減量に至った有害事象一覧

被験者識別コード	AC-065 B201 試験の投与群	性別 年齢（歳）	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	NS-304	女性 4[redacted]	1400	血圧低下	519/365	29	あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女性 6[redacted]	1400	筋肉痛	-/30	315	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1200	下痢	-/85	260	あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 3[redacted]	600	異常感	8/-	258	あり	軽度	非重篤	減量	回復
			1000	頭痛	16/-	168	あり	軽度	非重篤	減量	回復
			1400	筋肉痛	21/-	245	あり	軽度	非重篤	減量	回復
			1400	喀血	262/115	16	あり	中等度	重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 6[redacted]	1100	呼吸困難	155/1	673	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1100	潮紅	155/1	15	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1100	倦怠感	155/1	15	あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	男性 7[redacted]	1600	腹部不快感	193/43	40	あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 3[redacted]	1000	頭痛	15/-	2	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1000	倦怠感	15/-	2	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1000	筋肉痛	15/-	2	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1100	頭痛	29/-	64	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1100	ほてり	29/-	29	あり	軽度	非重篤	減量	回復
			1100	倦怠感	29/-	29	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1100	筋肉痛	29/-	29	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1500	頭痛	276/118	561	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1500	倦怠感	523/365	314	あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 3[redacted]	1600	関節痛	212/64	302	あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 5[redacted]	600	腹部膨満	22/-	66	あり	軽度	非重篤	減量	回復
			800	下痢	30/-	10	あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	プラセボ	女性 5[redacted]	1200	頭痛	-/43	99	あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 3[redacted]	1600	頭痛	37/-	27	あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 7[redacted]	1200	顎痛	31/-	12	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1600	頭痛	36/-	9	あり	中等度	非重篤	減量	回復
			1600	筋骨格痛	36/-	7	あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	NS-304	女性 7[redacted]	1400	肝機能障害	66/-	139	なし	軽度	非重篤	減量	回復
			1400	倦怠感	67/-	594	あり	軽度	非重篤	減量	未回復

a：発現時投与量（μg/日）

b：MedDRA/J ver 13.0 PT

c：NS-304 の投与開始日を 1 日目として起算（AC-065B201 試験/本試験）（日目）

d：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.2-1 16.2.7.4 を改変］

2.7.6.4　第 II 相：CTEPH 患者を対象としたオープンラベル長期継続投与試験（NS304C-P2OE）

資料番号：5.3.5.2-2（評価資料）

2.7.6.4.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1　試験方法

試験の標題：慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する NS-304 のオープンラベル長期継続投与試験
試験番号：NS304C-P2OE
試験実施施設（実施国）：2 施設（日本）
試験期間： 2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の観察終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
目的：CTEPH 患者において NS-304 の長期継続投与による安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン：多施設共同、オープンラベル
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　2 例 投与例数　2 例 安全性解析対象例数　2 例
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 CTEPH 患者 【選択基準】 (1) AC-065B202 試験の試験終了時検査を完了した CTEPH 患者 (2) 本試験への参加を希望する患者 (3) NS-304 の投与が有益となり得ると治験責任（分担）医師が判断した患者 (4) 本試験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者 【除外基準】 (1) AC-065B202 試験にて、治験責任（分担）医師により、安全性上問題がある有害事象を発現したと判断された患者 (2) 本試験の投与期間中から投与終了 30 日後までに妊娠を希望する患者 (3) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者
治験薬： 治験薬 / 剤型 / 含量 NS-304 錠 100 μg / フィルムコーティング錠 / 1 錠中にセレキシパグ 100 μg を含有
用法・用量： 先行する AC-065B202 試験で投与していた投与量を原則として休薬期間なく投与した。NS-304 100～800 μg/回を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与間隔は 6 時間以上あけた。 治験責任（分担）医師により増量が適切と判断された場合は、1600 μg/日を上限として 100 μg/回ずつの増量を可能とした（800 μg/日を超える用量においては、200 μg/回ずつの増量を可能とした）。増量間隔は、各用量とも 3 日間（6 回）以上とした。忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は減量が可能であり、減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師により再増量が適切と判断された場合は、再増量も可能とした。
治療期間：144 週間

前治療及び併用療法：(1) 併用禁止薬 以下の薬剤は、治験薬投与開始日から最終投与日まで併用禁止とした。 ・プロスタサイクリン及びその誘導体 ・エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及びホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬以外の肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療を目的とした薬剤（抗凝固薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬などの基礎治療を除く） ・ERA と PDE5 阻害薬の併用 ・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 ・開発中の薬剤 また、試験開始後に新たに ERA 又は PDE5 阻害薬を投与することを禁止し、ERA 又は PDE5 阻害薬を併用している患者では、先行する AC-065B202 試験で使用されていた用量を超える量の投与を禁止した。 (2) 併用禁止療法 以下の療法は、治験薬投与開始日から最終投与日まで併用禁止とした。 ・肺動脈内膜摘除術（PEA） ・肺血管形成術 ・開発中の医療用器具 (3) 併用可能薬・併用可能療法 以下の薬剤は、先行する AC-065B202 試験から併用されている場合のみ、治験薬投与開始日から最終投与日まで併用可能とした。 ・抗凝固薬（治験薬投与期間を通して有効用量を投与） ・カルシウム拮抗薬（治験薬投与期間を通して可能な限り一定用量を投与） ・酸素療法
評価項目： 【安全性】 有害事象
統計手法： 安全性解析対象集団は、本試験で治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回受けた被験者とした。 有害事象は MedDRA/J ver.18.1 で読み替えた。 治験薬投与開始後から最終投与後 72 時間までに発現した有害事象を集計の対象とした。

2.7.6.4.2　被験者の内訳

同意取得した被験者 2 例に NS-304 が投与され、いずれの被験者も治療方針の変更により併用禁止薬であるリオシグアトを使用したため試験を中止した。

NS-304 を投与した被験者 2 例を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.4.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

表 2.7.6.4.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性

性別	男性	女性
年齢（歳）	[redacted]	[redacted]
体重（kg）	47.8	58
身長（cm）	151.2	153.1
疾患分類	末梢 [a]	末梢 [a]
PAH 治療薬併用	ERA	なし
罹患期間（日）	5393	3143
AC-065B201 試験での投与群	NS-304	NS-304

AC-065B201 試験のベースライン値
a：器質化した血栓が末梢に局在するために PEA 不能と判断された患者

［5.3.5.2-2 表 12.1-1 を引用］

2.7.6.4.4　安全性

2.7.6.4.4.1　被験薬の投与量及び投与期間

本試験での 1 日投与量及び投与期間（AC-065B201 試験からの全投与期間）は、1 例が 1200 μg 及び 622（1786）日、他の 1 例が 1400～1600 μg 及び 674（1304）日であった。

2.7.6.4.4.2　有害事象

本項では、本試験へ移行した後に発現又は程度若しくは重篤度が悪化した有害事象について示した。

（1）　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.4.4.2-1 に示す。

有害事象は 2 例 24 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象の大半は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は意識変容状態の 1 件であった。

重篤な有害事象は 2 例 3 件認められた。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.4.2-1　有害事象の要約

安全性解析対象例数			2
有害事象発現例数（件数）		有害事象	2（24）
		副作用	0
程度別	有害事象発現例数（件数）	無症候性	1（2）
		軽度	2（17）
		中等度	2（4）
		重度	1（1）
	副作用発現例数（件数）	無症候性	0
		軽度	0
		中等度	0
		重度	0
死亡に至った有害事象発現例数（件数）		有害事象	0
		副作用	0
重篤な有害事象発現例数（件数）		有害事象	2（3）
		副作用	0
投与中止に至った有害事象発現例数（件数）		有害事象	0
		副作用	0

因果関係の判断基準：因果関係は「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.2-2 表 12.2.1-1 を引用］

（2）　有害事象の表示及び分析

程度別の有害事象発現率を表 2.7.6.4.4.2-2 に示す。

有害事象は 2 例 24 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、1 例の被験者で 9 件発現した。その他、PT（基本語）及び SOC（器官別大分類）別において一定の傾向は認められなかった。

有害事象の程度は、無症候性 2 件、軽度 17 件、中等度 4 件、重度 1 件であった。中等度の有害事象は、胆管結石・糖尿病・アルツハイマー型認知症、鼻咽頭炎が各 1 例で、重度の有害事象は意識変容状態 1 例であった。このうち、胆管結石及び意識変容状態は重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.6.4.4.2-2　有害事象発現率（程度別）

	因果関係を問わない有害事象									
	無症候性		軽度		中等度		重度		全体	
評価例数	2									
有害事象発現例数	0		0		1		1		2	
有害事象発現件数	2		17		4		1		24	
SOC　PT	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
感染症及び寄生虫症			0	8	1	1			1	9
鼻咽頭炎			0	8	1	1			1	9
血液およびリンパ系障害	1	1							1	1
鉄欠乏性貧血	1	1							1	1
代謝および栄養障害					1	1			1	1
糖尿病					1	1			1	1
神経系障害					0	1	1	1	1	2
意識変容状態							1	1	1	1
アルツハイマー型認知症					1	1			1	1
眼障害			1	1					1	1
白内障			1	1					1	1
血管障害			1	1					1	1
低血圧			1	1					1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	3					2	3
肺高血圧症			1	1					1	1
上気道の炎症			1	1					1	1
肺胞出血			1	1					1	1
胃腸障害			1	2					1	2
歯周病			1	1					1	1
便秘			1	1					1	1
皮膚および皮下組織障害			1	1					1	1
接触性皮膚炎			1	1					1	1
肝胆道系障害					1	1			1	1
胆管結石					1	1			1	1
一般・全身障害および投与部位の状態			1	1					1	1
疲労			1	1					1	1
臨床検査	1	1							1	1
白血球数増加	1	1							1	1

事象名：MedDRA/J ver.18.1
因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった
同一カテゴリーで同一の被験者に同じ事象が複数回発現した場合、例数は一番重い程度で集計した。

［5.3.5.2-2 表 12.2.2-1 を引用］

2.7.6.4.4.3　死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

（1）　死亡に至った有害事象

本試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4.4.3-1 に、叙述を表 2.7.6.4.6-1 に示す。

重篤な有害事象は 2 例 3 件認められ、その内訳は胆管結石・意識変容状態、疲労の各 1 例であった。胆管結石は先行する AC-065B202 試験期間中に発現し継続していたが、本試験に移行後に重篤な有害事象となった。いずれの事象も回復し、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4.4.3-1 重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰	B201 試験の投与群
[redacted]	男	[redacted]	1200	胆管結石	1079/-	132	関連なし	中等度	重篤	継続	回復	NS-304
			1200	意識変容状態	1574/410	3	関連なし	重度	重篤	継続	回復	
[redacted]	女	[redacted]	1600	疲労	1191/561	22	関連なし	軽度	重篤	継続	回復	NS-304

a：発現時投与量（μg/日）
b：MedDRA/J ver 18.1 PT
c：AC-065B201 試験投与開始日又は本試験投与開始日を 1 日目として起算した（B201 試験/本試験）（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-2 表 12.3.1.2-1 を引用］

先行する AC-065B202 試験において発現した重篤な有害事象の間質性肺疾患（被験者識別コード：[redacted]）は、本試験においても継続して報告されたが、発現より 341 日目に非重篤となった。

（3） 重要な有害事象

本試験で投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

（4） 注目すべき有害事象

先行する AC-065B202 試験と同様に、血小板減少、骨代謝マーカーの上昇、血圧低下、甲状腺関連の有害事象及び眼底所見を注目すべき有害事象とした。

注目すべき有害事象は投与中止後に軽度の低血圧 1 例が認められたが、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアト内服に伴うためと判断され、治験薬との因果関係は否定された。この他には該当する有害事象は認められなかった。

また、先行する AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験と同様に、頭痛、めまい、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛及び関節痛をその他の注目すべき有害事象としたが、本試験では該当する有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.4.4　臨床検査値

