

有害事象発現率は、プラセボ群で 91% (64/70 例)、20mg 群で 91% (63/69 例)、40mg 群で 88% (59/67 例)、80mg 群で 90% (64/71 例) であり、全投与群で同様であった。また、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 16% (11/70 例)、16% (11/69 例)、13% (9/67 例)、13% (9/71 例) であった。本治験期間中、4 例 (プラセボ群 1 例：急性肺高血圧性クリーゼ、20mg 群 1 例：敗血症性ショック、80mg 群 2 例：敗血症性ショック、心筋梗塞) が死亡したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。治験中止例は 6 例であり、そのうち 5 例 (いずれも 80mg 群) の中止は有害事象 (不整脈、心筋梗塞、肝硬変各 1 例、体液貯留、下肢浮腫及び体重増加 1 例、潮紅、ほてり、色視症及び消化不良他 1 例) によるものであり、このうち治験薬との因果関係を否定できないものは 1 例であった。残る 1 例 (20mg 群) の中止は臨床検査値異常 (クレアチニンクリアランス低下) によるものであった。有害事象発現率がいずれかの群で 5% 以上の事象は、下表のとおりであった。筋痛を除いて、用量増加に伴う明らかな発現率の上昇は認められなかった。また、眼科検査 (視力、色覚、眼圧、眼底、細隙顕微鏡、ハンフリー視野検査) を実施したが、臨床上の問題は認められなかった。

表：主な有害事象 (いずれかの群で、発現率が 5% 以上)

	プラセボ	本薬 20mg	本薬 40mg	本薬 80mg
安全性評価対象例	70	69	67	71
有害事象発現例	64 (91)	63 (91)	59 (88)	64 (90)
頭痛	27 (38.6)	32 (46.4)	28 (41.8)	35 (49.3)
末梢性浮腫	16 (22.9)	10 (14.5)	12 (17.9)	14 (19.7)
潮紅	3 (4.3)	7 (10.1)	6 (9.0)	11 (15.5)
筋痛	3 (4.3)	5 (7.2)	4 (6.0)	10 (14.1)
消化不良	5 (7.1)	9 (13.0)	5 (7.5)	9 (12.7)
浮動性めまい	13 (18.6)	13 (18.8)	5 (7.5)	8 (11.3)
悪心	12 (17.1)	6 (8.7)	5 (7.5)	8 (11.3)
下痢	4 (5.7)	6 (8.7)	8 (11.9)	7 (9.9)
上腹部痛	6 (8.6)	3 (4.3)	7 (10.4)	7 (9.9)
嘔吐	6 (8.6)	5 (7.2)	3 (4.5)	7 (9.9)
発熱	2 (2.9)	4 (5.8)	2 (3.0)	7 (9.9)
四肢痛	4 (5.7)	5 (7.2)	10 (14.9)	6 (8.5)
背部痛	8 (11.4)	9 (13.0)	9 (13.4)	6 (8.5)
胸痛	8 (11.4)	7 (10.1)	7 (10.4)	6 (8.5)
咳嗽	4 (5.7)	5 (7.2)	3 (4.5)	6 (8.5)
上気道感染	9 (12.9)	3 (4.3)	4 (6.0)	5 (7.0)
視覚障害	0	0	3 (4.5)	5 (7.0)
霧視	4 (5.7)	3 (4.3)	2 (3.0)	4 (5.6)
羞明	0	0	0	4 (5.6)
鼻咽頭炎	7 (10.0)	4 (5.8)	8 (11.9)	3 (4.2)
鼻出血	1 (1.4)	6 (8.7)	5 (7.5)	3 (4.2)
不眠症	1 (1.4)	5 (7.2)	4 (6.0)	3 (4.2)
インフルエンザ	2 (2.9)	4 (5.8)	4 (6.0)	3 (4.2)
腹痛	5 (7.1)	5 (7.2)	3 (4.5)	3 (4.2)
関節痛	7 (10.0)	5 (7.2)	4 (6.0)	2 (2.8)
動悸	3 (4.3)	4 (5.8)	3 (4.5)	2 (2.8)
低血圧	4 (5.7)	3 (4.3)	2 (3.0)	2 (2.8)
疲労	6 (8.6)	1 (1.4)	2 (3.0)	2 (2.8)
そう痒症	3 (4.3)	2 (2.9)	6 (9.0)	1 (1.4)
発疹	3 (4.3)	4 (5.8)	2 (3.0)	1 (1.4)
右室不全	4 (5.7)	0	2 (3.0)	1 (1.4)
呼吸困難増悪	2 (2.9)	5 (7.2)	1 (1.5)	1 (1.4)
紅斑	0	4 (5.8)	1 (1.5)	1 (1.4)
歯痛	4 (5.7)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)
咽頭炎	5 (7.1)	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)
不安	1 (1.4)	5 (7.2)	0	1 (1.4)
貧血	1 (1.4)	4 (5.8)	1 (1.5)	0
呼吸困難	5 (7.1)	7 (10.1)	2 (3.0)	0
貧血	1 (1.4)	4 (5.8)	1 (1.5)	0

