

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トラクリア小児用分散錠32mg
[一 般 名] ボセンタン水和物
[申 請 者 名] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は6年1日、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
42	14	<u>基礎疾患別</u> の有害事象の発現割合	<u>年齢別</u> の有害事象の発現割合
42	37	年齢区分による違いは認め <u>ら</u> れられなかった	年齢区分による違いは認められなかった

(下線部修正)

審査報告書

平成 27 年 8 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	トラクリア小児用分散錠 32 mg
[一 般 名]	ボセンタン水和物
[申 請 者 名]	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 31 日
[剤形・含量]	1 錠中、ボセンタン水和物をボセンタンとして 32 mg 含有する分散錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（8）剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号（15 薬）第 161 号、平成 15 年 1 月 31 日付医薬審発第 0131015 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 8 月 17 日

[販 売 名] トラクリア小児用分散錠 32 mg
[一 般 名] ボセンタン水和物
[申 請 者 名] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、小児の肺動脈性肺高血圧症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、肝機能障害、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少の発現状況等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症

[用法・用量] 通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする。

[承認条件] ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トラクリア小児用分散錠 32 mg
[一 般 名]	ボセンタン水和物
[申 請 者 名]	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 31 日
[剤形・含量]	1 錠中に、ボセンタン水和物をボセンタンとして 32 mg 含有する分散錠
[申請時効能・効果]	肺動脈性肺高血圧症
[申請時用法・用量]	通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ボセンタン水和物（以下、「本薬」）は、ロシュ社（スイス）により合成されたエンドセリン受容体拮抗薬である。本邦では、アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社により開発され、本薬を有効成分とする「トラクリア錠62.5 mg」が2005年4月に「肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅢ及びⅣに限る）」を効能・効果として承認された。2012年11月には「肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ）」の効能・効果が追加承認され、成人の肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）に広く使用されている。海外においては、本薬はWHO機能分類クラスⅢ及びⅣのPAH治療薬として、米国及び欧州で2001年及び2002年に承認された後、それぞれ2008年及び2009年にクラスⅡに対しても承認されており、2015年7月時点で欧米を含む68ヵ国で承認されている。

PAH は進行性の致死性疾患であり、病態は成人と小児で類似しているが、小児では成人より速く病態が進行し、予後不良となることが報告されている（Sandoval J et al. *J Am Coll Cardiol* 25: 466-474, 1995、van Loon RL et al. *Circulation* 124: 1755-1764, 2011）。小児 PAH に対する薬物治療は、成人 PAH に対して承認されている薬剤を用いて、成人での有効性及び安全性等を参考に用量を調節して行われている実態があるが、本邦で小児 PAH に対する用法・用量が承認されている薬剤はない。

「トラクリア小児用分散錠 32 mg」（以下、「本剤」）は、本薬を有効成分とし、水に分散して服用する錠剤である。本剤は、小児患者が飲みやすい味で、小児の体重毎に用量調節できるように 4 分割可能な製剤とされている。本薬の小児 PAH に係る開発は、海外においては 2001 年 5 月より臨床試験が開始され、欧州では 2009 年 7 月に本剤が承認された。2015 年 7 月現在、本剤は海外では、欧州、スイス及びメキシコで承認されている。

本邦では、日本小児循環器学会より本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から開発要請がなされ（平成 24 年 4 月 6 日付 医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）、2015 年 7 月より臨床試験を開始し、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、本剤の小児 PAH に対

する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請がなされた。また、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、2003 年 1 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（15 薬）第 161 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

製剤（小児用分散錠）の有効成分であるボセンタン水和物は、申請者が承認を取得している「トラクリア錠 62.5 mg」の製造に使用されている原薬と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、1 錠中に原薬 33.045 mg（ボセンタンとして 32 mg）を含有する分散錠であり、十字割線を有する。製剤には、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、香料*、アスパルテーム、アセスルファムカリウム及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、混合、篩過、粉碎及び打錠からなる工程により 造される。なお、打錠工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、定量法及び微生物限度が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験名	基準バッチ	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 バッチ	25℃、60%RH	両面アルミニウム箔 のブリスター包装	48 又は 60 ヶ月
加速試験	実生産スケール 3 バッチ	40℃、75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、両面アルミニウム箔のブリスター包装で包装し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 新添加剤について

製剤に含まれる 香料* には、医薬品において使用前例のない新添加剤である
添加物 I* が含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

添加物 I* の規格及び試験方法並びに安定性について、機構は、特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

機構は、 添加物 I* の今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 新生児遷延性肺高血圧症モデル（添付資料 4.2.1.1.1）

妊娠 120～128 日目の雌 Columbia-Rambouillet ヒツジに全身麻酔を行い、胎仔を開胸し、心臓及び大血管を露出させた後、臍帯用の綿製ひもを用いて子宮内の動脈管を部分狭窄することにより、ヒツジ子宮内胎仔の新生児遷延性肺高血圧症（以下、「PPHN」）モデルを作成した。なお、手術時には、血行動態のモニタリング用のカテーテルを胎仔の主肺動脈、大動脈等に留置し、投薬用のカテーテルを左肺動脈に留置した。上記のヒツジ胎仔 PPHN モデル（在胎期間：131～140 日、n=5）に、手術後 3～12 日にボセンタン水和物（以下、「本薬」）10 又は 50 mg を左肺動脈カテーテルから 30 分かけて投与した。対照群として、動脈管を結紮していないヒツジ胎仔（在胎期間：130～142 日、n=4）を用い、術後 3～8 日目に PPHN 群と同様の方法で本薬を投与した。PPHN 群及び対照群において、本薬投与後の肺血管抵抗（以下、「PVR」）は低下したが、PPHN 群における PVR の本薬投与前と比較した低下率は 25%であり、対照群の 16%に比べて大きかった。対照群、PPHN 群ともに、本薬の投与後の心拍数、pH、血中酸素分圧（PO₂）及び血中二酸化炭素分圧（PCO₂）に変化は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。申請者が提出した効力を裏付ける試験は、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）ではなく PPHN モデルを用いたものであるが、当該試験においてヒツジ胎仔の PVR が低下したことは小児 PAH に対する有効性を推定する上で参考とできるものと考ええる。また、本薬の PAH に係る薬理作用については、「トラクリア錠 62.5 mg」の初回申請時に評価済みであり、成人と小児の PAH で PVR が上昇するという病態や本薬の作用機序（血管拡張作用）には差異はないと考えられることから、小児 PAH 患者に対する本薬の有効性は期待できるものと考ええる。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

幼若ラットを用いた本薬の反復経口投与毒性試験が実施された。

(1) 反復投与毒性試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による体重増加量の低値、精巣及び精巣上体重量の低値及び精子数の減少が認められ、無影響量は 15 mg/kg/日と判断された。このときの投与後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24} 」）は、11800 ~ 168000 ng·h/mL であり、低年齢層（生後 3 ヶ月～2 歳）及び高年齢層（2～12 歳まで）の小児 PAH 患者に本薬 2 mg/kg を 1 日 2 回投与した時の AUC_{0-24} （それぞれ 7879 及び 8820 ng·h/mL）と比較して 1.5～21.3 倍及び 1.3～19.0 倍であった。

1) 幼若ラットを用いた 25 日間反復経口投与用量設定試験（添付資料 4.2.3.5.4.1（参考資料））

雌雄幼若 Wistar ラットに本薬 0（溶媒：0.5%メチルセルロース）、60、300 及び 1500 mg/kg/日を生後 4 日から生後 28 日まで、25 日間反復経口投与したとき（雌雄各 n=6）、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。対照群と比較して、体重増加量及び体重の低値が用量依存的に認められた。聴覚機能に影響は認められなかったが、60 mg/kg/日以上群の雄及び 1500 mg/kg/日の雌で自発運動の低下が認められ、体重の低値に起因すると申請者は判断した。以上より、幼若ラットを用いた毒性試験の最高用量は、体重増加量を約 10%抑制すると推定される用量である 135 mg/kg/日と設定することが適切と申請者は判断した。

2) 幼若ラットを用いた 18 日間、66 日間又は 81 日間超反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.5.4.2）

雌雄幼若 Wistar ラットに本薬 0（溶媒：0.5%メチルセルロース）、15、45 及び 135 mg/kg/日を生後 4 日から生後 21 日、69 日又は 84 日超まで反復経口投与したとき（雌雄各 n=20）、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。45 mg/kg/日以上群で用量依存的に摂餌量及び体重増加量の低値が生後 18 日（雄）又は 46 日（雌）程度まで顕著に認められたが、それ以降は回復した。45 mg/kg/日以上群の雌で血清中無機リンの高値が認められた。心臓の相対重量の高値が 135 mg/kg/日群で顕著に認められたが、病理組織学的所見は認められなかった。135 mg/kg/日群の雄に精巣上体及び精巣の相対重量の低値が認められ、申請者は、135 mg/kg/日群の雄に認められた精子数減少とともに本薬投与による影響と考えているが、精子の形態及び運動性に影響は認められなかった。45 mg/kg/日以上群の雌及び 135 mg/kg/日群の雄で生後 21 日に大腿骨長の低値が認められ、45 mg/kg/日以上群の雌では生後 70 日においても大腿骨長の低値が認められたが、この所見は体重増加抑制による体重の低値によるものと申請者は判断した。その他、行動、発育、学習、記憶、生殖能等に影響は認められなかった。以上より申請者は、無影響量を 15 mg/kg/日と判断した。

<審査の概略>

機構は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において雄性生殖器に認められた臓器重量の減少の毒性学的意義、及び当該試験の高用量群で認められた精子数の減少が受胎能に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。高用量群において精巣及び精巣上体重量の低値が認められたが、病理組織学的所見に異常は認められず、また、エンドセリン受容体拮抗薬投与による精巣における毒性所見（Owen K et al. *Regul Toxicol Pharmacol* 64:95-103, 2012）である精細管拡張及び萎縮は当該毒性試験では認められていないことから、雄性生殖器重量の低値は体重増加量の抑制に起因する二次的な影響であり、毒性学的意義はないと考える。したがって、休薬等により体重増加量への影響が軽減されれば、雄性生殖器重量への影響も軽減されることが期待されるため、回復性のある所見であると考ええる。高用量群において精子数の低値が認められたが、妊娠不成立の割合は試験実施施設における背景値と同等であったこと、妊娠に至らなかったペアにおける雄ラットの各個体における精子数はほぼ対照群の精子数と同等であったこと、及び交尾行動への影響は認められなかったことから、妊娠の不成立は精子数の減少により誘発されたものではなく、偶発的な所見であると考ええる。さらに、精子数の減少は、形態、運動性及び受胎能への影響を伴わなかったことから、体重増加量の抑制に起因した回復性のある所見と考えられ、毒性学的意義はないと考える。

機構は、以下のように考える。雄性生殖器に認められた所見が体重増加量の抑制により誘発されたとの申請者の説明は、雄性生殖器に病理組織学的所見が認められなかったこと、及び生殖能への影響が認められなかったことを考慮すると、妥当と判断する。本薬の小児に対する使用において、成人と比較して小児に特有な毒性の発現は想定されないが、体重増加量の抑制は骨成長へ影響を及ぼすこと、及び体重増加量の抑制を誘発する閾値は幼若ラットで 45 mg/kg/日であり、成熟ラット（1000 mg/kg/日）と比較して低かったことから、成人と類似の毒性は小児においてより発現しやすいことも想定される。以上より、小児 PAH 患者における本薬の安全性については臨床試験成績も考慮した上で慎重に評価する必要がある。その他、幼若動物を用いた毒性試験成績からは特段の問題は認められないものと判断する。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）の小児患者を対象とした開発にあたっては、申請製剤である小児用分散錠（以下、「分散錠」）に加え、既承認製剤であるフィルムコーティング（以下、「FC」）錠が用いられた。ボセンタン水和物（以下、「本薬」）及び代謝物の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定され、定量下限は本薬で 1.00 ng/mL、主代謝物である Ro48-5033（ジメチルエチル基の水酸化体）で 2.00 ng/mL であった。なお、日本人小児 PAH 患者を対象とした臨床試験（AC-052-377 試験）においては、乾燥血液スポットを用いて本薬及び Ro48-5033 の血中濃度が測定された（定量下限は、本薬で 2.00 又は 20.0 ng/mL、Ro48-5033 で 2.00 ng/mL）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 申請製剤と既承認製剤の生物学的同等性（AC-052-116 試験、添付資料 5.3.1.2）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間：7～14 日間）で、本薬の分散錠 32 mg（申請製剤）2 錠及び FC 錠 62.5 mg（既承認製剤）1 錠を単回経口投与したとき、FC 錠に対する分散錠の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与後 0 時間から t 時間までの血漿

中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-t} 」）の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、本薬で 0.84 [0.67～1.05] 及び 0.89 [0.80～0.98]、Ro48-5033 で 0.71 [0.57～0.90] 及び 0.84 [0.76～0.92] であり、両製剤の生物学的同等性（以下、「BE」）は示されなかった。

<審査の概略>

(1) 申請製剤と既承認製剤の互換使用に対する注意喚起について

申請製剤である分散錠と既承認製剤である FC 錠の間で BE が示されていないこと、両製剤における本薬の含量は異なっているものの、分散錠 2 錠（本薬 64 mg）と FC 錠 1 錠（本薬 62.5 mg）でその含量は近接していることから、機構は、両製剤が互換使用されないためにどのような方策をとることを予定しているのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。分散錠と FC 錠の BE を検討した AC-052-116 試験では、FC 錠に対する分散錠の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.84 [0.67～1.05] 及び 0.89 [0.80～0.98] であり、 C_{max} については BE の基準範囲の 0.8～1.25 を外れていた。本薬は PAH 患者に対して長期に使用される薬剤であることから、有効性及び安全性には主に血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC」）が寄与するものと考えられ、AC-052-116 試験において、分散錠の AUC_{0-t} の幾何平均値は FC 錠の 89%であったことから、曝露量が両製剤で大きく異なるものではないと考える。また、外国人小児 PAH 患者を対象として FC 錠を投与した AC-052-356 試験、分散錠を投与した AC-052-365 試験及び AC-052-373 試験（1 日 2 回（以下、「b.i.d.」）投与時）、並びに日本人小児 PAH 患者を対象として分散錠を投与した AC-052-377 試験における、本薬及び Ro48-5033 の AUC_t 及び C_{max} と体重換算した本薬の投与量との関係についてプロットした結果、FC 錠と分散錠ではほぼ同様に分布しており、FC 錠と分散錠の曝露量に大きな違いはないと考える。

一方、既に本薬の FC 錠を服用している小児 PAH 患者では、「トラクリア錠 62.5 mg」の添付文書の「臨床成績」の項に参考情報として記載されている、FC 錠を用いた海外臨床試験（AC-052-356 試験）での用法・用量（表 2）を基に服用されていると思われるが、FC 錠には割線がなく、患者の体重に応じた服用を前提とした製剤ではない。それに対して申請製剤である分散錠は、錠剤を 4 分割した単位で服用が可能であり、体重に応じた投与量を服用することが可能であるため、分散錠が使用可能となった場合には、小児 PAH 患者では既承認の FC 錠ではなく、分散錠を服用することが適切と考える。また、分散錠の用法・用量は体重換算で規定しており、各体重別の投与量は表 2 のように設定している。そのため、FC 錠から分散錠に切り替えた場合、体重 10～15 kg、20～27 kg、40～50 kg 付近の患者では投与量が低下することとなる。

以上のような状況を考慮し、FC 錠と分散錠を互換使用しないよう添付文書上で注意喚起を行うこととする。また、「トラクリア錠 62.5 mg」の添付文書の参考情報を基に既に FC 錠を服用している患者が分散錠に切り替える場合には、切替え後の来院頻度を増やす等十分な観察を行うよう注意喚起を行うこととする。

