

審査報告書

平成 24 年 10 月 9 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]	トラクリア錠 62.5 mg
[一 般 名]	ボセンタン水和物
[申 請 者]	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 24 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	1 錠中、ボセンタンとして 62.5 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (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 24 年 10 月 9 日

[販 売 名] トラクリア錠 62.5 mg
[一 般 名] ボセンタン水和物
[申 請 者] 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 24 年 4 月 24 日

[審査結果]

提出された資料から、トラクリア錠 62.5 mg の肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査は、現在実施中の全例調査の対象として肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ）を含めて引き続き実施し、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性、並びに投与対象となる患者の背景に関する情報収集を行う必要があると考える。

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、下記の承認条件を継続した上で、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（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

（下線部今回追加）

[用法・用量] 通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250 mg までとする。

[承認条件] 再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 7 日

I. 申請品目

- [販 売 名] トラクリア錠 62.5 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 24 年 4 月 24 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、ボセンタンとして 62.5 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス II)
[申請時用法・用量] 通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。
なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1 日 250 mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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り、当初ロシュ社により開発が進められたが、その後、アクテリオン ファーマシューティカルズ社が全世界における開発・販売権を取得した。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、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ている。

本薬の既承認効能・効果は、承認時までに実施された臨床試験の対象患者を踏まえ、肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）の症状が進行した中等度から重度（WHO機能分類クラスⅢ及びⅣ）に限定されていたが、近年、PAHの早期治療の重要性が示唆されたことから、軽度のPAH患者でも本薬による治療を可能とすることを目的として、適応拡大の開発が行われた。WHO機能分類クラスⅡの患者への本薬の適応は、2008年及び2009年に欧州及び米国で承認され、2012年8月現在、米国を含む24ヵ国及び欧州諸国で承認されている。本邦では、同様の適応拡大を目指してアクテリオン 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がなされ、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ）の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請にあたり、資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）患者における薬物動態が、国内外の臨床試験で検討された。なお、本薬の用量はボセンタンとしての用量を記す。

(1) 国内製造販売後臨床試験（AC-052-417 試験、添付資料 5.3.3.2.1（参考資料））

本薬 1 回 125 mg を 1 日 2 回、2 週間以上投与している WHO 機能分類クラス（以下、「WHO-FC」）II 又は III の日本人 PAH 患者に、本薬 1 回 125 mg を食後経口投与したときの、本薬の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1：本薬の薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)
1,748	4.0	6,996
[1,287, 2,374]	(2.5, 4.0)	[6,193, 7,904]

データは 6 例の幾何平均値 [95%信頼区間]、又は T_{max} については中央値（範囲）

C_{max} =最高血漿中濃度、 T_{max} =最高血漿中濃度到達時間、 AUC_{0-12} =投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(2) 海外第 III 相試験（AC-052-364/EARLY 試験、添付資料 5.3.5.1.1）

WHO-FC II の外国人 PAH 患者に本薬 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に 4 週間経口投与し、投与 5 週目から、本薬 1 回 125 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与したとき、投与開始 1 及び 3 ヶ月目の本薬の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2：本薬の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	AUC_{τ} (ng·h/mL)
1 回 62.5 mg 1 日 2 回	803 [534, 1,207]	2.0 (1.0, 6.0)	3,828 [2,609, 5,618]
1 回 125 mg 1 日 2 回	1,186 [715, 1,968]	2.0 (2.0, 9.0)	5,863 [3,362, 10,225]

データは 11 例の幾何平均値 [95%信頼区間]、又は T_{max} については中央値（範囲）

C_{max} =最高血漿中濃度、 T_{max} =最高血漿中濃度到達時間、 AUC_{τ} =1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積

<審査の概要>

機構は、海外第 III 相試験の薬物動態に関するサブスタディにおいて本薬の臨床推奨用量投与時の血中濃度が確認できたことには意義があり、国内製造販売後臨床試験により、日本人 PAH 患者の薬物動態も確認することができたと考える。日本人 PAH 患者では外国人 PAH 患者よりやや曝露量が高いものの、これらの臨床試験成績から薬物動態に関する新たな問題は示唆されていないと判断した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 1 試験が提出された。

なお、本薬の用量はボセンタンとしての用量を記す。

(1) 海外第Ⅲ相試験 (AC-052-364/EARLY 試験)

1) 二重盲検期間 (添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2004 年 9 月～2006 年 11 月)

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、WHO-FCⅡの PAH 患者を対象に、6 ヶ月間の二重盲検期間 (0～6 ヶ月) とそれ以降の継続投与期間からなるプラセボ対照無作為化二重盲検試験 (継続投与期間は非盲検非対照) が海外 52 施設で実施された (目標症例数: 170 例 (1 群 85 例))。

投与開始から 1 ヶ月は、本薬 1 回 62.5 mg が 1 日 2 回経口投与され、投与 1 ヶ月後以降は、本薬 1 回 125 mg が 1 日 2 回経口投与された。1 回 125 mg 1 日 2 回へ増量後は、被験者の肝機能検査値及び忍容性に応じて 1 回 62.5 mg 1 日 2 回への減量又は治験薬投与の中断が可能とされ、減量の原因が解消され次第、可能な限り再度 1 回 125 mg 1 日 2 回へ増量することとされた。また、被験者の体重が 40 kg 未満の場合は、1 ヶ月日以降も 1 回 62.5 mg 1 日 2 回投与が継続された。

主な選択基準は、12 歳以上の WHO-FCⅡの特発性/家族性の PAH (原発性肺高血圧症)、ヒト免疫不全ウイルス感染に伴う PAH、食欲減退薬使用に伴う PAH、2 cm 未満の心房中隔欠損 (以下、「ASD」)、1 cm 未満の心室中隔欠損 (以下、「VSD」) 又は動脈管開存症 (以下、「PDA」) に伴う PAH、あるいは結合組織病又は自己免疫疾患に伴う PAH と診断された患者で、①安静時の平均肺動脈圧 (以下、「mPAP」) が 25 mmHg 以上、肺毛細血管楔入圧 (以下、「PCWP」) が 15 mmHg 未満、かつ肺血管抵抗 (以下、「PVR」) が 320 dyn·sec/cm⁵ 以上*、及び②6 分間歩行距離 (以下、「6MWD」) が基準予測値の 80%未満の患者又は 500 m 未満の患者のうち、ボルグ呼吸困難指数 (以下、「BDI」) の値が 2 以上を満たす患者とされた。PAH の治療薬としてカルシウムチャネル遮断薬及びシルデナフィルクエン酸塩 (以下、「シルデナフィル」)**のみ使用可能とされ、それぞれ無作為割付けの 1 ヶ月前から投与されている場合及び 20 mg を 1 日 3 回以上の安定用量で無作為割付けの 2 ヶ月以上前から投与されている場合、無作為割付け前と同じ用量で試験中も継続することとされた。なお、シルデナフィル併用例の組入れの上限は全症例数の 50%までとされ、シルデナフィルの併用の有無を因子として層別割付けされた。その他の PAH 治療薬は併用禁止とされた。

