

審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[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 26 年 12 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 7 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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 10 年とされた。

[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。

頁	行	訂正前	訂正後
11	13	37.7%	33.7%
18	6	ベースライン時に手指潰瘍を有していなかった患者では、本剤群の新規手指潰瘍の発現数に国内外で差異は認められなかったが、ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者での本剤群の新規手指潰瘍の発現数は、	ベースライン時の手指潰瘍の有無にかかわらず、本剤群の新規手指潰瘍の発現数は、
19	27	ベースラインにおける手指潰瘍の数及びベースライン時に手指潰瘍を有する患者において新規潰瘍発現数が異なる傾向にあったことについては	ベースラインにおける手指潰瘍の数及び新規潰瘍発現数が異なる傾向にあったことについては
19	30	手指潰瘍の数及び潰瘍の有無が	手指潰瘍の数が

(下線部修正)

審査報告書

平成 27 年 7 月 13 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 26 年 12 月 22 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 62.5 mg 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（指定番号（26 薬）第 359 号、平成 26 年 12 月 8 日付薬食審査発 1208 第 1 号 厚生労働省医薬食品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 7 月 13 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 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 26 年 12 月 22 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制について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、肝機能障害の発現状況、低体重の患者（40 kg 未満）、肝機能障害患者及び原発性胆汁性肝硬変患者における安全性等については、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（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）
 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

（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。

（変更なし）

[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 5 月 14 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 26 年 12 月 22 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 62.5 mg 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、Ⅲ及びⅣ） ・ <u>全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍の抑制</u>

(下線部：今回追加)

[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。
------------	--

(変更なし)

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。

なお、本申請は新効能医薬品に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績以外の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、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）」を効能・効果として「トラクリア錠 62.5 mg」（以下、「本剤」）が承認され、2012 年 11 月に「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ている。

全身性強皮症（以下、「SSc」）は皮膚及び内臓の線維化、血管障害、免疫異常を特徴とする発症機序不明の自己免疫疾患である。SSc における血管障害は初発症状であるレイノー現象とその後の小血管の閉塞性血管障害に基づく結合組織の構造上の不可逆的変化をもたらすことが知られており、それらは、血管内皮及び末梢神経系の異常によって生じる血管拡張機能不全の臨床症状と考えられている（Charles C et al. *Lancet* 367 (9523) :1683-1691, 2006、竹原和彦、よくわかる強皮症のすべて 永井書店、2004、茂木精一郎ら レイノー現象と指尖部循環障害の治療の進歩 リウマチ科 48(4) :394-399, 2012、Belch JJ et al. *Curr Opin Rheumatol* 1 (4) :490-498, 1989）。

SSc に伴う肺動脈性肺高血圧症（以下、「PAH」）を含む PAH の患者を対象とした本薬の海外臨床試験において、本薬が投与された SSc 患者では PAH 症状だけでなく虚血性指趾潰瘍の改善も認めら

れたことから、海外では SSc に伴う手指潰瘍を有する患者を対象とした本剤の開発が進められ、2015 年 4 月現在、SSc に伴う手指潰瘍に用いる薬剤として、欧州を含む 28 の国及び地域で承認されている。なお、日本皮膚科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た（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）。また、本邦において、本薬は、「全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（26 薬）第 359 号、平成 26 年 12 月 8 日付 薬食審査発 1208 第 1 号）。

2. 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

本薬の薬理作用については、すでに多くの成書及び公表論文等で報告されているため、申請者は効力を裏付ける試験は新たに実施せず、既存の情報から検討した。

1) 血管内皮機能の改善

①血管内膜への影響（添付資料 4.2.1.1.3 : Porter KE et al. *J Vasc Surg* 28: 695-701, 1998、参考資料）

ヒト伏在静脈の組織にボセンタン水和物（以下、「本薬」）（10 μ M）、エンドセリン A（以下、「ET_A」）受容体選択的アンタゴニストである BQ 123（1 及び 3 μ M）、エンドセリン B（以下、「ET_B」）受容体選択的アンタゴニストである BQ 788（1 及び 3 μ M）又は媒体を添加して、14 日間培養後に新生血管内膜の厚さを測定した（n=10~14）。その結果、本薬及び BQ 788 は媒体群に比べてそれぞれ約 70%、及び約 50%新生血管内膜の肥厚を抑制した。一方、BQ 123 はいずれの用量でも新生血管内膜の厚さに影響を与えなかった。

②アセチルコリンによる血管拡張作用への影響（添付資料 4.2.1.1.4 : Verma S. *Cardiovasc Res* 49: 146-151, 2001、参考資料）

本薬（3 μ M）、BQ 123（1 μ M）又は BQ 788（1 μ M）の存在下、もしくは非存在下において、アセチルコリンを添加したときのヒト乳線動脈の血管収縮を測定した（n=12~33）。本薬、BQ 123 及び BQ 788 は、いずれも各薬物の非存在下に比べアセチルコリンの血管拡張作用を増強した。

2) コラーゲン産生の抑制（添付資料 4.2.1.1.6 : Akamata K et al. *Arthritis Res Ther* 16: R86, 2014、参考資料）

正常皮膚線維芽細胞にエンドセリン-1（以下、「ET-1」）10~400 nM を添加し、イムノブロット法により I 型コラーゲンの産生量を調べたところ、非添加時に比べて I 型コラーゲンの産生量は ET-1 の用量依存的に上昇し、200 nM 添加時に最大となった。また、全身性強皮症（以下、「SSc」）患者由来皮膚線維芽細胞に本薬 10~40 μ M を添加し、同様に I 型コラーゲンの発現量を調べたところ、非添加時に比べて I 型コラーゲンの発現量は本薬の用量依存的に減少した。

C57BL/6 マウスに、ブレオマイシン 200 µg を 1 日 1 回 3 週間皮下投与し、ブレオマイシン誘発線維化モデルを作成した。本薬はブレオマイシンの投与 1 週間前から投与を開始し、4 週間投与した後、背中の皮膚の厚さを測定した。なお、対照には、ブレオマイシンの代わりに PBS を 3 週間 1 日 1 回皮下投与した。その結果、ブレオマイシンを投与したマウス（線維化モデルマウス）では、PBS を投与したマウスに比べて皮膚の厚さは厚くなったが、線維化モデルマウスに本薬を投与したところ、皮膚の厚さは、本薬非投与時に比べて薄くなった。

<審査の概略>

機構は、本薬による手指潰瘍の新規発現に対する抑制作用の機序を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SSc における皮膚潰瘍の詳細な発症機序は未だ不明だが、皮膚潰瘍が形成される前段階として、血流障害（レイノー現象、爪上皮出血点等）が認められ、局所の正常な血流が障害される過程を経て、末梢循環障害に至り、これにより皮膚潰瘍が形成されと考えられている（Abraham DJ et al. *Arthritis Res Ther* 9: S2, 2007）。また、原疾患に由来すると考えられる局所での炎症反応等により組織のリモデリング及び線維化が引き起こされ、血流障害と併せ皮膚潰瘍が形成されと考えられている（Abraham DJ et al. *Arthritis Res Ther* 9: S2, 2007）。これらの血流障害及び炎症反応には、SSc 患者の血管内皮細胞から産生される成長因子、サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び ET-1 等が関与することが報告されている（Abraham DJ et al. *Arthritis Res Ther* 9: S2, 2007、Abraham D J et al. *Rheumatol* 48: iii3-7, 2009）。特に、SSc 患者の血清中及び皮膚等の病変部位において、ET-1 の上昇が認められ、ET-1 は上述した血流障害及び炎症反応に中心的に関与することが示唆されており、皮膚潰瘍の形成において極めて重要な因子であると考えられている（Yamane K et al. *J Rheumatol* 19: 1566-1571, 1992、Kawaguchi Y et al. *Ann Rheum Dis* 53: 506-510, 1994、Vancheeswaran R et al. *J Rheumatol* 21: 1268-1276, 1994、Abraham D et al. *J Am J Pathol* 151: 831-841, 1997、Shi-Wen X et al. *Mol Biol Cell* 15: 2707-2719, 2004）。

本薬は、ET-1 の作用を阻害することにより、皮膚潰瘍の形成において重要な要因である血流障害を改善すると考えられる。また、本薬はヒト静脈の血管内膜過形成の抑制（Porter KE et al. *J Vasc Surg* 28: 695-701, 1998）、ヒト血管におけるアセチルコリンによる血管拡張作用の増強（Verma S et al. *Cardiovasc Res* 49: 146-151, 2001、Dumont AS et al. *J Neurosurg* 94: 281-286, 2001）等、血管内皮機能の改善作用も有するとの報告がある。