例数 (%)

2) エポプロステノールとの併用投与試験 (A1481141 試験、添付資料 5.3.5.1.2 <20██年██月~20██年██月 (試験期間およそ2年6ヵ月)\*>)

本薬を被験者ごとに最適化した用量 (20、40 又は 80mg、1 日 3 回投与) でプロスタサイクリン製剤 (エポプロステノール) 静脈内投与と併用した場合の有効性及び安全性を検討する目的で、18 歳以上 (米国では 16 歳以上) の外国人 PAH 患者 (目標症例数: 各群 115 例、計 230 例) を対象に、国際多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国をはじめとする 10 カ国 41 施設にて実施された。

主な組入れ基準は、①PPH、②結合組織疾患を合併する PAH、③心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、大動脈肺動脈窓の再建手術後 5 年以上経過した PAH 患者のいずれかに該当し、3 ヶ月以上エポプロステノールの静脈内投与を受け、かつ無作為割付け前 4 週間以上にわたり安定した至適用量のエポプロステノールが静脈内投与されている患者で、さらに、無作為割付け前 21 日以内の右心カテーテル検査において、安静時の mPAP 25mmHg 以上及び肺動脈楔入圧 15mmHg 以下で、ベースライン時の 6 分間歩行距離が 100m 以上 450m 以下の被験者等であった。なお、被験者は、ベースライン時の歩行距離 (325m 未満、325m 以上) 及び病因 (PPH、結合組織疾患を合併する PAH 又は外科的修復術に合併した PAH) を因子とした層別無作為化により各群に割付けられた。

用法・用量は、本薬群においては、本薬 20mgTID で 4 週間投与した後、40mgTID に増量して 4 週間投与し、さらに 80mgTID に増量して 8 週間投与することとされた。なお、プラセボ群においては 1 日 3 回プラセボを投与することとされ、4 週目と 8 週目にプラセボの増量が行われた。増量した用量に忍容できない場合、治験期間中に治験薬の減量を 1 回許可された (ただし、用量増量後に治験薬を少なくとも 1 回服用した被験者に限る)。最初の 4 週間で忍容できない事象が発現した場合及び 2 段階の減量が必要になった場合、当該被験者は中止とされた。治験薬投与は少なくとも 6 時間の投与間隔を置くこととされ、さらに、全ての被験者に対して治験期間中、至適用量のエポプロステノールが静脈内投与された。エポプロステノールの用量変更は、臨床症状悪化を認めた場合のみ可能とした。この時点で当該被験者の治験を中止し、継続試験 A1481153 (注: 現在継続実施中のため、試験成績未提出) への参加の可否について検討することとされた。エポプロステノールの一時的な用量変更は必要に応じて至適用量の $\pm 10\%$ 以内であって、14 日以内に基の用量に戻すことを前提に 4 回まで可能とされた。

265 例 (本薬群 134 例、プラセボ群 131 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象のうち、6 分間歩行距離の欠測により 15 例 (本薬群 3 例、プラセボ群 12 例) が除外された 250 例 (本薬群 131 例、プラセボ群 119 例) が有効性解析対象 (Intent-to-treat: ITT 解析集団) とされ、16 週目の評価の欠測値は last observation carried forward (LOCF) 法にて補完された。治験薬投与例 265 例の内訳は、男性 53 例、女性 212 例であり、平均年齢は 48 歳であった。PAH 診断後の経過期間は平均約 4~5 年であった。基礎疾患について、PPH は本薬群 107/134 例 (79.9%)、プラセボ群 104/131 例 (79.3%)、結合組織疾患を伴う PAH は本薬群 27/134 例 (20.1%)、プラセボ群 27/131 例 (20.6%) であった。また、被験者のベースライン時の機能分類で、本薬群の 121/132 例 (91.7%)、プラセボ群の 119/125 例 (95.2%) が Class II 又は III であった。エポプロステノールの投与期間の平均は約 3 年で、安定用量での投与期間が約 0.6 年、平均用量が約 32~33ng/kg/min、投与期間の中央値は両群とも 16 週間

\*: ( ) 内は新薬承認情報提供時に追加した。

であった。本薬群では、107/134 例 (79.9%) が 80mg まで、18/134 例 (13.4%) が 40mg まで増量され、9/134 例 (6.7%) が 20mg を投与された。9/134 例 (6.7%) は減量し、このうち 7 例は因果関係を否定できない有害事象 (頭痛及び潮紅、低血圧、そう痒症及び血管神経性浮腫、下痢及び頭痛、下痢、視覚障害、腹水及び水分過負荷各 1 例)、2 例は他の理由 (詳細不明) による減量であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから第 16 週までの 6 分間歩行距離の変化のプラセボ群との比較を、実測値とともに下表に示す。第 16 週時点の 6 分間歩行距離の平均変化量は投与前に比べて、プラセボ群 (エポプロステノール単独投与群) で 8.9m 増加であったのに対して、本薬群 (エポプロステノールとの併用投与群) では 37.1m の増加が認められた。