185 例 (プラセボ群: 92 例、本薬群: 93 例、以下同順) に治験薬が投与され、163 例 (82 例、81 例) が二重盲検期間を完了した。治験薬投与を受けた 185 例全例が安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析集団とされた。安全性評価期間における治験の中止例は、22 例 (10 例、12 例) であり、中止の理由は、有害事象 (2 例、6 例)、肺高血圧症増悪 (6 例、2 例)、死亡 (1 例、1 例)、その他 (1 例、3 例) であった。また、カルシウムチャネル遮断薬併用例

* より軽症な患者も組み入れ可能とするために 500 dyn·sec/cm⁵ 以上から 320 dyn·sec/cm⁵ 以上へ変更された (20 年 月 日)

** 米国でシルデナフィルが承認されたことに伴い、本試験において併用可能な PAH 治療薬にシルデナフィルが追加された (20 年 月 日)

は 67 例（38 例、29 例）、シルденаフィル併用例は 29 例（15 例、14 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始 6 ヶ月後における安静時 PVR のベースラインからの変化率（%）*及び投与開始 6 ヶ月後における 6MWD のベースラインからの変化量は、表 3 及び表 4 のとおりであった。なお、これらの 2 つの主要評価項目は段階的に評価することとされ、PVR の変化率の群間比較の検定で有意差が認められた場合にのみ 6MWD の変化量の群間比較において検定を実施することとされた。PVR の変化率については、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められ（ $p < 0.0001$ 、Mann-Whitney U 検定）、6MWD の変化量については、本薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（ $p = 0.0758$ 、Mann-Whitney U 検定）。

表 3：PVR のベースラインから 6 ヶ月後までの変化

	プラセボ群 N=92	本薬群 N=93
PVR (dyn·sec/cm ²)		
評価例数	88	80
ベースライン (平均値±標準偏差)	802±365	851±535
6 ヶ月後 (平均値±標準偏差)	930±560	782±629
変化率 (%) (幾何平均値 [95%信頼区間])	107.5 [97.6, 118.4]	83.2 [73.8, 93.7]
変化率の群間比較結果 (プラセボに対する変化率 ^a (%) [95%信頼区間])	-22.6 [-33.5, -10.0]	

a : {(本薬群の変化率の幾何平均値/プラセボ群の変化率の幾何平均値) -1} ×100

表 4：6MWD のベースラインから 6 ヶ月後までの変化

	プラセボ群 N=92	本薬群 N=93
6MWD (m)		
評価例数	91	86
ベースライン (平均値±標準偏差)	430.9±91.9	442.5±82.9
6 ヶ月後 (平均値±標準偏差)	423.0±113.6	453.7±111.2
変化量 (平均値±標準偏差)	-7.9±78.9	11.2±73.8
変化量の群間差 ^a (平均値 [95%信頼区間])	19.1 [-3.6, 41.8]	

a : 本薬群－プラセボ群

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 65.2% (60/92 例)、本薬群 69.9% (65/93 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 5 のとおりであった。

* 20 年 月 日の組み入れ基準の変更に伴い、より広範囲の PAH 患者を対象とした場合は PVR の変化量より PVR の変化率に基づき評価することが適切と判断されたため、変化量で評価するよう計画されていたところを変化率に基づき評価するよう変更された (20 年 月 日)

表 5：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 N=92	本薬群 N=93
総発現割合	65.2 (60)	69.9 (65)
鼻咽頭炎	8.7 (8)	7.5 (7)
肝機能検査異常	3.3 (3)	7.5 (7)
末梢性浮腫	7.6 (7)	6.5 (6)
悪心	8.7 (8)	5.4 (5)
浮動性めまい	5.4 (5)	5.4 (5)
胸痛	4.3 (4)	5.4 (5)
頭痛	9.8 (9)	4.3 (4)
咳嗽	7.6 (7)	4.3 (4)
下痢	7.6 (7)	2.2 (2)
鼻炎	6.5 (6)	2.2 (2)
肺高血圧症	7.6 (7)	1.1 (1)

% (例数)

死亡は、プラセボ群で 1 例、本薬群で 1 例認められ、死亡に至った有害事象はそれぞれ呼吸不全・脊髄出血及び抗リン脂質抗体症候群・全身性エリテマトーデス・突然死であった。プラセボ群の死亡は、治験薬との因果関係が否定されたが、本薬群の死亡は、治験薬及びシルデナフィルの投与に関連すると判断された。重篤な有害事象は、プラセボ群に 8.7% (8/92 例)、本薬群に 12.9% (12/93 例) 認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、失神 (0 例、2 例)、肺高血圧症 (2 例、1 例)、右室不全 (2 例、0 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 9 例、本薬群で 9 例認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、肝機能検査異常 (0 例、4 例)、肺高血圧症 (5 例、1 例) であった。

2) 継続投与期間 (添付資料 5.3.5.2.2 (参考資料)、実施期間 2004 年 9 月～2011 年 2 月)

二重盲検期間を完了した患者のうち、治験薬の継続投与を希望した患者が継続投与期間に組み入れられた。

用法・用量は、二重盲検期間に割付けられた群によらず継続投与期間開始から 1 ヶ月は、本薬 1 回 62.5 mg が 1 日 2 回経口投与され、投与 1 ヶ月後以降は、本薬 1 回 125 mg が 1 日 2 回経口投与された。用量の調節規定は二重盲検期間と同様とされた。なお、継続投与期間ではエンドセリン受容体拮抗薬 (以下、「ERA」) 以外の PAH 治療薬は併用可能とされた。

二重盲検期間を完了した 163 例 (二重盲検期間の投与群：プラセボ群 82 例、本薬群 81 例、以下同順) のうち、157 例 (80 例、77 例) が継続投与期間に移行した。二重盲検期間のみ、継続投与期間のみ、又は両方の期間で本薬が投与された症例 173 例 (二重盲検期間に本薬が投与され継続投与期間に移行しなかった 16 例、二重盲検期間にプラセボが投与され継続投与期間に本薬が投与された症例 80 例、並びに二重盲検期間及び継続投与期間の両方の期間に本薬が投与された 77 例) が有効性及び安全性解析対象とされた。継続投与期間移行例のうち、治験の中止例は 62 例 (31 例、31 例) であり、主な中止の理由は、有害事象 (13 例、9 例 (死亡例を除く))、死亡 (9 例、4 例) であった。