臨床検査値異常変動の発現状況を表 2.7.6.4.4.4-1 に示す。

臨床検査値の異常変動は 1 例で発現し、その内訳はヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少（有害事象名：鉄欠乏性貧血）及び白血球数の増加（有害事象名：白血球数増加）であった。鉄欠乏性貧血は食事の影響により、白血球数増加はプレドニゾロン内服の影響により発現した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

また、臨床検査において、治験薬の投与中止に至った異常変動又は併用療法の追加を必要とした異常変動はなく、臨床的に重要な異常は認められなかった。

表 2.7.6.4.4.4-1　臨床検査値異常変動の発現状況

			有害事象		副作用	
評価例数			2			
発現例数			1		0	
検査項目		測定例数	例数	件数	例数	件数
ヘモグロビン	減少	2	1	1		
ヘマトクリット	減少	2	1	1		
赤血球数	減少	2	1	1		
白血球数	増加	2	1	1		

［5.3.5.2-2 表 12.4.2.1-1 を引用］

2.7.6.4.4.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　バイタルサイン

バイタルサインに関する有害事象は、投与中止後に低血圧 1 例が発現した（2.7.6.4.4.3（4）項参照）。

（2）　標準 12 誘導心電図

本試験で心電図所見に関する有害事象は認められなかった。

（3）　眼底検査

先行する試験（AC-065B201 試験及び AC-065B202 試験）で眼底検査を実施した 1 例が眼底検査を受けた結果、全ての時点で正常と判定され、眼底検査に関する有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.5　結論

先行する試験（AC-065B202 試験）から継続投与を行った CTEPH 患者 2 例において、1600 μg/日投与までの NS-304 の長期投与時の安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.4.6　付録

表 2.7.6.4.6-1　重篤な有害事象の叙述

【[redacted]　胆管結石】

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	男 7[redacted]	200	嘔吐	1/-	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			200	酸素飽和度低下	1/-	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			200	発熱	2/-	3	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			400	頭痛	5/-	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			400	ほてり	5/-	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	下痢	80/-	8	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	腹部不快感	193/-	40	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
			1200	下痢	228/-	5	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鉄欠乏性貧血	284/-	118	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	胆石症	284/-	1535	関連なし	中等度	非重篤	継続	軽快
			1200	四肢痛	423/-	65	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	感覚鈍麻	453/-	1366	関連なし	軽度	非重篤	継続	未回復
			1200	背部痛	484/-	89	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	緊張性膀胱	488/-	1331	関連なし	軽度	非重篤	継続	軽快
			1200	蕁麻疹	493/-	57	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	良性前立腺肥大症	550/-	1269	関連なし	軽度	非重篤	継続	軽快
			1200	肝機能異常	711/-	8	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	右室不全	711/-	1108	関連あり	軽度	非重篤	継続	軽快
			1200	鉄欠乏性貧血	795/-	113	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	高尿酸血症	851/-	968	関連なし	軽度	非重篤	継続	軽快
			1200	肺炎	990/-	13	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	しゃっくり	990/-	8	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	胆管炎	1075/-	9	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1200	心電図 QT 延長	1075/-	29	関連なし	無症候性	非重篤	継続	回復
			1200	胆管結石	1079/-	132	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	間質性肺疾患	1161/-	658	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
			1200	糖尿病	1172/8	647	関連なし	中等度	非重篤	継続	未回復
			1200	鉄欠乏性貧血	1466/302	373	関連なし	無症候性	非重篤	継続	未回復
			1200	意識変容状態	1574/410	3	関連なし	重度	重篤	継続	回復
			1200	アルツハイマー型認知症	1585/421	234	関連なし	中等度	非重篤	継続	未回復
			1200	肺高血圧症	1702/538	117	関連なし	軽度	非重篤	継続	未回復
			1200	白血球数増加	1702/538	137	関連なし	無症候性	非重篤	継続	未回復

既往歴	なし
合併症	糖尿病、不眠症、便秘症、不完全右脚ブロック、心室性期外収縮
有害事象発現時に使用していた薬剤	フロセミド、ジゴキシン、ピモベンダン、ボセンタン水和物、ファモチジン、ボグリボース、ワルファリンカリウム、レボメプロマジンマレイン酸塩、エチゾラム、ブロチゾラム、ナフトピジル、トラセミド、アロプリノール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ヘパリンナトリウム、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）、ヒドロキシジンパモ酸塩、センノシド、酸化マグネシウム
重篤理由	治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの

経過・処置	投与1日目：治験規定来院日。当日も呼吸苦あり。4日前の胸部CT上では間質病変を示していたが、入院を希望しなかったため、抗生剤を変更し翌週外来にてフォローすることになった。なお、この来院からNS304C-P2OE試験へ移行。NS304C-P2OE試験用の治験薬へ切り替えられた（治験薬の成分、用量の変更はない）。 投与7日目：呼吸苦の改善がないため救急受診。SpO_2が89%～92%。臨床検査値よりCRP：1.26 mg/dL、KL-6:1921 U/mLと高値を示したため間質性肺炎と診断。入院し加療することになった。リザーバマスク下で酸素6 L/min。ステロイドパルス療法を開始。 投与 17 日目：肝胆道系酵素値が上昇。 投与 22 日目：肝胆道系酵素値の上昇に関して、薬剤性肝障害を疑いトラクリアを休薬。 投与 36 日目：胆道系酵素の低下がみられないため、消化器科へコンサルト。4 ヵ月前に実施した腹部エコーにて胆嚢結石及び総胆管結石を確認。5 日後の ERCP 施行が決定。 投与41日目：胆道系酵素上昇が、総胆管結石のためと考えられたため、ERCP施行、結石を除去。同日には食事制限解除。 投与45日目：血液検査において、胆道系酵素数値は低下。トラクリア再開。 投与46日目：経過良好のため、本事象は軽快と判断し、退院となる。
治験担当医師の見解	治験薬の薬理作用から関連は考えにくく、被験者の年齢や生活環境から本事象は偶発的に発現したと判断し、本事象と治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	本例は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する第II相試験において、総胆管結石が認められた症例である。担当医は総胆管結石との関連性について、治験薬の薬理作用からは考えにくく、患者の年齢や生活環境等患者素因による偶発的な事象発現であると評価し、治験薬との関連性を否定している。企業としても、担当医の意見に異論なく、総胆管結石と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。

【[redacted]　意識変容状態】

全ての有害事象、既往歴及び合併症は【[redacted] 胆管結石】と同様

有害事象発現時に使用していた薬剤	フロセミド、ジゴキシン、ピモベンダン、ボセンタン水和物、ファモチジン、ボグリボース、ワルファリンカリウム、レボメプロマジンマレイン酸塩、エチゾラム、ブロチゾラム、ナフトピジル、トラセミド、アロプリノール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、シタグリプチンリン酸塩水和物、ミチグリニドカルシウム水和物、メトホルミン塩酸塩、ウルソデオキシコール酸、酸化マグネシウム、プレドニゾロン
重篤理由	治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
経過・処置	投与1日目：治験規定来院日。この来院からNS304C-P2OE試験へ移行。NS304C-P2OE試験用の治験薬へ切り替えられた。 投与410日目：前日に家族内に[redacted]があり、[redacted]時に眠剤を内服して就寝。 当日[redacted]時、家族が様子を見に行ったところ酸素マスクが外れ、呼吸状態が悪いことに気付く。本人の周りに、服用したと思われる眠前薬（ヒルナミン・エチゾラム・ソレントミン）の袋が5日分空になっているのを発見し、救急要請して当院に搬送された。救急外来到着時、意識レベルJCS300。対光反射あり。意識レベルが回復しないため、経過観察入院にて入院となる。[redacted]時頃 JCS1 SpO_2 99% 呼びかけに対して速やかに反応、症状は改善傾向。 投与411日目：意識も完全に清明。自力での立位も可能。状態も改善しているため、翌日に退院決定。 投与 412 日目：退院。
治験担当医師の見解	今回の事象は、自死を意図しての行動ではなく被験者が誤って眠剤を過量に服薬したものであり、本事象と治験薬との因果関係は否定できる。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	本例は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する第II相試験において、意識障害が認められた症例である。担当医は家族内の[redacted]を発端とする眠剤過量服用に伴う事象であると評価し、治験薬との関連性を否定している。企業としても、担当医の意見に異論なく、意識障害と治験薬との因果関係は「なし」と判断する。

【[redacted]　疲労】

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
NS-304	[redacted]	女 7[redacted]	600	悪心	15/-	1324	関連あり	中等度	非重篤	継続	未回復
			600	腹痛	16/-	1	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			600	頭痛	17/-	1322	関連あり	中等度	非重篤	継続	未回復
			800	鼻咽頭炎	27/-	2	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1400	下痢	65/-	3	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1400	肝機能異常	66/-	139	関連なし	軽度	非重篤	減量	回復
			1400	尿路感染	66/-	58	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1400	倦怠感	67/-	1272	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復
			1400	胸部不快感	71/-	2	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	115/-	4	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	便秘	122/-	2	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	尿路感染	151/-	1188	関連なし	軽度	非重篤	継続	未回復
			1200	右室不全	295/-	1044	関連なし	軽度	非重篤	継続	未回復
			1200	鼻咽頭炎	362/-	4	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	380/-	7	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	437/-	12	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	468/-	4	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	513/-	2	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1200	鼻咽頭炎	544/-	10	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1400	鼻咽頭炎	649/19	5	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	673/43	3	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	725/95	3	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	上気道の炎症	834/204	28	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	歯周病	857/227	482	関連なし	軽度	非重篤	継続	未回復
			1600	鼻咽頭炎	1042/412	4	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	1077/447	6	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	1089/459	1	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	1128/498	2	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	1141/511	3	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	鼻咽頭炎	1160/530	53	関連なし	中等度	非重篤	継続	回復
			1600	疲労	1191/561	22	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1600	白内障	1296/666	43	関連なし	軽度	非重篤	継続	未回復
			1600	接触性皮膚炎	1302/672	22	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
			1600	肺胞出血	1305/675	1	関連なし	軽度	非重篤	その他	回復
			1600	便秘	1305/675	20	関連なし	軽度	非重篤	その他	回復
			1600	低血圧	1307/677	25	関連なし	軽度	非重篤	その他	回復

既往歴	なし
合併症	高尿酸血症、脂質異常症、気管支喘息、腰痛、アレルギー性鼻炎、非特異的 ST-T 変化、上室性期外収縮、鼻出血
有害事象発現時に使用していた薬剤	ワルファリンカリウム、アロプリノール、プラバスタチンナトリウム、シクレソニド、テオフィリン、アンブロキソール塩酸塩、モンテルカストナトリウム
重篤理由	治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
経過・処置	投与1日目：治験規定来院日。この来院からNS304C-P2OE試験へ移行。NS304C-P2OE試験用の治験薬へ切り替えられた。 投与530日目：感冒症状あり、内服薬にて加療。 投与555日目：当院の呼吸器内科を定期受診。感冒症状は回復へ向かっていたが、昨日より悪化したと、申し出あり。 投与561日目：ご自宅にて息切れの増強を自覚。 投与568日目：治験の規定来院時、心電図検査にて陰性T波の増強がみられ、息切れ症状も悪化。 投与572日目：入院後安静のみで症状はほぼ軽快、またご本人に入院前の症状につき、確認したところ、呼吸困難、息切れではなく、全身倦怠感であったことが判明し、入院前日の外来で行った心エコー、胸部レントゲン、CT、血液検査の結果と矛盾しな