以上のように、本薬は血流を改善し、さらに血管内皮機能を改善することにより、皮膚潰瘍の新規発現を抑制することができると考える。

機構は、本薬の血管拡張作用及び抗炎症作用は既に肺動脈性肺高血圧症患者に対する治療において既知のものであり、申請者により提示された公表文献からは、本薬の血管内皮機能に対する作用、線維化抑制作用等が示唆されていることも考慮すると、本薬の SSc 患者に対する手指潰瘍に対する本薬の有効性は期待できるものと考ええる。

3. 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>

新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

(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、長期継続投与試験 1 試験、海外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験、長期継続投与試験 1 試験の計 5 試験が提出された。本申請の根拠となる主な臨床試験成績を以下に示す。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (AC-052-335 試験、添付資料 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、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)

手指潰瘍（近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍（指節間関節を含む）、以下同様）の既往を有する全身性強皮症（以下、「SSc」）患者におけるボセンタン水和物（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討する目的で非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された（目標症例数：20 例）。

16 週間の評価期間のうち、投与開始後 4 週間に本薬 62.5 mg（ボセンタンとしての量、以下同様）が 1 日 2 回経口投与され、その後の 12 週間に本薬 125 mg が 1 日 2 回経口投与された。評価期間終了以降が継続期間とされ、すべての患者に本薬 62.5 又は 125 mg が 1 日 2 回経口投与された。忍容性に問題が認められた場合は本薬 62.5 mg を 1 日 2 回への減量又は本薬 125 mg を 1 日 2 回への再増量が可能とされた。なお、体重が 40 kg 未満の患者には 5 週目以降も 62.5 mg が 1 日 2 回経口投与された。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の SSc 患者とされた。

- 厚生労働省 強皮症新診断基準（2003 年）（竹原和彦ら、強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版, 2007）において、SSc と診断される
- 診察、問診等からレイノー現象を有すると治験責任医師又は治験分担医師によって判断される
- 同意取得時に SSc による手指潰瘍を有する又は過去 5 年以内に SSc による手指潰瘍の病歴がある

治験薬が投与された 28 例全例が安全性解析集団及び最大の解析対象集団（Full analysis set、以下、「FAS」）とされた。評価期間中の中止例は 6 例であり、中止理由は、有害事象 4 例、中止の申し出 2 例であった。評価期間が終了した 22 例全例が継続期間に移行した。継続期間における中止例は 2 例であり、中止理由は、有害事象 1 例、除外すべき条件判明（服薬率 80%未満が 2 回連続）1 例であった。

有効性について、FAS でのベースラインから投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍の発現数は 0.39 ± 0.79 個（平均値±標準偏差、以下同様）であり、投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合は 25.0%（7/28 例）であった。ベースラインから投与 16 週までに手指潰瘍を有していた 15 例のうち、全ての手指潰瘍が完全治癒¹⁾した患者の割合は 40.0%（6/15 例）であった。

¹⁾ 投与開始後 2 週以降に、既存潰瘍及び新規手指潰瘍のすべてが治癒することと定義した。

また、ベースラインから投与後 52 週までに発現した新規手指潰瘍の発現数は 0.64 ± 1.28 個であり、投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合は 25.0% (7/28 例) であった。また、ベースラインから投与 52 週までに手指潰瘍を有していた 15 例のうち、全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合は 73.3% (11/15 例) であった。

安全性について、投与後 52 週までの有害事象の発現割合は 100% (28/28 例) であり、複数例に認められた有害事象は表 1 のとおりであった。

表 1：複数例に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (28 例)
鼻咽頭炎	32.1 (9)
強皮症関連指潰瘍	25.0 (7)
肝機能検査異常	25.0 (7)
末梢性浮腫	14.3 (4)
貧血	10.7 (3)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	10.7 (3)
咽頭炎	10.7 (3)
下痢	10.7 (3)
関節痛	7.1 (2)
肝機能異常	7.1 (2)
鉄欠乏性貧血	7.1 (2)
上気道の炎症	7.1 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	7.1 (2)
帯状疱疹	7.1 (2)
過角化	7.1 (2)
医療機器不具合	7.1 (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 60.7% (17/28 例) であり、複数例に認められた事象は、肝機能検査異常 25.0% (7 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GT」) 増加 10.7% (3 例)、末梢性浮腫 10.7% (3 例)、貧血 7.1% (2 例)、関節痛 7.1% (2 例)、肝機能異常 7.1% (2 例)、血中アルカリホスファターゼ (以下、「AP」) 増加 7.1% (2 例) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、8 例 (体液貯留、全身性エリテマトーデス、肝機能異常、大腿骨骨折、皮膚壊死、帯状疱疹、黄斑円孔、末梢性浮腫・脱水・肝性脳症) 認められた。このうち、体液貯留及び肝機能異常は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は軽快又は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、21.4% (6/28 例) であり、認められた事象は、肝機能検査異常 7.1% (2 例)、体液貯留 3.6% (1 例)、肝機能異常 3.6% (1 例)、末梢性浮腫 3.6% (1 例)、全身性エリテマトーデス 3.6% (1 例) であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (AC-052-401 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

虚血性手指潰瘍 (表皮欠損を伴う幅 1 mm 以上の皮膚深部剥落、以下同様) の既往を有する SSC 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で無作為化二重盲検プラセボ対照試験が海外 14 施設で実施された (目標症例数：プラセボ群 30 例、本薬群 60 例)。

16 週間の二重盲検期間のうち、投与開始後 4 週間に本薬 62.5 mg 又はプラセボが 1 日 2 回経口投与され、その後の 12 週間に本薬 125 mg 又はプラセボが 1 日 2 回経口投与された。二重盲検期間終

了後の 12 週間はオープンラベル期間とされた。すべての患者に最初の 4 週間は本薬 62.5 mg が 1 日 2 回経口投与され、その後の 8 週間は本薬 125 mg が 1 日 2 回経口投与された。なお、忍容性に問題が認められた場合は本薬 62.5 mg を 1 日 2 回への減量及び当該用量での維持が可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の SSc 患者とされた。

- 過去 1 年以内に SSc による虚血性手指潰瘍の既往を有する。
- 米国リウマチ学会の基準 (ARA, *Arthritis Rheum* 23: 581-590, 1980) を用いてレイノー現象及び限局皮膚硬化型又はびまん皮膚硬化型 SSc と診断された者 (大基準又は小基準 2 項を満たす)。
なお、限局皮膚硬化型 SSc との診断を受けた患者は、レイノー現象に加えて石灰沈着、食道機能障害、指の皮膚硬化及び毛細血管拡張のうち 2 つ以上満たす。

大基準

- 近位皮膚硬化：中手指節関節又は中足指節関節の近位にあるつっぱり感、肥厚、及び非陥凹性硬化で四肢の他部位、顔面、首、又は体幹に影響を及ぼすもの

小基準

- 指の皮膚硬化：中手指節関節又は中足指節関節の遠位にあるつっぱり感、肥厚、及び非陥凹性硬化で手指及び足趾に限局しているもの
- 指尖の陥凹性癬痕：手指虚血の結果指尖に陥凹部があるもの
- 両側性肺基底部の線維症：標準肺 X 線像で肺基底部に線状影又は線状結節影の両側性の網状模様を明確に認めるもの

二重盲検期間及びオープンラベル期間の成績は以下のとおりであった。

1) 二重盲検期間

無作為化された 122 例（プラセボ群 43 例、本薬群 79 例、以下同順）の全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、投与開始後に手指潰瘍の評価を受けないまま中止した 1 例を除く 121 例（43 例、78 例）が Intent-to-treat（以下、「ITT」）とされ、有効性解析対象集団とされた。二重盲検期間における中止例は、19 例（6 例、13 例）であり、主な中止理由は、有害事象 14 例（4 例、10 例）であった。

有効性について、主要評価項目は新規手指潰瘍の発現数²⁾とされ、ITT での 16 週間の二重盲検期における新規手指潰瘍の発現数はプラセボ群 3.0 ± 3.8 個（平均値±標準偏差、以下同様）、本薬群 1.6 ± 2.3 個であり、本薬群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（ $p=0.1321$ 、Mann-Whitney U 検定）³⁾。

また、副次評価項目とされたベースライン時から投与後 16 週までに新規手指潰瘍を発現した患者の割合はプラセボ群 60.5%（26/43 例）、本薬群 57.7%（45/78 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 93.0%（40/43 例）、本薬群 89.9%（71/79 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 2 のとおりであった。