治験期間全体（二重盲検期間及び継続投与期間）の本薬の投与期間の中央値は、51.4 ヶ月であり、本薬の投与期間が3年以上の症例の割合は73.3%（126/172例）であった。

有効性について、6MWDが評価可能であった154例において、ベースライン（二重盲検期間の投与群が本薬群の場合は二重盲検期間の開始時、プラセボ群の場合は、二重盲検期間完了時の値）は、443.0±90.5 m（平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間終了時の値は439.2±119.7 mであり、ベースラインからの変化量は-3.7±83.1 mであった。なお、投与期間のコホート別（投与開始6、12、18、24、30、36 ヶ月後の6コホートに分類）解析の結果、各コホートのベースラインからの変化量（平均値）は20.2～28.2 mであった。

PAH悪化（死亡、肺移植、心房中隔裂開術あるいはプロスタノイドの静注又は皮下注開始）について、本薬投与開始からPAH悪化が認められるまでの時間に関するKaplan-Meier曲線を図1に示す。

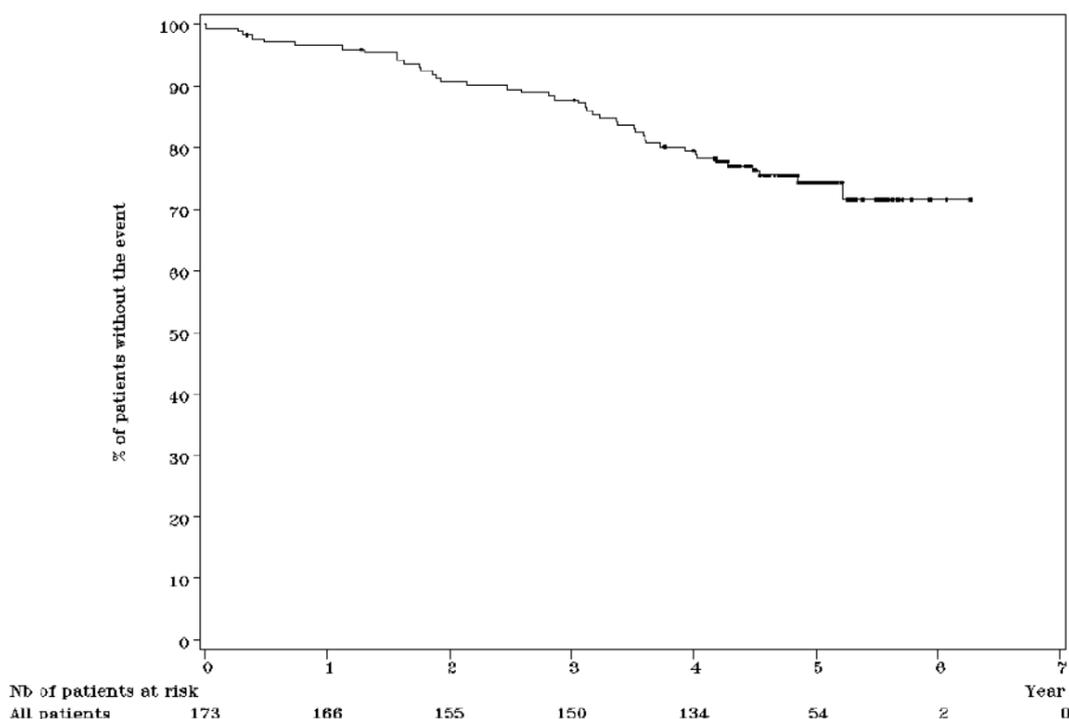


図1：PAH悪化が認められるまでの時間に関するKaplan-Meier曲線

安全性について、継続投与期間では致命的転帰又は本薬の投与中止に至った有害事象のみ調査された。

治験期間全体（二重盲検期間及び継続投与期間）で死亡は12.1%（21/173例）認められ、2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、肺炎、突然死、肺動脈高血圧症（各3例）、呼吸不全、右室不全、敗血症、敗血症性ショック（各2例）であった。痙攣・血管炎・肺動脈高血圧症が死因となった1例及び抗リン脂質抗体症候群・突然死・全身性エリテマトーデスが死因となった1例は、治験薬との関連が否定されなかった。

治験期間全体（二重盲検期間及び継続投与期間）に本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、20.2%（35/173例）であり、2例以上に認められた有害事象は、肝機能検査異常[6.9%

(12/173 例)]、肺動脈高血圧症 [3.5% (6/173 例)]、医薬品副作用*、敗血症及び突然死 [各 1.2% (2/173 例)] であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (AC-052-372 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2009 年 ■月～20 ■年 ■月 (有効性・安全性評価期間)、実施中 (継続投与期間) : データカットオフ日 : 20 ■年 ■月)

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、WHO-FCⅡの PAH 患者を対象に、12 週間の有効性評価期間 (0～12 週) を含む安全性評価期間 (0～24 週) とそれ以降の継続投与期間 (24 週～承認取得時又は開発中止時まで) からなる非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された (目標症例数 : 16 例)。

投与開始から 4 週間は、本薬 1 回 62.5 mg が 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与され、投与 5 週目からは、本薬 1 回 125 mg が 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与された。1 回 125 mg 1 日 2 回へ増量後は、被験者の肝機能検査値及び忍容性に依りて 1 回 62.5 mg 1 日 2 回への減量又は治験薬投与の中断が可能とされ、減量の原因が解消され次第、可能な限り再度 1 回 125 mg 1 日 2 回へ増量することとされた。また、被験者の体重が 40 kg 未満の場合は、5 週目以降も 1 回 62.5 mg 1 日 2 回投与が継続された。

主な選択基準は、18 歳以上 75 歳未満の WHO-FCⅡの特発性 PAH、家族性 PAH、膠原病に伴う PAH、又は先天性心疾患 [2 cm 未満の心房中隔欠損 (ASD)、1 cm 未満の VSD あるいは PDA] に伴う PAH と診断された患者で、mPAP が 25 mmHg 以上、PVR が 240 dyn・sec/cm⁵ 以上、PCWP が正常 (15 mmHg 以下) であるとされた。ベラプロストナトリウムは、治験薬の投与開始 3 ヶ月以上前から使用されており、治験責任 (分担) 医師により症状が安定していると判断され、かつ試験期間中用法・用量を変更しない場合は併用可能とされた。また、その他の PAH 治療薬は併用禁止とされたが、継続投与期間においては、治験責任医師が必要と判断した場合に限りシルデナフィルが併用可能とされた。