表：6分間歩行距離 (m)

解析対象	例数	実測値 <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較 <sup>c)</sup>			
		ベースライン	第 16 週又は中止時		例数	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	差の 95% 信頼区間	p 値 (両側)
プラセボ	119	348.9±73.2	353.0±87.1	4.1±58.3	119	—	—	—
本薬	131	349.8±69.2	379.9±97.2	30.1±63.2	131	26.0±7.7	(10.8~41.2)	P=0.0009

<sup>a)</sup> 平均値±標準偏差、<sup>b)</sup> ベースライン時の歩行距離及び病因により調整した平均値±標準誤差

<sup>c)</sup> 治療群、ベースライン時の歩行距離 (325m 未満、325m 以上) 及び病因 (原発性肺高血圧症、CTD を伴う PAH または外科的修復術に合併した PAH) を因子とした分散分析を実施した [有意水準は 0.05 (両側)]

副次評価項目とされた mPAP の実測値及びベースラインから第 16 週又は中止時までの変化の本薬群とプラセボ群との比較を下表に示す。第 16 週時点の mPAP の平均変化量は、プラセボ群では変化がなかったが、本薬投与群では 3.6mmHg の低下が認められた。

表：mPAP (mmHg)

解析対象	例数	実測値 <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較 <sup>c)</sup>			
		ベースライン	第 16 週又は中止時		例数	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	差の 95% 信頼区間	p 値 (両側)
プラセボ	102	50.4±12.3	50.6±12.6	0.2±5.9	100	—	—	—
本薬	117	52.5±10.6	48.9±10.6	-3.6±7.3	115	-3.9±0.9	(-5.7~-2.1)	p<0.0001

<sup>a)</sup> 平均値±標準偏差、<sup>b)</sup> ベースライン時の歩行距離及び病因により調整した平均値±標準誤差

<sup>c)</sup> ベースライン時の 6 分間歩行距離 (層別因子) が不明な被験者が存在したため、それらの症例を除く 215 例が評価対象とされた。治療群、ベースライン時の歩行距離及び病因を因子とした分散分析を実施した [有意水準は 0.05 (両側)]

また、PVRI の平均変化量は、プラセボ群で 1.0dyne·sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> の低下であったのに対して、本薬投与群では、293.3dyne·sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> の低下が認められた (下表参照)。

表：PVRI (dyne·sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>)

解析対象	例数	実測値		ベースラインからの変化量
		ベースライン	第 16 週又は中止時	
プラセボ	73	1242.5±560.3	1250.4±531.8	7.9±297.2
本薬	91	1463.6±542.4	1167.6±481.1	-296.0±454.9

平均値±標準偏差

安全性について、いずれかの群において発現率が5%以上であった有害事象は下表のとおりであった。なお、重篤な有害事象の発現例数〔プラセボ群：39/131例（29.8%）、本薬群：29/134例（21.6）、以下同順〕、死亡例数〔7/131例（5.3%）、1/134例（0.7%）〕及び中止例数〔14/131例（10.7%）、7/134例（5.2%）〕は、プラセボ群と比較して本薬群で少なかった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の2例（頻脈・低酸素症悪化・呼吸困難悪化、腹水各1例）と本薬群の3例（低血圧2例、低酸素症1例）については因果関係を否定できず副作用とされた。なお、死亡例は、プラセボ群で7例（治験薬投与中止後のPAH増悪、心停止及び呼吸停止1例、右心不全2例、PAH増悪、菌血症及び大量の咯血、右心不全及び急性低血圧、重度のPAH各1例）、本薬群で1例（治験薬投与中止後の進行性右心不全の増悪、胆石症）であった。このうちプラセボ群4例と本薬群1例は、治験薬投与中止後の死亡であり、いずれも因果関係が否定された。これら8例の死亡例のうち、2例は投与中止後の追跡調査期間の後、2例は継続試験（A1481153）期間中の死亡であるため、4例のみを臨床状態悪化の解析対象とした。各投与群とも2例が副作用のため中止した。これらの中止に至った事象は、プラセボ群では頻脈、呼吸困難増悪、低酸素症及び食欲不振（治験責任医師により食欲不振はエポプロステノールによるものと判定された）、本薬群では呼吸困難増悪と失神であった。臨床検査値異常については、治験責任医師又は治験依頼者により临床上重大な安全性の問題はないと判断された。臨床検査値異常による中止例はなかった。