表 2：FC 錠及び分散錠における投与量に関する参考情報

FC 錠			分散錠	
体重	初期投与量 ^a	維持用量	体重	1 回投与量 (b.i.d.)
10 kg 以上 20 kg 以下	31.25 mg 1 日 1 回	31.25 mg b.i.d.	4.0 kg 以上 7.0 kg 未満	8 mg
			7.0 kg 以上 11.0 kg 未満	16 mg
			11.0 kg 以上 15.0 kg 未満	24 mg
			15.0 kg 以上 19.0 kg 未満	32 mg
20 kg 超 40 kg 以下	31.25 mg b.i.d.	62.5 mg b.i.d.	19.0 kg 以上 23.0 kg 未満	40 mg
			23.0 kg 以上 27.0 kg 未満	48 mg
			27.0 kg 以上 31.0 kg 未満	56 mg
			31.0 kg 以上 35.0 kg 未満	64 mg
			35.0 kg 以上 39.0 kg 未満	72 mg
			39.0 kg 以上 43.0 kg 未満	80 mg
40 kg 超	62.5 mg b.i.d.	125 mg b.i.d.	43.0 kg 以上 47.0 kg 未満	88 mg
			47.0 kg 以上 51.0 kg 未満	96 mg
			51.0 kg 以上 55.0 kg 未満	104 mg
			55.0 kg 以上 59.0 kg 未満	112 mg
			59.0 kg 以上	120 mg

a：投与開始から 4 週間投与

機構は、以下のように考える。分散錠と FC 錠が生物学的に同等ではなかったことは無視できず、小児 PAH 患者を対象とした臨床試験での検討例数は限られていることから、海外の小児 PAH 患者対象の臨床試験と AC-052-377 試験における、本薬及び Ro48-5033 の AUC_r 及び C_{max} と体重換算した本薬の投与量との関係をプロットした結果の分布が重なっていたことを以て、両製剤での曝露量が同様と判断することは困難である。また、小児 PAH 患者に対してより適した用量を投与する観点からも、小児 PAH 患者には分散錠を使用し、FC 錠との互換使用は避ける旨の注意喚起を行うことが適切である。さらに、既承認の「トラクリア錠 62.5 mg」の添付文書に記載されている参考情報を基に既に本薬の FC 錠が投与されている小児 PAH 患者においては、分散錠で設定されている用法・用量に切り替える際に投与量が異なり、その結果曝露量が変動する可能性がある。また、表示上ほぼ同含量の FC 錠から分散錠に切り替えるケース等も想定されるが、その場合であっても両製剤の BE は示されていないことから、曝露量が変動する可能性があるため、切替え直後は特に慎重な観察が必要である。以上より、両製剤を互換使用しないこと及び曝露量が変動する可能性があることから、切替え直後は特に慎重な観察を行うことを注意喚起するとの申請者の対応は妥当である。

(2) 食事の影響について

申請製剤を用いた食事の影響試験は実施されておらず、また、食事の影響が検討された FC 錠と申請製剤である分散錠の BE は示されていないことから、機構は、申請製剤投与時の薬物動態に対する食事の影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。界面活性剤濃度が異なる 2 種類の溶解液を用いて溶出試験（いずれも pH 6.8）を実施し、3 種類の製剤（FC 錠 62.5 mg、分散錠 32 mg 及び本薬の 5% 懸濁液）での溶出挙動を確認したところ、いずれの製剤についても 15 分以内に 85% 以上溶出することが確認された。また、本薬は Biopharmaceutics Classification System (BCS) 分類でクラス II に分類される化合物であり、溶解性は低いものの膜透過性が高い化合物であることを考慮すると、服用から吸収までの過程で製剤の違いがバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に及ぼす影響は極めて低

く、分散錠と FC 錠の BA は類似していると考え。また、両製剤の BE は示されていないが、薬物動態の差はわずかであった。以上より、体内挙動が類似していると考えられる両製剤において食事の影響に差異が生じることは考えにくいことから、分散錠における食事の影響は FC 錠と同程度と判断した。

機構は、以下のように考える。申請製剤である分散錠と FC 錠との BE が示されなかったことから、本来であれば、申請製剤において食事の影響を検討するための臨床試験を実施すべきと考える。しかしながら、申請者は、溶出挙動比較試験の成績や本薬の物理化学的性質等を考慮すると、FC 錠と申請製剤の間で BA は類似しており、薬物動態の差はわずかであると考えられると説明している。また、申請者は、申請製剤を投与した際の食事の影響は FC 錠を投与した際の食事の影響と同程度と推測することは可能であり、FC 錠で食事の影響を受けなかったため、申請製剤においても食事の影響を受けないと考えられると説明しており、以上の説明は理解できるものである。したがって、申請製剤である分散錠についても既承認の FC 錠同様、食事により薬物動態が影響を受ける可能性は低いと判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 日本人小児を対象とした試験 (AC-052-377 試験、添付資料 5.3.5.2.2)

日本人小児 PAH 患者 (1~13 歳) 6 例¹⁾ を対象に、分散錠を用いて本薬 2 mg/kg b.i.d. を経口投与した非盲検非対照試験において、投与 12 週時における本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。本薬の推定血漿中濃度²⁾ は、投与 2.00 時間後に C_{max} (589.75 ± 292.30 ng/mL) に達し、 AUC_t は 2888.77 ± 2226.20 ng·h/mL であった。また、主代謝物である Ro48-5033 は、投与 0.50 時間後に C_{max} (75.03 ± 57.04 ng/mL) に達し、 AUC_t は 420.22 ± 349.49 ng·h/mL であった。

(2) 外国人小児を対象とした試験

1) AC-052-356 試験 (添付資料 5.3.3.2.1)

外国人小児 PAH 患者 (3~15 歳、薬物動態評価例数 18 例) を対象に、FC 錠を用いて本薬を経口投与した非盲検並行群間比較試験において、本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。用法・用量は、低体重群 (10 kg 以上 20 kg 以下) では、本薬 31.25 mg を 1 日 1 回 (以下、「q.d.」) から開始し、5 週目以降 31.25 mg b.i.d. 投与 (12 週目は q.d. 投与)、中体重群 (20 kg 超 40 kg 以下) では、本薬 31.25 mg を b.i.d (1 日目は 62.5 mg q.d. 投与) から開始し、5 週目以降 62.5 mg b.i.d. 投与 (12 週目は q.d. 投与)、高体重群 (40 kg 超) では、本薬 62.5 mg b.i.d. 投与 (1 日目は 125 mg q.d. 投与) から開始し、5 週目以降 125 mg b.i.d. 投与 (12 週目は q.d. 投与) することとされた。

各群における単回及び反復投与時の血漿中本薬及び代謝物の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

¹⁾ 1 例において、治験薬投与 7.5 時間後に実施した血中薬物濃度採血前に誤ってシルデナフィルクエン酸塩を服用したため、当該症例の治験薬投与 7.5 時間後及び 12 時間後の血中薬物濃度データは解析から除外し、薬物動態パラメータの算出は行わなかった。

²⁾ 本試験においては、乾燥血液スポットを用いて本薬及び代謝物の全血中濃度を測定し、以下の換算式を用いて血漿中薬物濃度を推定した。

血漿中 C_{max} 又は AUC_t 推定値 = 全血をもとに算出した C_{max} 又は AUC_t / (1-ヘマトクリット値 (%) / 100)

表 3：外国人小児 PAH 患者に本薬を投与したときの薬物動態パラメータ

		t_{\max}^a (h)	C_{\max}^b (ng/mL)	$AUC^{b,c}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^b$ (h)
本薬					
低体重群	1 日目	1.0	959 (69)	5453 (56)	4.7 (40)
	12 週目	2.5	685 (77)	3496 (49)	6.0 (61)
中体重群	1 日目	2.5	815 (108)	6118 (55)	5.3 (35)
	12 週目	1.0	1136 (85)	5428 (79)	5.6 (25)
高体重群	1 日目	4.0	1709 (39)	10777 (32)	4.2 (44)
	12 週目	1.8	1200 (50)	6124 (27)	5.3 (38)
Ro48-5033					
低体重群	1 日目	6.0	52.9 (73)	492 (80)	
	12 週目	1.7	87.6 (46)	511 (41)	
中体重群	1 日目	6.0	46.3 (110)	465 (86)	
	12 週目	0.0	95.0 (103)	712 (115)	
高体重群	1 日目	6.0	106 (89)	946 (60)	
	12 週目	5.0	114 (86)	713 (53)	

各群 n=6

a：中央値

b：幾何平均値（変動係数（%））

c：1 日目は投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）、12 週目は AUC_t を示す。

2) AC-052-365 試験（添付資料 5.3.3.2.2）

外国人小児 PAH 患者（2～11 歳、薬物動態評価例数 35 例）を対象に、分散錠を用いて本薬 2 mg/kg b.i.d. を 4 週間経口投与した後、本薬 4 mg/kg b.i.d. を 8 週間経口投与した非盲検非対照試験において、本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。各用量の投与開始後 2 週以降に測定した薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：外国人小児 PAH 患者に本薬を投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量	例数	t_{\max}^a (h)	C_{\max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)
本薬	2 mg/kg	11 ^b	3.0	733±482	4364±2909
	4 mg/kg	35	3.0	1193±1166	5716±5467
Ro48-5033	2 mg/kg	11 ^b	0.5	84±45	593±382
	4 mg/kg	35	3.0	142±192	739±681

a：中央値

b：2 mg/kg 投与後及び 4 mg/kg への増量後のいずれの時点でも薬物動態用の採血を行うことが可能であった患者

3) AC-052-373 試験（添付資料 5.3.3.2.3）

外国人小児 PAH 患者（0～11 歳、薬物動態評価例数 58 例）を対象に、分散錠を用いて本薬 2 mg/kg b.i.d. 又は 1 日 3 回（以下、「t.i.d.」）24 週間経口投与した非盲検並行群間比較試験において、本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。投与 4 週後の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：外国人小児 PAH 患者に本薬を投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与回数	例数	t _{max} ^a (h)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^b (ng·h/mL)
本薬	b.i.d.	31	3.0	959.6±824.1	9995.2±6384.0
	t.i.d.	27	3.0	729.1±733.7	9359.6±7541.4
Ro48-5033	b.i.d.	31	3.0	123.4±79.4	1635.8±1050.9
	t.i.d.	27	3.0	98.0±111.8	1251.4±1002.3

a：中央値

b：2 mg/kg に相当するよう補正した値

<審査の概略>

(1) 日本人及び外国人小児 PAH 患者における薬物動態の異同について

機構は、国内外の小児 PAH 患者における本薬の薬物動態の異同を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児 PAH 患者を対象として本薬 2 mg/kg b.i.d を投与した国内外の臨床試験における本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、外国人小児 PAH 患者と比較して日本人小児 PAH 患者で曝露量がやや低い傾向にあった。

表 6：日本人及び外国人小児 PAH 患者に本薬 2 mg/kg b.i.d.を投与したときの
本薬の薬物動態パラメータ

		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
AC-052-377 試験	日本人	5	589.75±292.30	2888.77±2226.20 ^a
AC-052-365 試験	外国人	11	733±482	4364±2909 ^a
AC-052-373 試験		31	959.6±824.1	9995.2±6384.0 ^b

a：AUC_t

b：AUC₀₋₂₄

この要因について、国内外の臨床試験に組み入れられた患者背景について検討したところ、年齢、体重、PAH の重症度、PAH 治療薬の併用状況が異なっていたが、その違いは大きなものではなく、各因子が曝露量に及ぼす影響についても検討したが、明確な影響は認められなかった。なお、健康成人においては、国内外での薬物動態が類似していることが示されており、成人 PAH 患者においても、国内外で薬物動態特性に大きな差異がないことが確認されている（「トラクリア錠 62.5 mg」の既承認時資料）。日本人小児 PAH 患者で外国人小児 PAH 患者よりも曝露量が低くなった要因は不明であるが、患者毎の曝露量（AUC_t）の分布について検討した結果、日本人小児 PAH 患者の曝露量は、外国人小児 PAH 患者の曝露量の分布の範囲内であったことから、日本人小児 PAH 患者の症例数が少なくばらつきが大きかったことが影響した可能性があり、本質的に国内外で本薬の薬物動態に差異はないものとする。

機構は、日本人小児 PAH 患者における薬物動態の検討は限定的であり、外国人小児 PAH 患者との類似性について明確に結論付けることは困難であるが、小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における患者毎の本薬の曝露量の分布（AUC_t）について検討した結果、日本人小児 PAH 患者の分布が外国人小児 PAH 患者の分布の範囲内であることや、日本人成人 PAH 患者と外国人成人 PAH 患者での薬物動態の類似性等も考慮すると、小児 PAH 患者での薬物動態に大きな国内外差はないと推定することは可能と判断する。

(2) 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、小児 PAH 患者に本薬を投与した際の薬物動態について、成人における薬物動態との異同及び年齢による影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。小児の発達過程を考慮すると、吸収過程（胃内容物排泄時間、膜透過性、胃内 pH、腸通過時間、腸表面積、タンパク結合、代謝酵素及びトランスポーター変異等）が本薬の薬物動態プロファイルに影響を及ぼすことが考えられる。成人 PAH 患者に FC 錠を用いて、臨床推奨用法・用量である 125 mg b.i.d. を投与したときの C_{max} （幾何平均値）は 1878 ng/mL、 AUC_t （幾何平均値）は 8149 ng·h/mL であり（外国人 PAH 患者を対象とした AC-052-357 試験、既承認時資料）、小児（表 3）では成人と比較して低値を示したが、これは主に吸収過程の成熟度が影響したものと考えられる。しかしながら、国内外の臨床試験で本薬 2 mg/kg b.i.d. を投与した小児 PAH 患者における曝露量（ AUC_t ）について、小児の年齢による明確な差異は認められなかった。以上より、小児 PAH 患者に本薬の小児用分散錠を体重換算して投与した場合の曝露量は、成人との境界は明確でないものの、小児の中での年齢による本薬の薬物動態への大きな影響はないものとする。

機構は、小児 PAH 患者に対して本薬 2 mg/kg b.i.d. を投与した際の曝露量について、国内外の臨床試験における検討結果を考慮すると、ばらつきが大きいものの、年齢層によって大きく異なるような傾向は認められていないことから、本薬の薬物動態に小児の年齢が影響を及ぼす可能性は小さいものとする。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験、海外で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 4 試験の成績が提出され、参考資料として海外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験が提出された（BE 及び薬物動態については「（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第Ⅰ相試験（AC-052-116 試験、添付資料 5.3.1.2、実施期間 20●●年●●月～●●月）

本薬の FC 錠及び分散錠の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的として、白人健康成人男性 16 例を対象に 2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間 7～14 日間）で本薬の FC 錠 62.5 mg 1 錠及び分散錠 32 mg 2 錠を単回経口投与する無作為化非盲検試験が海外 1 施設で実施された。治験薬を投与された全例 16 例が治験を完了し、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、FC 錠 0 例、分散錠 2 例（頭痛、頭痛・下痢）に認められたが、いずれについても治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図について、臨床的に意義のある変動は認められず、製剤間での違いも認められなかった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (AC-052-377 試験) (添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 20●●年●月～20●●年●月)、及び継続投与試験 (AC-052-378 試験) (添付資料 5.3.5.2.4、実施期間 20●●年●月～継続中、データカットオフ：20●●年●月●日)

小児 PAH 患者における本薬の分散錠の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、日本人小児 PAH 患者を対象に非盲検非対照試験 (AC-052-377 試験) が国内 9 施設で実施された (目標症例数：5 例)。AC-052-377 試験を完了した患者のうち、適格性基準に合致した患者を対象とし、本薬の長期投与における有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検非対照試験 (AC-052-378 試験) が国内 8 施設で実施された (目標症例数：6 例)。

AC-052-377 試験では、投与開始後 12 週間が有効性評価期間とされ、本薬 2 mg/kg b.i.d.を経口投与された。有効性評価期間終了後は継続投与試験として AC-052-378 試験に移行し、トラクリア小児用分散錠 32 mg (以下、「本剤」) の承認又は開発中止まで有効性評価期間と同様の用法・用量で投与するとされた。なお、被験者の体重が 59 kg 以上の場合、120 mg b.i.d.投与とされた。

主な選択基準は、以下のとおりであった。

- ・ 0 歳以上 15 歳未満
- ・ 体重 4 kg 以上
- ・ WHO 機能分類クラス (以下、「WHO-FC」) II、III又はIV
- ・ スクリーニング期間の右心カテーテル検査³⁾で PAH と診断された患者
 - ・ 安静時平均肺動脈圧 (以下、「mPAP」) が 25 mmHg 以上
 - ・ 肺血管抵抗 (以下、「PVR」) が 240 dyn·sec·cm⁻⁵ 以上
 - ・ 肺毛細血管楔入圧 (以下、「PCWP」) 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
- ・ 以下のいずれかの患者
 - ・ 特発性又は遺伝性 PAH
 - ・ 先天性心疾患に伴う PAH

AC-052-377 試験では、利尿薬及びカルシウム拮抗薬を併用する場合はスクリーニング時及び投与 12 週後の右心カテーテル検査の 7 日前から検査当日まで一定用量とすることとし、右心カテーテル検査の 7 日前から検査当日までを除く有効性評価期間中は、スクリーニング時の右心カテーテル検査時における用量を超えない範囲での減量、中断及び再開は可能とした。また、経口プロスタグランジン (以下、「PG」) I₂ 製剤 (ベラプロストナトリウム) 及びホスホジエステラーゼ-5 (以下、「PDE-5」) 阻害薬 (シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル) を併用する場合は、スクリーニング時の右心カテーテル検査前 90 日以上前から有効性評価期間中の用量は一定とされた。エンドセリン受容体拮抗薬 (以下、「ERA」) 及び静注エポプロステノールナトリウムはスクリーニング時の右心カテーテル検査前 30 日前から禁止された。治験薬投与前にこれらの薬剤の投与を中止する場合には、スクリーニング時の右心カテーテル検査の 30 日以上前から中止することとされた。