1) 有効性評価期間及び安全性評価期間

19 例に本薬が投与され、15 例が有効性評価期間及び安全性評価期間を完了した。本薬投与を受けた 19 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、有害事象発現のために投与中止した際に PVR 測定値が得られなかった 3 例を除く 16 例が Per protocol set とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。有効性評価期間及び安全性評価期間における治験の中止例は 4 例であり、中止の理由は、有害事象 (3 例) 及び原疾患の悪化 (1 例) であった。また、ベラプロストナトリウムの併用例は 8 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始 12 週後の PVR のベースラインからの変動及び副次評価項目とされた投与開始 12 週後の PVRI のベースラインからの変動は、表 6 のとおりであった。

* 有害事象名「adverse drug reaction」 (医薬品副作用) として報告された

表 6 : PVR 及び PVRI のベースラインから 12 週後までの変動

本薬投与 N=19	
PVR (dyn·sec/cm ⁵)	
評価例数	16
ベースライン (平均値±標準偏差)	791.5±564.7
12 週時 (平均値±標準偏差)	598.3±558.1
変化量 (平均値±標準偏差)	-193.3±703.7
PVRI (dyn·sec·m ² /cm ⁵)	
評価例数	16
ベースライン (平均値±標準偏差)	1,171.3±824.3
12 週時 (平均値±標準偏差)	905.0±828.2
変化量 (平均値±標準偏差)	-266.3±1,077.0

また、副次評価項目として投与開始 12 及び 24 週後の 6MWD のベースラインからの変動も設定された。6MWD のベースラインは、投与開始 12 週後の評価が可能であった 16 例では 424.0±116.1 m (平均値±標準偏差、以下同様)、投与開始 24 週後の評価が可能であった 13 例では 436.3±125.0 m であった。投与 12 及び 24 週後の 6MWD は 442.7±154.7 及び 485.8±113.0 m であり、各時点のベースラインからの変化量は 18.7±105.8 及び 49.5±58.1 m であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、94.7% (18/19 例) であった。2 例以上に認められた有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 : 2 例以上に認められた有害事象

N=19	
総発現割合	94.7 (18)
肝機能異常	21.1 (4)
鼻咽頭炎	21.1 (4)
便秘	10.5 (2)
肝機能検査異常	10.5 (2)
頭痛	10.5 (2)
不眠症	10.5 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 例 (うっ血性心不全、穿孔性虫垂炎・腹部膿瘍、気管支炎、交通事故、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 例 (肝機能異常 2 例、うっ血性心不全、肝機能検査異常、各 1 例) に認められた。

2) 継続投与期間

15 例が継続投与期間に移行し、安全性解析対象集団とされた。継続投与期間における治験の中止例は3例であり、中止の理由は有害事象であった。

WHO-FC の推移が有効性の評価項目とされ、投与開始 24 週以降に WHO-FC が悪化した症例は認められなかった。

安全性について、24 週後以降投与を継続した 15 例中、14 例に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8：2 例以上に認められた有害事象

	N=15
総発現割合	93.3 (14)
肝機能異常	33.3 (5)
鼻咽頭炎	33.3 (5)
副鼻腔炎	13.3 (2)
発熱	13.3 (2)
アトピー性皮膚炎	13.3 (2)
口唇炎	13.3 (2)
不眠症	13.3 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、3 例（骨壊死、腰椎骨折、右心不全、各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例（肝機能異常）認められた。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、WHO-FC II の PAH 治療における本薬の臨床的位置付けについて、本薬と同様の作用機序を有するアンブリセンタンや他の作用機序を有する既存治療薬との使い分け、併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の最新の PAH 治療ガイドライン（肺高血圧症治療ガイドライン 2006 年改訂版、*Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493-537.、*J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl S): S78-84.）では、PAH 治療薬を ERA、ホスホジエステラーゼ-5（以下、「PDE-5」）阻害薬及びプロスタサイクリン（以下、「PGI₂」）の 3 系統に大別している。欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会/国際心肺移植学会（以下、「ESC/ERS/ISHLT」）及び米国心臓病学会（以下、「ACC」）の最新の PAH 治療ガイドラインでは、本薬、アンブリセンタン及びシルデナフィルの 3 剤が WHO-FC II の PAH に対して最も推奨度が高い薬剤とされ、タダラフィルは中等度の推奨度に、その他の PAH 治療薬は WHO-FC II に対して推奨されていない。

WHO-FC II の PAH 患者の治療目標は、早期に積極的治療を開始することにより WHO-FC II を維持すること又は WHO-FC I に改善することであり（*J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl S): S78-84.）、併用療法を含む早期の積極的な治療が予後を改善すると言われている（*Eur Heart J.* 2011; 32(20): 2489-98.）。さらに、PAH 治療ガイドラインでも単剤治療で効果が不十分であった場合は、作用機序の異なる治療薬による併用療法を検討することが提言されている。本薬は、

WHO-FCⅢ及びⅣと同様に WHO-FCⅡの PAH 患者に対しても第一選択薬として期待される薬剤であると考えます。また、他の PAH 治療薬の単剤治療で効果不十分であった場合は、更なる改善又は病態の維持を期待して本薬を追加併用することも想定されることから、WHO-FCⅡの PAH 患者における治療の選択肢の一つとしても重要な治療薬と考えます。

本薬の他の PAH 治療薬との使い分け及び併用については、PAH 治療ガイドラインに従い、PAH 治療薬毎に以下に示す。

・ ERA

アンブリセentanは本薬と同様の作用機序を有するが、本薬がエンドセリン A 受容体（以下、「ET_A」）及びエンドセリン B 受容体（ET_B）両受容体を阻害するのに対し、アンブリセentanは ET_A 受容体を選択的に阻害する ERA であり、本薬に比べ他剤との薬物動態学的相互作用は比較的少ないと言われている。安全性においては、本薬に比べ肝機能に対する影響は少ないと報告されている一方、体液貯留に関連する有害事象（末梢性浮腫）が約 10%に認められている（ヴォリブリス錠 2.5 mg 医薬品インタビューフォーム（2012 年 1 月改訂、第 4 版））。したがって、肝機能障害により本薬の服用ができない患者にアンブリセentanが、また浮腫等の兆候を示す患者には本薬が選択される等、患者の薬剤に対する忍容性に依りていずれかの薬剤を選択することが可能となる。

・ PDE-5 阻害薬

シルデナフィルは、短時間作用型で PAH に対する急性効果が報告されている（*Respir Med.* 2005; 99(12): 1501-10.）。本薬及びシルデナフィルはともに CYP3A4 により代謝され、本薬とシルデナフィルとの相互作用が報告されているものの、この相互作用による安全性への影響は示されておらず（*Eur Respir J.* 2007; 30(2): 338-44.）、PAH 治療ガイドラインでは本薬とシルデナフィルとの併用時の用量調整は不要と思われる旨記載されている（*Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493-537.）。また、AC-052-364 試験において、本薬とシルデナフィルの併用例でも、非併用例と同様にプラセボを上回る本薬の有効性が示唆されたことから、併用による効果は期待できると考えられる。