表：主な有害事象（いずれかの群において、発現率が5%以上）

投与群	プラセボ	本薬
評価対象例数	131	134
有害事象発現例数 (%)	128 (97.7)	124 (92.5)
頭痛	44 (33.6)	76 (56.7)
下痢	24 (18.3)	34 (25.4)
悪心	23 (17.6)	34 (25.4)
浮動性めまい	25 (19.1)	28 (20.9)
疲労	26 (19.8)	27 (20.1)
潮紅	17 (13.0)	26 (19.4)
四肢痛	8 (6.1)	23 (17.2)
消化不良	3 (2.3)	21 (15.7)
嘔吐	13 (9.9)	20 (14.9)
胸痛	13 (9.9)	19 (14.2)
末梢性浮腫	9 (6.9)	19 (14.2)
浮腫	8 (6.1)	17 (12.7)
呼吸困難増悪	17 (13.0)	16 (11.9)
発疹	11 (8.4)	15 (11.2)
顎痛	11 (8.4)	14 (10.4)
上気道感染	6 (4.6)	14 (10.4)
咳嗽	12 (9.2)	12 (9.0)
低血圧	8 (6.1)	12 (9.0)
鼻出血	7 (5.3)	12 (9.0)
鼻閉	3 (2.3)	12 (9.0)
動悸	8 (6.1)	10 (7.5)
関節痛	3 (2.3)	9 (6.7)
呼吸困難	11 (8.4)	8 (6.0)
副鼻腔炎	5 (3.8)	8 (6.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	8 (6.0)

低カリウム血症	9 (6.9)	7 (5.2)
INR 増加	4 (3.1)	7 (5.2)
筋痛	3 (2.3)	7 (5.2)
無力症	1 (0.8)	7 (5.2)
悪寒	0	7 (5.2)
腹痛	8 (6.1)	6 (4.5)
腹水	7 (5.3)	6 (4.5)
肺高血圧症	13 (9.9)	4 (3.0)
鼻咽頭炎	9 (6.9)	0

例数 (%)

### 3) 長期継続試験 (A1481142 試験、添付資料 5.3.5.2.1 <20 年 月 ~ 20 年 月 日 (試験期間およそ 4 年 2 ヶ月) \* >)

海外第Ⅲ相試験 (A1481140 試験) を完了した PAH 患者に本薬を長期間経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同長期継続試験が米国をはじめとする海外 22 カ国 51 施設で実施された。

用法・用量は、A1481140 試験において、プラセボ 1 日 3 回投与、本薬 20mgTID 及び本薬 40mgTID で投与された患者については、本薬 40mgTID (6 週間投与後、1 回量を 80mg に増量) が、本薬 80mgTID で投与された患者については、本薬 80mgTID で投与された。その後、忍容性に応じて各被験者の至適用量で投与が継続された。なお、本試験では、最後に組み入れられた被験者が 12 週間投与されるまで盲検下で実施された。

本試験には、A1481140 試験を完了し、長期継続試験への参加に同意した 259 例が組み入れられ、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。259 例の内訳は男性 64 例及び女性 195 例であり、平均年齢は 48.7 歳であった。組入れ時の診断名は、PPH が 63% (164/259 例)、結合組織疾患を合併する二次性 PAH が 31% (79/259 例)、先天性心疾患の外科的修復術後の PAH が 6% (16/259 例) であった。

有効性について、6 分間歩行距離におけるベースラインからの変化量を下表に示す。

表：6 分間歩行距離 (m)

解析対象	要約統計量	測定時期 (A1481140 試験のベースラインからの時期)						
		12 週目	24 週目	1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	
被験者全体	例数	249	239	220	185	166	96	
	平均値±標準偏差	36.9±58.7	46.7±72.9	51.5±71.3	48.8±83.7	48.9±87.5	48.4±95.4	
	95%信頼区間	(29.6, 44.3)	(37.5, 56.0)	(42.0, 61.0)	(36.6, 60.9)	(35.5, 62.3)	(29.1, 67.8)	
A 1 4 8 1 1 4 0 試 験 投 与 量 別	プラセボ	例数	61	56	49	38	37	19
		平均値±標準偏差	1.7±42.5	36.8±59.4	49.0±53.8	49.4±79.5	56.6±85.5	45.7±118.2
		95%信頼区間	(-9.2, 12.6)	(20.9, 52.7)	(33.6, 64.4)	(23.3, 75.6)	(28.1, 85.1)	(-11.2, 102.7)
	20 mg TID	例数	64	61	57	52	46	25
		平均値±標準偏差	43.6±53.3	47.7±67.5	56.6±84.3	55.2±87.0	48.0±86.2	46.4±88.5
		95%信頼区間	(30.3, 56.9)	(30.4, 65.0)	(34.2, 79.0)	(31.0, 79.4)	(22.4, 73.6)	(9.8, 82.9)
	40 mg TID	例数	61	59	55	46	41	26
		平均値±標準偏差	48.7±56.2	52.4±80.4	40.8±69.4	40.1±80.8	43.1±84.0	67.2±95.9
		95%信頼区間	(34.4, 63.1)	(31.4, 73.3)	(22.0, 59.5)	(16.1, 64.1)	(16.6, 69.6)	(28.5, 105.9)
	80 mg TID	例数	63	63	59	49	42	26
		平均値±標準偏差	52.9±66.8	49.4±81.7	58.6±72.4	49.5±87.7	48.6±96.2	33.7±85.0
		95%信頼区間	(36.1, 69.7)	(28.8, 70.0)	(39.8, 77.5)	(24.3, 74.7)	(18.7, 78.6)	(-0.7, 68.0)