³⁾ 右心カテーテル検査データはスクリーニング前 (投与開始前 31～90 日以内) に実施している場合も利用可能とした。ただし、右心カテーテル検査後、スクリーニング期間で、PAH の重症度に変化があると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は、スクリーニング期間前の右心カテーテル検査データをベースラインとして使用できないこととした。

AC-052-378 試験では、ERA 及び非経口 PGI₂ 製剤は併用禁止とされ、経口 PGI₂ 製剤（ベラプロストナトリウム）及び PDE-5 阻害薬（シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル）を併用する場合は、原則として用量を変更しないとされた。

有効性評価期間及び継続投与期間の成績は以下のとおりであった。

1) 有効性評価期間

治験薬が投与された 6 例全例が安全性解析対象集団及び Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

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 12 週までの肺血管抵抗係数（以下、「PVRI」）の変化量は、表 7 のとおりであった。

表 7：PVRI (dyn·sec·cm⁻⁵·m²) のベースラインから 12 週までの変化量 (PPS)

例数	6 例
ベースライン	
平均値±標準偏差	907.7±494.9
中央値 [最小値, 最大値]	775.5 [306, 1729]
12 週時までの変化量	
平均値±標準偏差	-4.0±258.6
[95%信頼区間]	[-275.4, 267.4]
中央値 [最小値, 最大値]	37.5 [-406, 378]

副次評価項目とされた、ベースラインから 12 週までの WHO-FC の変化は、表 8 のとおりであった。

表 8：ベースラインから 12 週までの WHO-FC の変化 (PPS)

例数	4 例
ベースライン	
WHO-FC I	0 (0)
WHO-FC II	100 (4)
WHO-FC III	0 (0)
WHO-FC IV	0 (0)
12 週時の変化	
改善	0 (0)
不変	100 (4)
悪化	0 (0)
% (例数)	

投与開始時に 4 歳以上であった症例に対して評価された。

安全性について、有害事象の発現割合は、83.3% (5/6 例) であり、鼻咽頭炎 2 例、腹痛、アデノウイルス性上気道感染、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、喘息、おむつ皮膚炎、皮膚乾燥、鼻出血、筋肉痛、発熱、血中リン増加、横隔神経麻痺各 1 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、16.7% (1/6 例、血中リン増加) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（アデノウイルス性上気道感染）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 継続投与期間

有効性評価期間に登録された 6 例全例が継続投与期間に移行し、全例が安全性解析対象集団及び Full analysis set (以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。継続投与期間中の中止例は 2 例であり、中止理由は同意の撤回 1 例、除外すべき条件判明 1 例であった。

有効性評価期間からの本薬の投与期間 (中断期間を除く) (平均値±標準偏差) は、322.3±78.7 日であった。

有効性について、有効性評価期間のベースラインからの WHO-FC の変化は、本薬の投与開始から 24 週時で改善 0% (0/4 例)、不変 100% (4/4 例)、悪化 0% (0/4 例) であり、48 週時で改善 0% (0/2 例)、不変 100% (2/2 例)、悪化 0% (0/2 例) であった。

安全性について、有効性評価期間のベースラインから本薬の投与開始 52 週までに発現した有害事象の発現割合は、83.3% (5/6 例) であり、鼻咽頭炎 4 例、発熱、皮膚乾燥、嘔吐各 2 例、おむつ皮膚炎、鼻出血、インフルエンザ、腹痛、アデノウイルス性上気道感染、貧血、AST 増加、喘息、C-反応性蛋白増加、アレルギー性結膜炎、咳嗽、紅斑、筋肉痛、中耳炎、咽頭炎、肺炎、網膜静脈閉塞、血中リン増加、横隔神経麻痺各 1 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、16.7% (1/6 例、血中リン増加) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (アデノウイルス性上気道感染・肺炎、網膜静脈閉塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験

1) AC-052-356 試験 (添付資料 5.3.3.2.1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人小児 PAH 患者に本薬の FC 錠を単回及び反復投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性、並びに有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が海外 2 施設で実施された (目標症例数：低体重群 (体重 10 kg 以上 20 kg 以下) 7 例 (エボプロステノールナトリウム使用 4 例、不使用 3 例)、中体重群 (体重 20 kg 超 40 kg 以下) 6 例 (エボプロステノールナトリウム使用 3 例、不使用 3 例)、高体重群 (体重 40 kg 超) 6 例 (エボプロステノールナトリウム使用 3 例、不使用 3 例))。

本薬の初回投与から 12 週間が評価期間とされ、体重に応じて以下の表 9 に示す用法・用量の本薬が経口投与され、継続投与期間では、評価期間における投与 5 週後から投与していた用量が反復投与された。なお、本薬を増量した後、被験者の忍容性に問題が生じた場合は、初回用量に減量可能とされた。

表 9：AC-052-356 試験における用法・用量

	評価期間				継続投与期間
	投与 1 日目	投与 2 日目 ～4 週まで	投与 5 週目 ～投与 11 週まで	投与 12 週目	
低体重群	31.25 mg q.d.	31.25 mg q.d.	31.25 mg b.i.d.	31.25 mg q.d.	31.25 mg b.i.d.
中体重群	62.5 mg q.d.	31.25 mg b.i.d.	62.5 mg b.i.d.	62.5 mg q.d.	62.5 mg b.i.d.
高体重群	125 mg q.d.	62.5 mg b.i.d.	125 mg b.i.d.	125 mg q.d.	125 mg b.i.d.

低体重群：体重 10 kg 以上 20 kg 以下、中体重群：体重 20 kg 超 40 kg 以下、高体重群：体重 40 kg 超

主な選択基準は、2～17 歳（体重 10 kg 以上）の WHO-FC II 又は III の PAH 患者（原発性肺高血圧症、強皮症由来又は先天性心疾患に伴う PAH 患者）とされた。PAH の治療薬としてエポプロステノールナトリウムが投与されている患者は、スクリーニングの 3 ヶ月以上前から投与され、臨床的に安定した状態にある場合は組入れ可能とされた。

治験薬が投与された 19 例全例が All enrolled patients とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。中止例は 2 例あり、中止理由は有害事象であった。なお、中止例のうち低体重群の 1 例については、ベースライン後の 12 週間のデータがなかったため、有効性の解析対象から除外し、WHO-FC のみ評価された。

有効性について、12 週時における PVRI 及び 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）のベースラインからの変化量は、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10：PVRI ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) のベースラインから 12 週までの変化量 (All enrolled patients)

	低体重群 (5 例)	中体重群 (6 例)	高体重群 (6 例)
ベースライン			
平均値±標準偏差	1148±848	1151±535	1319±685
中央値	877	1102	1274
[最小値, 最大値]	[285, 2313]	[416, 1909]	[412, 2191]
12 週時までの変化量			
平均値±標準偏差	-576±644	-322±146	-47±645
[95%信頼区間]	[-1375, 224]	[-475, -169]	[-724, 629]
中央値	-328	-280	-159
[最小値, 最大値]	[-1374, -13]	[-533, -130]	[-706, 1172]

動脈管開存症による右左シャントを有している 1 例（低体重群）では PVRI が算出されなかった。

表 11：6MWD (m) のベースラインから 12 週までの変化量 (All enrolled patients)

	低体重群 (1 例)	中体重群 (5 例)	高体重群 (6 例)
ベースライン			
平均値±標準偏差	424.0	516.0±80.0	482.5±58.8
中央値	424.0	523.0	470.5
[最小値, 最大値]	[424.0, 424.0]	[397.0, 604.0]	[416.0, 573.0]
12 週時までの変化量			
平均値±標準偏差	5.0	-24.8±46.7	21.2±67.4
[95%信頼区間]	-	[-82.8, 33.2]	[-49.5, 91.9]
中央値	5.0	-57.0	3.5
[最小値, 最大値]	[5.0, 5.0]	[-61.0, 34.0]	[-67.0, 116.0]

投与開始時に 8 歳以上であった症例で評価された。

ベースラインから 12 週までの WHO-FC の変化は、表 12 のとおりであった。

表 12：WHO-FC のベースラインから 12 週までの変化 (All enrolled patients)

	低体重群 (7 例)	中体重群 (6 例)	高体重群 (6 例)
ベースライン			
WHO-FC I	0 (0)	0 (0)	0 (0)
WHO-FC II	100.0 (7)	83.3 (5)	50.0 (3)
WHO-FC III	0 (0)	16.7 (1)	50.0 (3)
WHO-FC IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12 週までの変化			
改善	14.3 (1)	16.7 (1)	50.0 (3)
不変	71.4 (5)	83.3 (5)	50.0 (3)
悪化	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、低体重群 85.7% (6/7 例)、中体重群 100.0% (6/6 例)、高体重群 83.3% (5/6 例) であり、複数例に認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13：複数例に認められた有害事象 (All enrolled patients)

	低体重群 (7 例)	中体重群 (6 例)	高体重群 (6 例)
潮紅	28.6 (2)	33.3 (2)	0 (0)
頭痛	0 (0)	50.0 (3)	0 (0)
肝機能異常	14.3 (1)	33.3 (2)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
肺高血圧症	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
体液貯留	14.3 (1)	0 (0)	16.7 (1)
発熱	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
医療機器関連感染	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
レンサ球菌性咽頭炎	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
肺炎	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
口腔咽喉痛	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)
上気道感染	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、低体重群 28.6% (2/7 例)、中体重群 66.7% (4/6 例)、高体重群 33.3% (2/6 例) であり、複数例に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、肝機能異常 3 例 (低体重群 1 例、中体重群 2 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 (低体重群 1 例 (肝機能異常)、中体重群 1 例 (頻脈・高血圧・振戦・浮動性めまい・中心静脈カテーテル留置)) に認められたが、いずれも転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例 (低体重群 1 例、中体重群 1 例) であり、認められた事象は肝機能異常であった。

2) AC-052-365 試験 (添付資料 5.3.3.2.2、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月) 及び継続投与試験 (AC-052-367 試験) (添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月)

小児 PAH 患者に本薬の分散錠を投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性を検討することを目的として、外国人小児 PAH 患者を対象に非盲検非対照試験 (AC-052-365 試験) が海外 11

施設で実施された（目標症例数：2歳以上4歳未満、4歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満各10例）。AC-052-365試験を完了した患者のうち、適格性基準に合致した患者を対象とし、本薬の長期投与における忍容性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験（AC-052-367試験）が海外11施設で実施された。

AC-052-365試験では、投与開始後12週間が治療期間とされ、投与開始から4週間は開始用量として本薬2 mg/kg b.i.d.が投与され、投与4週後から12週まで、維持用量として本薬4 mg/kg b.i.d.が経口投与された。4 mg/kg b.i.d.での忍容性が不良の場合は、2 mg/kg b.i.d.への減量が可能とされた。また、体重30 kg以上の場合は、開始用量は最大64 mg b.i.d.とされ、維持用量は120 mg b.i.d.とされた。治療期間終了後は継続投与試験としてAC-052-367試験に移行し、被験者が12歳になるまで、もしくは本剤の承認又は開発中止まで本薬4 mg/kg b.i.d.が投与された。4 mg/kg b.i.d.での忍容性が不良の場合は、2 mg/kg b.i.d.への減量が可能とされた。また、継続投与期間において、被験者の体重が30 kg以上の場合は、減量が必要でないときの最大用量は120 mg b.i.d.とされ、減量が必要なきときの最大用量は64 mg b.i.d.とされた。

主な選択基準は、2歳以上12歳未満（体重4 kg以上）のWHO-FCⅡ又はⅢのPAH患者（特発性又は家族性PAH）とされた。さらに、スクリーニングの3ヵ月以上前からPAHの治療及び病態が安定している患者とされ、PAHに対する治療を受けたことのない患者、もしくは既にPAHの治療薬として本薬、PGI₂製剤（静注エポプロステノールナトリウムあるいは静注又は吸入イロprost）を単独、又は本薬とPGI₂製剤（静注エポプロステノールナトリウムあるいは静注又は吸入イロprost）を併用投与されたことのある患者が組み入れられた。カルシウム拮抗薬はスクリーニングの3ヵ月以上前から継続使用している場合、組入れ可能とされた。

AC-052-365試験では、カルシウム拮抗薬及びPGI₂製剤（静注エポプロステノールナトリウムあるいは静注又は吸入イロprost）を併用する場合は、治療期間中の用量は一定とされた。シルデナフィルクエン酸塩及びERAの併用は禁止とされた。

AC-052-367試験では、カルシウム拮抗薬及びPGI₂製剤（静注エポプロステノールナトリウムあるいは静注又は吸入イロprost）を併用は可能とされた。シルデナフィルクエン酸塩⁴⁾及びERAの併用は禁止とされた。

①治療期間

治療薬が投与された36例全例が安全性解析対象集団、及び有効性の解析対象集団とされた。中止例は2例であり、中止理由は管理上の理由・その他1例、死亡1例であった。

有効性について、探索的評価項目とされた、ベースラインから12週までのWHO-FCの変化は、表14のとおりであった。

⁴⁾ PAHの悪化時の追加投与を除く。

表 14：ベースラインから 12 週までの WHO-FC の変化 (All treated set)

例数	35 例
ベースライン	
WHO-FC I	0 (0)
WHO-FC II	65.7 (23)
WHO-FC III	34.3 (12)
WHO-FC IV	0 (0)
12 週時までの変化	
改善	14.3 (5)
不変	82.9 (29)
悪化	2.9 (1)

% (例数)

12 週時のデータがなかった 1 例は除外した。

安全性について、有害事象の発現割合は、61.1% (22/36 例) であり、複数例に認められた有害事象は、腹痛 4 例、嘔吐 3 例、上腹部痛、攻撃性、無力症、気管支炎、胸痛、疲労、潮紅、頭痛、鼻閉、四肢痛、肺高血圧症、扁桃炎、ウイルス感染各 2 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、36.1% (13/36 例) であり、複数例に認められた有害事象は、腹痛 4 例、胸痛、頭痛、鼻閉、上腹部痛、無力症、潮紅、嘔吐各 2 例であった。

死亡は 1 例 (耳感染・右室不全) 認められたが、死因とされた有害事象と治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 4 例 (咳嗽・疲労・高血圧、アデノイド切除・細菌感染、肺高血圧症、耳感染・右室不全) に認められた。このうち、肺高血圧症は治験薬との因果関係が否定されなかったが、試験終了後に本薬の FC 錠を用いて 31.25 mg/kg b.i.d. を投与したところ開始当日から症状が改善し、最終的に状態は安定した。

死亡を除く、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②継続投与期間

AC-052-365 試験を完了した 34 例中 33 例が継続投与期間に移行した。AC-052-365 試験において治験薬が投与された 36 例全例が All treated set とされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。継続投与期間中の中止例は 17 例であり、中止理由は管理上の理由・その他 4 例、同意撤回 5 例、死亡 3 例、疾患の悪化 2 例、有害事象、移植、有効性欠如各 1 例であった。

治療期間からの本薬の投与期間 (平均値±標準偏差) は、134.7±85.7 週であった。

有効性について、探索的評価項目とされた、治療期間のベースラインからの WHO-FC の変化は、表 15 のとおりであった。

表 15：ベースラインからの WHO-FC の変化 (All treated set)

	24 ヶ月時 (15 例)	48 ヶ月時 (7 例)	試験終了時 (28 例)
ベースライン			
WHO-FC I	0 (0)	0 (0)	0 (0)
WHO-FC II	80.0 (12)	71.4 (5)	60.7 (17)
WHO-FC III	20.0 (3)	28.6 (2)	39.3 (11)
WHO-FC IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ベースラインからの変化			
改善	26.7 (4)	28.6 (2)	39.3 (11)
不変	73.3 (11)	71.4 (5)	53.6 (15)
悪化	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)

% (例数)

各評価時点（試験終了時）のデータがなかった症例は除外した。

安全性について、有害事象の発現割合は、88.9% (32/36 例) であり、4 例以上に認められた有害事象は、腹痛、鼻咽頭炎各 7 例、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症各 6 例、気管支炎、上気道感染各 5 例、胸痛、疲労、潮紅、頭痛、肺炎、失神、嘔吐各 4 例であった。

治験薬との因果関係の否定できない有害事象の発現割合は、41.7% (15/36 例) であり、複数例に認められた治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、腹痛 4 例、胸痛、頭痛、鼻閉各 3 例、上腹部痛、無力症、潮紅、動悸、嘔吐各 2 例であった。

死亡は 4 例（耳感染・右室不全、肺動脈性肺高血圧症・右室不全・体循環肺動脈シャント、肺炎・呼吸不全、心不全）認められたが、死因とされ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。重篤な有害事象の発現割合は 50.0% (18/36 例) であり、複数例に認められた重篤な有害事象は、医療機器関連感染、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症各 3 例、疲労、右室不全、体循環肺動脈シャント各 2 例であり、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症の各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（労作性呼吸困難・自己免疫性肝炎、耳感染・右室不全、肺動脈性肺高血圧症・右室不全・体循環肺動脈シャント、心不全、肺高血圧症）に認められ、肺高血圧症、自己免疫性肝炎の各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。