²⁾ 欠測があった症例について、早期中止した被験者は最悪値（16 週の二重盲検期間中に治験対象集団で認められた新規手指潰瘍の最高数）及び当該被験者の投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍総数のうち最も悪い値で補完、追跡不能の被験者は最悪値で補完、それ以外で、ベースライン後の値がある被験者は時間調整した LOCF 法（（最終評価時まで観察された新規手指潰瘍総数／最終評価時までの日数）×112）による値で補完、ベースライン後の値がない被験者については本薬群の被験者は最悪値、プラセボ群の被験者はベースライン値で補完した。

³⁾ 当初実施した解析では、臨床試験終了後に 2 例の被験者において、早期中止していることを見落としたことによる欠測値の補完を誤った解析が行われており、欧州における審査の過程でその誤りが明らかになった（記載した結果は、当該 2 例の欠測値の補完の誤りを正した後の結果である）。

表 2：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (43 例)	本薬群 (79 例)
頭痛	16.3 (7)	17.7 (14)
下痢	4.7 (2)	12.7 (10)
上気道感染	11.6 (5)	8.9 (7)
嘔吐	11.6 (5)	7.6 (6)
感染性皮膚潰瘍	4.7 (2)	7.6 (6)
末梢性浮腫	4.7 (2)	7.6 (6)
鼻咽頭炎	7.0 (3)	6.3 (5)
関節痛	16.3 (7)	5.1 (4)
疲労	7.0 (3)	5.1 (4)
四肢痛	7.0 (3)	5.1 (4)
潮紅	2.3 (1)	5.1 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	5.1 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	5.1 (4)
便秘	0.0 (0)	5.1 (4)
胃食道逆流性疾患-疾患進行	0.0 (0)	5.1 (4)
めまい	11.6 (5)	3.8 (3)
皮膚潰瘍	9.3 (4)	1.3 (1)

% (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プラセボ群 34.9% (15/43 例)、本薬群 39.2% (31/79 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、頭痛 (プラセボ群 11.6% (5/43 例)、本薬群 7.6% (6/79 例)、以下同順)、下痢 (2.3% (1/43 例)、6.3% (5/79 例))、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (0% (0/43 例)、5.1% (4/79 例))、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (0% (0/43 例)、5.1% (4/79 例))、めまい (7.0% (3/43 例)、1.3% (1/79 例)) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例 (食道炎・嘔吐、末梢性虚血-疾患進行、呼吸困難・肺水腫)、本薬群で 2 例 (心室性頻脈、呼吸困難・誤嚥性肺炎・心室性頻脈・動悸) 認められ、プラセボ群の呼吸困難及び肺水腫並びに本薬群の心室性頻脈及び動悸は治験薬との因果関係は否定されず、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の発現割合は、プラセボ群 9.3% (4/43 例)、本薬群 12.7% (10/79 例) であり、いずれかの群で複数例に認められた事象は、肝機能検査値異常 (プラセボ群 0% (0/43 例)、本薬群 3.8% (3/79 例)、以下同順)、胃食道逆流性疾患-疾患進行 (0% (0/43 例)、2.5% (2/79 例)) であった。

2) オープンラベル期間

二重盲検期間を完了した 103 例 (プラセボ群 66 例、本薬群 37 例、以下同順) のうち、88 例 (31 例、57 例) がオープンラベル期間に移行し、投与が継続された。オープンラベル期間における中止例は 10 例であり、中止理由は有害事象 6 例、同意の撤回 3 例、治療の失敗 (疾病の進行) 1 例であった。

有効性について、オープンラベル期間に発現した新規手指潰瘍の個数は 0.7 ± 1.3 個、新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合は 64.8% (57/88 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 73.9% (65/88 例) であり、3%以上に認められた事象は、頭痛 10.2% (9 例)、下痢 6.8% (6 例)、関節痛 5.7% (5 例)、限局性感染 5.7% (5 例)、呼吸困難増悪 4.5% (4 例)、感染性皮膚潰瘍 4.5% (4 例)、四肢痛 4.5% (4 例) 及び末梢性浮腫 3.4% (3 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 23.9% (21/88 例) であり、3%以上に認められた事象は頭痛 9.1% (8 例) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 11 例 (感染性皮膚潰瘍 2 例、多発性硬化症、感染性嚢腫、末梢性虚血-疾患進行、呼吸困難、完全房室ブロック、末梢性虚血・皮膚潰瘍-疾患進行、下痢・入院、直腸脱、関節痛・筋力低下・筋炎-疾患進行各 1 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、8.0% (7/88 例) であり、2 例以上に認められた事象はなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (AC-052-331 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2003 年 10 月～2005 年 5 月)

虚血性手指潰瘍 (視覚的に識別可能な被蓋表皮の陥凹及び欠損のある疼痛領域、又は上皮形成、表皮及び真皮の欠損を治験責任医師が認めるもの、以下同様) を有する SSc 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で無作為化二重盲検プラセボ対照試験が海外 42 施設で実施された (目標症例数: プラセボ群及び本薬群各 90 例)。

24 週間の二重盲検期間のうち、投与開始後 4 週間に本薬 62.5 mg 又はプラセボが 1 日 2 回経口投与され、その後の 20 週間に本薬 125 mg 又はプラセボが 1 日 2 回経口投与された。なお、忍容性に問題が認められた場合は本薬 62.5 mg を 1 日 2 回への減量及び当該用量での維持が可能とされた。なお、二重盲検期間の 16、20 又は 24 週時点で指標潰瘍 (血管障害性で痛みを伴い、外傷によるものも含むが骨感染や石灰沈着を伴わない 2 mm 以上の潰瘍 (表皮及び真皮欠損)、以下同様) の治癒が認められた患者は二重盲検期間を 4、8 又は 12 週延長した。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の SSc 患者とされた。

- 無作為化 3 ヶ月前から 1 週間までに発現し、指標潰瘍と判断される手指潰瘍をベースライン時に 1 つ以上有する。
- 米国リウマチ学会の基準を用いて限局皮膚硬化型又はびまん皮膚硬化型 SSc と診断された者 (大基準又は小基準 2 項を満たす)。

大基準

- 近位皮膚硬化: 中手指節関節又は中足指節関節の近位にあるつっぱり感、肥厚、及び非陥凹性硬化で四肢の他部位、顔面、首、又は体幹に影響を及ぼすもの

小基準

- 指の皮膚硬化: 中手指節関節又は中足指節関節の遠位にあるつっぱり感、肥厚、及び非陥凹性硬化で手指及び足趾に限局しているもの
- 指尖の陥凹性瘢痕: 手指虚血の結果指尖に陥凹部があるもの
- 両側性肺基底部の線維症: 標準肺 X 線像で肺基底部に線状影又は線状結節影の両側性の網状模様を明確に認めるもの

無作為化された 188 例（プラセボ群 90 例、本薬群 98 例、以下同順）の全例に治験薬が投与され、All treated set とされた。このうち、同意の撤回及び服薬不遵守の 2 例（0 例、2 例）を除く 186 例（90 例、96 例）が安全性解析対象集団とされた。All treated set が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は、40 例（17 例、23 例）であり、主な中止理由は、有害事象 16 例（7 例、9 例）であった。

有効性について、主要評価項目は、投与 24 週までの新規手指潰瘍の発現数⁴⁾及び指標潰瘍が完全治癒⁵⁾するのに要した時間とされた。All treated set での投与後 24 週までの新規手指潰瘍の発現数はプラセボ群で 2.7 ± 3.3 個（平均値±標準偏差、以下同様）、本薬群で 1.9 ± 2.2 個であり、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p=0.0351$ 、Pitman の並べ替え検定）。指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間は図 1 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（ $p=0.6327$ 、Log-rank 検定）。