\*: ( ) 内は新薬承認情報提供時に追加した。

A1481140 試験においてプラセボ群に割付けられた被験者のうち、本試験に組み入れられた被験者は、A1481140 試験のベースラインから 24 週目(本試験開始から 12 週目)には、A1481140 試験のベースラインから第 12 週の本薬群と同様の改善を示した。また、A1481140 試験において本薬群に割付けられた被験者では、本薬を 12 週間投与した時の効果その後の本薬の投与により、1、2、3 及び 4 年後も同様に維持されていた。BORG 呼吸困難スコアについては、A1481140 試験のベースラインからの差を 4 年 6 ヶ月後まで各来院時に評価したところ、歩行距離が延長しても、息切れの悪化は認められなかった。さらに、本試験における Kaplan-Meier 法による 1、2 及び 3 年後の生存率と PPH 患者の NIH prognostic index を用いた推定生存率を探索的に比較した。A1481140 試験でプラセボ群に割付けられた PPH 患者の推定生存率は、1、2 及び 3 年後で各々 69%、58% 及び 48% であったのに対し、同群の本薬投与後の生存率は 1、2 及び 3 年後でそれぞれ 94%、91% 及び 77% であり、A1481140 試験において本薬群に割付けられた被験者においても同様であった。A1481140 試験において、本薬 20mgTID、40mgTID 及び 80mgTID が投与された被験者の 3 年後の推定生存率は、それぞれ 52%、51% 及び 50% であったのに対し、3 年後の生存率はそれぞれ 90%、84% 及び 80% であった。

安全性について、安全性解析対象 259 例のうち 255 例 (98.5%) に有害事象が認められ、そのうち 153 例 (59.1%) に重篤な有害事象が認められた。主な有害事象は、末梢性浮腫 64/259 例 (24.7%)、下痢 61/259 例 (23.6%)、肺高血圧増悪、咳嗽各 60/259 例 (23.2%)、頭痛、胸痛、鼻咽頭炎及び関節痛各 56/259 例 (21.6%)、背部痛 51/259 例 (19.7%)、浮動性めまい 49/259 例 (18.9%)、上気道感染、呼吸困難各 46/259 例 (17.8%)、呼吸困難増悪 45/259 例 (17.4%)、消化不良、悪心各 43/259 例 (16.6%)、動悸 41/259 例 (15.8%) であった。58 例が死亡したが、治験責任医師により、いずれも治験薬との因果関係は否定された。これら 58 例のうち 44 例は死亡により治験が中止され、14 例は他の理由により治験が中止された後、死亡した。また、有害事象により 30 例が本試験を中止しており、うち 21 例は治験薬との因果関係が否定されたが、9 例は治験薬との因果関係を否定できず副作用と判定された。治験中止に至った副作用は、胸部絞扼感、頸部硬直、筋痛、頭痛、視野狭窄、呼吸困難、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、浮動性めまい、低血圧の悪化及びアレルギー反応であった。臨床検査値異常による投与中止例はなく、臨床検査値に臨床上問題となる所見は認められなかった。また、眼科検査(視力、視野、明暗及び眼圧の測定)が実施されたが、臨床上問題となる所見は認められなかった。

(4) 日本人 PAH 患者における本薬及びその代謝物の薬物動態：中間報告 (A1481252、添付資料 5.3.3.2.1 <20 年 月～継続中>)

本薬 20 mgTID 経口投与した時の有効性及び安全性、並びに本薬及びその代謝物の定常状態における薬物動態を検討する目的で、16 歳以上の日本人 PAH 患者を対象に、多施設共同非盲検試験が 9 施設にて実施され、現在も継続中である。

本試験は、第 I 期(目標症例 20 例)：スクリーニング期及び治療期(服用期間 12 週間)、第 II 期(目標症例 50 例)：長期投与期(第 I 期を終了し、シルデナフィルの投与継続を希望する患者、又は自主臨床研究データとしてのデータ提供に同意し、シルデナフィルを継続して服用している PAH 患者のいずれかに該当する患者を対象とする)からなり、第 I 期の主な組入れ基準は、PAH と診断され、スクリーニング時又はベースライン時の右心カテーテル検