タダラフィルは、国内外において近年承認された薬剤でありエビデンスが少ないため、PAH 治療ガイドラインでは推奨度は低く位置付けられているが、有効性及び安全性はシルデナフィルと類似していると考えられる。タダラフィルも CYP3A4 により代謝されることから、シルデナフィルと同様に本薬との相互作用が懸念されるが、本薬と併用した際に本薬の血漿中薬物濃度に影響はなく、タダラフィルの血漿中薬物濃度は 42%減少するものの用量調整は不要と思われる旨ガイドラインに記載されている（*Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493-537.）。なお、公表論文では、本薬とタダラフィルの併用群とタダラフィルの単独投与群において相加効果の結論を示すまでには至らなかったものの、安全性及び忍容性においては、併用群とタダラフィル単独投与群に有意な差は認められなかったと報告されている（*J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(6): 632-43.）。

・ PGI₂

ベラプロストナトリウムは、効能・効果に WHO-FC による制限はないが、重症度の高い患

者等では効果が得られにくい場合がある(ケアロード LA錠 60 µg 添付文書(2011年4月改訂: 第6版))ことから、比較的軽度の患者での投与が検討される薬剤である。欧米においては、短期的に運動耐容能の改善が得られたが、長期的に改善が持続しなかったことから(*J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(12): 2119-25.)、ベラプロストナトリウムはPAH治療薬として承認されていないため、最新のPAH治療ガイドラインにおいてWHO-FCⅡのPAH患者に対して推奨されていない。本邦における内服併用の実際では、ERA又はPDE-5阻害薬との併用のケースが多いと言われている(肺高血圧症診療マニュアルー根治を目指す最新の治療指針ー。南江堂; 2012. p.70-7.)。なお、AC-052-372試験において、ベラプロストナトリウム併用の有無で安全性に違いは認められなかったことから、WHO-FCⅡのPAH患者に本薬とベラプロストナトリウムを併用する場合の新たな安全性の懸念はないと考える。

エポプロステノールについても、効能・効果にWHO-FCによる制限はないが、持続静脈内投与が必要であることから、重症度の高いPAH患者に対しては積極的に導入が推奨されるものの、WHO-FCⅡ以下の軽度のPAH患者に対して一般的に推奨されていない。本薬を含む経口治療薬の単剤又は併用療法で効果不十分の場合、適応を考慮する位置付けと考えられる(*Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2493-537.、肺高血圧症診療マニュアルー根治を目指す最新の治療指針ー。南江堂; 2012. p.70-7.)。

機構は、以下のように考える。2009年にACCから発表された治療アルゴリズム、及びESC/ERS/ISHLTの3学会合同で改訂されたガイドラインにおいて、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-FCⅡ及びⅢの患者に対しては強い推奨(Strong recommendation)、WHO-FCⅣの患者に対しては弱い推奨(Weak recommendation on the basis of expert opinion only)と記載されている。また、比較的自覚症状が軽度であるWHO-FCⅡの患者に対する早期からの積極的な治療開始が提唱され、重症例に対しては、PGI₂製剤、ERA及びPDE-5阻害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、本邦において早期から積極的に併用療法が導入されている実態がある。以上を踏まえると、本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明は概ね妥当であり、本薬はWHO-FCⅡのPAH患者に対する治療の第一選択薬、又は併用療法で用いることが可能であり、新たなPAH治療の選択肢となるものと考えられる。

しかしながら、本薬と他の既存治療薬との併用時の情報は限られており、日本人PAH患者において本薬と既存治療薬を併用したときの有効性及び安全性は、今後臨床現場の使用実績に応じて明確になっていくものと考えられ、関連情報の積極的な収集と提供に努めるべきである。

(2) 有効性について

1) AC-052-364試験とAC-052-372試験における有効性の評価期間の違い

本申請にあたっては、本薬の有効性及び安全性の主要な根拠として、海外で実施されたAC-052-364試験の成績及び国内で実施されたAC-052-372試験の成績が提出された。海外臨床試験成績を日本人の有効性及び安全性の説明に利用可能であるかを判断するためには、国内外の試験成績を比較する必要がある。

機構は、AC-052-364試験の二重盲検期間は6ヵ月間である一方、AC-052-372試験の有効性評価期間は12週間であったことを踏まえて、有効性の評価時期が異なるこれら臨床試験の成績を

比較可能と判断した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-052-364試験はPAH患者のうちWHO-FCⅡのみを対象とした臨床試験であり、WHO-FCⅡの患者ではWHO-FCⅢ及びⅣに比べ疾患の進行が緩徐であると想定されたことから、WHO-FCⅢ及びⅣを対象とした臨床試験での評価期間（3ヵ月）より長い評価期間（6ヵ月）を設定した。しかし、試験の結果、6MWDのベースラインからの平均変化量は、投与開始3ヵ月後（+16.2 m）と6ヵ月後（+11.2 m）で大きな違いはみられなかった。そこで、肺血行動態による有効性の評価は、投与開始3ヵ月後でも6ヵ月後と同様の成績が得られると判断し、また、本邦のWHO-FCⅢ及びⅣのPAH患者を対象とした臨床試験

（AC-052-363試験）では投与12週後でPVRの改善が評価可能であったことを考慮し、AC-052-372試験での主要な有効性の評価であるPVRは投与開始12週後に行うこととした。ただし、本薬の有効性を経時的に評価するため、非侵襲検査である6MWD及びWHO-FCについては投与開始12週後だけでなく、24週後にも評価することとした。以上の規定でAC-052-372試験を実施した結果、投与開始12及び24週後ともに6MWDの評価が可能であった15例において、6MWDのベースラインからの平均変化量は投与開始12週後で+43.5 m、投与開始24週後では+44.3 mであり、AC-052-364試験と同様に延長が維持されていた。さらにWHO-FCの変化も投与開始12及び24週後で変わりがなかった。