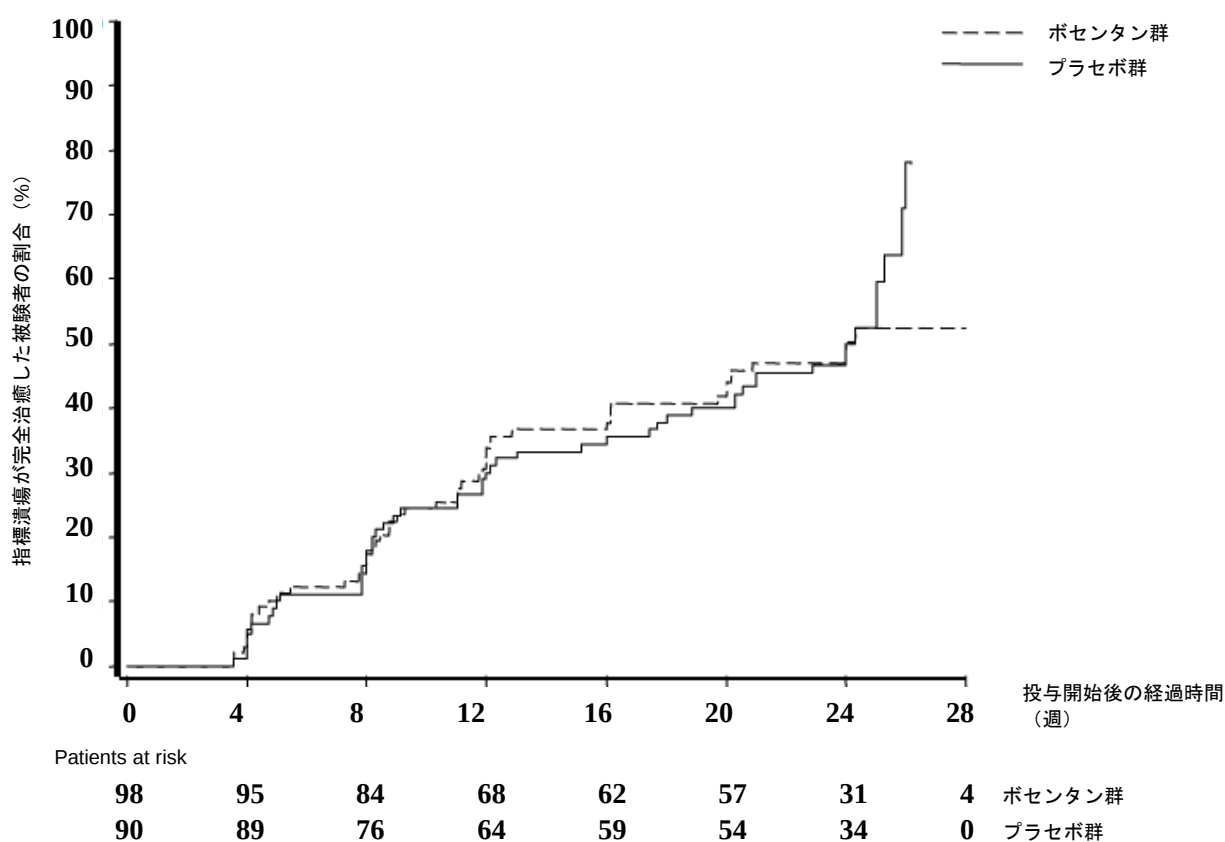


図 1：投与後 24 週までに指標潰瘍が完全治癒した患者（Kaplan-Meier 法、All treated set）

また、副次評価項目とされた投与 24 週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合は、プラセボ群 29.2%（26/89 例）、本薬群 33.7%*（32/95 例）であり、投与 24 週の時点で全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合は、プラセボ群 39.3%（35/89 例）、本薬群 36.8%（35/95 例）であった。

⁴⁾ 欠測があった症例について、早期中止した被験者は時間調整した LOCF 法（投与中止直前の手指潰瘍観察日までに観察された新規手指潰瘍総数／投与中止直前の手指潰瘍観察日までの日数）×168）による値及び当該被験者の投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍総数のうち最も悪い値で補完、追跡不能の被験者は時間調整した LOCF 法による値で補完した。

⁵⁾ 指標潰瘍の治癒状態が 12 週間持続することと定義した。

*薬事分科会上程時に修正（修正前：37.7%）

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 84.4% (76/90 例)、本薬群 86.5% (83/96 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 3 のとおりであった。

表 3：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (90 例)	本薬群 (96 例)
末梢性浮腫	4.4 (4)	18.8 (18)
関節痛	6.7 (6)	10.4 (10)
頭痛	12.2 (11)	9.4 (9)
感染性皮膚潰瘍	6.7 (6)	9.4 (9)
上気道感染	7.8 (7)	8.3 (8)
AST 増加	2.2 (2)	7.3 (7)
ALT 増加	1.1 (1)	7.3 (7)
下痢	8.9 (8)	6.3 (6)
四肢痛	4.4 (4)	6.3 (6)
悪心	12.2 (11)	5.2 (5)
皮膚潰瘍-疾患進行	7.8 (7)	5.2 (5)
尿路感染	3.3 (3)	5.2 (5)
皮膚炎	2.2 (2)	5.2 (5)
肝機能検査異常	0.0 (0)	5.2 (5)

% (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プラセボ群 17.8% (16/90 例)、本薬群 38.5% (37/96 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、末梢性浮腫（プラセボ群 0% (0/90 例)、本薬群 11.5% (11/96 例)、以下同順）、ALT 増加（0% (0/90 例)、6.3% (6/96 例)）、AST 増加（1.1% (1/90 例)、6.3% (6/96 例)）であった。

死亡はプラセボ群で 1 例（急性呼吸窮迫症候群）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 15 例（末梢性虚血 3 例、四肢壊死 2 例、呼吸困難、肺障害・入院・全身性硬化症・皮膚潰瘍-疾患進行、脳血管発作、心拍数増加、うつ病・入院、ヘモグロビン減少・入院・全血輸血、頸部脊柱管狭窄症、入院・発熱・敗血症・埋込み部位感染、胸痛、食中毒・胃腸炎各 1 例）、本薬群 9 例（末梢性浮腫・皮膚潰瘍-疾患進行、重症筋無力症、サイトメガロウイルス感染・鉄欠乏性貧血・骨粗鬆症予防、頭位性回転性めまい、肺炎、乳房新生物・上室性頻脈・インスリン依存性糖尿病、体重減少、貧血・肺炎・心房細動、呼吸困難）であった。プラセボ群の脳血管発作、四肢壊死及びヘモグロビン減少・入院・全血輸血並びに本薬群の末梢性浮腫、重症筋無力症、鉄欠乏性貧血、貧血及び呼吸困難は治験薬との因果関係は否定されていないが、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の発現割合は、プラセボ群 12.2% (11/90 例)、本薬群 15.6% (15/96 例) であり、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、ALT 増加（プラセボ群 0% (0/90 例)、本薬群 3.1% (3/96 例)、以下同順）、AST 増加（0% (0/90 例)、3.1% (3/96 例)）、皮膚潰瘍-疾患進行（1.1% (1/90 例)、2.1% (2/96 例)）、肝機能検査異常（0% (0/90 例)、2.1% (2/96 例)）、末梢性浮腫（0% (0/90 例)、2.1% (2/96 例)）、交感神経切除（0% (0/90 例)、2.1% (2/96 例)）、末梢性虚血（2.2% (2/90 例)、1.0% (1/96 例)）、四肢壊死（2.2% (2/90 例)、0% (0/96 例)）であった。

(4) 海外長期継続投与試験（AC-052-333 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

虚血性手指潰瘍を有する SSc 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、AC-052-331 試験の治療期及び治療期終了後 8 週間の追跡調査期間を完了した患者を対象に非盲検非対照試験が海外 33 施設で実施された。

投与開始後 4 週間に本薬 62.5 mg が 1 日 2 回経口投与され、その後治験依頼者が本試験を終了と判断するまで本薬 125 mg が 1 日 2 回経口投与された。なお、忍容性に問題が認められた場合は本薬 62.5 mg を 1 日 2 回への減量及び当該用量での維持、並びに 125 mg を 1 日 2 回への再増量が可能とされた。

主な選択基準は、AC-052-331 試験の終了時に手指潰瘍を有している SSc 患者、又は AC-052-331 試験の終了後に治験責任医師に AC-052-331 試験の結果を公開するまでに新規手指潰瘍を発現した SSc 患者とされた。

AC-052-331 試験に組み入れられた 188 例のうち 116 例が本試験に組み入れられ、全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び All treated set とされた。治療期における中止例は 60 例であり、主な中止理由は、有害事象 36 例、同意の撤回 14 例であった。

有効性について、All treated set での投与開始後 80 週間に新規手指潰瘍が 1 カ所以上発現した患者の割合は 25.4 (29/114 例) ～44.2 (38/86 例) %であり、投与開始後 16 週における手指潰瘍数は表 4 のとおりであった。

表 4：投与開始後 16 週における手指潰瘍数（All treated set）

ベースラインの手指潰瘍数	例数	手指潰瘍数		
		0 カ所	1-3 カ所	4 カ所以上
1-3 カ所	63	41.3 (26)	49.2 (31)	9.5 (6)
4 カ所以上	38	7.9 (3)	42.1 (16)	50.0 (19)

% (例数)