	いと考えられた。 投与582日目：経過良好にて、退院。
治験担当医師の見解	症状の原因については、先行する感冒によるものや、それに伴う安静でのdeconditioningで説明可能と考えられ、またこれまでの治験薬服用期間では大きな問題なく経過していることからも、今回の症状は治験薬との因果関係は否定して良いと考える。また、再考により事象名を全身倦怠感から易疲労感とすることとした。
因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解	本例は慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する第II相試験において、易疲労感が認められた症例である。追加情報により担当医が事象名について経過等より再考し、全身倦怠感から易疲労感に変更された。担当医は易疲労感との関連性について、事象発現以前に罹患していた感冒の影響やそれに伴う体調不良で説明可能であること、また、治験薬服用期間に大きな問題なく経過していることから、治験薬との関連性を否定している。企業としても、担当医の意見に異論なく、治験薬と易疲労感との因果関係は「なし」と判断する。

a：発現時投与量（μg/日）

b：被験者識別コード[redacted] は、発現日が 1165 日（AC-065B201 試験投与開始日を 1 日目として起算）より前の有害事象は MedDRA/J ver 13.0、1165 日以降は ver 18.1 の PT。被験者識別コード[redacted] は、発現日が 631 日（AC-065B201 試験投与開始日を 1 日目として起算）より前の有害事象は MedDRA/J ver 13.0、631 日以降は ver 18.1 の PT

c：AC-065B201 試験投与開始日又は本試験投与開始日を 1 日目として起算した（B201 試験/本試験）（日目）

d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

2.7.6.5　第 II 相：PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A201）

資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）

2.7.6.5.1　試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.1-1　試験方法

試験の標題：肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する NS-304（セレキシパグ）の有効性、安全性及び薬物動態の検討試験
試験番号：AC-065A201
試験実施施設：26 施設（日本）
試験期間： 2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の患者の初回来院日） 2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の患者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, et al. Efficacy and safety of an orally administered selective prostacyclin receptor agonist, selexipag, in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2017;81:1360-7.[3)]
目的： 【主目的】 PAH 患者において安静時肺血管抵抗（PVR）のベースラインからの変動を指標として NS-304 の有効性を検討する。 【副次目的】 PAH 患者における以下指標のベースラインからの変動を検討する。 ・PVR 以外の肺血行動態パラメータ ・6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数 ・WHO 機能分類クラス ・ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP） セレキシパグとその代謝物（MRE-269 及び MRE-269 のグルクロン酸抱合体 MRE-6001）の薬物動態を検討する。また、安全性及び忍容性を検討する。 【探索的目的】 PAH 患者において臨床症状の悪化までの時間、血管内皮機能マーカーに対する NS-304 の影響を検討する。
試験デザイン： 多施設共同、オープンラベル 試験デザインを図 2.7.6.5.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　30 例 投与例数　37 例 有効性解析対象例数　33 例（per-protocol set：PPS）、37 例（all-treated set：ATS） 安全性解析対象例数　37 例（safety analysis set：SAF） 被験者数の設定根拠： PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（試験番号 NS-304/-02）における NS-304 群の PVR の変化量（平均値：-168.1 dyn·sec/cm^5、標準偏差：241.6 dyn·sec/cm^5）から、群内比較として、リサンプリング法によるシミュレーションを行った結果、Wilcoxon の符号付順位検定により検出力 90%で有意差を見出すために必要な被験者数は 25 例となった。特定の平均値及び標準偏差を設定し、被験者数を 25 例とした際の検出力を下表に示す。いずれの条件下でも検出力は

低下するものの、検出力 50%は確保できている。以上より、脱落例及び実施可能性を勘案し、30 例を目標被験者数とした。

＜被験者数を 25 例に固定した場合の検出力＞

PVR の変化量の標準偏差	PVR の変化量の平均値		
	-120.0 dyn·sec/cm^5	-140.0 dyn·sec/cm^5	-168.1 dyn·sec/cm^5
241.6 dyn·sec/cm^5	64.92%	77.33%	90.64%
260.0 dyn·sec/cm^5	58.98%	72.34%	86.24%
280.0 dyn·sec/cm^5	53.20%	65.67%	80.40%

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

PAH 患者

【選択基準】

1) 肺高血圧症のダナポイント分類 Group 1 のうち、以下に該当する WHO 機能分類クラス I～IV の患者
   - ・特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）
   - ・遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）
   - ・薬物又は毒物誘発性肺高血圧症
   - ・以下の疾患に関連する PAH
     a. 結合組織病
     b. 先天性心疾患（全てのベースライン検査実施時にシャント修復術から 1 年以上経過していること）
     c. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症
2) 以下の基準に従って PAH の診断が右心カテーテル検査により確定された患者
   - ・安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上
   - ・肺動脈楔入圧（PAWP）又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 未満
3) 右心カテーテル検査による PVR のベースライン値が 400 dyn·sec/cm^5 を超えている患者。血行動態測定時期は、以下の全ての条件を満たすこと：
   - ・治験薬投与開始前 30 日以内
   - ・以下の併用制限薬又は併用禁止薬を中止した上で治験薬を服用する場合は、以下に示す washout 期間が経過した後
     a. エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、ホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬：4 週間以上
     b. プロスタサイクリン：4 週間以上
     c. ベラプロストナトリウム：1 週間以上
   - ・ERA 及び/又は PDE5 阻害薬を併用している患者では、右心カテーテルによる血行動態測定に際して、以下に示す時間での服用を許容した；
     a. シルデナフィルは右心カテーテル検査の少なくとも 4～6 時間前に投与することとした（すなわち、短期的影響を除いた）。
     b. ボセンタン、アンブリセンタン、タダラフィル又はカルシウム拮抗薬は検査日に通常の時間に投与することとした。
4) 同意取得時 18 歳以上の患者
5) 性別：不問

   妊娠する可能性のある女性については、投与前の妊娠検査が陰性であり、試験期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は避妊し、確実な避妊方法を用いることに同意した患者。なお、妊娠する可能性がない女性患者の定義を閉経後の女性（1 年以上無月経の女性、不妊又は不妊処置を実施した女性）とした。
6) 試験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者（未成年の場合、本人及び代諾者）

【除外基準】
1) 肺高血圧症のダナポイント分類 Group 2～5 に該当する者又は Group 1 のうち選択基準 1）に該当しない者
2) 既に肺血流シンチグラムが行われている場合、その所見により慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）と診断された患者
3) 中～重度の閉塞性肺疾患：1 秒量（FEV_1）/努力肺活量（FVC）が 0.7 未満
4) 中～重度の拘束性肺疾患：全肺気量（TLC）が予測値の 70%未満
5) 狭心症や間欠性跛行等、試験の要件（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
6) 精神障害、依存症、その他の疾患により同意が得られない患者又は本試験の必要条件が満たせない患者
7) 余命が 1 年未満と判断される疾病を有する患者
8) 中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）
9) 中等度以上の腎障害を有する患者［血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL（221 μmol/L）以上］
10) 妊娠又は授乳中の患者
11) 治験薬投与開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた、又は治験期間中に投与を受ける予定の患者
12) 過去に NS-304 の投与を受けた患者
13) 治験薬投与開始前 4 週間以内にプロスタサイクリン及びその誘導体の投与（ただし、ベラプロストナトリウムについては 1 週間以内とする。なお、治療薬の血管反応性を調べるためのカテーテル処置中の急性投与、投与開始 1 週間以上前で、かつ 3 日間以内の一時的な投与は除く）を受けた患者
14) 製剤添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者
15) 治験責任（分担）医師が、その他不適当と判断した患者

治験薬：

被験薬	剤形	含量
NS-304 錠 200 μg	フィルムコーティング剤	1 錠中セレキシパグ 200 μg 含有

用法・用量・投与期間：
NS-304 1 回 200～1600 μg を 1 日 2 回食後に経口投与し、投与間隔は 6 時間以上空けた。
＜増量期間（12 週間：投与開始日～投与 12 週目）＞
NS-304 の投与を 400 μg/日（1 回 200 μg を 1 日 2 回）から開始し、被験者の忍容性を確認しながら 3 日（6 回）以上投与し、問題がなければ 800 μg/日（1 回 400 μg を 1 日 2 回）に増量した。その後、同様に、忍容性を確認しながら問題がなければ 1200、1600 μg/日に増量し、3 日間以上投与した。
2000、2400、2800 及び 3200 μg/日への増量は、各用量を 7 日（14 回）以上投与し、忍容性に問題がなければ 1 回 200 μg ずつ増量した。2000 μg/日以上への増量は、被験者を増量日から 2 泊 3 日以上入院させて行った。
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、増量中に忍容性に問題があると治験責任（分担）医師が判断した場合は減量を可能とした。減量の理由が解消され、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は再増量を可能とした。再増量する場合は、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔を置き、忍容性に問題がないことを確認することとした。
＜維持用量投与期間（4 週間：投与 12 週目～投与 16 週目）＞
投与 12 週目までに各被験者に対する維持用量を決定し、投与 16 週目までの間は 4 週間以上維持用量を投与した。維持用量投与期間中は基本的に同一用量を継続するものとしたが、有害事象により維持用量による投与継続が困難であると治験責任（分担）医師が判断した場合は減量を可能とした。減量の理由が解消され次第、維持用量に達するよう努力を行うこととし、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔を置き、忍容性に問題がないことを確認することとした。

＜長期投与期間［投与 16 週目～製造販売承認取得時まで（製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験に切り替えて販売開始まで)］＞
投与16週目以降も各被験者の維持用量にてNS-304の投与を継続した。3200 μg/日（1回1600 μgを 1 日 2 回）を上限として増量が可能であり、減量及び再増量も可能とした。製造販売承認取得後は、治験薬を製造販売後臨床試験薬に切り替えて投与を継続した。

前治療及び併用療法：
＜併用禁止薬＞
治験薬投与期間中は以下の薬剤の併用を禁止した。
1） プロスタサイクリン及びその誘導体
2） 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬
3） 開発中の薬剤
＜併用禁止療法＞
治験薬投与期間中は以下の療法の併用を禁止した。
1）開発中の医療用器具の使用
2）肺移植
3）心房中隔裂開術
＜併用制限薬＞
ERA、PDE5 阻害薬及びカルシウム拮抗薬の併用は可能であるが、その場合いずれも治験薬投与開始の 90 日以上前から治験薬投与期間を通して一定用量を投与することとした。

評価項目：
(1)　有効性
＜主要評価項目＞
投与 16 週目の安静時 PVR のベースラインからの変動
＜副次評価項目＞
・投与 16 週目の肺血行動態［肺血管抵抗係数（PVRI)、平均肺動脈圧（mPAP)、心係数（CI)、全肺血管抵抗（TPR)、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2)、平均右房圧（mRAP)、心拍出量（CO)］のベースラインからの変動
・投与 16 週目の 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動
・投与 16 週目の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・投与 16 週目の NT-proBNP のベースラインからの変動
＜探索的評価項目＞
・以下に定義するいずれかの項目が最初に発現するまでの時間
－死亡（原因不問）
－PAH の悪化による入院
－肺移植又はバルーン心房中隔裂開術を必要とする PAH の悪化
－PAH の悪化による非経口のプロスタサイクリン又は長期酸素療法の開始
－2 週間以内に実施された 6 分間歩行距離のうち 2 回以上においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められ、かつ WHO 機能分類クラスが悪化した場合［Visit 1（スクリーニング時）において WHO 機能分類クラス II 又は III の患者］
－2 週間以内に実施された 6 分間歩行距離のうち 2 回以上においてベースラインからの 15%以上の短縮が認められ、PAH 治療薬の追加が必要になった場合［Visit 1（スクリーニング時）において WHO 機能分類クラス III 又は IV の患者］
・投与 16 週目以降の血管内皮機能マーカーのベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数におけるベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変動
・投与 16 週目より後の NT-proBNP のベースラインからの変動
(2)　薬物動態
初回投与後、投与 16 週目のセレキシパグ及び代謝物（MRE-269 及び MRE-269 のグルクロン酸抱合体 MRE-6001）の血漿中濃度

(3)　安全性
・治験薬最終投与 72 時間後までの有害事象
・治験薬最終投与 72 時間後までの重篤な有害事象
・治験薬投与中止症例の有害事象
・骨代謝マーカー及び甲状腺機能マーカーを含む臨床検査値のベースラインから各測定時点の変動
・バイタルサインのベースラインから各測定時点の変動
・標準 12 誘導心電図のベースラインから各測定時点の変動