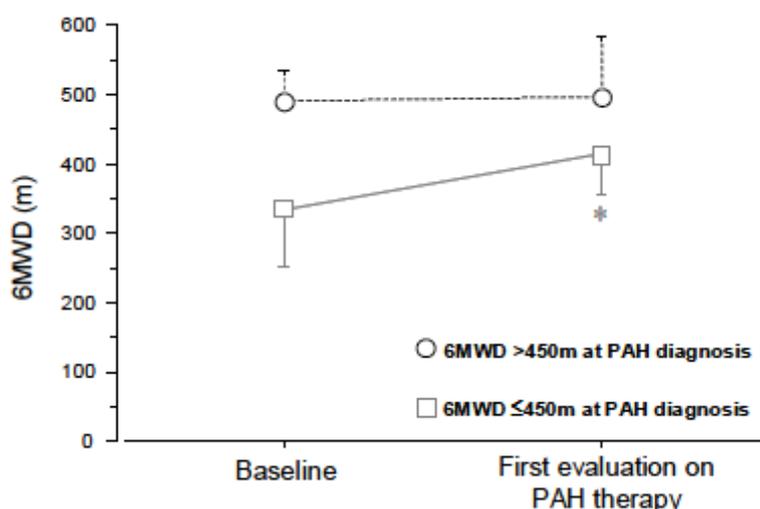
したがって、投与開始3ヵ月後の有効性の成績は投与開始6ヵ月後の成績と同様の成績が得られると推定されることから、AC-052-372試験の投与開始12週後の成績とAC-052-364試験の投与開始6ヵ月後の肺血行動態の成績を比較することは可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性及び安全性について国内外の類似性を比較検討する目的でAC-052-372試験が実施されたことを踏まえると、AC-052-372試験の有効性の評価時期等の試験デザインはAC-052-364試験とできる限り同一とするべきであったと考える。しかしながら、近年では、本邦のPAH治療においては早期からの積極的な併用療法や短期間での治療薬増量が行われており、PAH治療薬投与開始3ヵ月後程度で薬効評価目的の血行動態評価も行われている。このような実態を踏まえると、国内臨床試験では実臨床を反映して12週後に血行動態を評価したことは受け入れ可能と考える。既承認時の本薬の臨床試験並びに、AC-052-364試験及びAC-052-372試験のいずれにおいても治験薬投与期間中のPVRの経時推移が検討されたデータはないため、投与開始12週後のPVRの変化から24週後のPVR変化を推察することに限界があるものの、AC-052-372試験において6MWDやWHO-FCは投与開始12週後から24週後までの経時的な悪化は示唆されていないこと、AC-052-372試験では副次評価項目とされたものの、AC-052-364試験で主要評価項目の一つとされた6MWDのベースラインからの変動については同じ評価時期で試験間の比較が可能であったことも考慮すると、AC-052-372試験における日本人での投与開始12週後のPVRのベースラインからの変動について有効性を評価した上で、AC-052-372試験とAC-052-364試験の有効性を比較することは可能であると考える。

2) WHO-FCⅡのPAH患者に対する有効性について

機構は、AC-052-364試験で主要評価項目の一つとされた6MWDにおいて、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった理由について、根拠となるデータを示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-052-364 試験の対象である WHO-FC II の PAH 患者は身体活動の制限が軽度であることから 6MWD の治療効果は小さく、有効性が検出されにくかったことが、6MWD で本薬の有効性が示されなかった原因と考える。実際に、6MWD は PAH の重症度が増すにつれて短くなることが報告されており (*Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 Pt 1): 487-92.)、健康成人は約 500~650 m (*Clin Res Cardiol.* 2007; 96(8): 527-41. 他 4 報)、WHO-FC II の PAH 患者では約 350~500 m、WHO-FC III では約 250~350 m、WHO-FC IV では約 150~250 m とされている (*Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(5): 940-4. 他 1 報)。AC-052-364 試験の本薬群のベースライン値 (平均) は 442.5 m であり、これまでに報告されている WHO-FC II の PAH 患者の 6MWD とよく一致している。また、様々な PAH 治療薬 (ボセンタン、エボプロステノール、経口 PGI₂ 製剤、カルシウムチャンネル遮断薬) の臨床試験における PAH 治療前後の成績から、治療開始前の 6MWD が 450 m 以下の集団と 450 m 超の集団でのベースラインからの 6MWD の変化量を比較したところ、図 2 に示すように 450 m を超える集団では 450 m 以下の集団に比べ 6MWD の延長は少なかったと報告されている (*Chest.* 2010; 137(6): 1297-303.)。すなわち、重症度の高い PAH 患者に比べ、重症度の低い PAH 患者では 6MWD の改善の余地が小さかったと考えられる。



6MWD > 450 m (n=49)、6MWD ≤ 450 m (n=98)、* $P < 0.0001$ (対ベースライン、the Student t test)

図2：治療前の6MWDのベースライン値で層別したときの
ベースライン値からPAH治療後の最初の評価時までの6MWDの推移

ベースラインの 6MWD が大きい患者では 6MWD の改善がみられにくいことは、表 9 に示すように、WHO-FC III 及び IV の PAH 患者を対象とした本薬の AC-052-352 試験及び WHO-FC II の PAH 患者を対象とした AC-052-364 試験の成績からも裏付けられる。これらの試験では、ベースライン値が大きい WHO-FC II の PAH 患者では 11.2 ± 73.8 m の延長に対し、ベースライン値が小さい WHO-FC III 及び IV の PAH 患者では 48.2 ± 59.7 m 延長し、重症度の高い患者を対象とした試験でより 6MWD の延長がみられている。

表 9：AC-052-352 試験及び AC-052-364 試験における 6MWD のベースラインからの変化

	AC-052-352 ^a WHO-FCⅢ及びⅣ N=19	AC-052-364 ^b WHO-FCⅡ N=93
評価時期	28 週	6 ヶ月
ベースライン (m) (平均値±標準偏差)	320.8±79.0	442.5±82.9
投与後 (m) (平均値±標準偏差)	369.0±73.7	453.7±111.2
ベースラインからの変化量 (m) (平均値±標準偏差)	48.2±59.7	11.2±73.8
本薬とプラセボの変化量の群間差 [95%信頼区間]	42.4 [-6.6, 91.4]	19.1 [-3.6, 41.8]

a：Intend to treat 解析対象、b：All randomized set

したがって、治療開始前の運動能力が比較的低い WHO-FCⅢ及びⅣの PAH 患者の場合、PAH 治療薬投与後の改善の程度が大きくなるのに対し、WHO-FCⅡの PAH 患者では改善の余地が少ない状態と考えられる。さらに、AC-052-364 試験では運動能力が健康成人に近い 500 m 以上の患者が 25.8% (24/93 例) 含まれていたことも、6MWD による治療効果が見出しにくくなった要因と考えられる。