3) AC-052-373 試験（添付資料 5.3.3.2.3、実施期間 20 年 月～20 年 月）

小児 PAH 患者に本薬の分散錠を用いて本薬 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.投与したときの薬物動態、忍容性、安全性及び有効性を検討することを目的として、外国人小児 PAH 患者を対象に、24 週間の評価期間とそれ以降の継続投与期間（評価期間終了後 1 年間）からなる無作為化非盲検比較試験が海外 45 施設で実施された（目標症例数：64 例（b.i.d.群 33 例、t.i.d.群 31 例））。

主な選択基準は、以下のとおりであった。

- 3 ヶ月以上 12 歳未満
- 体重 3.5 kg 以上
- WHO-FC I、II 又は III
- mPAP が 25 mmHg 以上、PCWP が 15 mmHg 以下
- 以下のいずれかの患者
 - ・特発性又は遺伝性 PAH
 - ・先天性心疾患根治術後に残存する PAH (ただし、手術後 6 ヶ月以上 PAH が継続している)

・アイゼンメンゲル症候群等の体肺シャントに伴う PAH（PVR が 8 wood unit 超かつ肺体血流比（Qp/Qs）が 2 未満）

スクリーニングの 3 ヶ月以上前から PAH の治療としてカルシウム拮抗薬、本薬、PGI₂ 製剤、PDE-5 阻害薬を一定用量で投与されている場合は組入れ可能とされた。

カルシウム拮抗薬、PGI₂ 製剤及び PDE-5 阻害薬を併用する場合は、治験期間中の用量は一定とされた。

治験薬が投与された 64 例（b.i.d.群 33 例、t.i.d.群 31 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び All randomized set とされ、All randomized set が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 4 例（2 例、2 例）であり、中止理由は有害事象 3 例（2 例、1 例）及び同意撤回 1 例（0 例、1 例）であった。

本試験における本薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、b.i.d.群で 23.6±3.71 週間、t.i.d.群で 23.3±5.02 週間であった。24 週間以上の投与を受けた小児患者の割合は b.i.d.群で 72.7%（24/33 例）、t.i.d.群で 77.4%（24/31 例）であった。

有効性について、血行動態サブグループ（治験薬投与開始後に右心カテーテル検査を 1 回以上受けた被験者）を対象とした探索的評価項目として設定されたベースラインから試験終了時までの PVRI の変化は表 16 のとおりであった。

表 16：PVRI（dyn·sec·cm⁻⁵·m²）のベースラインから試験終了時までの変化量（All randomized set）

	b.i.d.群 (2 例)	t.i.d.群 (2 例)
ベースライン		
平均値±標準偏差	215.7±70.50	838.6±784.11
中央値	215.7	838.6
[最小値, 最大値]	[166, 266]	[284, 1393]
試験終了時までの変化量		
平均値±標準偏差	-55.0±77.71	-160.5±226.98
[95%信頼区間]	[-753.2, 643.3]	[-2199.8, 1878.8]
中央値	-55.0	-160.5
[最小値, 最大値]	[-110, 0]	[-321, 0]

また、探索的評価項目として設定されたベースラインから試験終了時までの WHO-FC の変化は、表 17 のとおりであった。

表 17：ベースラインから試験終了時までの WHO-FC の変化（All randomized set）

	b.i.d.群 (33 例)	t.i.d.群 (31 例)
ベースライン		
WHO-FC I	27.3 (9)	32.3 (10)
WHO-FC II	36.4 (12)	48.4 (15)
WHO-FC III	36.4 (12)	19.4 (6)
WHO-FC IV	0 (0)	0 (0)
試験終了時までの変化		
改善	21.2 (7)	9.7 (3)
不変	75.8 (25)	87.1 (27)
悪化	3.0 (1)	3.2 (1)
% (例数)		

安全性について、有害事象の発現割合は、b.i.d.群 63.6% (21/33 例)、t.i.d.群 67.7% (21/31 例) であり、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、表 18 のとおりであった。

表 18：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	b.i.d.群 (33 例)	t.i.d.群 (31 例)
上気道感染	18.2 (6)	35.5 (11)
鼻咽頭炎	15.2 (5)	9.7 (3)
発熱	12.1 (4)	22.6 (7)
肺動脈性肺高血圧症	9.1 (3)	3.2 (1)
下痢	6.1 (2)	12.9 (4)
気管支炎	6.1 (2)	3.2 (1)
気道感染	6.1 (2)	3.2 (1)
血小板減少症	6.1 (2)	0 (0)
中耳炎	6.1 (2)	0 (0)
嘔吐	3.0 (1)	12.9 (4)
ウイルス感染	3.0 (1)	6.5 (2)
ウイルス性気道感染	3.0 (1)	6.5 (2)
発疹	3.0 (1)	6.5 (2)
便秘	3.0 (1)	6.5 (2)
咳嗽	0 (0)	9.7 (3)
鼻出血	0 (0)	9.7 (3)
胃腸炎	0 (0)	6.5 (2)
潮紅	0 (0)	6.5 (2)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は b.i.d.群 9.1% (3/33 例)、t.i.d.群 16.1% (5/31 例) であり、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、血小板減少 (b.i.d.群 2 例、t.i.d.群 0 例) であった。

死亡は t.i.d.群の 1 例 (気管支肺炎・肺動脈性肺高血圧症) に認められたが、死因とされ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。重篤な有害事象は b.i.d.群 4 例 (心不全・感染・代謝障害・多臓器不全、心臓手術、肺動脈性肺高血圧症、意識消失・薬物過敏症)、t.i.d.群 7 例 (酸素飽和度低下・体温上昇・発熱・胃腸炎、心房中隔欠損修復、気管支肺炎・肺動脈性肺高血圧症、呼吸窮迫、ウイルス性気道感染、ウイルス感染、アデノウイルス性胃腸炎⁵⁾) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は b.i.d.群で 2 例 (心不全、肺動脈性肺高血圧症)、t.i.d.群で 1 例 (肺動脈性肺高血圧症・気管支肺炎) 認められたが、いずれも PAH の悪化によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、小児の PAH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、類薬との比較、使い分けや併用方法も含めて説明するよう、申請者に求めた。

⁵⁾ データベース固定後に報告された事象。

申請者は、以下のように回答した。2013 年に開催された第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムで合意された小児の特発性又は遺伝性 PAH 患者に対する治療アルゴリズム (Ivy DD et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D117-126, 2013) では、morbidity/mortality の発現リスクが低い患者と高い患者に分けて治療を行うこととされている。低リスク患者では、ERA 又は PDE-5 阻害薬の経口投与やイロprost又はトレプロスチニルの吸入投与が推奨され、高リスク患者には、エボprostノールナトリウム又はトレプロスチニル（皮下又は静脈内投与）に加え、早期の ERA 又は PDE-5 阻害薬（経口投与）の併用を考慮することが推奨されている。また、リスクに関わらず定期的に経過を観察し、PAH 治療薬の早期併用療法を検討することとされている。このように、リスクの高低に関わらず小児 PAH 患者に対し ERA の使用が推奨されており、本薬のエビデンスレベル（推奨度）は I B とされている。本邦では、2012 年に日本循環器学会から小児期心疾患に対する薬物療法ガイドライン（循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告））が公表され、小児 PAH 患者を対象とした治療アルゴリズムが示されている。この中で、本薬は WHO-FCⅢに対する薬剤として推奨されているが、WHO-FCⅡに対する治療薬としては記載されていない。これは、その当時本邦では本薬が WHO-FCⅡの適応を取得していなかったことも一因と考えられる（2012 年 11 月に WHO-FCⅡの適応取得）。

また、国内外ガイドラインではいずれも WHO-FCⅢ又はⅣの患者で実施中の PAH 治療が奏効しない場合、PAH 治療薬の併用療法を検討することとされており、国内第Ⅲ相試験（AC-052-377 試験）に組み入れられた患者のうち 6 例中 5 例で本薬以外の PAH 治療薬が投与されていた状況を鑑みると、実際の医療現場でもガイドラインに沿って治療が行われていることが推察される。

成人 PAH 患者に対しては、本邦では肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）（循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010 年度合同研究班報告））に示されている治療アルゴリズムに基づいて治療が行われている。これは第 4 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムで策定された海外の治療アルゴリズム（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-84, 2009）から当時の本邦での未承認薬を除いたもので、この点以外は国内外で同じアルゴリズムに基づいた治療が行われている。その後、第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムにおいて治療アルゴリズムが改訂されたが（Galiè N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013）、新規 PAH 治療薬の追加等が行われたものであり、第 4 回及び第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムの治療アルゴリズムと本邦での治療アルゴリズムは基本的に同様である。

小児 PAH は重篤な希少疾病であり、治療に関するエビデンスも少ないため、依然として成人 PAH への大規模臨床試験結果を踏まえた治療や、小児科医の経験により治療されているのが現状である（Ivy DD et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D117-26, 2013）。このような背景から、小児の治療アルゴリズムは成人の治療アルゴリズムに若干の修正が加えられているが、重要な部分は共通しており、基本的な治療方針に違いはないと考える。また、本薬は WHO-FCⅡ～Ⅳの PAH の治療薬として各ガイドラインで推奨されており、成人と小児での臨床的位置付けに違いはない。

以上より、本剤が医療現場に提供された場合、本剤は小児 PAH への用法・用量が設定された唯一の薬剤となり、経口薬の第一選択薬となると考える。また、本剤は甘味剤を使用し、少量の水で懸濁して服用するよう設計しているため、錠剤を服用できない低年齢の患者では有用と考える。

機構は、以下のように考える。2013 年の第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムでは小児の PAH についても議論され、成人の PAH と異なる点として、小児では特発性又は遺伝性 PAH

及び先天性心疾患に伴う PAH の割合が多く、結合組織病に伴う PAH は稀であることが挙げられている。治療に関しては、成人 PAH に対する大規模臨床試験成績を参考にした治療や小児 PAH の専門医の臨床経験により治療が行われており、小児 PAH の治療アルゴリズム (Ivy DD et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D117-126, 2013) において、急性血管反応試験陰性の患者に対して、低リスク患者と高リスク患者のいずれに対しても ERA の使用が推奨されている。なお、主に成人を対象とした最新の治療アルゴリズム (Galiè N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013) において、本薬の PAH 治療薬としての臨床的位置付けは明確に示されており、WHO-FC II 及び III の患者に対しては Class I (Is recommended, Is indicated)、WHO-FC IV の患者に対しては Class II a (Should be considered) と記載されている。

本邦では、小児期心疾患に対する薬物療法ガイドラインにおいて、本薬は WHO-FC III 又は IV の小児 PAH 患者に対して推奨されているが、本邦におけるガイドラインは、従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていることを考慮すると、本邦の小児 PAH 治療における本剤の位置付けも、海外のガイドラインと同様になると考えられる。したがって、本申請にあたり実施された国内外の臨床試験成績 (「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項参照) を考慮すると、本邦の医療現場に本剤が提供された場合、本剤は小児 PAH 治療における選択肢の一つとなるものと考えられ、小児用製剤を提供することは、錠剤を服用できない小児患者においても有用であると判断する。

(2) 海外の臨床試験成績の利用について

機構は、日本人小児 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を説明するにあたり、海外臨床試験成績を利用可能と考えた根拠について、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同及び実際に得られた臨床試験成績の比較を示した上で説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 内因性民族的要因について

小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験 (AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験) の患者背景を比較した結果、試験間で性別、年齢、身長及び体重に大きな違いはなかった。

PAH の基礎疾患について、小児 PAH 患者では肺高血圧症臨床分類の Group 1 のうち特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 患者が多くを占めるとされている (中山智孝ら、*医学のあゆみ* 240: 95-101, 2012)。先天性心疾患に伴う PAH 患者を除外していた AC-052-365 及び AC-052-367 試験を除き、小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験に組み入れられた被験者の基礎疾患に大きな違いはなく、上述した 3 つの基礎疾患が被験者の多くを占め、国内外で患者の分布に違いはなかった。

WHO-FC について、国内臨床試験である AC-052-377 試験では WHO-FC の判定が可能であった 4 歳以上の患者 (4 例) は全例で WHO-FC II であった。一方、海外臨床試験では WHO-FC II 及び III が患者の多くを占めていた。WHO-FC II と III は安静時に自覚症状がないことは共通しており、この 2 つの WHO-FC の違いは呼吸困難や疲労、胸痛を起こす身体活動の程度の違いのみであることを考慮すると、WHO-FC の分布は国内外で大きな違いはないと考えられる。このこと

から、本薬の有効性及び安全性を説明するにあたり、WHO-FC の違いに関わらず海外臨床試験成績を使用することは可能と考えた。

本薬の血漿中濃度について、本薬を投与したときの日本人患者の曝露量は外国人患者に比べてやや低い傾向があった（「(ii) <審査の概略> (1) 日本人及び外国人小児 PAH 患者における薬物動態の異同について」の項参照）。しかしながら、AC-052-356、AC-052-365、AC-052-377 及び AC-052-373 試験の患者毎の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_t」）について、日本人小児患者の血漿中濃度は外国人小児患者の血漿中濃度の範囲内であることが示された。また、平均曝露量と有効性の相関性を海外臨床試験（AC-052-356 試験）と国内臨床試験（AC-052-377 試験）の肺血行動態パラメータと AUC_t を用いて検討した結果、12 週間反復投与後の未変化体の全身曝露量と肺血行動態パラメータ（mPAP、平均右房圧、心係数（以下、「CI」）、PVRI）のベースラインからの変化量との関係は AUC_t の範囲内でいずれのパラメータも国内外で違いはなく、AC-052-377 試験で得られた曝露量で同様の効果が期待できると考えられる。

2) 外因性民族的要因について

小児 PAH 患者に対する治療アルゴリズムは上記「(1) 臨床的位置付けについて」の項に示したとおり、国内外でほぼ同様である。一方、各臨床試験の実施時期の違いから、PAH 治療薬の併用状況が異なっており、国内臨床試験（AC-052-377 試験）では PDE-5 阻害薬、PGL₂ 製剤が主な併用薬であったのに対し、海外臨床試験ではこれらの薬剤に加え、エポプロステノールナトリウムが主に併用されていた。

小児 PAH は重篤な希少疾病であるため、臨床試験を実施する上で既に承認されている他の作用機序の PAH 治療薬を併用禁止とすることは倫理的に困難であることから、実施した臨床試験では、治験薬投与開始前の一定期間は他の PAH 治療薬の投与量を一定に保ち、病態の安定している患者を選択することとした。有効性及び安全性評価は、治験薬の投与前後を比較しているため、このような患者を組み入れることで、他剤の影響を可能な限り排除し、治験薬の薬効を評価することができると考えた。海外臨床試験では血管拡張作用が強力なエポプロステノールナトリウムを併用可能としていたため、この上乗せ効果として評価することになったことで本薬の有効性が現われにくかった可能性はあるが、エポプロステノールナトリウム以外に海外臨床試験で併用された PAH 治療薬は PDE-5 阻害薬と経口 PGL₂ 製剤であり、国内臨床試験である AC-052-377 及び AC-052-378 試験での併用薬や本邦での肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）で推奨されている薬剤と大きな違いはなかった。これら併用薬の状況を踏まえても、海外臨床試験成績を利用することに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因の検討に関して、小児においても成人と同様に PAH の病態に民族差はなく、基礎疾患の分布についても国内外で類似していると判断できる。また、本薬の薬物動態についても国内外で本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす程の明らかな差異はないと推定できる（「(ii) <審査の概略> (1) 日本人及び外国人小児 PAH 患者における薬物動態の異同について」の項参照）。外因性民族的要因に関しては、実施された国内外の臨床試験では PGL₂ 製剤及び PDE-5 阻害薬の併用状況に地域差がみられたが、スクリーニングの 3 ヶ月以上前から PAH の治療及び病態が安定している患者が組み入れられ、併用薬の種類及び 1 日量に変更のないよう規定されており、本剤の有効性評価への影響は低く抑えられていると考えられること

から、PAH の治療において本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えるようなものではないと判断する。以上より、国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績も含めて評価することにより、日本人小児 PAH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

(3) 有効性について

日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 試験においては、主要評価項目とした PVRI のベースラインから投与 12 週までの変化量について、平均値では改善が認められず、中央値では悪化傾向にある。また、WHO-FC についても、投与 12 週後に改善した症例は認められていない。

機構は、このような試験成績を踏まえても日本人小児 PAH 患者において、本剤の有効性が期待できると判断した根拠について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-052-377 試験において治験薬が投与された 6 例についての個別症例の結果を表 19 に示す。