統計手法：
(1) 解析対象集団
ATS：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者
SAF：治験薬の投与及び投与後の安全性評価を少なくとも 1 回受けた被験者
PPS：ATS のうち、治験薬が主要評価項目に与えた効果を評価する上で支障となり得る治験実施計画書からの逸脱がない被験者
(2) 有効性
1) 主要評価項目
主解析は PPS を対象とし、投与 16 週目の PVR のベースラインからの変化量について、Wilcoxon 符号付順位検定を行った。第 1 種過誤レベルを両側 0.05 とした。投与後のデータが欠測している被験者や補完された被験者はこの解析から除外した。統計的多重性は考慮しなかった。
2) 副次及び探索的評価項目
PPS 及び ATS の両解析対象集団について評価した。治験薬投与前後の比較は第 1 種過誤レベルを両側 0.05 とした。多重性の調整を行わなかった。
(3) 安全性
SAF において有害事象の評価を行った。有害事象は、MedDRA/J ver.17.0 を用いて読み替えた。治験薬最終投与後 72 時間までに発現した全有害事象を集計の対象とした。追跡期間中（治験薬最終投与後 3 日以降 30 日以内）に発現した重篤な有害事象は、投与期間中（治験薬最終投与後 3 日以内）に発現した重篤な有害事象とは別に一覧で示した。
中止した被験者及び製造販売後臨床試験薬から市販のウプトラビ錠に切り替えなかった被験者は、最終投与 72 時間後までに発現した有害事象を収集した。製造販売後臨床試験薬から市販のウプトラビ錠に切り替えた被験者は、最終投与日までに発現した有害事象を収集した。
(4) 薬物動態
投与開始日では全ての被験者において、投与 16 週目は最終維持用量ごとに、血漿中薬物動態パラメータ値［最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、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}）、トラフ血漿中濃度（C_{trough}）］の記述統計量を算出した。最終維持用量とセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）との関係について、直線回帰分析及びパワーモデルでの回帰分析により評価した。

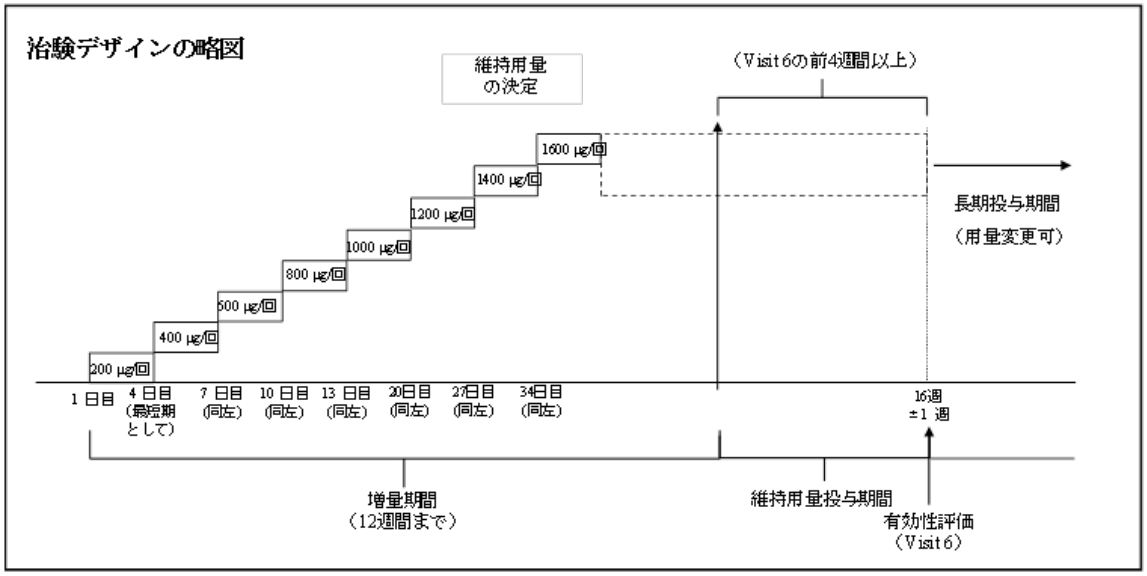


図 2.7.6.5.1-1　試験デザイン図

最速で漸増された場合のスケジュールを例示

［5.3.5.4-1 図 1 を引用］

2.7.6.5.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5.2-1 に、解析対象集団の概要を表 2.7.6.5.2-1 に示す。

登録された 37 例全例に NS-304 が投与された。このうち、投与 16 週目（有効性評価期間）までに 4 例が中止し、残りの 33 例が投与 16 週目の検査を終了した。中止理由の内訳は、「ERA、PDE5 阻害薬又はカルシウム拮抗薬を新たに投与された」、「重篤な有害事象の発現」、「併用禁止薬又は併用禁止療法の実施」、「同意の撤回」が各 1 例であった。

また、投与 16 週目以降に 14 例が中止し、残りの 19 例は承認取得日（2016 年 9 月 28 日）以降に治験から製造販売後臨床試験に切り替え、NS-304 の投与を継続した。中止理由の内訳は、「併用禁止薬又は併用禁止療法の実施」が 6 例、「重篤な有害事象の発現」、「原疾患又は合併症の悪化」が各 3 例、「ERA、PDE5 阻害薬又はカルシウム拮抗薬を新たに投与された」、「同意の撤回」が各 1 例であった。製造販売後臨床試験に移行した 19 例は、中止することなく試験を完了した。

安全性解析対象集団（SAF）は治験薬の投与を受けた全被験者 37 例（ATS）と同一であった。PPS は 33 例であり、PPS から除外された 4 例の除外理由はいずれも投与 16 週目の PVR の欠測であった。

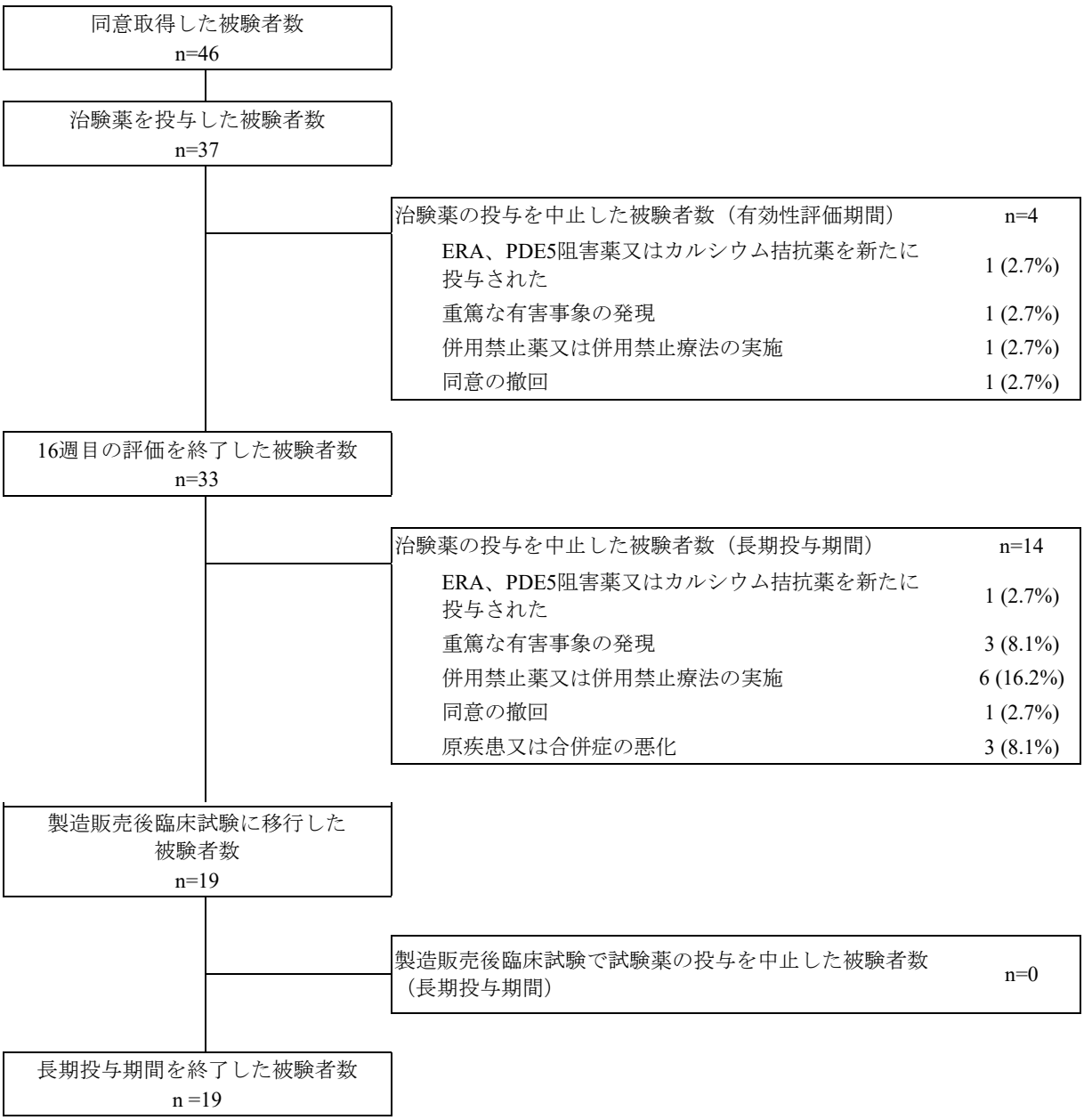


図 2.7.6.5.2-1　被験者の内訳

［5.3.5.4-1 図 4 を引用］

表 2.7.6.5.2-1　解析対象集団の概要

	N=37
ATS	
採用例	37 （100.0%）
除外例	0 （0.0%）
PPS	
採用例	33 （89.2%）
除外例	4 （10.8%）
除外理由	
投与 16 週目の PVR が欠測	4
SAF	
採用例	37 （100.0%）
除外例	0 （0.0%）

［5.3.5.4-1 表 5、表 6 を改変］

2.7.6.5.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

ATS 及び PPS における人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6.5.3-1 に示す。

ATS において、男性 29.7%（11 例）、女性 70.3%（26 例）であり、男性に比べて女性が多かった。年齢の平均値（最小値～最大値）は 44.5（23～72）歳であった。PAH 疾患分類の内訳は、IPAH 67.6%、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症（CTD-PAH）16.2%、HPAH 13.5%、その他（先天性心疾患に伴う肺高血圧症）2.7%であった。

ベースライン時の WHO 機能分類クラスは、大半の被験者がクラス II（56.8%）又はクラス III（37.8%）であり、クラス IV の被験者は認められなかった。

ベースライン時に PAH 治療を目的とした併用薬が投与されていた被験者は 83.8%（31/37 例）であり、その内訳はボセンタン水和物 51.4%（19 例）、タダラフィル 43.2%（16 例）、シルデナフィルクエン酸塩 35.1%（13 例）及びアンブリセンタン 24.3%（9 例）であった。

なお、PPS における人口統計学的及びベースライン時の特性は ATS と類似していた。

表 2.7.6.5.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ATS 及び PPS)

		ATS（N=37）	PPS（N=33）
性別 n(%)	男性	11（29.7%）	11（33.3%）
	女性	26（70.3%）	22（66.7%）
年齢（歳）	平均値	44.5	43.6
	標準偏差	13.3	13.6
	中央値	42.0	41.0
	最小値 , 最大値	23 , 72	23 , 72
	65 歳未満 n(%)	33（89.2%）	29（87.9%）
	65 歳以上 n(%)	4（10.8%）	4（12.1%）
体重（kg）	平均値	57.52	57.41
	標準偏差	15.19	15.45
	中央値	53.60	53.60
	最小値 , 最大値	34.3 , 102.8	34.3 , 102.8
身長（cm）	平均値	159.01	159.48
	標準偏差	9.11	9.45
	中央値	158.30	160.30
	最小値 , 最大値	137.7 , 176.6	133.7 , 176.6

表 2.7.6.5.3-1　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ATS 及び PPS)（続き）