機構は、主要評価項目の一つである 6MWD で本薬のプラセボに対する優越性が検証されていないにもかかわらず、AC-052-364 試験の成績から WHO-FCⅡの PAH 患者における臨床的意義のある本薬の有効性が示されたといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAH のように進行性の疾患では、疾患の進行を遅らせることには臨床的意義があり、PAH 治療の最終目標は、疾患進行度の遅延、臨床症状の安定化、さらには生存期間の延長であると考え。AC-052-364 試験では、主要評価項目の一つである 6MWD において有意な改善を示すことはできなかったものの、主要評価項目の一つとした PVR に加え、その他の肺血行動態パラメータ (mPAP、全肺血管抵抗 (TPR)、心係数 (CI)) や WHO-FC の悪化した患者の割合等の副次評価項目において、プラセボ群に対し本薬群で有意な改善が認められたことから、本薬投与は疾患進行の遅延や臨床症状の安定化に寄与していると考えられ、WHO-FCⅡの PAH 患者に対し臨床的意義のある本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。身体活動の制限がわずかな WHO-FCⅡの PAH 患者のみを対象として、6MWD により有効性を評価するのは困難であった可能性はあるものの、WHO-FCⅡの PAH 患者を対象とした本薬の唯一のプラセボ対照比較試験である AC-052-364 試験において、2 つの主要評価項目のうちの一つである 6MWD で本薬のプラセボに対する優越性が示されなかったことから、本試験において本薬の有効性が検証されたとはまでは言えない。しかしながら、PAH 治療を早期から開始することの重要性が示唆されており、海外では AC-052-364 試験の成績も踏まえ WHO-FCⅡの PAH 患者も含めて本薬による治療が標準化していること、並びに本邦においても本薬は WHO-FCⅢ及びⅣの PAH 患者に広く使用されている現状も考慮すべきと考える。AC-052-364 試験では、6MWD と比べてより客観的な主要評価項目である PVR においてはプラセボに対し有意な改善が認められていること、副次評価項目である WHO-FC の変化 (悪化した患者の割合) や「臨床症状の悪化」までの時間においては、いずれもプラセボ群と比較して本薬群

でPAHの進行抑制が示唆されていること等を踏まえると、AC-052-364試験の成績から、WHO-FC IIのPAH患者に対する本薬の有効性は期待できると判断する。

さらに、AC-052-372試験では、主要評価項目とされたPVR及び副次評価項目とされたPVRIのベースラインから投与12週後の変化量において改善効果が示されていること、副次評価項目である6MWDについても投与開始12週後で延長し、24週後にも維持されていること、並びに本薬投与時のPVRIの変化においても、評価時期は異なるもののAC-052-364試験（投与開始後6ヵ月）とAC-052-372試験（投与開始後12週）では同様であり（表10）、国内外で齟齬が認められていないことを踏まえると、WHO-FC IIの日本人PAH患者に対する本薬の有効性は期待できると判断する。本薬の有効性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

表10：AC-052-364試験及びAC-052-372試験におけるPVRIのベースラインからの変化

	AC-052-364試験		AC-052-372試験
	プラセボ群 N=92	本薬群 N=93	本薬投与 N=19
PVRI (dyn·sec·m ² /cm ⁵)			
評価例数	81	71	16
ベースライン (平均値±標準偏差)	1,396±642	1,397±768	1,171.3±824.3
治験薬投与後の評価時 ^a (平均値±標準偏差)	1,601±939	1,281±969	905.0±828.2
変化量 (平均値±標準偏差)	205±813	-116±800	-266.3±1,077.0

a：AC-052-364試験は6ヵ月後、AC-052-372試験は12週後

(3) 安全性について

1) 肝機能障害

機構は、AC-052-372試験において肝機能異常のために治験薬投与中止となった3例の、重篤度、処置、転帰及び各有効性評価項目の推移を症例毎に示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能異常のために治験薬投与中止となった3例の重篤度は、軽度1例、中等度2例（いずれも非重篤）であり、いずれも無処置で回復した。なお、評価可能であった有効性評価項目について確認したところ、いずれの症例でもPAHの悪化を示唆する傾向はみられなかった。

機構は、WHO-FC IIを対象とした国内外の臨床試験における肝機能異常の発現状況、及びWHO-FC II患者とWHO-FC III及びIV患者の間の肝機能異常の発現状況の異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-052-372試験とAC-052-364試験の投与開始24週後までの肝機能異常の発現状況を比較した結果、肝アミノトランスフェラーゼ（AST又はALT）が基準値上限の3倍を超えた症例の割合は、AC-052-372試験では21.1%（4/19例）、AC-052-364試験の本薬群では13.0%（12/92）、有害事象としての「肝酵素増加」の発現割合は、AC-052-372試験では36.8%（7/19例）、AC-052-364試験の本薬群は11.8%（11/93例）であった。なお、両試験間で差がみられたのは、両試験の有害事象の取り扱いの違いが影響した可能性がある。

また、本薬の特定使用成績調査〔第9回安全性定期報告データ（2011年8月4日提出）〕で得ら

れた2,051例のうち、18歳以上75歳未満の患者1,435例において肝機能障害関連の副作用は20.3% (291/1,435例) に発現した。そのうち、少数例ではあるがWHO-FCⅡの患者も含まれていた。肝機能障害関連の副作用の発現状況をWHO-FC別に集計した結果、WHO-FCⅡでは15.9% (7/44例)、WHO-FCⅢでは22.4% (240/1,073例)、WHO-FCⅣでは15.7% (37/235例) であり、発現割合に大きな違いはみられなかった。

機構は、以下のように考える。本薬投与開始12週後までに認められた「肝酵素増加」の発現割合は、WHO-FCⅢ及びⅣの日本人PAH患者を対象としたAC-052-363試験では38.1% (8/21例) であり、WHO-FCⅡの日本人PAH患者を対象としたAC-052-372試験では26.3% (5/19例) であった。これらは実施時期の異なる2試験であり直接の比較はできないものの、肝機能異常の発現頻度はWHO-FCによらずほぼ同様であると考えられる。さらに、申請者が説明した国内外のWHO-FCⅡ患者を対象とした臨床試験成績や、本薬の製造販売後の安全性情報において、本薬による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と考える。臨床現場においては、既に本薬の肝機能障害のリスクについて周知されており、使用する医師も肝機能のモニタリングや投与量の調整に精通していると考えられることから、投与対象が拡大するにあたって肝機能障害に対し新たな注意喚起の必要はないと判断する。

2) その他の安全性

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。ERAの特徴的な有害事象として体液貯留が知られている。AC-052-364試験において、体液貯留に関連する有害事象として「浮腫」と定義した事象(浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫及び体液貯留)の発現頻度はプラセボ群9.8% (9/92例)、本薬群9.7% (9/93例) であり、プラセボ群と本薬群で同程度であった。また、末梢性浮腫の発現頻度もプラセボ群7.6% (7/92例)、本薬群6.5% (6/93例) であり、プラセボ群と本薬群で同程度であった。AC-052-372試験においては、体液貯留に関連する有害事象として末梢性浮腫が1例認められたものの本薬投与との因果関係は否定された。なお、投与開始24週間を超えて継続投与した際の有害事象の発現状況は、投与開始24週間における本薬の安全性プロファイルと違いはなかった。