表 19：個別症例の成績（AC-052-377 試験）

症例	基礎疾患	PVRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)			
		開始時	12 週時	変化量	変化率
被験者 1	特発性 PAH	831	884	53	6.4%
被験者 2	特発性 PAH	1200	1578	378	31.5%
被験者 3	特発性 PAH	720	582	-138	-19.2%
被験者 4	特発性 PAH	1729	1323	-406	-23.5%
被験者 5	先天性心疾患に伴う PAH	306	328	22	7.2%
被験者 6	遺伝性 PAH	660	727	67	10.2%

AC-052-377 試験に組み入れられた症例のうち、投与 12 週時点のベースラインからの PVRI 変化量が正の値を示した症例は 4 例認められたが、いずれの患者も各治験担当医師から PAH の悪化といった有害事象の報告はなかった。1 例は 20%を超える PVRI の上昇を認めたが、3 例については、治験担当医師より悪化と判断していないとの意見や、投与 12 週時に徐脈傾向であり、これが心拍出量の低下に繋がり PVRI の上昇を来した可能性があるとの意見が得られており、PAH の病勢は進行せずベースラインの状態を維持できたものとする。なお、20%を超える PVRI の上昇が認められた症例については、治験薬投与開始から 1 年以上本剤の投与を継続し、治験期間を通して WHO-FC II を維持していた。第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウム (Ivy DD et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D117-126, 2013) では、小児 PAH に対する究極の治療ゴールは予後を改善することや、日常生活を制限なく生活できることとされており、日常生活を制限なく生活できるという治療目標は達成しているとする。さらに、実際に患者を診察している治験責任 (分担) 医師から PAH の悪化といった有害事象の報告がなかったということは、進行性の疾患である PAH の病状進行を食い止めているとも考えられる。

小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験における有効性について、AC-052-356 及び AC-052-373 試験において肺血行動態を確認しており、いずれの試験でもばらつきは大きかったが、AC-052-356 試験では、12 週時のベースラインからの PVRI の変化量 (平均値±標準偏差 (中央値)) は -300±537 (-274) dyn·sec·cm⁻⁵·m² であり、本薬投与により PVRI の低下が認められた。AC-052-373 試験で PVRI を測定できた症例は b.i.d.群及び t.i.d.群で各 2 例のみであり、各症例のベースラインから 24

週までの PVRI の変化量は b.i.d.群では、-109.9 及び 0 $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ 、t.i.d.群では-321.0 及び 0⁶⁾ $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ であり、改善が認められた。また、WHO-FC について、表 20 に示すように、ベースラインと比較して投与 12 週時点で多くの患者が改善しており、悪化症例は 0～5.3%であった。また、最大約 5 年間本剤を投与した AC-052-367 試験では試験終了時まで投与 12 週時点の有効性が維持された。

表 20：海外臨床試験におけるベースラインからの WHO-FC の変化

試験	例数	改善	不変	悪化
12 週時				
AC-052-356	19	26.3 (5)	68.4 (13)	5.3 (1)
AC-052-365	35	14.3 (5)	82.9 (29)	2.9 (1)
AC-052-373 b.i.d.	33	15.2 (5)	81.8 (27)	3.0 (1)
AC-052-373 t.i.d.	31	9.7 (3)	90.3 (28)	0 (0)
試験終了時				
AC-052-367	28	39.3 (11)	53.6 (15)	7.1 (2)
AC-052-373 b.i.d.	33	21.2 (7)	75.8 (25)	3.0 (1)
AC-052-373 t.i.d.	31	9.7 (3)	87.1 (27)	3.2 (1)

% (例数)

AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-367、AC-052-373 試験の解析対象集団は、それぞれ All enrolled patients、All treated set、All randomized set とされた。

さらに、本薬の既承認製剤である「トラクリア錠 62.5mg」の特定使用成績調査において、2005 年 6 月 10 日から 2014 年 5 月 19 日までに収集した有効性解析対象症例 3279 例のうち、779 例が 15 歳未満の小児 PAH 患者であった。投与開始時から WHO-FC が改善した患者及び悪化した患者（死亡した患者も含む）の割合は、投与 12 週時で 35.1% (204/581 例) 及び 5.5% (32/581 例)、投与 12 ヶ月時で 44.9% (236/526 例) 及び 9.3% (49/526 例)、並びに投与 24 ヶ月時で 46.6% (212/455 例) 及び 13.0% (59/455 例) であった。

また、公表文献における本薬の小児 PAH 患者における有効性について、本薬や他の治療薬の投与を行っても PAH の病態や肺血行動態が改善せず、死亡や肺移植に至ったとの症例報告（石井卓ら、*心臓* 45: 789-795, 2013）もあったが、多くの報告においては、本薬投与により概ね有効性が認められたとされている（Ivy DD et al. *Am J Cardiol* 106: 1332-1338, 2010、Hirono K et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140: 346-351, 2010、van Loon RL et al. *Am Heart J* 154: 776-782, 2007、Rosenzweig EB et al. *J Am Coll Cardiol* 46: 697-704, 2005、Brun H et al. *Cardiol Young* 17: 288-294, 2007、Simpson CM et al. *J Heart Lung Transplant* 25: 469-473, 2006、Maiya S et al. *Heart* 92: 664-670, 2006、Gilbert N et al. *Z Kardiol* 94 :570-574, 2005）。

以上、成人を対象とした本薬の国内外の臨床試験、及び小児を対象とした海外臨床試験において、本薬により肺血行動態及び WHO-FC の改善が認められており、特定使用成績調査の成績や国内外の公表文献からも日本人小児 PAH 患者に本薬が有効であることが示唆されているものとする。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験である AC-052-377 試験においては、主要評価項目とした PVRI の投与 12 週時のベースラインからの変化量について、平均値では改善が認められず中央値では悪化傾向にあるが、少数例での検討であったことから、個々の症例の血行動態パラメー

⁶⁾ 投与終了又は中止時の PVRI 値が欠測のためベースラインの値で補完。

タについて詳細に検討した。投与 12 週時のベースラインからの PVRI の変化量に関して、6 例のうち 2 例では負の値を示し改善傾向がみられたが、4 例では正の値を示しており改善傾向はみられなかった。PVRI の変化量が正の値を示した 4 例のうち 1 例は+31.5%と明らかな PVRI の上昇に加えて mPAP の上昇、CI の低下を示しており、2 例は PVRI の上昇は+6.4%、+10.2%と著明ではないものの、CI の低下、混合静脈血酸素飽和度（以下、「SvO₂」）の低下を伴っていることから、これら 3 例について本剤は有効ではなかったものと判断する。残る 1 例については PVRI の変化量は 22 dyn·sec·cm⁻⁵·m²、SvO₂ は不変で、CI は上昇しており、ほぼ不変と判断できる。申請者の考察では、PVRI の改善がみられなかった 4 例について、治験担当医師が肺血行動態の推移を悪化とは考えていない、PAH の症状の悪化が有害事象として報告されていない等と主張されている。しかしながら機構は、AC-052-377 試験は非盲検非対照試験として実施されており、治験担当医師の見解は主観的と考えざるを得ず、客観的な評価に代えることまではできない。客観的な主要評価項目である PVRI を含めた血行動態評価において明確な改善傾向が認められたのは 2 例のみであることから、個々の症例の血行動態評価について、2 例で有効、3 例で有効性なし、1 例で不変と判断する。

一方、海外臨床試験である AC-052-356 試験では投与 12 週時のベースラインからの PVRI の変化量（平均値±標準偏差（中央値））は-300±537（-274）dyn·sec·cm⁻⁵·m²であり、本薬投与により PVRI の改善が認められた。また、AC-052-373 試験で PVRI を測定できた症例は b.i.d.群及び t.i.d.群で各 2 例のみと少数ではあるが、各症例のベースラインから 24 週までの PVRI の変化量は b.i.d.群では、-109.9 及び 0 dyn·sec·cm⁻⁵·m²、t.i.d.群では-321.0 及び 0⁶⁾ dyn·sec·cm⁻⁵·m²であり、概ね改善が認められた。

PAH は希少疾病であり小児患者はさらに少ないこと、小児では先天性心疾患に伴う PAH 患者の割合が多いため手術に関連して緊急的に治療を開始する場合もあること、本邦においては成人に対して適応のある PAH 治療薬が使用されている実態があること等から、日本人小児 PAH 患者に対する有効性を明確に示すことができるような規模の臨床試験を実施することが困難であることは理解できる。日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 試験において、本剤の有効性を明確に示すことができなかった原因は不明であるが、治療介入が必要な患者を対象とした当該試験において 6 例中 2 例で有効、1 例で不変と判断できたこと、小児 PAH 治療に関して、外因性・内因性民族的要因の差異は大きくはなく海外試験成績の利用が可能であると判断できること（「(2) 海外の臨床試験成績の利用について」の項参照）、成人では日本人 PAH 患者における本薬の有効性及び安全性が認められており（既承認製剤である「トラクリア錠 62.5 mg」の審査報告書参照）、成人と小児で PAH の病態や治療に差異はないと考えられることを考慮すると、海外小児 PAH 患者において示された本剤の有効性は日本人小児 PAH 患者に対しても期待できると判断する。

日本人小児 PAH 患者に対する本剤の有効性に関する機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) 成人と小児における安全性プロファイルの異同について

機構は、成人と小児における安全性プロファイルの異同について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における主な有害事象の発現割合は表 21 のとおりである。

表 21：成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における有害事象の発現割合

	成人			小児	
	海外		国内	海外	国内
	比較対照試験	非対照試験			
例数	237 例 ^a	315 例 ^b	40 例 ^c	119 例 ^d	6 例 ^e
上気道感染	8.4 (20)	7.9 (25)	2.5 (1)	20.2 (24)	0 (0)
鼻咽頭炎	9.7 (23)	3.5 (11)	57.5 (23)	13.4 (16)	66.7 (4)
発熱	1.3 (3)	2.2 (7)	20.0 (8)	13.4 (16)	33.3 (2)
嘔吐	1.7 (4)	2.5 (8)	10.0 (4)	8.4 (10)	33.3 (2)
潮紅	6.3 (15)	4.4 (14)	7.5 (3)	8.4 (10)	0 (0)
下痢	5.9 (14)	6.7 (21)	10.0 (4)	8.4 (10)	0 (0)
肺動脈性肺高血圧症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.4 (10)	0 (0)
腹痛	3.0 (7)	1.6 (5)	10.0 (4)	6.7 (8)	16.7 (1)
頭痛	14.3 (34)	9.5 (30)	32.5 (13)	6.7 (8)	0 (0)
肺高血圧症	5.1 (12)	19.0 (60)	2.5 (1)	6.7 (8)	0 (0)
気管支炎	3.8 (9)	5.1 (16)	12.5 (5)	6.7 (8)	0 (0)
咳嗽	5.1 (12)	3.2 (10)	12.5 (5)	5.9 (7)	16.7 (1)
肺炎	2.5 (6)	2.2 (7)	2.5 (1)	5.0 (6)	16.7 (1)
鼻出血	3.4 (8)	4.1 (13)	15.0 (6)	5.0 (6)	16.7 (1)
中耳炎	0.4 (1)	0.6 (2)	2.5 (1)	3.4 (4)	16.7 (1)
インフルエンザ	3.8 (9)	1.0 (3)	5.0 (2)	2.5 (3)	16.7 (1)
咽頭炎	1.3 (3)	0.3 (1)	5.0 (2)	2.5 (3)	16.7 (1)
貧血	3.4 (8)	1.9 (6)	10.0 (4)	0.8 (1)	16.7 (1)
AST 増加	0.8 (2)	0 (0)	17.5 (7)	0.8 (1)	16.7 (1)
紅斑	0.8 (2)	1.0 (3)	2.5 (1)	0.8 (1)	16.7 (1)
アレルギー性結膜炎	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0.8 (1)	16.7 (1)
皮膚乾燥	0.4 (1)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)
筋肉痛	0.8 (2)	0.3 (1)	10.0 (4)	0 (0)	16.7 (1)
喘息	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
おむつ皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
アデノウイルス性 上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
横隔神経麻痺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
血中リン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
網膜静脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)

% (例数)

小児 PAH 患者を対象としたいずれかの併合群で 5%以上に発現した有害事象

a：AC-052-352 及び AC-052-364 試験の本薬群併合

b：AC-052-354 及び AC-052-357 試験の併合

c：AC-052-363 及び AC-052-372 試験の併合

d：AC-052-356、AC-052-367 及び AC-052-373 試験の併合

e：AC-052-377 及び AC-052-378 試験の併合

日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 及び AC-052-378 試験は症例数が 6 例と少なく、他の試験との比較は困難であったが、外国人小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験と国内外の成人 PAH 患者を対象とした臨床試験の成績を比較したところ、小児で発現割合の高い有害事象は上気道感染 (20.2%)、鼻咽頭炎 (13.4%) 及び肺動脈性肺高血圧症 (8.4%) であった。肺動脈性肺高血圧症が成人で 0%に対し小児で 8.4%と高頻度に認められた原因は、成人を対象と

した臨床試験（AC-052-372 試験を除く）実施当時には、有害事象の報告用語として肺高血圧症の用語を用いていたためであり、成人での肺高血圧症の発現割合（2.5～19.0%）（表 21）と小児での肺動脈性肺高血圧症又は肺高血圧症を発現した被験者の割合（0～14.3%）に大きな違いはなかった。また、本薬に特徴的な有害事象である貧血、浮腫、肝機能検査異常に関連する有害事象について、これらの有害事象の発現割合は成人に比べて小児で少なく、重症度及び発現時期に成人と小児でこれらの大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、及び本薬に特徴的な有害事象である貧血、浮腫、肝機能検査異常に関連する有害事象について検討した結果等も考慮すると、現時点では小児 PAH 患者で成人よりも安全性の懸念が増大する可能性は示唆されていない。しかしながら、臨床試験で検討された症例数は極めて少ないこと、小児 PAH 患者では成人よりも長期にわたって本剤を服用することが想定され、本剤の長期投与時の安全性情報は十分であるとはいえないこと等を考慮すると、本剤の処方小児の治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきである。なお、添付文書上での注意喚起の適切性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 肝機能障害について

機構は、国内外の臨床試験における肝機能検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、AST）異常を示した症例の割合、及び肝機能障害に関連する有害事象の発現割合を示し、本剤による肝機能障害について、小児に対して追加の注意喚起を行う必要がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内試験では ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した患者は認められず、海外臨床試験における年齢別の基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した患者の発現割合は、表 22 のとおりである。

表 22：海外臨床試験における肝機能検査値が基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した患者の割合

	1 歳未満 (6 例)	1 歳以上 2 歳未満 (15 例)	2 歳以上 7 歳未満 (45 例)	7 歳以上 15 歳未満 (50 例)
ALT	0 (0)	6.7 (1)	4.4 (2)	8.0 (4)
AST	33.3 (2)	13.3 (2)	8.9 (4)	6.0 (3)

% (例数)

AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験の併合

海外試験では ALT が基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した患者の割合は、症例数が少なかった「1 歳未満」及び「15 歳以上」の患者を除いて、いずれの年齢区分でもほぼ同程度に認められた。一方、AST の基準値上限の 2 倍以上の上昇は「1 歳未満」では 33.2%に認められたものの症例数が他の年齢区分に比べて大幅に少なかったことが影響した可能性が高く、発現年齢に特定の傾向は認められないと考える。発現した有害事象の発現時期、重症度及び重篤度からも、年齢により異なる傾向は認められなかった。

また、国内外の臨床試験における年齢別の肝機能障害に関連する有害事象は、表 23 のとおりであり、発現する有害事象の傾向に、年齢による明確な影響は認められなかった。なお、2 歳未

満の患者（海外：21 例、国内：1 例）において、肝機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

表 23：国内外の臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現割合

	海外臨床試験 ^a		国内臨床試験 ^b	
	2 歳以上 7 歳未満 (45 例)	7 歳以上 15 歳未満 (50 例)	2 歳以上 7 歳未満 (3 例)	7 歳以上 15 歳未満 (2 例)
肝機能異常	2.2 (1)	4.0 (2)	0 (0)	0 (0)
AST 増加	2.2 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
ALT 増加	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
自己免疫性肝炎	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能検査異常	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
肝脾腫大	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
血中ビリルビン増加	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験の併合

b：AC-052-377 及び AC-052-378 試験の併合

国内外臨床試験において、肝機能検査値異常及び肝機能障害に関連する有害事象を発現した症例 10 例（海外：9 例、国内：1 例）中、5 例（海外：5 例、国内：0 例）で治験薬の投与中断又は中止が認められたが、成人を対象とした臨床試験におけるこれらの有害事象の発現状況と比べて小児で発現割合が上昇するという傾向は認められておらず、重症度及び発現時期についても小児と成人で大きな違いは認められなかった。