安全性について、有害事象の発現割合は 95.7% (111/116 例) であり、5%以上に認められた有害事象は表 5 のとおりであった。

表 5 : 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (116 例)
皮膚潰瘍	24.1 (28)
上気道感染	20.7 (24)
感染性皮膚潰瘍	19.8 (23)
関節痛	19.0 (22)
下痢	18.1 (21)
限局性感染	15.5 (18)
咳嗽	12.9 (15)
呼吸困難	12.1 (14)
頭痛	12.1 (14)
悪心	12.1 (14)
四肢痛	12.1 (14)
発疹	12.1 (14)
鼻咽頭炎	11.2 (13)
末梢性浮腫	11.2 (13)
そう痒症	11.2 (13)
貧血	10.3 (12)
肝機能検査異常	10.3 (12)
ALT 増加	9.5 (11)
嚥下障害	9.5 (11)
疲労	9.5 (11)
気管支炎	8.6 (10)
インフルエンザ	8.6 (10)
不眠症	8.6 (10)
副鼻腔炎	8.6 (10)
蜂巣炎	7.8 (9)
発熱	7.8 (9)
胃食道逆流性疾患	6.9 (8)
末梢性虚血	6.9 (8)
腱炎	6.9 (8)
尿路感染	6.9 (8)
AST 増加	6.0 (7)
背部痛	6.0 (7)
胸痛	6.0 (7)
ウイルス性胃腸炎	6.0 (7)
帯状疱疹	6.0 (7)
肺炎	6.0 (7)
腹痛	5.2 (6)
無力症	5.2 (6)
うつ病	5.2 (6)
浮動性めまい	5.2 (6)
ヘモグロビン減少	5.2 (6)
肝酵素上昇	5.2 (6)
口腔内潰瘍形成	5.2 (6)
体重減少	5.2 (6)

% (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 44.8% (52/116 例) であり、2%以上に認められた事象は、肝機能検査異常 9.5% (11 例)、ALT 増加 7.8% (9 例)、AST 増加 6.0% (7 例)、肝酵素上昇 5.2% (6 例)、トランスアミナーゼ上昇 3.4% (4 例)、末梢性浮腫 3.4% (4 例)、動悸 3.4% (4 例) 及び頭痛 2.6% (3 例) であった。

死亡は6例（心停止、脳血管発作、強皮症・心筋炎、肺線維症、肺高血圧症、敗血症）認められ、脳血管発作は治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象の発現割合は38.8%（45/116例）であり、2%以上に認められた事象は、呼吸困難5.2%（6例）、肺炎5.2%（6例）、皮膚潰瘍4.3%（5例）、感染性皮膚潰瘍3.4%（4例）及び末梢性虚血3.4%（4例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、2例（肝酵素上昇、低血圧）であり、転帰は低血圧が未回復であり、肝酵素上昇は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、31.0%（36/116例）であり、2%以上に認められた事象は、肝機能検査異常7.8%（9例）、ALT増加3.4%（4例）、AST増加3.4%（4例）及び肝酵素上昇2.6%（3例）であった。

<審査の概略>

（1）臨床的位置付けについて

機構は、SSc治療における本薬の経口製剤（以下、「本剤」）の臨床的位置付けについて、他のSSc治療薬及び他の手指潰瘍治療薬との使い分け、並びに併用の方法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。SScに伴う皮膚潰瘍は、血管障害が原因と考えられており、初発症状としてレイノー現象が認められ、その後小血管の閉塞性血管障害に基づく結合組織の構造上の不可逆的変化をもたらす。その現象は、血管内皮及び末梢神経系の異常によって生じる血管拡張機能不全の臨床症状と考えられており、小血管の内膜層の線維化により皮膚動脈管腔及び全身の末梢動脈管腔並びに末梢細動脈管腔の狭窄が生じ、小血管の閉塞性血管障害が指の先端部などに潰瘍を引き起こす（Rodnan GP et al. *Medicine*, 59: 393-408, 1980、O'Hanlon DP. *Arthritis Rheum*, 27: 1314, 1984）。

SScに対しては、基礎治療薬として副腎皮質ステロイド、D-ペニシラミン、シクロホスファミド等が使用されている。またSScに伴う皮膚潰瘍に先行して発現することが多いレイノー現象に対しては、海外の治療ガイドライン（Kowal-Bielecka et al. *Ann Rheum Dis*, 68: 620-628, 2009、以下、「海外ガイドライン」）では、カルシウム拮抗薬及びiloprost（プロスタサイクリン誘導体）の投与が、国内の治療ガイドライン（全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会、*全身性強皮症診療ガイドライン*, 2010、以下、「国内ガイドライン」）では、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤、抗血小板薬、ベラプロストナトリウム、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬及びシルデナフィルの投与が有用であると記載されている。SScに伴う皮膚潰瘍については、海外ガイドラインでは本薬の経口投与及びiloprostの静脈内投与が手指潰瘍に対して、国内ガイドラインでは、外用薬等による局所治療のほか、本薬、プロスタグランジン製剤、抗トロンビン薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬が有用であると記載されている。本邦では、国内ガイドラインに基づき、局所治療に加え経口薬や注射薬による全身治療が行われていることから、本剤についても局所治療との併用にて投与されるものとする。現時点で本邦においてSScに伴う皮膚潰瘍に対して適応を有する薬剤はなく、本剤が承認された場合は、経口薬として唯一の承認薬となる。

機構は、以下のように考える。本剤は国内外の治療ガイドラインにおいて、SScに伴う手指潰瘍もしくは皮膚潰瘍に対して有用であると記載されている。しかしながら、国内ガイドラインにおいては、重篤な肝障害や薬疹が発現することから、適応を慎重に考慮する必要があるとされ、海外ガイドラインにおいては、多発性のびまん性皮膚硬化型SScに伴う手指潰瘍に対し、カルシウム拮抗薬

やプロスタノイド製剤無効例に使用すべきであると記載されている。国内外の治療ガイドラインの記載や、臨床試験における組入れ基準及び評価方法、国内外臨床試験成績を考慮すると、本邦の SSc に伴う手指潰瘍の治療において、本剤は局所治療との併用又は単独で使用可能な治療薬として位置付けられるものとする。しかしながら、国内ガイドラインにも記載されているように、本剤により重篤な肝障害等の副作用が発現することが報告されていることから、その適用にあたっては慎重な判断が必要である。なお、本剤の効能・効果及び投与対象、並びに関連する使用上の注意については「(4) 効能・効果について」の項で議論することとする。

(2) 海外臨床試験成績の利用可能性について

機構は、日本人 SSc 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたって海外臨床試験成績を利用可能と考えた根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、まず、本邦での本剤の開発方針について、以下のように説明した。本邦では SSc に伴う手指潰瘍を有する患者は極めて少ないことから、プラセボを対照とした比較試験において多数の症例を確保することは困難と考えられたため、国内臨床試験の成績に加えて海外で実施されたプラセボ対照試験の成績も有効性及び安全性の評価に利用することを計画した。

その上で申請者は、海外臨床試験成績を利用することの妥当性について、以下のように回答した。

1) 内因性・外因性民族的要因について

内因性民族的要因として、SSc の有病率は、日本では人口 100 万人当たり 50～60 人で男女比が 1 : 10 程度 (竹原和彦, よくわかる強皮症のすべて 永井書店, 2004)、欧米では人口 100 万人当たり 30～120 人で男女比が 1 : 3～8 と推定されており (Silman AJ. *J Rheumatol*, 48: 58-61, 1997)、大きな国内外の差異は認められていない。また、これまでの国内外の疫学調査 (Guillevin L et al. *Clin Exp Rheumatol*, 31: 71-80, 2013、Steen V et al. *Rheumatology*, 48: 19-24, 2009、Nihtyanova SI et al. *Ann Rheum Dis*, 67: 120-123, 2008、佐藤伸一ら, 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012) において、SSc の発症年齢及び患者の平均年齢、SSc 患者の病型、罹病期間、性別、手指潰瘍の合併割合などについても大きな差異はないとされている。なお、SSc の代表的な合併症である皮膚硬化について、国内ガイドラインによると、modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) によって分類した場合の重症度は、日本人 SSc 患者では外国人に比べて低いと報告されているが、海外臨床試験 (AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験) においては、いずれも重症度の高い患者が組み入れられ、そのような患者において本剤の有効性及び安全性を検討していることから、その成績をより重症度の低い日本人での評価に利用することは可能と判断した。