査において、安静時の mPAP 25mmHg 以上及び肺動脈楔入圧 15mmHg 以下で、ベースライン時の 6 分間歩行距離が 100m 以上 450m 以下であること、かつスクリーニング時もしくはベースライン時の右心カテーテル検査実施前 2 ヶ月以内にボセンタンもしくはエポプロステノールの投与を受けていないか、これらの基礎治療薬を服用している状況下で、症状が安定している被験者等であった。

用法・用量は、本薬 20mgTID で 12 週間投与された。定常状態における本薬及び UK-103,320 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ： $t_{max}$ 、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  について評価された。6 例の被験者において、薬物動態が評価された。被験者はいずれも女性であり、第 I 期及び第 II 期から参加した被験者はそれぞれ 4 例及び 2 例であった。年齢の平均値（範囲）は 49.7 歳（35～63 歳）、体重及び身長（範囲）はそれぞれ 50.37kg（38.1～59.8 kg）及び 152.95cm（143.7～162.0cm）であった。

安全性について、薬物動態評価のための来院時までの期間における有害事象の評価を行ったところ、1 例において有害事象が認められ、他の 5 例では有害事象は認められなかった。有害事象が認められた被験者は第 I 期から本治験に組み入れられ、本薬服薬開始の翌日（2 日目）に軽度の「肩の重感」が認められた。本事象は処置することなく投与 4 日目に消失した。

(5) 国内自主臨床研究データのメタ・アナリシス (A1481249、添付資料 5.3.5.4.1 <20 年 月～ 月 (調査期間およそ 5 ヶ月)\*>) 【参考資料】

国内で肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension：以下、PH) に対し本薬の投与経験のある患者 112 例を対象として、既に得られているデータを基に、投与実態の把握及び有効性、安全性に関する情報収集がなされ、解析された。なお、本薬の投与は、実施施設 (6 施設) において、「自主臨床研究計画書」あるいはそれに相当する文書に則り行われた。

文書による同意を取得し、調査書を収集した症例 112 例の内訳は、成人 (16 歳以上) 88 例 (PAH：76 例、肺動脈性肺高血圧以外の PH：12 例)、小児 (16 歳未満) 24 例 (全例が PAH) であった。

本薬の投与開始時点での成人及び小児における女性の割合は、それぞれ 85.5% (65/76 例) 及び 58.3% (14/24 例) であり、年齢は平均 42.2 歳 (範囲：16～76 歳) 及び平均 10.5 歳 (範囲：2～15 歳)、罹病期間は平均 4.13 年 (範囲：0.0～42.0 年) 及び平均 3.01 年 (範囲：0.1～12.0 年) であった。また、本薬の投与開始時点での病因については、PPH 患者が 56.6% (43/76 例) 及び 83.3% (20/24 例)、膠原病に伴う PAH 患者が 30.3% (23/76 例) 及び 0% (0/24 例)、先天性心疾患に伴う PAH 患者が 9.2% (7/76 例) 及び 8.3% (2/24 例)、門脈圧亢進症に伴う PAH 患者が 1.3% (1/76 例) 及び 8.3% (2/24 例)、その他の PAH が 2.6% (2/76 例) 及び 0% (0/24 例) であった。PH の重症度を示す WHO 機能分類に関しては、Class I の症例が 1.3% (1/76 例) 及び 0% (0/24 例)、Class II が 21.1% (16/76 例) 及び 33.3% (8/24 例)、Class III が 67.1% (51/76 例) 及び 50% (12/24 例)、Class IV が 10.5% (8/76 例) 及び 16.7% (4/24 例) であった。基礎治療薬 (抗凝固薬、酸素、利尿薬、血管拡張薬) は、85.5% (65/76 例) 及び 100% (24/24 例) で併用されており、非薬物療法・処置を投与開始時点で実施していた症例は、存在しなかった。

\*： ( ) は新薬承認情報提供時に追加した。

表：調査時点における治療特性

		16 歳以上		16 歳未満
		PAH	PAH 以外	PAH
総症例数		76	12	24
本薬 最終 1 日投与量	50mg>	28(36.8%)	5(41.7%)	16(66.7%)
	50mg-75mg	46(60.5%)	7(58.3%)	7(29.2%)
	75mg<	2(2.6%)	0(0.0%)	1(4.2%)
PH の併用薬	本薬単独	9(11.8%)	2(16.7%)	1(4.2%)
	エポプロステノール	11(14.5%)	1(8.3%)	11(45.8%)
	ベラプロストナトリウム	15(19.7%)	3(25.0%)	7(29.2%)
	ボセンタン	5(6.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	エポプロステノール/ボセンタン	6(7.9%)	1(8.3%)	0(0.0%)
	ベラプロストナトリウム/ボセンタン	7(9.2%)	0(0.0%)	1(4.2%)
	エポプロステノール/ベラプロストナトリウム	2(2.6%)	0(0.0%)	
	エポプロステノール/ベラプロストナトリウム/ボセンタン	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	本薬投与なし	20(26.3%)	5(41.7%)	4(16.7%)