		ATS（N=37）	PPS（N=33）
BMI（kg/m^2）	平均値	22.47	22.26
	標準偏差	4.28	4.19
	中央値	20.90	20.80
	最小値，最大値	17.2 , 37.3	17.2 , 37.3
PAH 疾患分類 n(%)	IPAH	25（67.6%）	24（72.7%）
	HPAH	5（13.5%）	5（15.2%）
	CTD-PAH	6（16.2%）	3（9.1%）
	その他	1（2.7%）	1（3.0%）
WHO 機能分類クラス n(%)	I	2（5.4%）	2（6.1%）
	II	21（56.8%）	20（60.6%）
	III	14（37.8%）	11（33.3%）
	IV	0（0.0%）	0（0.0%）
PAH 治療薬の併用 n(%)	無	6（16.2%）	5（15.2%）
	有	31（83.8%）	28（84.8%）
	ERA	28（75.7%）	27（81.8%）
	ボセンタン水和物	19（51.4%）	18（54.5%）
	アンブリセンタン	9（24.3%）	9（27.3%）
	PDE5 阻害薬	29（78.4%）	26（78.8%）
	シルデナフィルクエン酸塩	13（35.1%）	12（36.4%）
	タダラフィル	16（43.2%）	14（42.4%）
	ERA + PDE5 阻害薬	26（70.3%）	25（75.8%）

［5.3.5.4-1 表 8、表 9 を改変］

2.7.6.5.4　有効性

2.7.6.5.4.1　主要評価項目

PPS における投与 16 週目の PVR のベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.4.1-1 に示す。

PVR の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 683.2（237.3）dyn·sec/cm^5、投与 16 週目 560.3（238.7）dyn·sec/cm^5 であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は -122.9（-163.7～-82.0）dyn·sec/cm^5 であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P <0.0001、対応のある t 検定：P <0.0001）。

表 2.7.6.5.4.1-1　投与 16 週目の PVR のベースラインからの変化量（PPS）

	N=33
ベースライン（dyn·sec/cm^5）	
平均値	683.2
標準偏差	237.3
中央値	671.8
最小値, 最大値	408, 1351
16 週目（dyn·sec/cm^5）	
平均値	560.3
標準偏差	238.7
中央値	491.4
最小値, 最大値	240, 1103
ベースラインからの変化量（dyn·sec/cm^5）	
平均値	-122.9
標準偏差	115.2
中央値	-120.9
最小値, 最大値	-402, 90
平均値の 95%信頼区間	-163.7, -82.0
中央値の 95%信頼区間	-184.5, -59.5
Wilcoxon 符号付順位検定	P <0.0001
対応のある t 検定	P <0.0001
ベースラインからの変化率（%）	
幾何平均値	79.7
幾何平均値の 95%信頼区間	74.0, 86.0

［5.3.5.4-1 表 11 を引用］

2.7.6.5.4.2　副次評価項目

（1）　肺血行動態

1）　肺血管抵抗係数（PVRI）

PPS において、PVRI の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 1076.7（390.5）dyn·sec·m^2/cm^5、投与 16 週目 881.9（405.2）dyn·sec·m^2/cm^5 であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は -194.9（-259.6～-130.1）dyn·sec·m^2/cm^5 であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P <0.0001、対応のある t 検定：P <0.0001）。

2）　平均肺動脈圧（mPAP）

PPS において、mPAP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 41.8（9.2）mmHg、投与 16 週目 38.8（8.9）mmHg であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は -3.1（-5.2～-1.0）mmHg であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.0091、対応のある t 検定：P=0.0057）。

3）　心係数（CI）

PPS において、CI の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 2.63（0.50）L/min/m^2、投与 16 週目 2.96（0.74）L/min/m^2 であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 0.33（0.13～0.53）L/min/m^2 であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.0025、対応のある t 検定：P=0.0021）。

4） 全肺血管抵抗（TPR）

PPS において、TPR の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 849.7（292.1）dyn·sec/cm^5、投与 16 週目 720.5（287.9）dyn·sec/cm^5 であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は -129.2（-182.7～-75.7）dyn·sec/cm^5 であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P <0.0001、対応のある t 検定：P <0.0001）。

5） 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

PPS において、SvO_2 の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 70.46（6.96）%、投与 16 週目 70.00（8.35）%であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は -0.41（-2.35～1.53）%であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.9771、対応のある t 検定：P =0.6675）。

6） 平均右房圧（mRAP）

PPS において、mRAP の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 4.5（2.5）mmHg、投与 16 週目 4.7（2.7）mmHg であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 0.2（-1.1～1.5）mmHg であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.7010、対応のある t 検定：P=0.7778）。

7） 心拍出量（CO）

PPS において、CO の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 4.137（0.870）L/min、投与 16 週目 4.639（1.285）L/min であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 0.502（0.170～0.834）L/min であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.0034、対応のある t 検定：P=0.0042）。

（2） 6 分間歩行距離及び Borg 呼吸困難指数

PPS において、6 分間歩行距離の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 445.0（102.2）m、投与 16 週目 459.1（112.8）m であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は 14.1（-2.4～30.6）m であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.0324、対応のある t 検定：P =0.0905）。

PPS において、Borg 呼吸困難指数の平均値（標準偏差）は、ベースライン時 2.7（2.1）、投与 16 週目 2.5（2.0）であり、投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -0.2（1.2）であった。また、Borg 呼吸困難指数は、ベースライン時から投与 16 週目に 9 例が上昇し、11 例が低下した。

（3） WHO 機能分類クラス

PPS において、投与 16 週目までに WHO 機能分類クラスが改善した割合は 4 例（12.1%）であり、クラス II から I に改善した被験者が 1 例、クラス III から II に改善した被験者が 3 例であった。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。

（4） NT-proBNP

PPS において、NT-proBNP の幾何平均値（変動係数）は、ベースライン時 111.1（1.93）pg/mL、投与 16 週目 105.7（2.15）pg/mL であった。投与 16 週目のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は -44.4（-188.4～99.5）pg/mL であった（Wilcoxon 符号付順位検定：P=0.5634、対応のある t 検定：P =0.5340）。

2.7.6.5.5 薬物動態

NS-304 200 µg を単回投与後又は NS-304 200～1600 µg を反復投与後（投与 16 週目）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 2.7.6.5.5-1 に示す。

NS-304 200 µg を単回投与したとき、セレキシパグ及び MRE-269 の t_{max} はそれぞれ 2.8 時間及び 3.6 時間であった。

NS-304 200～1600 µg を 1 日 2 回反復投与したとき、投与 16 週目でのセレキシパグの t_{max} は 2.5～4.0 時間、MRE-269 の t_{max} は 1.9～4.0 時間であった。セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 2.60～54.0 ng·hr/mL 及び 14.3～136 ng·hr/mL であった。

セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は用量の増加に伴って増加した。用量比例性についてパワーモデルで解析した結果、セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ のいずれも傾きの 95%信頼区間は 1 を含むこと、さらに、直線回帰分析でも、いずれも切片の 95%信頼区間は 0 を含んでいることから、用量比例性が確認された（表 2.7.6.5.5-2 及び表 2.7.6.5.5-3）。

表 2.7.6.5.5-1 NS-304 200 µg 単回投与後及び 1 回 200～1600 µg 反復投与後（投与 16 週目）のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ

		1 回投与量 (µg)	N	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	C_{trough} (ng/mL)
セレキシパグ	単回	200	37	2.82 ± 0.63	2.52 ± 2.74	7.57 ± 7.98 [a]	—
	反復	200	1	2.50	1.12	2.60	0
		400	2	2.50	3.33	7.91	0.0557
		600	5	2.80 ± 0.67	4.73 ± 6.28	16.0 ± 13.3 [b]	0.101 ± 0.172
		800	6	3.00 ± 0.77	8.84 ± 5.03	33.7 ± 24.6 [c]	0.0908 ± 0.1208
		1000	6	3.58 ± 1.39	6.67 ± 3.44	27.3 ± 13.4	1.33 ± 2.56
		1200	3	2.50 ± 0.00	12.5 ± 5.8	44.1 [d]	0.0803 [d]
		1400	2	4.00	10.3	37.7	0.139
		1600	7	3.00 ± 1.32	16.9 ± 6.8	54.0 ± 21.3	0.164 ± 0.219
MRE-269	単回	200	37	3.55 ± 1.37	2.81 ± 1.29	11.6 ± 4.9 [e]	—
	反復	200	1	4.00	3.17	14.3	0.371
		400	2	2.50	11.7	37.7	1.39
		600	5	3.20 ± 1.57	8.15 ± 5.59	35.5 ± 22.5	1.98 ± 1.99
		800	7	3.36 ± 2.44	13.8 ± 9.0	59.3 ± 43.2 [f]	2.69 ± 3.37 [f]
		1000	6	1.92 ± 1.59	12.7 ± 6.1	65.8 ± 40.7	6.55 ± 8.97
		1200	3	4.00 ± 0.00	19.7 ± 10.6	86.8 ± 40.8	2.38 ± 1.20
		1400	2	4.00	21.7	111	5.95
		1600	7	3.71 ± 2.02	28.8 ± 14.8	136 ± 73	5.25 ± 3.90

平均値±標準偏差、
－：算出不可
a：N=36、b：N=4、c：N=5、d：N=2、e：N=36、f：N=6

［5.3.5.4-1 表 25 を引用］

表 2.7.6.5.5-2　NS-304 を反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{0-t} におけるパワーモデルによる用量比例性の解析結果

	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	1.32408	0.76229	1.88588
	AUC_{0-t}	1.34191	0.86528	1.81854
MRE-269	C_{max}	1.04282	0.35695	1.72869
	AUC_{0-t}	1.15389	0.43837	1.86940

［5.3.5.4-1 表 108 を引用］

表 2.7.6.5.5-3　NS-304 を反復投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC_{0-t} における直線回帰分析による用量比例性の解析結果

	パラメータ	切片	95%信頼区間	
			下限	上限
セレキシパグ	C_{max}	-1.55539	-6.60667	3.4959
	AUC_{0-t}	-2.74105	-20.53559	15.05348
MRE-269	C_{max}	-1.13070	-9.86502	7.60363
	AUC_{0-t}	-14.67737	-57.99429	28.63954

［5.3.5.4-1 表 109 を引用］

2.7.6.5.6　安全性

2.7.6.5.6.1　被験薬の投与量及び投与期間

ATS（SAF と同一）における NS-304 の曝露状況を表 2.7.6.5.6.1-1 に示す。

NS-304 の総曝露期間の平均値（最小値～最大値）は 157.68（0.1～289.0）週であり、1 日平均投与量の平均値は 1884.77 μg であった。最終維持用量の分布は、400 μg/日 5.4%（2/37 例）、800 μg/日 5.4%（2/37 例）、1200 μg/日 13.5%（5/37 例）、1600 μg/日 18.9%（7/37 例）、2000 μg/日 16.2%（6/37 例）、2400 μg/日 8.1%（3/37 例）、2800 μg/日 5.4%（2/37 例）、3200 μg/日 18.9%（7/37 例）、不明 8.1%（3/37 例）であった。

服薬遵守率は 1 例（服薬遵守率 51.8%）を除き、70%以上であった。

表 2.7.6.5.6.1-1　NS-304 の曝露状況（ATS：SAF と同一）

	N=37
総曝露期間（週）	
平均値	157.68
標準偏差	100.60
中央値	219.14
最小値, 最大値	0.1, 289.0
累積投与量（10^3 μg）	
平均値	2356.90
標準偏差	1894.55
中央値	2004.00
最小値, 最大値	0.2, 5931.0
1 日平均投与量（μg）	
平均値	1884.77
標準偏差	926.19
中央値	1741.44
最小値, 最大値	200.0, 3165.6