外因性民族的要因について、SSc の診断基準は欧州では米国リウマチ学会の基準が、本邦では厚生労働省の強皮症新診断基準が用いられているが、本邦における強皮症新診断基準は米国リウマチ学会の基準に自己抗体による規定を新たに追加したものであり、基本的には米国リウマチ学会の基準に準じている。また、SSc に伴う手指潰瘍の定義は、ガイドラインで規定されておらず、日常診療では医師の判断に基づき治療が実施されるが、臨床試験における手指潰瘍の定義については国内外で大きな差は認められず、国内外臨床試験で同様の患者集団が組み入れられたものとする。SSc に伴う皮膚潰瘍に対する国内外での治療指針について、本邦ではデブリードマン、交感神経切除、陰圧閉鎖療法及び関節拘縮手術等の外科的治療、高圧酸素療法、分層植皮術及び

外用剤が国内ガイドライン等で記載されている（藤本学ら、*日皮会誌*, 121: 2187-2223, 2011）のに対し、海外ガイドラインにはこれらの内容は記載されていない。また、国内外で承認されている薬剤の違いから、推奨されるレイノー現象と手指潰瘍の治療薬で異なる点もあるが（「（1）臨床的位置付けについて」の項参照）、国内外で共通してカルシウム拮抗薬、本剤及びプロスタグランジン製剤の投与が推奨されており、使用される薬剤は同系統のものである。

以上のとおり、内因性及び外因性民族的要因に若干の差異は認められるものの、本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすものではないと考えられ、そのような環境で実施された海外臨床試験の結果を参考として日本人での有効性及び安全性を評価することは問題ないものとする。

2) 国内外臨床試験の組入れ基準の異同について

実施した国内外臨床試験においては、選択基準における SSc の診断基準として、海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）では米国リウマチ学会の基準を、国内臨床試験（AC-052-335 試験）においては厚生労働省の強皮症新診断基準を用いており、手指潰瘍の基本的な条件としては、国内外臨床試験ともに、表皮が剥奪しており、石灰部の突出など、明らかに潰瘍でないものを明確に除外することとした。また、SSc に伴う手指潰瘍の既往歴に関する選択基準について、AC-052-401 試験においては過去 1 年以内に手指潰瘍の既往を有すること、AC-052-331 試験ではベースライン時に活動性手指潰瘍（表皮が剥落した潰瘍）を有することとしており、国内臨床試験においては、同意取得時に手指潰瘍を有するもしくは過去 5 年以内に手指潰瘍の病歴がある患者とした。これらの規定の違いは各臨床試験の主目的の相違に基づくものであり、AC-052-331 試験では「新規手指潰瘍の発現数」及び「指標潰瘍が完全治癒するまでの時間」の 2 項目を主要評価項目に設定していたため、治癒が評価できるようにベースライン時に手指潰瘍を有している患者のみを対象とした。一方で AC-052-401 試験では「新規手指潰瘍の発現数」を主要評価項目とし、AC-052-335 試験では「新規手指潰瘍の発現数」を有効性の評価項目としたため、ベースライン時に手指潰瘍を有している患者に加え、ベースライン時に手指潰瘍がなくとも「手指潰瘍が発現する可能性が高い患者」として手指潰瘍の既往のみを有する患者も対象とした。なお、AC-052-335 試験では被験者の組入れが困難と考え、AC-052-401 試験と異なり、既往を有する期間を 5 年間まで許容した。しかしながら実際に国内臨床試験において治験薬を投与された被験者 28 例のうち、ベースライン時に手指潰瘍を有していなかった被験者は 17 例であり、これらの患者の同意取得前直近の手指潰瘍の発現時期からベースラインまでの期間は、平均値で 220 日、中央値で 154 日（範囲：2～784 日）であり、1 年を超えていた患者は 3 例（396 日が 1 例、784 日が 2 例）であった。

このように AC-052-401 試験と AC-052-335 試験とで手指潰瘍の既往についての規定のみが異なっていたが、AC-052-401 試験においては過去 1 年以内に手指潰瘍の既往を有することとされており、AC-052-335 試験で実際に登録された患者はベースラインの約 1 年以内の潰瘍の発現歴を有する患者が多く、当該規定の違いによる試験の登録患者の既往に関する背景に大きな違いはなかったものとする。

3) 組み入れられた患者背景及び臨床試験成績の異同について

国内外臨床試験に組み入れられた患者の背景因子は表 6 のとおりであり、年齢、男女比、罹病期間は国内外臨床試験で類似していた。体重及び SSc 病型分類については、国内外臨床試験にお

いてその分布が異なる傾向にあったが、体重別又は SSc 病型別の有効性及び安全性について検討した結果、いずれの集団でも同様の傾向であり、これらの分布の違いは有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼすものではないと考える（体重については「(6) 安全性について」の項参照）。

表 6：国内外臨床試験における患者背景（治験薬が投与された症例）

		AC-052-401 試験		AC-052-331 試験		AC-052-335 試験
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数		43	79	90	98	28
性別 ^{a)}	男性	14.0 (6)	25.3 (20)	20.0 (18)	22.4 (22)	10.7 (3)
	女性	87.0 (37)	74.7 (59)	80.0 (72)	77.6 (76)	89.3 (25)
年齢（歳） ^{b)}		48.0±12.2	53.9±12.8	50.7±12.0	48.4±12.9	57.8±14.9
体重（kg） ^{b)}		64.5±11.3	67.2±13.4	66.5±15.8	64.7±13.6	49.6±9.8
SSc 病型分類 ^{a)}	びまん皮膚硬化型 SSc	46.5 (20)	32.9 (26)	42.2 (38)	39.8 (39)	67.9 (19)
	限局皮膚硬化型 SSc	53.5 (23)	67.1 (53)	57.8 (52)	60.2 (59)	32.1 (9)
罹病期間（SSc、年） ^{b)}		7.6±6.0	10.0±6.8	8.7±7.7	8.7±8.4	8.5±7.9
罹病期間（手指潰瘍、年） ^{b)}		5.4±4.6	8.1±7.8	6.4±7.1 ^{c)}	7.4±8.7	— ^{d)}
ベースラインの手指潰瘍数 ^{b)}		2.2±2.9	1.9±2.1	3.6±3.3	3.7±4.4	1.2±2.1

a) 割合（例数）

b) 平均値±標準偏差

c) 89 例（手指潰瘍の初回診断日が特定できなかった 1 例を除いた）

d) 手指潰瘍と診断された年月日の情報を入手していないため

ベースラインにおける手指潰瘍の数についても、国内外臨床試験で異なる傾向にあった。ベースラインにおける手指潰瘍の有無別の新規手指潰瘍の発現数について検討した結果は、表 7 のとおりであり、ベースライン時の手指潰瘍の有無にかかわらず*、本剤群の新規手指潰瘍の発現数は、海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）と比較して国内臨床試験（AC-052-335 試験）で少なかった。この原因について、外国人と比較して日本人 SSc 患者では皮膚硬化の重症度が低いこと（Medsger TA et al. *J Rheumatol*, 26: 2159-2167, 1999、竹原和彦, 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2004）が影響した可能性が考えられるが、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で新規手指潰瘍の発現数が減少しており、AC-052-335 試験で認められた新規手指潰瘍の発現数は海外臨床試験におけるプラセボ群での発現数を下回る値であったことから、日本人においても新規手指潰瘍の発現数の抑制は期待できるものとする。

表 7：ベースライン時の手指潰瘍の有無別の新規手指潰瘍の発現数

		AC-052-401 試験 (ITT)		AC-052-331 試験 (All treated set)		AC-052-335 試験 (FAS)
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
ベースライン時の手指潰瘍	なし	2.2±4.2 (19)	1.1±2.6 (26)	—	—	0.41±0.87 (17)
	あり	3.6±3.3 (24)	1.8±2.2 (52)	2.7±3.3 (89)	1.9±2.2 (95)	0.36±0.67 (11)

平均値±標準偏差（例数）

*薬事分科会上程時に修正（修正前：ベースライン時に手指潰瘍を有していなかった患者では、本剤群の新規手指潰瘍の発現数に国内外で差異は認められなかったが、ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者での本剤群の）