例数 (%)

有効性について、成人及び小児での 6 分間歩行距離の延長<ベースラインから投与後 (12 週後及び 52 週後) までの変化量の平均値±標準偏差は、12 週後でそれぞれ 77.8±158.5m (症例数 4 例、ベースライン：257.3±72.6→投与後：335.0±90.5、以下同様) 及び 33.0±32.8m (5 例、436.0±64.8→469.0±74.3)、52 週後でそれぞれ 18.0±133.2m (7 例、446.0±186.4→464.0±99.8) 及び 53.0±48.9m (10 例、370.2±104.0→423.2±114.2) であり、少数例での結果ではあるものの歩行距離の延長が認められた。また、成人及び小児での mPAP については、12 週後でそれぞれ -5.4±6.7mmHg (18 例、55.6±15.5→50.2±14.4) 及び -7.0mmHg (1 例、61.0→54.0)、52 週後で -5.5±10.3 mmHg (40 例、53.9±12.3→48.4±11.1) 及び -1.1±13.3mmHg (15 例、64.5±13.2→63.4±18.7) であり、特に成人の PAH 患者では 12 週後、52 週後で mPAP の低下が認められた。肺血管抵抗 (PVR) においても同様に、12 週後で -259.3±330.7dyne・sec/cm<sup>5</sup> (13 例、1247.1±654.6→987.8±811.9) 及び -544.7dyne・sec/cm<sup>5</sup> (1 例、1230.8→686.1)、52 週後で -256.4±348.8dyne・sec/cm<sup>5</sup> (30 例、1073.3±469.4→817.0±370.9) 及び -63.2±288.6dyne・sec/cm<sup>5</sup> (14 例、1088.4±377.3→1025.2±478.6) であり、特に成人の PAH 患者では 12 週後、52 週後で肺血管抵抗 (PVR) の低下が認められた。

安全性について、有害事象は成人患者において 75.0% (66/88 例) で発現し、5.0% (5 症例) 以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛 14.8% (13/88 例)、肺高血圧症 12.5% (11/88 例)、右室不全 11.4% (10/88 例)、心不全 9.1% (8/88 例)、下痢 6.8% (6/88 例)、不眠症 5.7% (5/88 例) 及び血圧低下 5.7% (5/88 例) であった。小児患者においては、有害事象は 29.2% (7/24 例) で発現し、その内訳は頭痛 25.0% (6/24 例)、ほてり 8.3% (2/24 例)、眼痛 4.2% (1/24 例) 及び倦怠感 4.2% (1/24 例) であった。

成人患者 88 例中 6 例 (6.8%) に死亡が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡の原因は、右室不全 4 例、心不全 1 例、肺の悪性新生物 1 例であった。成人患者における重篤な有害事象は、25.0% (22/88 例) に認められたが、因果関係を否定できない事象



は呼吸不全（1例）のみであった。なお、小児患者においては重篤な有害事象はみられなかった。

なお、肝・腎機能検査値異常患者における有害事象及び循環器系に関連する有害事象並びに男女別有害事象について検討した結果、特に注意すべき有害事象、発現傾向に違いは認められなかった。また、全身血圧（収縮期血圧／拡張期血圧）及び脈拍数は、ベースラインと比べ投与開始12週後、投与開始52週後、最終計測時点でその平均値及び中央値に大きな変動はみられなかった。成人患者における臨床検査値異常変動の発現率は、ベースラインで施設の基準値内であった症例においては46.4%（39/84例）であり、ベースラインで施設の基準値外であった症例においては46.8%（37/79例）であった。

## <審査の概要>

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、PAHに対する本剤の臨床的位置付けについて、既存治療薬との使い分け及び併用（特にエポプロステノール、ボセンタン）も含め、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

#### ① PAHに対する本剤の臨床的位置付けについて

現在世界的に行われているPAHに対する治療は、本疾患の発症と進行に関与していると考えられる3つの経路を主な標的としており、プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬及びPDE5阻害薬の3つに分類される薬剤が存在する（New Engl J Med. 351: 1425-1436, 2004）。しかしながら、本邦におけるPAH治療薬は、プロスタサイクリン製剤のエポプロステノール持続静注法及び経口投与製剤のベラプロストナトリウム、エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタンの2系統3薬剤に限られている。本剤は、cGMP分解酵素であるPDE5の活性を阻害し平滑筋弛緩作用を示すという、既存のPAH治療薬とは異なる作用機序で肺血管を拡張させることから、PAH治療における新しい治療薬となり、新たにPAH治療を行う場合には第一選択薬として投与が検討されるものと考えられる。また、新たに異なる経路に作用する治療薬を臨床現場に供することにより、新たな選択肢を増やすだけでなく、適切な治療を選択する上で有益であると考えられ、既存の治療薬不応例への適応や新たな組み合わせによる併用療法の提供を可能にする。