以上の結果を考慮すると、小児に対して追加の肝機能障害及び肝機能検査に対する注意喚起を行う必要はなく、成人と同様の注意喚起を行うことが妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験においては、ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した患者はみられず、肝機能障害に関連した有害事象を発現したのは投与開始から 2 ヶ月未満に AST 増加を発現した 2 歳以上 7 歳未満の 1 例のみであり、治験薬の減量、中止又は中断や併用薬の追加処置なく回復した。海外臨床試験の併合解析結果においても、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合、発症時期、年齢区分及び ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上の上昇がみられた患者のプロファイルについて特定の傾向は認められなかった。なお、小児 PAH を対象とした国内外の臨床試験において、肝機能障害関連、ALT 又は AST の上昇に関連する有害事象を発現した症例は 8% (10/125 例) であり、2 例が治験薬の投与中断、3 例が投与中止を必要とした。7 例が回復、3 例が未回復であるが、肝機能検査異常に関する有害事象発現割合は成人を対象とした臨床試験での発現割合を上回るものではなかった。これらは異なる試験であり厳密な比較は困難であるが、肝機能障害の発現割合は成人と小児で大きな違いは示唆されていないと判断する。さらに、本薬の製造販売後の安全性情報において、本薬が投与された小児 PAH 患者で肝機能障害の発現に関し、大きな問題は示唆されていないことから、既承認製剤である「トラクリア錠 62.5 mg」の添付文書において注意喚起されているように、成人と同様の肝機能のモニタリング等を行うことにより小児 PAH 患者においても肝機能障害に係るリスクは管理できるものと考えられることから、現時点で小児に対して肝機能障害に関する新たな注意喚起の必要はないと判断する。

3) その他の安全性について

申請者は、本薬の肝機能障害以外のリスクについて、以下のように説明した。小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373、AC-052-377 及び AC-052-378 試験：合計 125 例）における、貧血に関連する有害事象、ヘモグロビン減少、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、浮腫に関連する有害事象、及び血圧低下に関連する有害事象の発現状況を検討した。

貧血に関連する有害事象⁷⁾が認められた症例は 4.8%（6/125 例、AC-052-367 試験：3 例、AC-052-373 試験：2 例、AC-052-377 試験：1 例）であり、いずれも治験薬の調整（減量、投与中止）は不要であった。

ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超える減少を示した症例は 4.8%（6/125 例、AC-052-365 試験：3 例、AC-052-373 試験：2 例、AC-052-377 試験：1 例）であった。AC-052-365 及び AC-052-373 試験では、ヘモグロビン値の低下による併用薬の追加・減量等の処置や治験薬の調整に関する情報を収集していなかったが、AC-052-377 試験でヘモグロビン減少に該当した 1 例は、治験薬の調整は不要であった。当該症例は、合併症の鉄欠乏性貧血に対して治験薬の投与前から鉄剤を投与していたが、ヘモグロビン値の低下に対して新たな処置は行われなかった。

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少の有害事象⁸⁾が認められた症例は 3.2%（4/125 例、AC-052-356 試験：1 例、AC-052-373 試験：3 例）であった。治験薬の調整を行った症例は、AC-052-373 試験の血小板減少症を発現した 2 例であり、うち 1 例は血小板減少により治験薬を一時中断したが、転帰は回復であり、治験薬との因果関係なしとされた。もう 1 例は PAH の悪化により治験薬の投与を中止した症例で、投与中止日に血小板減少を発現し、治験薬との因果関係ありと判断された。

浮腫に関連する有害事象⁹⁾が認められた症例は 4.0%（5/125 例、AC-052-356 試験：3 例、AC-052-367 試験：1 例、AC-052-373 試験：1 例）であり、いずれも治験薬の調整は不要であった。

血圧低下に関連する有害事象¹⁰⁾が認められた症例は AC-052-356 試験に認められた 1/125 例（0.8%）のみであり、治験薬の調整は不要であった。

小児 PAH 患者に対し本薬を投与した際に発現した、貧血に関する有害事象、ヘモグロビン減少、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、浮腫に関連する有害事象、及び血圧低下に関連する有害事象の発現割合は 0.8～4.8%であった。そのうちこれらの有害事象の発現により治験薬の投与中断又は中止に至った症例は血小板減少症で 1 例（0.8%）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。以上のことから、既承認製剤である「トラクリア錠 62.5mg」の添付文書におけるこれらの事象に関する注意喚起の内容は十分であり、小児に対しても同様の注意喚起を行うことが妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。本薬投与により発現が認められている貧血、ヘモグロビン減少、血小板減少、浮腫及び血圧低下等は、他の ERA 投与でも発現することが報告されている既知の事

⁷⁾ MedDRA version 17.0 SMQ（標準検索式）で「造血障害による赤血球減少症」に該当する事象。

⁸⁾ MedDRA version 17.0 PT（基本語）で「汎血球減少」、「白血球減少」、「白血球減少症」、「好中球減少」、「血小板減少」、「血小板減少症」に該当する事象。

⁹⁾ MedDRA version 17.0 SMQ（標準検索式）で「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に該当する事象。

¹⁰⁾ MedDRA version 17.0 PT（基本語）で「低血圧」に該当する事象。

象であり、ERAの有する血管拡張作用に起因すると判断できる。国内外の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、成人と小児のPAH患者で有害事象の種類を含めた本薬の安全性プロファイルに大きな違いはみられず、既承認製剤である「トラクリア錠62.5 mg」の添付文書において適切な注意喚起がなされていることから、現時点では、小児に対しても同様の注意喚起をすること、臨床使用において適切な対処が可能であると判断する。

(5) 効能・効果について

1) WHO-FC について

機構は、小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における WHO-FC 毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、本薬の投与対象を WHO-FC によらず、「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。有効性について、小児 PAH を対象とした国内外の臨床試験における WHO-FC 別の PVRI の変化量は表 24 のとおりであった。

表 24 国内外の臨床試験における WHO-FC 別の
PVRI のベースラインからの変化量 (dyn·sec·cm⁻⁵·m²)

WHO-FC	I	II	III	IV
AC-052-356 試験 ^a				
例数	0 例	13 例	4 例	0 例
平均値±標準偏差	—	-386.3±422.2	-17.5±827.3	—
[95%信頼区間]	—	[-641.4, -131.2]	[-1333.9, 1298.9]	—
AC-052-373 試験 ^b				
例数	2 例	2 例	0 例	0 例
平均値±標準偏差	-215.5 ^c	0 ^d	—	—
[95%信頼区間]	—	—	—	—
AC-052-377 試験 ^a				
例数	0 例	4 例	0 例	0 例
平均値±標準偏差	—	23±323	—	—
[95%信頼区間]	—	[-490.9, 536.9]	—	—

AC-052-356、AC-052-373、AC-052-377 試験の解析対象集団は、それぞれ All enrolled patients、All randomized set、PPS とされた。

a：ベースラインから 12 週までの変化量

b：ベースラインから 24 週までの変化量

c：個々の症例の結果は、-109.9 及び -321.0 dyn·sec·cm⁻⁵·m²

d：個々の症例の結果は、いずれも 0 dyn·sec·cm⁻⁵·m²（うち 1 例は、投与終了又は中止時の PVRI 値が欠測のためベースラインの値で補完）

PVRI の評価可能症例 25 例には、WHO-FCIV の患者は含まれなかった。AC-052-373 試験では、WHO-FC I が 2 例、WHO-FC II が 2 例組み入れられたが、WHO-FC II の 2 例は PVRI の変化量はいずれの症例も 0 dyn·sec·cm⁻⁵·m²（投与終了又は中止時の PVRI 値が欠測のためベースラインの値で補完）であった。また、AC-052-377 試験では WHO-FC II の患者 4 例以外に PVRI のデータがなかった。以上より、AC-052-373 及び AC-052-377 試験からは WHO-FC の PVRI の変化量への影響は明らかにならなかった。しかしながら、AC-052-373 試験の WHO-FC I の患者における PVRI の平均変化量は -215.5 dyn·sec·cm⁻⁵·m² であり、また、AC-052-356 試験では、WHO-FC III の PVRI の平均変化量が WHO-FC II と比べてやや小さいものの、変化量の中央値は WHO-FC II 及び III でそれぞれ -275 及び -268 dyn·sec·cm⁻⁵·m² とほぼ同じであり、WHO-FC の違いによる PVRI の

変化量への影響は認められなかった。以上より、WHO-FC の違いが PVRI の変化量に影響を及ぼすことはないとする。また、国内外の臨床試験において、PVRI 以外の肺血行動態パラメータや WHO-FC についても、WHO-FC によらず改善が認められた。

また、既承認の「トラクリア錠 62.5 mg」の特定使用成績調査では 15 歳未満の WHO-FCIV の小児 PAH 患者 102 例について、投与開始時の WHO-FCIV であった患者のうち 22.5% (23/102 例) が投与 24 ヶ月後に WHO-FCIII 以下に改善した。これらの患者のうち、約 74% が投与開始時に他の PAH 治療薬を併用しており、本薬投与開始後にさらに追加した併用薬が WHO-FC の改善に寄与した可能性は否定できないが、WHO-FCIV の小児 PAH 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

安全性について、国内外の臨床試験における WHO-FC 別の有害事象の発現割合は表 25 のとおりであった。

表 25：国内外の臨床試験における WHO-FC 別の有害事象の発現割合

WHO-FC (例数)	海外臨床試験 ^a				国内臨床試験 ^b
	I (19 例)	II (65 例)	III (35 例)	IV (0 例)	II (4 例)
有害事象	68.4 (13)	73.8 (48)	62.9 (22)	—	75.0 (3)
死亡	5.3 (1)	0 (0)	5.7 (2)	—	0 (0)
重篤な有害事象	10.5 (2)	10.8 (7)	22.9 (8)	—	0 (0)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	15.8 (3)	35.4 (23)	17.1 (6)	—	25.0 (1)
中止に至った有害事象	5.3 (1)	1.5 (1)	11.4 (4)	—	0 (0)
特徴的な有害事象					
肝機能異常	0 (0)	6.2 (4)	2.9 (1)	—	25.0 (1)
貧血	5.3 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	—	25.0 (1)
浮腫	0 (0)	3.1 (2)	5.7 (2)	—	0 (0)
血圧低下	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	—	0 (0)

% (例数)

a：AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験の併合

b：AC-052-377 試験

重篤な有害事象はベースライン時の WHO-FCIII の患者では 22.9% とやや高い傾向であったが、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、その他の有害事象について WHO-FC によって発現割合に大きな違いは認められなかった。国内外の臨床試験からは、WHO-FC によらず、有害事象の発現傾向に大きな差異はなかったことから、WHO-FC によらず本薬を投与することに安全性上問題はないと考える。

以上、WHO-FC I ～ III の患者で PVRI 及び WHO-FC の改善が認められ、安全性プロファイルに大きな違いはなく、いずれも安全性上問題となるような特徴は認められなかった。一方、国内外臨床試験において WHO-FCIV の患者は組み入れられなかったが、「トラクリア錠 62.5mg」の特定使用成績調査では投与 2 年後の WHO-FCIV の患者の割合は開始時と比べて減少していたことから、本薬での治療により病態の改善が期待できると考える。

PAH は進行性の疾患であり、肺移植を除いて根治療法がない致死的な疾患である。WHO-FCIV の患者の治療はエポプロステノールナトリウムの持続点滴療法が主体となるが、カテーテルを留置する必要があることから患者への侵襲性があり、また感染の危険が生じる。加えて、点滴パ

ッグを携帯する不便性もあり、このような理由から治療に抵抗を示す患者も少なくない。したがって、WHO-FCIVの患者でも治療が可能な場合は経口薬による多剤併用療法等により治療を行っているのが現状である。実際、成人及び小児の肺高血圧症の治療アルゴリズムでも本薬を含む経口のPAH治療薬はエボプロステノールナトリウム持続点滴療法と同様にWHO-FCIVの患者にも推奨されている（Galiè N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013、Ivy DD et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D117-126, 2013）。以上より、本薬の投与対象をWHO-FCによらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは妥当と考える。

成人を対象とした本薬の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）」とされていることから、機構は、小児における本薬の投与対象にWHO-FCⅠを含め、成人よりも広く設定することの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAHの治療においては、致死的な状況あるいはエボプロステノールナトリウム持続点滴療法に至る前に、経口薬により病勢をコントロールし、いかにしてWHO-FCⅢ又はⅣの患者をⅠ又はⅡに改善させ、WHO-FCⅠ又はⅡの患者をそのまま維持するかが最終的な治療目標とされている（Barst RJ et al. *J Am Coll Cardiol* 54: S78-84, 2009）。したがって、WHO-FCⅠの早期の段階で無症候であってもPAHと診断された場合は経口薬にて積極的に治療を開始することが肝要と考える。小児のPAHは、成人のPAHと組織病理及び病態生理は類似しているが、成人より急速に病態が進行し予後が不良となる場合がある（Sandoval J et al. *J Am Coll Cardiol* 25: 466-474, 1995、van Loon RL et al. *Circulation* 124: 1755-1764, 2011）。そのため、小児では治療の目標を成人より高く設定すべきであると考えられており（福島裕之. *治療学* 44: 852-856, 2010）、積極的な治療を開始することが肝要であると考え。また、AC-052-373試験では、WHO-FCⅠの患者が29.6%（19/64例）組み入れられ、そのうち2例において投与12週時の肺血行動態が評価され、いずれの症例でもPVRIはベースラインから低下していた。また、19例中18例（94.7%）が24週までWHO-FCⅠを維持し、良好な結果が示されている。以上より、WHO-FCⅠの小児PAH患者においても本薬の有効性が期待できると考えられ、成人よりも広い設定となるものの、本剤の効能・効果はWHO-FCに関わりなく「肺動脈性肺高血圧症」とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、血行動態の評価が可能であったのはWHO-FCⅠが2例、Ⅱが19例、Ⅲが4例であり、Ⅳの患者は臨床試験に組み入れられておらず、PVRIの評価ができなかった。WHO-FCⅡ及びⅢの患者については、AC-052-373及びAC-052-377試験成績からは例数が少なく評価することは困難であるが、PVRIの評価可能な患者が最も多く組み入れられたAC-052-356試験では、WHO-FCⅡ及びⅢのいずれの集団についても、本薬の投与後にPVRIは低下した。また、国内外の臨床試験において、両集団の安全性プロファイルに大きな差異はみられなかった。以上より、WHO-FCⅡ及びⅢの患者に対しては、本剤の臨床使用が可能と判断できる程度の有効性及び安全性が示されていると判断する。

WHO-FCⅠの患者については、自覚症状がなく受診に至らないことが多いことに加えて、専門医以外ではPAHの確定診断が難しいことから、試験に組み入れられたWHO-FCⅠのPAH患者が少数例であり、血行動態の評価が困難であったことは理解できる。AC-052-373試験では、極めて少数例での検討ではあるがPVRIの改善がみられたこと、WHO-FCⅠの患者が29.6%（19/64

例) 組み入れられ、19 例中 18 例が WHO-FC I を維持できたことから、WHO-FC I の患者においても有効性が期待できるものと判断する。

WHO-FCIVの患者については、小児 PAH を対象とした国内外の臨床試験では組み入れられておらず、臨床試験成績から本剤の有効性及び安全性について検討することは困難である。しかしながら、PAH は致死的で進行性の疾患であり、従来成人では早期からの積極的な治療開始が推奨され、重症例や単剤での治療効果が不十分な症例に対しては、PGI₂ 製剤、ERA、及び PDE-5 阻害薬又は可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬のうち作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されており、小児についてもその方針が適用されることが考えられること、治療や病態の変化により患者の WHO-FC が変動すること、本邦では現時点で小児の用法・用量が承認されている PAH 治療薬がないこと等を考慮すると、重症である WHO-FCIVの小児 PAH 患者に対する治療薬の一つとして、WHO-FC II 及び III で有効性が示されている本薬を選択できる可能性を残す意義はあるものと判断する。

以上より、本剤の対象患者を WHO-FC によらず全ての PAH 患者とすることは可能であると判断するが、本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき情報については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 基礎疾患について

機構は、小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験 (AC-052-356、AC-052-365、AC-052-373 及び AC-052-377 試験) における PAH の基礎疾患毎の本薬の有効性及び安全性を説明した上で、試験の対象とならなかった患者も含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、小児 PAH を対象とした国内外の臨床試験における基礎疾患別の PVRI の変化量は表 26 のとおりであった。

表 26：国内外の臨床試験における基礎疾患別の
PVRI のベースラインからの変化量 (dyn·sec·cm⁻⁵·m²)

基礎疾患	I/H PAH	CHD PAH
AC-052-356 試験 ^a		
例数	10 例	7 例
平均値±標準偏差	-345.8±400.2	-233.4±720.5
[95%信頼区間]	[-632.1, -59.5]	[-899.8, 433.0]
AC-052-373 試験 ^b		
例数	1 例	3 例
平均値±標準偏差	0	-143.6±163.1
[95%信頼区間]	—	[-548.9, 261.6]
AC-052-377 試験 ^a		
例数	5 例	1 例
平均値±標準偏差	-9.2±288.8	22
[95%信頼区間]	[-367.8, 349.4]	—