表 2.7.6.5.6.1-1　NS-304 の曝露状況（ATS：SAF と同一）（続き）

	N=37
最終維持用量 n(%)	
400 μg/日	2 (5.4%)
800 μg/日	2 (5.4%)
1200 μg/日	5 (13.5%)
1600 μg/日	7 (18.9%)
2000 μg/日	6 (16.2%)
2400 μg/日	3 (8.1%)
2800 μg/日	2 (5.4%)
3200 μg/日	7 (18.9%)
Missing	3 (8.1%)

［5.3.5.4-1 表 26～表 28 を改変］

2.7.6.5.6.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

SAF における有害事象の要約を表 2.7.6.5.6.2-1 に示す。

全ての被験者（37 例）に有害事象及び副作用が発現した。軽度の有害事象が 10.8%（4/37 例）、中等度の有害事象が 62.2%（23/37 例）、重度の有害事象が 27.0%（10/37 例）認められた。

死亡に至った有害事象が 8.1%（3/37 例）、重篤な有害事象が 56.8%（21/37 例）、投与中止に至った有害事象が 35.1%（13/37 例）認められた。

表 2.7.6.5.6.2-1　有害事象の要約

安全性解析対象例数		N=37
有害事象 n(%)	有害事象	37（100%）
	副作用	37（100%）
程度別　有害事象 n(%)	無症候性	0（0.0%）
	軽度	4（10.8%）
	中等度	23（62.2%）
	重度	10（27.0%）
死亡に至った有害事象 n(%)	有害事象	3（8.1%）
	副作用	1（2.7%）
重篤な有害事象 n(%)	有害事象	21（56.8%）
	副作用	6（16.2%）
投与中止に至った有害事象 n(%)	有害事象	13（35.1%）
	副作用	2（5.4%）

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

（2）　有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.5.6.2-2 に示す。

有害事象発現率は 100%（37/37 例）であった。発現率 50%以上の有害事象は、頭痛 78.4%（29/37 例）、鼻咽頭炎 67.6%（25/37 例）、下痢 64.9%（24/37 例）、悪心 54.1%（20/37 例）であった。

副作用発現率は 100%（37/37 例）であった。発現率 30%以上の副作用は、頭痛 73.0%（27/37 例）、下痢 54.1%（20/37 例）、悪心、顎痛が各 45.9%（17/37 例）、潮紅 35.1%（13/37 例）であった。

程度別では、軽度の有害事象が 10.8%（4/37 例）、中等度の有害事象が 62.2%（23/37 例）、重度の有害事象が 27.0%（10/37 例）認められた。重度の有害事象の内訳は、右室不全 8.1%（3/37 例）、

肺動脈性肺高血圧症 5.4%（2/37 例）、潰瘍性大腸炎、胃炎、インフルエンザ性肺炎、呼吸困難、低酸素症、肺高血圧症、心臓死、血圧低下、肺扁平上皮癌、肝細胞癌、胆道仙痛、胆管結石が各 2.7%（1/37 例）であった。これらの重度の有害事象は、胃炎、肺高血圧症を除き、いずれも重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.6.5.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）

事象名（MedDRA/J ver 17.0）	N=37	
	有害事象	副作用
発現例数	37	37
発現率	100.0%	100.0%
PT	n (%)	n (%)
頭痛	29 (78.4%)	27 (73.0%)
鼻咽頭炎	25 (67.6%)	
下痢	24 (64.9%)	20 (54.1%)
悪心	20 (54.1%)	17 (45.9%)
顎痛	17 (45.9%)	17 (45.9%)
背部痛	13 (35.1%)	4 (10.8%)
潮紅	13 (35.1%)	13 (35.1%)
関節痛	10 (27.0%)	6 (16.2%)
肺動脈性肺高血圧症	10 (27.0%)	
鼻出血	9 (24.3%)	3 (8.1%)
倦怠感	8 (21.6%)	7 (18.9%)
筋肉痛	8 (21.6%)	7 (18.9%)
ほてり	8 (21.6%)	7 (18.9%)
胸痛	7 (18.9%)	1 (2.7%)
インフルエンザ	7 (18.9%)	
咽頭炎	7 (18.9%)	
嘔吐	7 (18.9%)	4 (10.8%)
腹痛	6 (16.2%)	4 (10.8%)
齲歯	6 (16.2%)	
四肢痛	6 (16.2%)	5 (13.5%)
発熱	6 (16.2%)	
上腹部痛	5 (13.5%)	1 (2.7%)
貧血	5 (13.5%)	4 (10.8%)
血圧低下	5 (13.5%)	5 (13.5%)
胃食道逆流性疾患	5 (13.5%)	2 (5.4%)
胃腸炎	5 (13.5%)	
鉄欠乏性貧血	5 (13.5%)	1 (2.7%)
疼痛	5 (13.5%)	2 (5.4%)
肺炎	5 (13.5%)	
右室不全	5 (13.5%)	1 (2.7%)
上気道感染	5 (13.5%)	
挫傷	5 (13.5%)	
腹部不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
便秘	4 (10.8%)	1 (2.7%)
脱水	4 (10.8%)	1 (2.7%)
浮動性めまい	4 (10.8%)	3 (8.1%)
感覚鈍麻	4 (10.8%)	2 (5.4%)
低カリウム血症	4 (10.8%)	

表 2.7.6.5.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 17.0）	N=37	
	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
低血圧	4 (10.8%)	3 (8.1%)
不眠症	4 (10.8%)	
浮腫	4 (10.8%)	2 (5.4%)
網膜出血	4 (10.8%)	2 (5.4%)
アレルギー性鼻炎	4 (10.8%)	
口内炎	4 (10.8%)	
食欲減退	4 (10.8%)	2 (5.4%)
口腔咽頭不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
軟便	4 (10.8%)	4 (10.8%)
白内障	3 (8.1%)	
胸部不快感	3 (8.1%)	2 (5.4%)
体位性めまい	3 (8.1%)	1 (2.7%)
眼乾燥	3 (8.1%)	
呼吸困難	3 (8.1%)	2 (5.4%)
胃ポリープ	3 (8.1%)	1 (2.7%)
尿中血陽性	3 (8.1%)	2 (5.4%)
肝機能検査異常	3 (8.1%)	
動悸	3 (8.1%)	2 (5.4%)
歯周炎	3 (8.1%)	
発疹	3 (8.1%)	1 (2.7%)
心室性期外収縮	3 (8.1%)	2 (5.4%)
上気道の炎症	3 (8.1%)	
筋骨格硬直	3 (8.1%)	1 (2.7%)
口腔咽頭痛	3 (8.1%)	
腹部膨満	2 (5.4%)	2 (5.4%)
喘息	2 (5.4%)	
気管支炎	2 (5.4%)	
胆石症	2 (5.4%)	
アレルギー性結膜炎	2 (5.4%)	
咳嗽	2 (5.4%)	
消化不良	2 (5.4%)	1 (2.7%)
紅斑	2 (5.4%)	
転倒	2 (5.4%)	
喀血	2 (5.4%)	1 (2.7%)
痔核	2 (5.4%)	
帯状疱疹	2 (5.4%)	
高血圧	2 (5.4%)	
甲状腺機能低下症	2 (5.4%)	2 (5.4%)
低酸素症	2 (5.4%)	2 (5.4%)
靭帯捻挫	2 (5.4%)	
意識消失	2 (5.4%)	1 (2.7%)
筋骨格痛	2 (5.4%)	
鼻閉	2 (5.4%)	1 (2.7%)
眼充血	2 (5.4%)	
末梢性浮腫	2 (5.4%)	1 (2.7%)
中耳炎	2 (5.4%)	
失神寸前の状態	2 (5.4%)	

表 2.7.6.5.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 17.0）	N=37	
	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
そう痒症	2 (5.4%)	1 (2.7%)
紫斑	2 (5.4%)	
鼻漏	2 (5.4%)	
傾眠	2 (5.4%)	2 (5.4%)
顎関節症候群	2 (5.4%)	2 (5.4%)
蕁麻疹	2 (5.4%)	
大腸ポリープ	2 (5.4%)	
創傷	2 (5.4%)	
ヘリコバクター性胃炎	2 (5.4%)	
処置による疼痛	2 (5.4%)	
結腸腺癌	1 (2.7%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7%)	1 (2.7%)
節足動物咬傷	1 (2.7%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.7%)	1 (2.7%)
胆管結石	1 (2.7%)	
胆道仙痛	1 (2.7%)	
子宮頚管ポリープ	1 (2.7%)	
頚腕症候群	1 (2.7%)	
肝斑	1 (2.7%)	
鎖骨骨折	1 (2.7%)	
潰瘍性大腸炎	1 (2.7%)	
結腸癌	1 (2.7%)	
圧迫骨折	1 (2.7%)	
膀胱炎	1 (2.7%)	
皮膚炎	1 (2.7%)	
接触性皮膚炎	1 (2.7%)	
糖尿病	1 (2.7%)	
糖尿病網膜症	1 (2.7%)	
耳出血	1 (2.7%)	
耳痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)
心電図 QT 延長	1 (2.7%)	1 (2.7%)
心電図 T 波逆転	1 (2.7%)	
腸炎	1 (2.7%)	
耳管閉塞	1 (2.7%)	
眼痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)
疲労	1 (2.7%)	1 (2.7%)
異常感	1 (2.7%)	1 (2.7%)
熱感	1 (2.7%)	
側腹部痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)
足骨折	1 (2.7%)	
胃炎	1 (2.7%)	
歯肉出血	1 (2.7%)	
歯肉炎	1 (2.7%)	
舌痛	1 (2.7%)	
血便排泄	1 (2.7%)	1 (2.7%)
手足口病	1 (2.7%)	
肝機能異常	1 (2.7%)	

表 2.7.6.5.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 17.0）	N=37	
	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
過形成性胆嚢症	1 (2.7%)	
過換気	1 (2.7%)	
低血糖症	1 (2.7%)	
角膜炎	1 (2.7%)	
裂傷	1 (2.7%)	
白血球減少症	1 (2.7%)	1 (2.7%)
口唇腫脹	1 (2.7%)	
黄斑変性	1 (2.7%)	
月経過多	1 (2.7%)	
汗疹	1 (2.7%)	
筋固縮	1 (2.7%)	
筋力低下	1 (2.7%)	
筋炎	1 (2.7%)	
頚部痛	1 (2.7%)	
皮膚の新生物	1 (2.7%)	
腎結石症	1 (2.7%)	
高眼圧症	1 (2.7%)	
変形性関節症	1 (2.7%)	
骨壊死	1 (2.7%)	
骨粗鬆症	1 (2.7%)	
膵嚢胞	1 (2.7%)	
歯冠周囲炎	1 (2.7%)	
歯周病	1 (2.7%)	
末梢冷感	1 (2.7%)	
血小板数減少	1 (2.7%)	
インフルエンザ性肺炎	1 (2.7%)	
ヘルペス後神経痛	1 (2.7%)	
肛門周囲痛	1 (2.7%)	
湿性咳嗽	1 (2.7%)	
蛋白尿	1 (2.7%)	
肺うっ血	1 (2.7%)	
肺高血圧症	1 (2.7%)	
歯根嚢胞	1 (2.7%)	
網膜静脈閉塞	1 (2.7%)	1 (2.7%)
関節リウマチ	1 (2.7%)	
鼻炎	1 (2.7%)	
洞性頻脈	1 (2.7%)	
副鼻腔炎	1 (2.7%)	
皮膚乳頭腫	1 (2.7%)	
変形性脊椎症	1 (2.7%)	
肺扁平上皮癌	1 (2.7%)	
上室性期外収縮	1 (2.7%)	1 (2.7%)
上室性頻脈	1 (2.7%)	
失神	1 (2.7%)	
全身性エリテマトーデス	1 (2.7%)	
腱炎	1 (2.7%)	
腱鞘炎	1 (2.7%)	