さらに、海外長期継続試験（A1481142試験）の結果より、本薬をPAH患者に長期投与した時に、本薬の効果が維持されることが示されている。そのため、結果的に、PAHに対する治療の最終的な手段である肺／心肺移植までの期間を延長させ、PAH患者の予後を改善すると考えられる。

#### ② 既存治療薬との使い分け及び併用について

本剤と既存のPAH治療薬との使い分けについて、エポプロステノール（他の血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること）及びボセンタン（WHO機能分類ClassⅢ及びⅣに限る）は、その適応が比較的軽度のPAHに限られている。また、ベラプロストナトリウムは重症度の高い患者等において効果が得られにくい場合があるとされ、比較的軽度の患者に対して投与が検討されている（Heart View 10: 916-919, 2006）。一方、海外第Ⅲ相試験（A1481140試験）においては、あらゆる重症度（WHO機能分類ClassⅠ～Ⅳ）の

PAH 患者が組み入れられ、本薬の投与により臨床効果の指標である 6 分間歩行距離、WHO 機能分類及び肺血行動態が改善しており、軽度の PAH 患者においても有効性を示していることから、早期からの PAH の治療を可能にし、患者の臨床症状を改善することで病態の進行を抑制することが期待される。本剤に対する非反応例や本剤投与による治療効果が不十分である場合、疾患の重篤度や患者の状態を考慮して、それぞれの薬剤の特徴に応じた他剤への切り替え、もしくは併用投与が検討されるものと考えられる。一方、本薬は、既存の治療薬と異なる作用機序を有することから、既存治療薬に対する非反応例では、本薬の投与の切り替え、もしくは併用療法による有効性が期待できる。

海外第Ⅲ相試験（A1481141 試験）において、エポプロステノールを投与している PAH 患者に対して本薬又はプラセボを併用投与することにより、エポプロステノール単独投与との効果を比較したところ、ベースラインから第 16 週までの 6 分間歩行距離の変化量の平均値は、本薬併用群で 30.1m、エポプロステノール単独投与群で 4.1m であり、本薬追加投与群ではエポプロステノール単独投与群に比べて有意に長かった。また、ベースラインから第 16 週までの mPAP の変化量の平均値は、本薬併用群-3.6mmHg、エポプロステノール単独投与群 0.2 mmHg であり、本薬併用群で有意に低下した。WHO 機能分類においても、1 段階以上の改善を示したのは、本薬併用群 35.6% (47/132 例)、エポプロステノール単独投与群 14.4% (18/125 例)、一方で 1 段階以上悪化した症例は、本薬併用群 6.8% (9/132 例)、エポプロステノール単独投与群 12.0% (15/125 例) であり、本薬併用群ではエポプロステノール単独投与群に比べ改善例が多く、悪化例は少ないという結果が得られた。また、臨床状態が悪化するまでの期間は、エポプロステノール単独投与群に比べて本薬併用群で有意に長く ( $p=0.0074$ 、ベースライン時の歩行距離及び病因を因子とした層別ログランク検定)、本薬が臨床状態の悪化までの期間を延長していることが確認された。以上より、エポプロステノールを投与している PAH 患者に作用機序の異なる本薬を併用投与することにより、PAH 患者の運動耐容能等の臨床症状がさらに改善し、臨床状態の悪化までの期間を延長することが示された。

なお、エポプロステノールに本薬を 16 週間併用した時の因果関係が否定できない有害事象の発現率は 68.7% (92/134 例) であり、エポプロステノール単独投与群 46.6% (61/131 例) よりも高い発現率が認められた。投与期間が異なるため厳密な比較はできないが、これらの発現率は 12 週間投与の A1481140 試験での本薬 80mgTID 群の発現率 66.2% (47/71 例)、プラセボ群の発現率 51.4% (36/70 例) と同程度であった。

一方、健康成人において実施された、CYP3A4 及び CYP2C9 の誘導薬であるボセンタンと本薬の薬物相互作用を検討した海外第Ⅰ試験（A1481149 試験）において、本薬の  $C_{max}$  及び AUC は、それぞれ 55% 及び 63% 低下し、ボセンタンの  $C_{max}$  及び AUC は、それぞれ 42% 及び 50% 増加したという結果が得られた。したがって、本薬とボセンタンの併用は、お互いの薬物動態に影響を及ぼす恐れがあること、また、両剤の薬理的な相加作用により血圧低下作用が増強するおそれがあることから、併用に注意が必要であると考えられる。現在海外において、PAH 患者を対象に本薬とボセンタンとの併用試験（A1481243 試験）が実施中であり、その結果はまだ得られていない。

機構は、以下のように考える。海外では、ACCP (American College of Chest Physicians) による PAH 治療ガイドライン (CHEST. 131: 1917-1928, 2007) において、本薬の臨床的位置付