AC-052-356、AC-052-373、AC-052-377 試験の解析対象集団は、それぞれ All enrolled patients、All randomized set、PPS とされた。

I/H PAH：特発性又は遺伝性 PAH、CHD PAH：先天性心疾患に伴う PAH

a：ベースラインから 12 週までの変化量

b：ベースラインから 24 週までの変化量

AC-052-356 試験において、本薬投与後の PVRI は、特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 患者のいずれについても低下傾向を示し、基礎疾患の違いによる PVRI への影響は認められなかった。AC-052-373 試験では、特発性又は遺伝性 PAH 患者が 1 例、AC-052-377 試験では先天性心疾患に伴う PAH 患者が 1 例のみであり、両試験からは PAH の基礎疾患の PVRI の変化量に対する影響は明らかにならなかった。AC-052-373 試験における先天性心疾患に伴う PAH 患者、及び AC-052-377 試験における特発性又は遺伝性 PAH 患者の本薬投与後の PVRI のはいずれも低下傾向を示した。以上より、PAH の基礎疾患の違いが本薬投与による PVRI の変化量に影響を及ぼす可能性は低いと考える。その他、国内外臨床試験において、PVRI 以外の肺血行動態及び WHO-FC についても、PAH の基礎疾患によらず改善が認められた。

安全性について、国内外の臨床試験における PAH の基礎疾患別の有害事象の発現割合は表 27 のとおりであった。

表 27：国内外臨床試験における PAH の基礎疾患別の有害事象の発現割合

	海外臨床試験 ^a		国内臨床試験 ^b	
	I/H PAH (77 例)	CHD PAH (41 例)	I/H PAH (5 例)	CHD PAH (1 例)
有害事象	67.5 (52)	73.2 (30)	80.0 (4)	100.0 (1)
死亡	2.6 (2)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	15.6 (12)	9.8 (4)	20.0 (1)	0 (0)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	31.2 (24)	19.5 (8)	20.0 (1)	0 (0)
中止に至った有害事象	5.2 (4)	4.9 (2)	0 (0)	0 (0)
特徴的な有害事象				
肝機能異常	3.9 (3)	4.9 (2)	20.0 (1)	0 (0)
貧血	1.3 (1)	2.4 (1)	20.0 (1)	0 (0)
浮腫	3.9 (3)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)
血圧低下	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

I/H PAH：特発性又は遺伝性 PAH、CHD PAH：先天性心疾患に伴う PAH

a：AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験の併合

b：AC-052-377 試験

重篤な有害事象の発現割合は、先天性心疾患に伴う PAH と比較して特発性又は遺伝性 PAH でやや多い傾向であったが、重篤な有害事象で治験薬との因果関係がありと判断された患者は特発性又は遺伝性 PAH 患者で 2 例（頻脈・高血圧・振戦・浮動性めまい、肺動脈性肺高血圧症）、先天性心疾患に伴う PAH 患者で 1 例（肝機能異常）と同程度であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、先天性心疾患に伴う PAH 患者に比べ、特発性又は遺伝性 PAH 患者でやや高い結果となったが、投与中止に至った有害事象や、肝機能異常、貧血、浮腫又は血圧低下を発現した割合は、PAH の基礎疾患による違いは認められなかった。国内外の臨床試験を通して PAH の基礎疾患によらず有害事象の傾向に大きな違いはなかったことから、基礎疾患によらず本薬を投与することに安全性上問題はないと考える。

以上、特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 患者で本薬の有効性及び安全性に大きな違いがないことが示された。一方、HIV 感染症に伴う PAH、薬物及び毒物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH 等に対する有効性及び安全性に関する結果は得られなかった。小児 PAH では成人より急速に病態が進行し予後が不良となる点以外は、PAH の病態は成人と類似してい

る (Sandoval J et al. *J Am Coll Cardiol* 25: 466-474, 1995、van Loon RL et al. *Circulation* 124: 1755-1764, 2011)。また、第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムで改訂された米国心臓病学会ガイドライン (Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D34-41, 2013) 及び本邦の肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版) のいずれにおいても、肺高血圧症の疾患分類の第 1 群は PAH という共通した病態の疾患を分類したものであるが、米国心臓病学会ガイドラインにおいて小児 PAH の疾患分類と成人の PAH 疾患分類は同様であるとの認識が示されており (Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D34-41, 2013)、さらに、本薬が推奨される対象疾患は第 1 群の PAH とされている (Galiè N et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D60-72, 2013) ことを考慮すると、基礎疾患に関わらず、米国心臓病学会ガイドラインの疾患分類の第 1 群である「肺動脈性肺高血圧症」を本薬の投与対象とすることが妥当と考える。

しかしながら、国内外の臨床試験から、米国心臓病学会ガイドライン (Simonneau G et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D34-41, 2013) において第 1 群の PAH に含まれている HIV 感染症に伴う PAH、薬物及び毒物誘発性 PAH、結合組織病に伴う PAH 等に対する有効性及び安全性の結果は得られていない。欧州において実施された本薬の小児 PAH 患者 (2~11 歳) 146 例を対象とした製造販売後調査結果でも、HIV 感染に伴う PAH 患者、薬物及び毒物誘発性 PAH 患者、結合組織病に伴う PAH 患者は計 4 例程度と非常に少数であった (Beghetti M et al. *Pediatr Res* 64: 200-204, 2008)。他の文献報告でもこれらの基礎疾患の小児 PAH 患者の数は非常に少ないとの報告があり (Beghetti M et al. *Eur Respir Rev* 23: 498-504, 2014)、これらの疾患に対する本剤の有効性及び安全性は明らかになっていない。以上のことから、効能・効果に関連する使用上の注意において、特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していないことを記載することとする。

機構は、以下のように考える。第 5 回 WHO 肺高血圧症ワールドシンポジウムでは小児の PAH の基礎疾患について、成人同様にニース分類を用いて議論され (Ivy DD et al. *J Am Coll Cardiol* 62: D117-126, 2013)、小児と成人で基礎疾患毎の患者の割合は異なるが、成人同様の診断指針が示されている。PAH は希少疾病であり、小児 PAH 患者はさらに少ないことから、臨床試験に組み入れられた特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 患者以外の、結合組織病に伴う PAH 等を基礎疾患とする患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解できる。国内外の臨床試験で得られた試験成績より、第 1 群の PAH の主な基礎疾患である特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH に対する本剤の有効性及び安全性は基礎疾患によらず同様であることが示唆されている。なお、最新の成人に対する治療アルゴリズムをはじめとする国内外のガイドラインにおいて、第 1 群の PAH 全般に共通の治療法が推奨されていることは、基礎疾患によらず治療効果が期待できるとの考えに基づくものであると考えられる。小児 PAH 患者に対しては、成人 PAH を対象とした大規模臨床試験成績を参考にして治療の選択が行われており、さらに小児 PAH の治療アルゴリズムにおいては基礎疾患毎の治療法は記載されていない。以上より、臨床試験への組入れが極めて困難な基礎疾患に起因する疾患による PAH も本剤の適応に含め、効能・効果を基礎疾患によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能であり、本剤の有効性及び安全性の示されていない基礎疾患について、効能・効果に関連する使用上の注意において、特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していない旨記載することは妥当であると判断する。

(6) 用法・用量について

1) 用法・用量の設定根拠について

機構は、海外臨床試験（AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験）における用法・用量（初回投与量、維持用量）の設定根拠について説明した上で、欧州での小児における承認用法・用量、国内臨床試験における用法・用量及び本邦における申請用法・用量の設定根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認の「トラクリア錠 62.5 mg」の PAH に対する承認用法・用量は本邦及び海外とも共通しており、初回用量を 1 回 62.5 mg b.i.d. とし、これを 4 週間投与後、維持用量である 1 回 125 mg b.i.d. に増量することとされている（本邦では 1 日 250 mg までの用量で適宜増減可能としている）。当該維持用量を体重あたりの投与量に換算すると、成人の体重を 60 kg と仮定した場合 1 回投与量は 2.08 mg/kg となる。

当該製剤を用いた AC-052-356 試験において、体重を 3 つの区分に分け、それぞれ体重区分で 1 回投与量が成人と同じ 2.1 mg/kg 程度となるように体重毎の用法・用量を設定した。本試験における本薬の定常状態での AUC_{τ} は、成人と比べて低かった（「(ii) <審査の概略> (2) 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について」の項参照）。そのため、新たな小児用製剤を用いた AC-052-365 試験においては、初回用量を 2 mg/kg b.i.d. とし、4 週間投与後、維持用量である 4 mg/kg b.i.d. に増量することとした。なお、成人での維持用量（1 回投与量）である 1 回 125 mg を超えないようにするため、体重が 30 kg 以上の患者では、1 回投与量として、初回用量を 1 回 64 mg、維持用量を 1 回 120 mg と規定した。しかしながら、4 mg/kg b.i.d. 投与を行った場合でも AUC_{τ} は依然として成人よりも低値であり、2 mg/kg b.i.d. 投与に比べ曝露量が増加しないことが明らかとなった（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 2) AC-052-365 試験（添付資料 5.3.3.2.2）」の項参照）。また、この結果を受けて計画した AC-052-373 試験では本薬 2 mg/kg b.i.d. 及び t.i.d. で投与したが、投与回数を増やしても曝露量が増加しなかった（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) AC-052-373 試験（添付資料 5.3.3.2.3）」の項参照）。このように本薬 2 mg/kg b.i.d. から 4 mg/kg b.i.d. に増量、又は 2 mg/kg b.i.d. から t.i.d. に投与回数を増加させても本薬の曝露量が増加しないことから、小児 PAH 患者では 2 mg/kg b.i.d. の投与で本薬の曝露量はプラトーになると推察された。AC-052-356 試験並びに AC-052-365 及び AC-052-373 試験の 2 mg/kg b.i.d. 投与時では本薬の曝露量に大きな違いがなく、AC-052-356 及び AC-052-373 試験では PVRI の改善が認められたこと、安全性についても大きな問題がなかったことから、欧州においては小児 PAH に対する用法・用量として最終的に 2 mg/kg b.i.d. が設定された。また、AC-052-365 及び AC-052-373 試験の結果から 2 mg/kg b.i.d. 投与時の曝露量が成人に比べ低かったことから、開始用量及び維持用量を設けず、初回投与から 2 mg/kg b.i.d. を投与する方法とされた。

国内臨床試験である AC-052-377 試験では、AC-052-365 試験の結果を考慮し、欧州での承認用法・用量と同様に開始用量及び維持用量を設けずに初回投与から 2 mg/kg b.i.d. を投与することとした。また、小児 PAH 患者に対する最大投与量は、成人に対する最大投与量（1 回 125 mg）を超えないよう、1 回 120 mg とし、小児用製剤の臨床試験が実施された。その結果、反復投与し定常状態に達したときの AUC_{τ} は、AC-052-365 及び AC-052-356 試験で得られた外国人小児 PAH 患者の曝露量と比べてやや小さかったが（「(ii) <審査の概略> (1) 日本人及び外国人小児 PAH 患者における薬物動態の異同について」の項参照）、肺血行動態パラメータは AC-052-356

試験と概ね同様の改善傾向が認められ、日本人小児 PAH 患者に本薬小児用分散錠を 2 mg/kg と
して投与した場合に有効性が期待できると考えた。また、AC-052-377 試験及びその継続投与試
験である AC-052-378 試験結果から、日本人小児 PAH 患者と成人 PAH 患者における安全性プロ
ファイルに大きな違いは認められず、小児 PAH 患者で特有の有害事象は認められなかった。以
上より、AC-052-377 試験で設定した用法・用量を本邦における申請用法・用量とした。

機構は、以下のように考える。外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-356 試験では 1 回
投与量約 2 mg/kg を b.i.d.投与したときの本薬の小児 PAH 患者に対する有効性及び安全性が評価
された。AC-052-365 試験においては 2 mg/kg b.i.d.と比較して 4 mg/kg b.i.d.では曝露量が増加し
ないこと、AC-052-373 試験においては 2 mg/kg b.i.d.と比較して 2 mg/kg t.i.d.では曝露量が増加し
ないことが示された。以上の結果より、欧州では初回投与から 2 mg/kg b.i.d.とする用法・用量が
承認された。本邦においては、成人 PAH 患者における国内外での本薬の薬物動態の類似性も考
慮し、欧州における承認用法・用量と同様の用法・用量で国内臨床試験（AC-052-377 試験）が
実施された。少人数での検討ではあるが日本人集団においても有効性が推定でき（「(3) 有効
性について」の項参照）、安全性についても特段の大きな問題は認められなかったことから（「(4)
安全性について」の項参照）、日本人小児 PAH 患者においても、外国人小児 PAH 患者に対する
本剤の用法・用量と同様に 2 mg/kg b.i.d.とすることは妥当であると判断する。

2) 投与対象年齢について

機構は、欧州の添付文書における本剤の用法・用量は、1 歳以上の小児に対して推奨されるも
のとして記載されていることから、国内外の臨床試験における年齢別の有効性及び安全性を説
明した上で、本邦において患者の年齢の下限を設定する必要性がないか説明するよう、申請者に
求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児 PAH 患者を対象とした国内外の臨床試験における年
齢別の PVRI の変化量は表 28 のとおりであった。なお、1 歳未満の患者で PVRI が算出された被
験者はいなかった。

表 28：国内外の臨床試験における年齢別の PVRI のベースラインからの変化量 (dyn·sec·cm⁻⁵·m²)

年齢	1 歳以上 2 歳未満	2 歳以上 7 歳未満	7 歳以上 15 歳未満
AC-052-356 試験 ^a			
例数	0 例	6 例	8 例
平均値±標準偏差	—	-568.5±576	-290.3±209.4
[95%信頼区間]	—	[-1172.9, 35.9]	[-465.3, -115.2]
AC-052-373 試験 ^b			
例数	0 例	1 例	3 例
平均値±標準偏差	—	0	-143.6±163.1
[95%信頼区間]	—	—	[-548.9, 261.6]
AC-052-377 試験 ^a			
例数	1 例	3 例	2 例
平均値±標準偏差	-138	155.7±193.9	-176.5 ^c
[95%信頼区間]	—	[-325.9, 637.2]	—

AC-052-356、AC-052-373、AC-052-377 試験の解析対象集団は、それぞれ All enrolled patients、
All randomized set、PPS とされた。

a：ベースラインから 12 週までの変化量

b：ベースラインから 24 週までの変化量

c：個々の症例の結果は、53 及び -406 dyn·sec·cm⁻⁵·m²

AC-052-356 試験では、2 歳以上 7 歳未満の患者で PVRI の低下が大きい傾向にあったが、2 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 15 歳未満の患者のいずれにおいても PVRI が低下した。AC-052-373 試験では、2 歳以上 7 歳未満の患者の PVRI の評価例数は 1 例のみであったことから、年齢の PVRI の変化量への影響は明らかにならなかったが、7 歳以上 15 歳未満の患者は低下が認められた。AC-052-377 試験では、1 歳以上 2 歳未満及び 7 歳以上 15 歳未満の患者で PVRI の低下が認められたのに対し、2 歳以上 7 歳未満の患者の PVRI のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は $155.7 \pm 193.9 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ であり上昇が認められた。AC-052-377 試験では 2 歳以上 7 歳未満の患者の PVRI の改善は認められなかったが、検討した症例数は少なく、表 28 に提示した 3 試験の結果を総合的に考慮すると、PVRI の変化量への本薬の有効性について、年齢による明らかな違いは認められないと考えられる。

安全性について、国内外の臨床試験における年齢別の有害事象の発現割合は表 29 のとおりであった。

表 29：国内外の臨床試験における年齢別の有害事象の発現割合*

	1 歳未満	1 歳以上 2 歳未満	2 歳以上 7 歳未満	7 歳以上 15 歳未満
海外臨床試験 ^a				
例数	6 例	15 例	45 例	50 例
有害事象	83.3 (5)	60.0 (9)	73.3 (33)	66.0 (33)
死亡	16.7 (1)	6.7 (1)	0 (0)	2.0 (1)
重篤な有害事象	66.7 (4)	13.3 (2)	11.1 (5)	12.0 (6)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	31.1 (14)	34.0 (17)
中止に至った AE	16.7 (1)	6.7 (1)	2.2 (1)	6.0 (3)
特徴的な有害事象				
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	8.0 (4)
貧血	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	2.0 (1)
浮腫	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	4.0 (2)
血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)
国内臨床試験 ^b				
例数	0 例	1 例	3 例	2 例
有害事象	0 (0)	100.0 (1)	100.0 (3)	50.0 (1)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	100.0 (1)	0 (0)	0 (0)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
中止に至った AE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
特徴的な有害事象				
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
貧血	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験の併合

b：AC-052-377 試験

海外臨床試験では 1 歳未満の患者で全有害事象の発現割合が 83.3%と全年齢層を合計した発現割合（69.0%）よりやや高い傾向にあったが、症例数が 6 例と少ないことから年齢との関係は明確にできなかった。また、その他について年齢区分による違いは認められなかった**。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：基礎疾患別の有害事象の発現割合）