表 2.7.6.5.6.2-2　有害事象発現率（因果関係別）（続き）

事象名（MedDRA/J ver 17.0）	N=37	
	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
耳鳴	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
扁桃炎	1 (　2.7%)	
埋伏歯	1 (　2.7%)	
子宮ポリープ	1 (　2.7%)	
回転性めまい	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
ウイルス感染	1 (　2.7%)	
硝子体剥離	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
白血球数増加	1 (　2.7%)	
線維筋痛	1 (　2.7%)	
洞調律	1 (　2.7%)	
大腸腺腫	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
擦過傷	1 (　2.7%)	
心臓死	1 (　2.7%)	
椎間板突出	1 (　2.7%)	
強膜出血	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
甲状舌管嚢胞	1 (　2.7%)	
結膜充血	1 (　2.7%)	
甲状舌管嚢胞感染	1 (　2.7%)	
筋骨格不快感	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
アレルギー性咳嗽	1 (　2.7%)	
食道静脈瘤	1 (　2.7%)	
癜風	1 (　2.7%)	
肛門周囲紅斑	1 (　2.7%)	
口の感覚鈍麻	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
不安障害	1 (　2.7%)	
痰貯留	1 (　2.7%)	
椎間板炎	1 (　2.7%)	
肝酵素上昇	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
白癬感染	1 (　2.7%)	
ウイルス性腸炎	1 (　2.7%)	
便潜血陽性	1 (　2.7%)	
腎機能障害	1 (　2.7%)	1 (2.7%)
歯牙破折	1 (　2.7%)	
口腔ヘルペス	1 (　2.7%)	
処置後感染	1 (　2.7%)	
皮膚腫瘤	1 (　2.7%)	
爪損傷	1 (　2.7%)	
肝細胞癌	1 (　2.7%)	

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.4-1 表 29、表 115 を改変］

2.7.6.5.6.3　死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

（1）　死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5.6.3-1 に、叙述を 5.3.5.4-1 表 122 に示す。

死亡に至った有害事象は 3 例（8.1%）認められ、その内訳は右室不全 2 例、心臓死 1 例であった。心臓死 1 例（被験者識別コード：[redacted]）及び右室不全 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は治験薬との因果関係が否定されたが、右室不全 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.5.6.3-1　死亡に至った有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢（歳）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	女性 3[redacted]	1200	心臓死	963	1	なし	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性 5[redacted]	2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性 6[redacted]	400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡

a：MedDRA/J ver 17.0　PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 表 122 を改変］

（2）　重篤な有害事象

投与期間中に発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.5.6.3-2 に示す。また、重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.4-1 表 122 に示す。

重篤な有害事象は 56.8%（21/37 例）認められ、その内訳は肺動脈性肺高血圧症 16.2%（6/37 例）、右室不全 8.1%（3/37 例）、結腸腺癌、胆管結石、胆道仙痛、血圧低下、気管支炎、胸部不快感、潰瘍性大腸炎、結腸癌、浮動性めまい、呼吸困難、喀血、帯状疱疹、低酸素症、骨壊死、肺炎、インフルエンザ性肺炎、肺扁平上皮癌、埋伏歯、嘔吐、心臓死、甲状舌管嚢胞、大腸ポリープ、食道静脈瘤、処置後感染、肝細胞癌が各 2.7%（1/37 例）であった。このうち、右室不全、血圧低下、胸部不快感、浮動性めまい、低酸素症、嘔吐の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、追跡調査期間中に重篤な有害事象として咳そうの悪化 1 例が認められた（表 2.7.6.5.6.3-3）。本被験者は、投与終了後 24 日目に咳そうの悪化のため入院した（同意の撤回により試験を中止）。

表 2.7.6.5.6.3-2　重篤な有害事象一覧（投与期間中）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	女性 5[redacted]	400	嘔吐	1	3	あり	重篤	軽度	継続	回復
[redacted]	男性 3[redacted]	3200	右室不全	187	131	なし	重篤	重度	その他	未回復
[redacted]	女性 2[redacted]	1600	甲状舌管嚢胞	342	414	なし	重篤	中等度	継続	回復
		1600	埋状歯	825	100	なし	重篤	中等度	継続	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	1200	潰瘍性大腸炎	408	556	なし	重篤	重度	継続	軽快
		1200	心臓死	963	1	なし	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	男性 2[redacted]	2400	喀血	1660	31	なし	重篤	中等度	継続	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	中止	軽快
[redacted]	女性 4[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	1455	164	なし	重篤	中等度	その他	未回復
[redacted]	女性 7[redacted]	2800	骨壊死	446	196	なし	重篤	中等度	継続	回復
		3200	処置後感染	788	22	なし	重篤	中等度	継続	回復
		1600	気管支炎	1733	14	なし	重篤	中等度	その他	回復
[redacted]	男性 5[redacted]	2800	肝細胞癌	1721	254	なし	重篤	重度	継続	未回復
[redacted]	男性 5[redacted]	1600	胆道仙痛	283	4	なし	重篤	重度	継続	回復
		1600	結腸腺癌	644	5	なし	重篤	中等度	継続	回復
		1600	胆管結石	684	6	なし	重篤	重度	継続	回復
		1600	食道静脈瘤	689	1130	なし	重篤	中等度	継続	未回復
[redacted]	男性 5[redacted]	3200	浮動性めまい	122	50	あり	重篤	軽度	減量	回復
		2000	肺動脈性肺高血圧症	479	94	なし	重篤	中等度	継続	回復
		2400	肺動脈性肺高血圧症	675	109	なし	重篤	中等度	継続	回復
		2400	大腸ポリープ	1412	321	なし	重篤	中等度	継続	軽快
[redacted]	男性 3[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	905	608	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性 5[redacted]	2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性 6[redacted]	1600	低酸素症	17	9	あり	重篤	重度	減量	回復
		400	呼吸困難	137	10	なし	重篤	重度	継続	回復
		400	右室不全	137	10	なし	重篤	中等度	継続	回復
		400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡
		400	呼吸困難	256	84	なし	重篤	重度	継続	未回復
[redacted]	女性 2[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	737	42	なし	重篤	重度	中止	軽快
[redacted]	女性 4[redacted]	200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	400	胸部不快感	192	12	あり	重篤	中等度	継続	回復
[redacted]	女性 5[redacted]	2000	結腸癌	1111	65	なし	重篤	中等度	継続	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	400	肺動脈性肺高血圧症	795	77	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性 7[redacted]	3200	インフルエンザ性肺炎	624	26	なし	重篤	重度	継続	回復
		2400	肺扁平上皮癌	699	59	なし	重篤	重度	中止	未回復
[redacted]	女性 7[redacted]	3200	帯状疱疹	259	11	なし	重篤	中等度	継続	回復
		3200	肺炎	1234	23	なし	重篤	中等度	継続	回復

a：MedDRA/J ver 17.0　PT

b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）

c：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 表 122 を改変］

表 2.7.6.5.6.3-3　重篤な有害事象一覧（追跡調査期間中）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	女性 5[redacted]	－	咳そうの悪化	25	4	なし	重篤	不明	－	回復

a：医師記載名
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 表 122 を改変］

（3）　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現率を表 2.7.6.5.6.3-4 に、一覧を表 2.7.6.5.6.3-5 に示す。

投与中止に至った有害事象は 35.1%（13/37 例）認められ、その内訳は肺動脈性肺高血圧症 18.9%（7/37 例）、右室不全 5.4%（2/37 例）、血圧低下、肺扁平上皮癌、全身性エリテマトーデス、心臓死が各 2.7%（1/27 例）であった。このうち、右室不全、血圧低下の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.5.6.3-4　投与中止に至った有害事象発現率

事象名（MedDRA/J ver 17.0）PT	0-ALL N=37 n(%)	0-16w N=37 n(%)	17-26w N=33 n(%)	27-52w N=32 n(%)	53-104w N=28 n(%)	105-156w N=24 n(%)	157-208w N=20 n(%)	209w-終了[a] N=20 n(%)
発現例数（%）	13 (35.1%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)	4 (12.5%)	3 (10.7%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺動脈性肺高血圧症	7 (18.9%)		1 (3.0%)	1 (3.1%)	2 (7.1%)	3 (12.5%)		
右室不全	2 (5.4%)			2 (6.3%)				
血圧低下	1 (2.7%)	1 (2.7%)						
肺扁平上皮癌	1 (2.7%)				1 (3.6%)			
全身性エリテマトーデス	1 (2.7%)			1 (3.1%)				
心臓死	1 (2.7%)					1 (4.2%)		

a：製造販売後臨床試験終了時

［5.3.5.4-1 表 124 を引用］

表 2.7.6.5.6.3-5　投与中止に至った有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢（歳）	発現時投与量（μg/日）	有害事象[a]	発現日[b]	持続期間[c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	男性 3[redacted]	3200	肺動脈性肺高血圧症	279	39	なし	非重篤	重度	中止	未回復
[redacted]	女性 3[redacted]	1200	心臓死	963	1	なし	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性 3[redacted]	2400	肺動脈性肺高血圧症	118	58	なし	重篤	中等度	中止	軽快
[redacted]	女性 4[redacted]	800	肺動脈性肺高血圧症	671	126	なし	非重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性 2[redacted]	3200	肺動脈性肺高血圧症	501	105	なし	非重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	男性 3[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	905	608	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性 5[redacted]	2000	右室不全	203	21	あり	重篤	重度	中止	死亡
[redacted]	女性 6[redacted]	400	右室不全	200	140	なし	重篤	重度	中止	死亡

表 2.7.6.5.6.3-5　投与中止に至った有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	女性 2[redacted]	1600	肺動脈性肺高血圧症	737	42	なし	重篤	重度	中止	軽快
[redacted]	女性 4[redacted]	200	血圧低下	3	7	あり	重篤	重度	中止	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	400	肺動脈性肺高血圧症	795	77	なし	重篤	中等度	中止	未回復
[redacted]	女性 4[redacted]	2800	全身性エリテマトーデス	290	146	なし	非重篤	軽度	中止	未回復
[redacted]	女性 7[redacted]	2400	肺扁平上皮癌	699	59	なし	重篤	重度	中止	未回復

a：MedDRA/J ver 17.0　PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 16.2.7.6 を改変］

（4）　用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象

用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象発現率を表 2.7.6.5.6.3-6 に、一覧を表 2.7.6.5.6.3-7 に示す。

用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象は 37.8%（14/37 例）認められた。発現率 5%以上の事象は、頭痛 21.6%（8/37 例）、下痢 16.2%（6/37 例）、悪心 10.8%（4/37 例）、腹部不快感、ほてりが各 5.4%（2/37 例）であった。