また、安全性について、国内外臨床試験において発現頻度が異なる有害事象（肝機能検査異常、強皮症関連指潰瘍、鼻咽頭炎、貧血、 γ -GT 増加）が認められた。しかしながら、肝機能検査値異常及び貧血については、臨床検査値での評価では差異は認められていない。また強皮症関連指潰瘍については、海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）では認められず、国内臨床試験（AC-052-335 試験）でのみ 25.0%（7/28 例）に認められたが、これは AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験では強皮症指潰瘍の発現は有害事象として報告しないこととしていたためと考えられる。さらに γ -GT 増加については、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験でプラセボ群 0%（0/133 例）、本剤群 0.6%（1/175 例）、AC-052-335 試験で 10.7%（3/28 例）と国内臨床試験で発現頻度が高かったが、AC-052-335 試験では 4 週毎の規定来院時に γ -GT を計測することになっていたのに対し AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験では γ -GT を検査項目として設定していなかったことが影響したものとする。なお、鼻咽頭炎の発現頻度に差が認められた（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験：プラセボ群 6.0%（8/133 例）、本剤群 4.6%（8/175 例）、AC-052-335 試験：35.7%（10/28 例））要因については明確になっていないが、偶発的であった可能性も考えられ、また重症度の内訳はほぼ同様であったことから、臨床的に問題となる発現頻度の差異ではないと考える。

以上、1) ～3) の検討より、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価する際に海外臨床試験の成績を参考とすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。外因性民族的要因について、国内外で SSc に伴う手指潰瘍に対する治療法に差異が認められる点はあるが、国内外で本薬以外に SSc に伴う手指潰瘍に対して承認されている薬剤はなく、同様の治療方針に従い治療が実施されていることを踏まえると、有効性及び安全性評価に及ぼした影響は大きくなかったものと判断する。内因性民族的要因についても、皮膚硬化の重症度に差異があるとされているが、その他の疾患背景については、国内外で大きな差異は認められていない。国内外臨床試験における組入れ基準及び実際に組み入れられた患者背景には若干の差異はあるが、患者背景別の国内外臨床試験成績及びそれに関する申請者の説明を考慮すると、これらの差異は本剤の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼさなかったものと判断できる。

国内外臨床試験において、ベースラインにおける手指潰瘍の数及び*新規潰瘍発現数が異なる傾向にあったことについては、海外臨床試験においてはベースラインでの手指潰瘍の有無に関わらず本剤の有効性が示唆されていること等を考慮すると、ベースライン時の手指潰瘍の数*が本薬の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。

試験デザインについて、海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）はプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験として新規手指潰瘍の発症抑制等を検討しているのに対し、国内臨床試験（AC-052-335 試験）は非盲検非対照試験として安全性の確認を主目的として実施されていることについて、本邦における SSc に伴う手指潰瘍を有する患者数等の実施可能性を考慮するとやむを得なかったものと考えられ、国内外臨床試験において可能な限り同様の組入れ基準や評価項目、手指潰瘍の評価方法を設けるなどの対応を行っていることから、限界はあるものの、海外臨床試験との間で一定の比較を行うことは可能である。

*薬事分科会上程時に修正（修正前：数及びベースライン時に手指潰瘍を有する患者において新規、…数及び潰瘍の有無が）

また、安全性について、肝機能検査値異常及び貧血については、臨床検査値での評価では大きな差異は認められておらず、強皮症関連の有害事象についても有害事象の報告に関する規定が国内外で異なっていたこと等を考慮すると、国内外臨床試験で顕著な差異はないものと判断できる。

以上を考慮すると、海外臨床試験成績を参考として、日本人 SSc 患者における本剤の有効性及び安全性を推定することは可能と判断する。

ただし、「(5) 用法・用量について」の項で議論しているように、国内臨床試験と海外臨床試験では用量分布が異なる傾向にあり、国内臨床試験 (AC-052-335 試験) での用量は海外臨床試験 (AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験) と比較して低用量に分布していた。実施された国内外臨床試験において本剤投与時の安全性は大きく異ならないが、プラセボと比較して本剤の有効性が示されることの根拠は、国内臨床試験と比較して高用量が投与された海外臨床試験であることに留意する必要がある。

(3) 有効性について

1) 手指潰瘍の発症抑制効果及び海外臨床試験成績の解釈について

機構は、海外臨床試験において、主要評価項目として手指潰瘍の新規発生数を設定した理由及び認められた効果の臨床的意義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。本剤は、皮膚潰瘍の形成において重要な因子である血管収縮による末梢循環不全を改善すると同時に、血管内皮機能の改善作用により血管機能全般を改善すると考えられる。本剤による治療の目的は、これらの作用により既存の潰瘍の治癒及び新たな潰瘍の発現を抑制することと考えられたことから、潰瘍そのものを評価することが重要と考えた。潰瘍の発現を評価するにあたり、新規潰瘍の非発現割合や新規潰瘍が発現するまでの時間は適切な評価方法と考えられるが、新規潰瘍の非発現割合を評価するためには多数の症例を必要とし、希少疾病である SSc に伴う手指潰瘍の評価に用いることは困難であること、また新規潰瘍が発現するまでの時間を用いた評価は発現時期を患者の申告に頼ることになり、信頼性を担保することが困難と考え、いずれも主要評価項目として適切ではないと判断した。一方、現存する潰瘍や壊疽の結果として生じた機能障害は患者の quality of life (QOL) に大きな影響を与えるものであり

(藤本学ら, *日皮会誌*, 121: 2187-2223, 2011)、潰瘍の数は患者の歩行機能、日常の活動性及び介護の必要性などの QOL を左右する重要な因子と考えられる (Guillevin L et al. *Clin Exp Rheumatol*, 31: 71-80, 2013)。そのため、潰瘍の数の評価がより適切と考え、本剤の血流改善作用による直接効果である潰瘍の抑制作用を純粹に確認できる指標として「新規虚血性手指潰瘍の発現数」が主要評価項目として最も適切と考えた。AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験で認められた新規虚血性手指潰瘍の発現数の本剤群とプラセボ群の平均値の差はそれぞれ 1.3 及び 0.8 個であった。潰瘍の数と QOL には密接な関係があり (Guillevin L et al. *Clin Exp Rheumatol*, 31: 71-80, 2013)、特に手指においては潰瘍の数が増えることが患者の手の自由を奪うこととなる。また、個々の潰瘍はそれぞれが激しい疼痛を有し、感染、虚血あるいは壊疽となり入院や集中治療の原因となるため、少数であっても、その数を減らすこと自体が QOL の向上に貢献するものと考えられる。なお、AC-052-401 試験において事前に規定された主要評価項目に対する主要な解析は Mann-Whitney U 検定であったが、手指潰瘍数が 0 個の患者が多く、分布が左右対称ではないことが開鍵前に判明したため、過分散を調節する Poisson 回帰モデルを用いて解析をすることがより適切と判断し、データ固定前に当該解析方法を副次的な解析として統計解析計画書に追加した。各解析の結果、

投与 16 週までに発現した新規手指潰瘍の発現数について、主要な解析である Mann-Whitney U 検定では両群間の有意差はなく ($p=0.1748$)、副次的な解析である Poisson 回帰モデルを用いた解析では有意であった ($p=0.0083$)。その後、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）より、Poisson 回帰を用いた解析の結果について治療以外の要素による影響があったことが否定できないことから、主要評価項目に対する解析としては適切ではない可能性がある旨と指摘され、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定を実施するよう提案された。提案に従って事後的に無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定では有意であった ($p=0.0042$)。

機構は、AC-052-331 試験では新規手指潰瘍の発現数に加え、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間についても主要評価項目としており、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間については本剤のプラセボに対する優越性が検証されなかったことを踏まえて、AC-052-331 試験成績から手指潰瘍の発症抑制に関する本剤の有効性が示されたと判断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。AC-052-331 試験においては、試験開始前に FDA との議論を行った際に、新規手指潰瘍の発現数の減少のみでは明確な臨床的有用性が示されるのか疑問であり、手指潰瘍を持つ患者での本剤の臨床上的有用性を評価するために、治癒への効果がより関連性の高い評価項目であるとの考えが示されたため、AC-052-331 試験では新規手指潰瘍の発現数に加え、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間も主要評価項目として設定することとした。

AC-052-331 試験では手指潰瘍の新規発現数及び指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間の二つの主要評価項目につきそれぞれ独立した検定を行い、試験全体としての有意水準（両側 5%）を確保するための多重性の調整を行うことはしていなかった。本試験成績からは既存の手指潰瘍の治癒に関する効果は認められなかったが、新規手指潰瘍の発症抑制に関する効果は認められたものと判断している。なお、欧州医薬品庁（EMA）での医薬品委員会（CHMP）では、本剤の薬理学的特性を考慮すると既存の手指潰瘍の治癒に効果を示すことは考えにくく、当該試験成績から手指潰瘍の発症抑制に関する効果を否定するものではないと認識されている。