また、本薬の特徴的な副作用としてヘモグロビン減少が知られているが、AC-052-364試験及びAC-052-372試験において、基準値下限の75%を下回るヘモグロビン減少(男性; 9.75 g/dL、女性; 9.0 g/dL未満)の発現頻度を比較した結果、AC-052-364試験の本薬群では5.4% (5/92例)、AC-052-372試験では5.3% (1/19例) であり、国内外で大きな違いは認められなかった。

本薬に特徴的な副作用を含め、今まで国内外で確認されている本薬の有害事象の発現頻度及び発現状況等安全性プロファイルと本申請にあたり実施した臨床試験で認められた安全性プロファイルに大きな違いはみられず、報告された主な有害事象はいずれも既承認時の臨床試験及び製造販売後調査等で本薬の投与に伴う事象として報告されているものであったことから、本薬の添付文書に基づく注意喚起を遵守することで患者の安全性管理が可能であると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本薬の安全性の問題として体液貯留やヘモグロビン減少は周知されていること、国内外の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、WHO-FCⅡと

WHO-FCⅢ及びⅣ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違いはみられず、投与対象を拡大しても安全性プロファイルは同様と考えられること等から、新たに注意喚起を必要とする安全性の懸念はないと判断する。

(4) 効能・効果について

機構は、上述した有効性及び安全性の検討により、WHO-FCⅡの日本人 PAH 患者に対しても本薬による有効性が期待できることが示され、安全性プロファイルに関しても既承認のWHO-FCⅢ及びⅣの PAH 患者と大きく異なるものではないと判断できることから、WHO-FCⅡの PAH 患者を本薬の対象に含めることは可能であり、効能・効果は以下のようにすることが妥当と判断する。

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣに限る）

(5) 製造販売後調査等について

本薬は、既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査を実施中であり、申請者から、今回の適応拡大に伴い、WHO-FCⅡの PAH 患者も対象とした患者登録票・調査票に記載整備した製造販売後調査等基本計画書変更届（案）が提出された。また、本薬は承認条件に基づく全例調査が実施されており、機構は、WHO-FCⅡの PAH 患者についても引き続き全例を対象に情報収集すべきと考える。現時点で実施されている調査項目に追加すべき事項はないと考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬の適応拡大は、PAH が軽度の段階から使用できる治療薬の選択肢を増やすこととなり、臨床的意義はあると考える。なお、日本人患者での本薬の使用実績は限られていることから、現在実施中の本薬の製造販売後調査において、引き続き本薬が投与された患者全例を対象として情報収集することが必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名] トラクリア錠 62.5 mg
[一 般 名] ボセンタン水和物
[申 請 者] 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 24 年 4 月 24 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. 本薬の臨床的位置付けについて

国内外における肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）治療のガイドライン及び本邦における PAH の治療実態を踏まえ、本薬は WHO 機能分類クラス（以下、「WHO-FC」）II の PAH 患者に対する治療の第一選択薬、又は併用療法で用いることが可能であり、新たな PAH 治療の選択肢となるものとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、他の PAH 治療薬と併用したときの有効性及び安全性について、専門委員より、本薬とシルデナフィルとの併用は両薬剤の薬物動態が変化することから、積極的な情報収集が必要であるとの意見も出され、今後も関連情報の積極的な収集と提供に努めるべきであるとした機構の判断は専門委員に支持された。

2. 有効性について

有効性の評価時期等が異なる国内外の臨床試験の比較について、専門委員より、国内外の臨床試験は患者数、対照の有無、評価時期等が異なっているため、両試験で有効性について比較するのは困難との意見が出された。一方、国内外の臨床試験において、海外試験では主要評価項目の一つとされた 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）の改善は投与 3 ヶ月後と 6 ヶ月後で同程度であったこと、投与 6 ヶ月後における 6MWD の変化は国内外の臨床試験間で比較可能であることから、国内の実臨床での肺血行動態評価時期を踏まえてデザインされた国内臨床試験（AC-052-372 試験）と海外臨床試験（AC-052-364 試験）の結果の一定の比較は可能と考えたとの意見が出された。以上のように国内外の試験の比較可能性については意見が分かれたものの、国内外の個々の臨床試験成績の評価については、6MWD と比べより客観的な評価項目である肺血管抵抗（以下、「PVR」）及び肺血管抵抗係数（以下、「PVRI」）による評価を重視すべきであり、AC-052-364 試験では PVR でプラセボに比し有意な改善が認められていること、AC-052-372 試験においても PVRI 及び PVR の改善が示唆されていること等から、WHO-FC II の PAH 患者における本薬の有効性は示されていると判断することと専門委員の意見は一致し、最終的に、日本人の WHO-FC II の PAH 患者に対し本薬の

有効性は期待できるとの機構の判断は支持された。

3. 安全性について

国内外の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、WHO-FCⅡとWHO-FCⅢ及びⅣ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違いはみられず、本薬投与による肝機能障害及びその他の有害事象（体液貯留、ヘモグロビン減少等）のリスクは臨床現場において既に周知されており、使用する医師も肝機能のモニタリングや投与量の調整に精通していると考えられることから、本申請による投与対象の拡大により、新たに注意喚起を必要とする安全性の懸念はないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

4. 効能・効果について

WHO-FCⅡのPAH患者を対象とした国内外の臨床試験の成績から、本薬の効能・効果にWHO-FCⅡのPAH患者を含めることは可能であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、効能・効果の記載は「WHO 機能分類クラスⅡ以上の肺動脈性肺高血圧症」とした方が適切と考えるとの意見が出され、最終的に、機構は、効能・効果は以下のようにすることが妥当と判断した。

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

5. 製造販売後調査等について

現在実施中の本薬の製造販売後調査において、WHO-FCⅡのPAH患者も対象に加え、WHO-FCⅡのPAH患者についても引き続き全例を対象に情報収集すべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、他のPAH治療薬との併用時の本薬の用量と有効性及び安全性（肝機能障害の発現状況等）の関係、並びに先天性心疾患に伴うWHO-FCⅡのPAH患者に本薬が投与された場合の肺出血や喀血の発生状況についても適切に情報収集する必要があるとの意見が出された。機構は、実施中の調査で設定されている調査項目で上記の情報も収集可能と判断し、WHO-FCⅡのPAH患者も含め、再審査期間中の全投与症例を製造販売後調査の対象とし、本薬の安全性及び有効性を情報収集するとして申請者の方針は妥当と判断した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を継続した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は残余期間（平成27年4月10日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果] 肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

（下線部今回追加）

[用法・用量] 通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回62.5 mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回125 mgを1

日2回朝夕食後に経口投与する。

なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250 mg までとする。

[承認条件] 再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。