**薬事分科会上程時に訂正（訂正前：認められなかった）

欧州での開発では、先に実施した AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-367 試験においては、2 歳以上の患者を対象としていたことから、2 歳未満の安全性及び有効性について検討できるよう、3 ヶ月以上の PAH 患者を対象とした AC-052-373 試験を実施した。その結果、AC-052-373 試験では 2 歳未満の患者が 33% (21/64 例) 組み入れられたが、1 歳未満の患者は 9.4% (6/64 例) のみであり、1 歳以上と 1 歳未満の患者で同様の用法・用量とすることの設定根拠が不十分と判断され、欧州では 1 歳以上の患者に対する用法・用量 (2 mg/kg b.i.d.) として承認された。

1 歳未満の有効性及び安全性について、国内外の臨床試験に組み入れられた 1 歳未満の PAH 患者は、AC-052-373 試験の 6 例のみと使用経験は少ないが、投与開始 24 週時の WHO-FC は 6 例中 5 例でベースラインに比べて改善又は維持が認められていることから、1 歳未満の PAH 患者における有効性が期待できると考える。なお、AC-052-373 試験に組み入れられた 1 歳未満の患者において、4 例に重篤な有害事象 (心不全・疾患進行・感染・代謝障害・多臓器不全、呼吸窮迫、酸素飽和度低下・体温上昇・発熱・胃腸炎、心房中隔欠損修復) が認められているが、いずれについても治験薬との因果関係は否定された。また、新生児遷延性肺高血圧症 (以下、「PPHN」) 患者を対象とした AC-052-391 試験では、平均日齢 1.9 日の 13 例に本剤を投与した結果、問題となるような有害事象は発現していないことも考慮すると、1 歳未満の PAH 患者の安全性に懸念すべき事項はないと考える。さらに、小児 PAH の治療においては、早期の治療介入により予後が改善されるため、1 歳未満では PAH の診断が困難ではあるものの、PAH の診断後はできるだけ速やかに治療を開始することが重要である。

以上、国内外の臨床試験における本薬の有効性及び安全性に関しては、年齢による大きな差は認められていないことも考慮すると、本剤については 1 歳未満の患者においても使用可能と考える。ただし、臨床試験では最少年齢が 0.3 歳であったことから、PAH 患者での使用経験のない新生児を除く生後 28 日以降の小児が本剤の投与対象と考え、用法・用量においては「通常、乳児、幼児又は小児には、(以下省略)」とし、本剤の対象患者を 28 日齢以上と規定することが適切と考える。また、新生児及び低出生体重児への使用経験がない旨の注意が必要と考え、添付文書 (案) の使用上の注意の項において注意喚起を図っている。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において検討した例数は少なく、結果の解釈には限りがあるが、2 歳以上の小児 PAH 患者については、概ね PVRI の改善を指標とした有効性が示されており、1 歳以上の患者については年齢区分による本薬の安全性プロファイルに大きな差異のないことが示されていると判断できる。

1 歳以上 2 歳未満の患者について、AC-052-377 試験では 1 例、AC-052-373 試験では 15 例の患者が組み入れられた。血行動態評価が可能であったのは AC-052-377 試験の 1 例のみであったが、PVRI のベースラインから 12 週までの変化量は $-138 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ と改善がみられた。また、AC-052-373 試験におけるベースラインから 24 週までの WHO-FC の変化は、15 例中 3 例が改善、11 例が不変と WHO-FC を維持できていることから、1 歳以上 2 歳未満の PAH 患者に対する一定の有効性が示唆されていると判断できる。

1 歳未満の患者については、AC-052-373 試験では 6 例が組み入れられ、血行動態は評価できなかったが、ベースラインから 24 週までの WHO-FC の変化は、6 例中 1 例が改善、4 例が不変と WHO-FC を維持できた。安全性については 1 歳未満の患者で全有害事象の発現割合が 83.3% と全年齢層を合計した発現割合 (69.0%) より高い傾向がみられ、4 例に重篤な有害事象が認め

られているが、いずれについても治験薬との因果関係は否定された。小児の PAH は先天性心疾患に伴う PAH 患者の割合が多いことから発症年齢も早いと考えられ、早期から適切な治療を開始することにより手術が可能となる患者、術後の PAH を治療することにより予後が改善される患者が存在することを考慮すると、1 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していないことを明記した上で、本剤を選択肢として残す意義はあるものと判断する。また、国内外臨床試験において新生児に対する投与経験がないことを考慮すると、投与対象を乳児、幼児及び小児とし、低出生体重児及び新生児に関する注意喚起を行うことは妥当と判断する。

1 歳未満の患者への投与についての機構の判断、及び添付文書における記載の詳細については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。国内臨床試験（AC-052-377 試験）における症例数は限られていたことから、使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間：1 年間）を全例調査方式（目標症例数：安全性解析対象症例として 120 例）で実施する。

当該調査では、肝機能障害及び血液学検査値を重点調査項目として設定する。

目標症例数については、以下のように設定した。15 歳未満の小児の PAH 患者数は、平成 25 年度末の特定疾患医療受給者証所持者数に基づく PAH の患者数 2587 例に平成 26 年 4 月 1 日現在の総人口に占める 15 歳未満の小児の割合 12.8%（「人口推計」（総務省統計局））を乗じた 331 例と推定した。また、小児 PAH の治療について調査した海外の疫学調査結果では、小児 PAH 患者における ERA の処方割合は 43%と報告されており（Barst R.J et al. *Circulation* 125: 113-122, 2012）、既存の小児 PAH 患者の ERA 処方例の約 6 割で本剤への切替えが行われると想定して、既存の小児 PAH 患者における本剤使用例は 85 例と推定した。一方、平成 23 年から平成 25 年までの 3 年間における特定疾患医療受給者証所持者数の増加数は 1027 例であり、年間 342 人の増加がみられることから、新規の小児 PAH 患者における ERA 使用者は、毎年約 19 例増加すると推定した。さらに、新規の小児 PAH 患者における ERA 使用患者のうち本剤が適用される患者は、既存患者における本剤への切替え患者想定割合である 6 割を超えると想定し、新規の小児 PAH 患者における本剤使用例は本調査の登録期間 3 年 6 ヶ月間で 40 例と推定した。以上より、目標症例数は 125 例（安全性解析対象 120 例）と設定した。

なお、安全性解析対象として 120 例を収集した場合、本剤の重要なリスクと考える重篤な肝機能検査値異常（発現割合は 3.4%、小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験の併合結果）について、95%の検出力で少なくとも 1 例検出が可能である。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた日本人の例数は極めて限られていることから、製造販売後調査としては、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施し、実臨床における安全性及び有効性、肝機能障害、貧血、ヘモグロビン減少、血小板減少等の発現状況等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品

安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、小児 PAH に対する本剤の有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は小児 PAH の治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本剤の投与対象、効能・効果、用法・用量、添付文書における各注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名] トラクリア小児用分散錠 32 mg
[一 般 名] ボセンタン水和物
[申 請 者 名] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 31 日

II. 審査内容

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

1. 有効性について

小児肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AC-052-377 試験）成績のみから「トラクリア小児用分散錠 32 mg」（以下、「本剤」）の有効性を判断することは困難だが、AC-052-377 試験において少数ながら有効性が認められた症例も認められたことに加え、外国人小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験では血行動態及び WHO 機能分類の推移においてボセンタン水和物（以下、「本薬」）の有効性が示されていること、成人では日本人 PAH 患者における本薬の有効性が認められており、成人と小児で PAH の病態や治療に差異はないと考えられること等も考慮すると、日本人小児 PAH 患者に対する本剤の有効性は期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 安全性について

専門委員より、外国人小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験では試験期間中に補正 QT 間隔（Fridericia 法）（以下、「QTcF」）値が 450 ms を超え、かつベースラインから 30 ms を超えて延長した症例が複数例認められていることから、QT 間隔延長リスクに関する注意喚起の必要性について検討すべきとの意見が出された。機構は、これまでに得られている成人及び小児の国内外臨床試験成績や市販後の情報に基づき、注意喚起の必要性について検討するよう申請者に説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験（AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験）において、QTcF 値が 450 ms を超え、かつベースラインから 30 ms を超える延長を示した患者は 7 例で、そのうち QT 間隔延長に関連した有害事象として報告された患者は 1 例（心電図 QT 延長）であった。当該有害事象は治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であり、治験薬の投与量調整等は必要なく、その後の継続試験期間中に回復したと報告されている。他の 6 例では、トルサード・ド・ポアンツ（以下、「TdP」）等、QT 間隔延長に関連するような有害事象は認められなかった。以上より、これらの海外臨床試験で認められた QTcF の延長は臨床的に問題のないものとする。

次に、成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外臨床試験における QTcF の変化を表 30 に示す。

表 30：成人及び小児 PAH 患者を対象とした国内外臨床試験における
QTcF のベースラインから試験終了時までの変化

	成人			小児	
	海外		国内	海外	国内
	プラセボ	本薬	本薬	本薬	本薬
例数	66 例 ^a	138 例 ^b	40 例 ^c	110 例 ^d	6 例 ^e
QTcF 値がベースラインから 30 ms を超えて延長	13.6 (9)	12.3 (17)	20.0 (8)	18.2 (20)	0 (0)
QTcF 値がベースラインから 60 ms を超えて延長	4.5 (3)	4.3 (6)	0 (0)	5.5 (6)	0 (0)
QTcF 値の最大値が 450 ms 超～480 ms 以下	13.6 (9)	12.3 (17)	7.5 (3)	5.5 (6)	0 (0)
QTcF 値の最大値が 480 ms 超～500 ms 以下	1.5 (1)	4.3 (6)	0 (0)	2.7 (3)	0 (0)
QTcF 値の最大値が 500 ms 超	1.5 (1)	1.4 (2)	2.5 (1)	0.9 (1)	0 (0)

% (例数)

a：AC-052-352 試験のプラセボ群

b：AC-052-352 試験の本薬群併合

c：AC-052-363 及び AC-052-372 試験の併合

d：AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373 試験の併合

e：AC-052-377 及び AC-052-378 試験の併合

小児 PAH 患者を対象とした国内臨床試験では、QTcF 延長を示した患者（QTcF 値がベースラインから 30 ms を超えて延長した患者、又は 450 ms を超えた患者）は認められなかった。小児 PAH 患者を対象とした海外臨床試験、成人 PAH 患者を対象とした国内外臨床試験では、QTcF 延長を示した患者の割合に大きな違いはなかった。また、成人 PAH 患者を対象とした海外臨床試験（AC-052-352 試験）では、QTcF 延長を示した患者の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であった。さらに、小児及び成人 PAH 患者を対象とした国内外臨床試験及び製造販売後に得られた安全性情報から、成人と小児で TdP 等 QT 間隔延長に関連する有害事象の発現傾向に大きな違いは認められていない。

また、非臨床試験では、ウサギのプルキンエ線維標本を用いて最大脱分極速度や早期後脱分極に対する影響はないことが確認されている。

以上より、小児 PAH 患者へ本剤を投与した際の QT 間隔延長リスクは低く、QT 間隔延長リスクに関する注意喚起は成人と同様に不要と考える。

機構は、以下のように考える。AC-052-352 試験では、本薬群のみでなく、プラセボ群においても、QTcF 値がベースラインから 60 ms を超えて延長した症例や、QTcF 値が 500 ms を超えた症例等、臨床的に有意な QT 間隔延長を来した症例が見られていたこと、及び海外臨床試験における小児 PAH 患者で QT 間隔延長を認めた症例には、心電図上、左脚ブロックや心室内伝導障害を有する患者が含まれていたこと等から、成人及び小児 PAH 患者への本薬投与時に認められた QT 間隔の延長には、基礎疾患や併用薬等、本薬以外の要因による影響も含まれている点に留意する必要がある。

また、国内外臨床試験における QTcF の変化や TdP 等 QT 間隔延長に関連した有害事象の発現状況に小児と成人で異なる傾向は認められていないこと、小児において成人に比べて本薬の曝露量が大きく増加することはないこと等を考慮すると、成人と比べ小児において本薬の QT 間隔延長リスクが明らかに高いとは言えないことから、現時点では本剤の添付文書において QT 間隔延長リスクに関して

注意喚起する必要はないと判断した。一方で、国内外臨床試験で検討された小児 PAH 患者の例数は少なく、小児における本薬の QT 間隔延長リスクを完全には否定できないことから、製造販売後調査等において QT 間隔延長に関する情報収集を行い、その結果に応じて適切な対応を行うことが必要である。

以上より、機構は、製造販売後調査において定期的に心電図測定を行い、QT 間隔延長に関連する情報を収集できるような計画となるよう、申請者に求め、申請者は適切に対応した。

以上の議論を踏まえ、小児 PAH 患者における QT 間隔延長リスクについては製造販売後の情報収集が必要であるが、成人と小児の PAH 患者で有害事象の種類を含めた本薬の安全性プロファイルに大きな違いはみられないことから、現時点では、小児においても既承認製剤である「トラクリア錠 62.5 mg」と同様の注意喚起をすることで、臨床使用において適切な対処が可能とした機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。また、小児 PAH 患者では成人よりも長期にわたって本薬を服用することが想定されること等を考慮し、本剤の処方小児の PAH 治療に十分な知識及び経験を有している医師により行われるべきであるとした機構の判断についても、専門委員に支持された。以上より、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、小児の PAH の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者について適用を考慮する旨を注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

3. 効能・効果について

本剤の効能・効果を、申請時効能・効果のとおり基礎疾患及び WHO 機能分類によらず「肺動脈性肺高血圧症」とすることは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、小児 PAH 患者に対する本薬の有効性及び安全性が検討されていない基礎疾患について、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、特発性又は遺伝性 PAH 及び先天性心疾患に伴う PAH 以外の PAH における有効性及び安全性は確立していない旨記載するとの申請者の対応は妥当とした機構の判断についても、専門委員に支持された。

4. 用法・用量について

1 歳未満の PAH 患者への本剤の投与について、専門協議で議論がなされ、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、1 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していないことを明記した上で、本剤を当該患者での治療選択肢として残す意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、国内外臨床試験において投与経験がない新生児については、用法・用量には記載せず、「小児等への投与」の項において低出生体重児及び新生児に関する注意喚起を行うという申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量は申請時用法・用量のとおり以下のようにすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする。

5. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「Ⅱ.4.（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 31 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 31 及び表 32 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）、並びに製造販売後調査計画（案）（骨子は表 33）が提出された。

表 31：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害 ・催奇形性 ・汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、ヘモグロビン減少 ・心不全、うっ血性心不全 ・肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に関連した肺水腫 ・薬物相互作用（CYP2C9、CYP3A4） 	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣障害及び男性不妊症（精子数減少） 	<ul style="list-style-type: none"> ＜全効能共通＞ ・低体重患者（40 kg 未満） ・肝機能障害患者 ・腎機能障害患者 ・長期投与における安全性 ＜全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制＞ ・原発性胆汁性肝硬変患者
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での長期投与における有効性 		

表 32：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要（小児用法・用量）

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査結果の情報提供の徹底 ・患者向け資材の作成と提供

a：本剤の承認取得後に AC-052-378 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 33：製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	小児 PAH 患者
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 120 例
重点調査項目	肝機能障害、血液学検査値

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
5	23	ボセンタン水和物（以下、「本薬」）10 又は 50 mg を	ボセンタン水和物（以下、「本薬」）10 又は 50 mg（ボセンタンとしての量、以下同様）
7	30-31	定量下限は本薬で 1.00 ng/mL	定量下限は本薬で 1.00 ng/mL（ボセンタンとしての量、以下同様）

14	2	(AC-052-378 試験) (添付資料 5.3.5.2.4、	(AC-052-378 試験) (添付資料 <u>5.3.5.2.3、</u>
31	35	AST の基準値上限の 2 倍以上の上昇は「1 歳未満」では 33.2%に認められた	AST の基準値上限の 2 倍以上の上昇は「1 歳未満」では <u>33.3%</u> に認められた

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当するものの、小児に係る新用量医薬品としての申請であり、既に成人の肺動脈性肺高血圧症に対して本剤と同一の有効成分を含有する「トラクリア錠 62.5 mg」が 2005 年 4 月に承認されており、標準的治療として本邦において約 10 年の使用経験を有することから、10 年に渡って長期の使用の成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。そこで、再審査期間は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 肺動脈性肺高血圧症

〔用法・用量〕 通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120 mg、1 日 240 mg とする。

〔承認条件〕

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。