表 2.7.6.5.6.3-6　用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象発現率

事象名（MedDRA/J Ver.17.0）PT	0-ALL N=37 n(%)	0-16w N=37 n(%)	17-26w N=33 n(%)	27-52w N=32 n(%)	53-104w N=28 n(%)	105-156w N=24 n(%)	157-208w N=20 n(%)	209 w-終了 [a] N=20 n(%)
発現例数（%）	14 (37.8%)	12 (32.4%)	3 (9.1%)	3 (9.4%)	3 (10.7%)	1 (4.2%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)
頭痛	8 (21.6%)	6 (16.2%)	1 (3.0%)			1 (4.2%)	2 (10.0%)	
下痢	6 (16.2%)	5 (13.5%)			1 (3.6%)		1 (5.0%)	
悪心	4 (10.8%)	3 (8.1%)		1 (3.1%)	1 (3.6%)			
腹部不快感	2 (5.4%)	1 (2.7%)	1 (3.0%)					
ほてり	2 (5.4%)	1 (2.7%)			1 (3.6%)			
血圧低下	1 (2.7%)			1 (3.1%)				
胸痛	1 (2.7%)		1 (3.0%)					
浮動性めまい	1 (2.7%)		1 (3.0%)					
胃食道逆流性疾患	1 (2.7%)		1 (3.0%)					
過換気	1 (2.7%)	1 (2.7%)						
感覚鈍麻	1 (2.7%)				1 (3.6%)			
低血圧	1 (2.7%)			1 (3.1%)				
低酸素症	1 (2.7%)	1 (2.7%)						
倦怠感	1 (2.7%)	1 (2.7%)						
顎痛	1 (2.7%)	1 (2.7%)						
口腔咽頭不快感	1 (2.7%)	1 (2.7%)						

a：製造販売後臨床試験終了時

［5.3.5.4-1 表 126 を引用］

表 2.7.6.5.6.3-7　用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢（歳）	発現時投与量（μg/日）	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰
[redacted]	男性 4[redacted]	1200	倦怠感	11	2039	あり	非重篤	中等度	減量	未回復
		1200	ほてり	11	2039	あり	非重篤	軽度	減量	未回復
		2400	口腔咽頭不快感	25	2025	あり	非重篤	軽度	減量	未回復
[redacted]	女性 4[redacted]	800	下痢	8	168	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		1200	下痢	613	32	あり	非重篤	軽度	減量	回復
[redacted]	女性 5[redacted]	800	頭痛	21	44	あり	非重篤	軽度	減量	回復
[redacted]	女性 2[redacted]	400	頭痛	1	226	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		400	下痢	1	226	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2000	腹部不快感	19	240	あり	非重篤	中等度	減量	回復
[redacted]	女性 4[redacted]	600	頭痛	8	756	あり	非重篤	中等度	減量	回復
[redacted]	女性 5[redacted]	1200	下痢	12	1624	あり	非重篤	中等度	減量	未回復
		1800	過換気	31	1	なし	非重篤	軽度	減量	回復
[redacted]	女性 4[redacted]	400	頭痛	6	1613	あり	非重篤	中等度	減量	未回復
		2400	顎痛	40	464	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2400	腹部不快感	118	360	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2000	悪心	288	50	あり	非重篤	中等度	減量	回復
[redacted]	男性 5[redacted]	3200	浮動性めまい	122	50	あり	重篤	軽度	減量	回復
		3200	胃食道逆流性疾患	148	417	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2400	頭痛	169	2	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2600	感覚鈍麻	564	1	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		2600	ほてり	564	1	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		2600	感覚鈍麻	571	138	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		2600	ほてり	571	117	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		3200	頭痛	782	67	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2800	頭痛	1228	505	あり	非重篤	中等度	減量	未回復
[redacted]	男性 3[redacted]	2000	頭痛	1321	2	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		2000	下痢	1321	2	あり	非重篤	中等度	減量	回復
[redacted]	女性 5[redacted]	800	下痢	6	107	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		1000	悪心	14	97	あり	非重篤	軽度	減量	回復
		－	血圧低下	217	7	あり	非重篤	中等度	休薬	未回復
[redacted]	女性 6[redacted]	1600	低酸素症	17	9	あり	重篤	重度	減量	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	400	頭痛	1	218	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		800	胸痛	163	30	あり	非重篤	軽度	減量	回復
[redacted]	女性 5[redacted]	200	頭痛	1	2	あり	非重篤	中等度	休薬	回復
		200	悪心	1	1	あり	非重篤	中等度	休薬	回復
[redacted]	女性 3[redacted]	1200	悪心	62	115	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		1200	下痢	62	304	あり	非重篤	中等度	減量	回復
		1000	低血圧	337	535	あり	非重篤	中等度	減量	軽快
		800	悪心	589	283	あり	非重篤	中等度	減量	軽快

a：MedDRA/J ver 17.0　PT

b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）

c：発現日を 1 日目として転帰までの日数を起算（日）

［5.3.5.4-1 16.2.7.7 を改変］

（5） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を血小板減少、骨代謝マーカーの上昇、血圧の低下、眼底所見、甲状腺関連の有害事象と定義した。注目すべき有害事象は、血圧低下 13.5%（5/37 例）、低血圧、網膜出血が各 10.8%（4/37 例）、血小板数減少、網膜静脈閉塞が各 2.7%（1/37 例）認められた。このうち、血圧低下 1 例が重度かつ重篤であり、その他は中等度以下で非重篤であった。

また、他の注目すべき有害事象を、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛、関節痛及びめまいと定義した。他の注目すべき有害事象は 94.6%（35/37 例）認められた。その内訳は、頭痛 78.4%（29/37 例）、下痢 64.9%（24/37 例）、悪心 54.1%（20/37 例）、顎痛 45.9%（17/37 例）、関節痛 27.0%（10/37 例）、筋肉痛 21.6%（8/37 例）、嘔吐 18.9%（7/37 例）、浮動性めまい 10.8%（4/37 例）、体位性めまい 8.1%（3/37 例）、筋骨格痛 5.4%（2/37 例）、回転性めまい 2.7%（1/37 例）であった。このうち、嘔吐、浮動性めまいの各 1 例が重篤であり、その他は非重篤であった。

2.7.6.5.6.4　臨床検査値

血液学的検査、生化学及び甲状腺機能検査、尿検査、並びに骨代謝マーカーの推移（平均値）において、ベースラインからの変化に特筆すべき傾向は認められなかった。

10%以上発現した臨床検査値異常は、ヘモグロビン（LL）29.7%（11/37 例）、白血球数（LL）27.0%（10/37 例）、グルコース（HH）24.3%（9/37 例）、PT-INR（HH）、γ-GTP（HH）、グルコース（LL）が各 18.9%（7/37 例）であった（表 2.7.6.5.6.4-1）。

表 2.7.6.5.6.4-1　臨床検査値異常を示した被験者数

	CTCAE v4.03 [a]		Baseline	Baseline to Week 16	Baseline to Week 26	Baseline to Week 52	Baseline to Week 104	Baseline to Week 156	Baseline to Week 208	Baseline to 終了時 [b]
ヘモグロビン	LL	<100 g/L	1(2.7%)	5(13.5%)	7(18.9%)	7(18.9%)	10(27.0%)	10(27.0%)	11(29.7%)	11(29.7%)
	LLL	<80 g/L	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
ヘマトクリット	LL	女性：<28% 男性：<32%	—	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)
血小板数	LL	<75×10^9/L	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
白血球数	LL	<3.0×10^9/L	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)	5(13.5%)	7(18.9%)	7(18.9%)	9(24.3%)	10(27.0%)
	LLL	<2.0×10^9/L	—	—	—	—	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
PT-INR	HH	>1.5×ULN or >1.5×baseline if on anticoagulation	—	4(10.8%)	4(10.8%)	4(10.8%)	6(16.2%)	6(16.2%)	7(18.9%)	7(18.9%)
AST	HH	>3×ULN	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	2(5.4%)	2(5.4%)	2(5.4%)
γ-GTP	HH	>2.5×ULN	2(5.4%)	3(8.1%)	3(8.1%)	4(10.8%)	5(13.5%)	6(16.2%)	6(16.2%)	7(18.9%)
ALP	HH	>2.5×ULN	—	—	—	—	—	—	—	1(2.7%)
血清クレアチニン	HH	>1.5×ULN or 1.5×baseline	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
BUN	HH	>2.5×ULN	—	—	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
グルコース	LL	<3.0 mmol/L	—	1(2.7%)	1(2.7%)	3(8.1%)	4(10.8%)	5(13.5%)	5(13.5%)	7(18.9%)
	HH	>8.9 mmol/L	3(8.1%)	6(16.2%)	7(18.9%)	8(21.6%)	8(21.6%)	8(21.6%)	9(24.3%)	9(24.3%)
	HHH	>13.9 mmol/L	—	—	—	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
ナトリウム	LLL	<130 mmol/L	—	—	—	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)
カリウム	HH	>5.5 mmol/L	—	—	—	—	—	—	1(2.7%)	1(2.7%)
アルブミン	LL	<30 g/L	—	—	—	—	—	—	—	1(2.7%)
尿酸	HH	>0.59 mmol/L	—	—	—	—	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)	1(2.7%)

a：CTCAE v4.03 を参考に作成した Actelion 社の基準
b：製造販売後臨床試験終了時
N=37、n(%)

［5.3.5.4-1 表 131 を改変］

2.7.6.5.6.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　バイタルサイン

製造販売後臨床試験終了までのベースラインからの平均変化量は、収縮期血圧で -10.5～8.8 mmHg、拡張期血圧で -1.3～20.0 mmHg、脈拍数で 4.7～22.0 bpm であった。

有害事象として血圧低下が 5 例で認められ、このうち 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は重篤な有害事象であった。本被験者はベースライン時に収縮期血圧 84 mmHg、拡張期血圧 60 mmHg であったが、投与後 3 日目に収縮期血圧 52 mmHg、拡張期血圧が測定不能まで低下し、本剤の投与を中止した。また、有害事象として低血圧 4 例が認められたが、いずれも中等度以下で非重篤であった。

（2）　標準 12 誘導心電図

投与 16 週目までの心電図は、QT/QTc 間隔延長への影響を検討することを目的として測定した。

投与 16 週目までの Fridericia の式による補正 QT（QTcF）間隔について、ベースラインからのシフトテーブルを表 2.7.6.5.6.5-1 に、ベースラインからの変化量をカテゴリ別に表 2.7.6.5.6.5-2 に示す。

ベースラインと比べて QTcF 間隔が延長した被験者は 12 例認められ、450 ms 以下から 450～480 ms への延長が 10 例、450～480 ms から 480～500 ms への延長が 2 例であった。500 ms 以下から 500 ms を超える QTcF 間隔の延長を示した被験者は認められなかった。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量については、7 例で 30～60 ms の増加を示し、60 ms を超える増加を示した被験者は認められなかった。これらの QTcF 間隔のベースラインから変化量の増加を示した被験者のうち、臨床的に意義のある心電図上の異常所見を示した被験者は認められなかった。

その他の心電図パラメータで治験薬投与によると考えられる変動は認められなかった。

投与 16 週目までに有害事象として心電図 QT 延長が 1 例認められた。本被験者は投与開始直前のベースラインの QTcF 間隔が 455 ms、投与後 2.5 時間の QTcF 間隔が 461 ms となり、異常変動ありと判定されたが無症候性であった。

表 2.7.6.5.6.5-1　QTcF 間隔のシフトテーブル（投与 16 週目まで）

	投与後（最悪値）（ms）			
ベースライン（ms）	≦450	450＜ ≦480	480＜ ≦500	500＜
≦450	11	10	－	－
450＜ ≦480	1	7	2	－
480＜ ≦500	－	－	－	－
500＜	－	－	1	1
Missing	－	2	1	1

［5.3.5.4-1 表 32 を改変］

表 2.7.6.5.6.5-2　QTcF 間隔のベースラインからの変化量（投与 16 週目まで）

ベースラインからの変化量（ms）	n
≦30	26
30＜ ≦60	7
60＜	0
Missing	4

［5.3.5.4-1 表 33 を改変］

（3）　眼底検査

被験者 28 例で眼底検査が実施され、4 例で異常所見（網膜出血 4 例、網膜静脈閉塞 1 例）が有害事象として報告された。

被験者識別コード[redacted] は、合併症としてインスリン依存型糖尿病を有し、ワルファリンカリウム又は NSAIDs で治療している被験者であり、治験薬投与後 120 週に網膜出血が認められた。被験者識別コード[redacted] は、結合組織病及び白内障を有する 7[redacted] 歳女性の被験者であり、治験薬投与後 24 週に網膜出血が、さらに治験薬投与後 144 週に加齢性ドルーゼンが認められた。被験者識別コード[redacted] は、治験薬投与後 24 週に網膜出血が認められ、抗凝固療法を行わず、その後の投与後 48 週以降の眼底検査では正常であった。被験者識別コード[redacted] はワルファリンカリウムで治療している被験者であり、スクリーニング時の眼底検査は評価できなかったが、治験薬投与後 24 週の眼底検査で左眼網膜静脈拡張及び両眼網膜出血が認められた。その後の検査で両眼網膜静脈閉塞症が認められ、右眼網膜出血は回復が確認された。

2.7.6.5.7　結論

PAH 患者において、主要評価項目である投与 16 週目の PVR が有意に低下し、他の肺血行動態パラメータ、WHO 機能分類クラス及び 6 分間歩行距離についても改善傾向を示した。また、最大 3200 μg/日（1 日 2 回）長期投与した際の忍容性は良好であり、安全性が確認された。