機構は、AC-052-331 試験において中止例が多く認められたことから（プラセボ群 18.9%（17/90 例）、本薬群 23.5%（23/98 例））、AC-052-331 試験において試験を中止し、新規手指潰瘍の発現数に欠測値があった症例の取り扱い方法を説明した上で、当該方法が適切と判断した理由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-052-331 試験において試験を中止し、主要評価項目の 1 つである投与後 24 週までの新規手指潰瘍の発現数に欠測があった症例の取り扱いについて、AC-052-331 試験において投与後 24 週までの新規手指潰瘍の発現数に欠測があった場合、早期中止した被験者については時間調整した LOCF 法による値及び当該被験者の投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍総数のうち最も悪い値で補完し、追跡不能の被験者については、時間調整した LOCF 法による値で補完することとした（以下、「欠測値があった症例の主要な補完方法」）。なお、時間調整した LOCF 法とは、投与中止直前の手指潰瘍観察日までに観察された新規手指潰瘍総数を投与中止直前の手指潰瘍観察日までの日数で割って得た投与中止直前の手指潰瘍観察日までの日数あたりの新規手指潰瘍数を 24 週間に換算したものである（（投与中止直前の手指潰瘍観察日までに観察された新規手指潰瘍総数/投与中止直前の手指潰瘍観察日までの日数） $\times 168$ （日））。これは AC-052-401 試験の結果を踏まえ、新規手指潰瘍の発現数は経時的に一定であるという仮定に基づき設定したものであり、AC-052-331 試験において欠測のなかった被験者集団での 4、8、

12、16、20、24 週の各時点までの新規手指潰瘍の発現数の増加は線形であったことから、欠測値があった症例の主要な補完方法を用いたことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序及び SSc に伴う手指潰瘍を有する患者の病態を考慮すると、海外臨床試験において主要評価項目を手指潰瘍の新規発現数としたことは妥当である。認められたプラセボとの差の臨床的意義について、明確であるとは言い難いが、潰瘍数の減少自体が QOL の向上に寄与するとの申請者の説明を考慮すると、本剤投与により新規潰瘍の発現を抑制することは患者にとってメリットとなると考える。国内臨床試験は非盲検非対照試験として実施されていることから、当該試験成績のみを以て新規手指潰瘍の発症抑制に関する有効性を議論することは困難であるが、「(2) 海外臨床試験成績の利用可能性について」の項で述べたように、海外臨床試験成績を参考として日本人での有効性は推定できるものと考えられ、国内外で認められた有効性の成績に齟齬はないことから、日本人 SSc 患者においても本剤による新規手指潰瘍の発症抑制効果は期待できるものと判断する。ただし、AC-052-401 試験において主要評価項目に対して事前に規定された主要な解析では本剤のプラセボに対する優越性が示されず、副次的な解析及び事後的な解析では本剤のプラセボに対する優越性が示されているとの申請者の説明を以て、AC-052-401 試験で本薬の手指潰瘍の発症抑制に関する抑制効果が示されたと判断することは適切ではない。

AC-052-331 試験の結果の解釈については、本剤の作用機序を考慮すると、既存潰瘍に対する治癒効果を有するかについては不明確であり（「2) 既存の手指潰瘍に対する治癒効果について」の項参照）、本試験において治癒効果が認められなかったことは、一定の科学的合理性がある。AC-052-331 試験では、既存潰瘍の治癒についてプラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められなかったことを踏まえると、本薬の有効性が適切に示されたとは言い難い。しかしながら、既存潰瘍の治癒と、新規手指潰瘍の発生とでは、それぞれ別の要因も関与することを考慮すると、本剤の有効性についてもそれぞれ個別に検討することが妥当であり、AC-052-331 試験において既存の手指潰瘍に対する治癒効果が認められなかったことが本剤の新規手指潰瘍の発症抑制に関する有効性を否定するものではないと判断する。

また、AC-052-331 試験において試験を中止し、主要評価項目の 1 つである投与後 24 週までの新規手指潰瘍の発現数に欠測があった症例の取り扱いについては、以下のように考える。新規手指潰瘍の病態を踏まえると、新規手指潰瘍の発現数が経時的に一定であるという仮定は必ずしも頑健なものとは言えないが、AC-052-331 試験において欠測のなかった被験者集団における 4、8、12、16、20、24 週の各時点までの新規手指潰瘍の発現数の増加は線形であった。また、副次的な方法とされた群間クロス法（乱数表を用いて、一方の群の欠測データを他方の群の欠測値のない被験者で得られたデータで補う方法）、最善結果法（両群の欠測値の全てを、欠測値のない被験者のデータのうちの最良のデータで補う方法）、最悪結果法（両群の欠測値の全てを、欠測値のない被験者のデータのうちの最悪のデータで補う方法）を用いた検討では、群間比較の結果では群間クロス法及び最善結果法で新規手指潰瘍の発現数に有意差は認められなかったものの、両群の関係は欠測値があった症例の主要な補完方法での結果と同様の傾向であった。以上の検討を踏まえ、欠測値があった症例の主要な補完方法を用いた結果に基づき投与後 24 週までの新規手指潰瘍の発現数の評価を行うことは可能であると考ええる。

以上のことから、本剤による新規手指潰瘍の発症抑制効果が認められたと判断することは可能

と考える。

2) 既存の手指潰瘍に対する治癒効果について

機構は、本薬の薬理作用及び国内外臨床試験成績を踏まえ、既存潰瘍への本剤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。皮膚潰瘍の詳細な発症機序は不明であるが、皮膚潰瘍が形成される前段階として血流障害が認められ、さらに局所でのエンドセリン-1（以下、「ET-1」）及び炎症反応などがトリガーとなって組織のリモデリング及び線維化を引き起こし、血流障害と併せ潰瘍の病態が形成されると考えられている（Abraham DJ et al. *Arthritis Res Ther*, 9: S2, 2007）。この組織のリモデリング及び線維化は、慢性的な炎症が持続することによって比較的長い時間をかけて進展するものと想定され、血管平滑筋細胞の増殖及びコラーゲンなどの細胞外マトリックスの産生亢進がその主たる原因であると考えられるが、本薬は血管平滑筋の増殖作用及びコラーゲン産生亢進の抑制作用を有することから（Park SH et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 600-608, 1997、佐藤伸一ら、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012、Akamata K et al, *Arthritis Res Ther*, 16: R86, 2014）、病態の形成期において、既存皮膚潰瘍のさらなる病態の進展及び悪化を抑制することが期待される。

海外臨床試験（AC-052-331 試験）においては本剤による既存潰瘍の治癒効果は示されなかったが、国内臨床試験（AC-052-335 試験）においては、非対照試験として実施したものの治癒効果が認められていると考える。投与開始時に手指潰瘍を有していた患者は 28 例中 11 例であり、合計 33 ヲ所の手指潰瘍を有していた。SSc に伴う手指潰瘍は、通常夏季には潰瘍は軽快し、冬季に悪化するとの報告があるが（竹原和彦、よくわかる強皮症のすべて 永井書店, 2004）、月別の治癒した潰瘍の数を集計した結果、投与開始時に手指潰瘍を有していた患者 11 例のうち 8 例で、27 ヲ所のうち 22 ヲ所の手指潰瘍が治癒し、いずれも冬季に投与されていた。冬季においても改善が認められたことから、本剤が手指潰瘍に対する治癒効果を有する可能性を示しているものと考ええる。

機構は以下のように考える。ET-1 は創傷治癒の過程において、重要な役割を果たしており（Castanares C et al. *J Cell Sci* 120: 1256-1266, 2007、Oberringer M et al. *J Mol Histol* 39: 37-47, 2007）、動物実験において本薬が創傷治癒を遅延させる効果があるとの報告がある（Lagares D et al. *Arthritis Rheum* 62: 878-889, 2010）。海外臨床試験（AC-052-331 試験）においては、本剤の手指潰瘍に対する治癒効果について、プラセボに対する優越性は示されていない。この結果について、SSc 患者においては、本薬は潰瘍のない状態では末梢循環の改善を介して皮膚潰瘍の新生抑制に働くが、潰瘍ができると創傷治癒を抑制する作用が働くため、結果的に創傷治癒に対する有効性は示されなかったと考察されている公表文献（Taniguchi T et al. *Br J Dermatol* 166: 417-421, 2012）もある。申請者は、非対照試験である AC-052-335 試験の成績をもとに既存潰瘍に対する治癒効果を主張しているが、よりエビデンスレベルの高いプラセボ対照試験である AC-052-331 試験の結果を考慮すれば、本剤の既存の手指潰瘍に対する治癒効果については明確になっていないと判断することが適切である。以上より、添付文書においては、本剤による既存の手指潰瘍の治癒効果

は認められていない旨を注意喚起することが適切と考えるが、具体的な注意喚起の内容については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(4) 効能・効果について

1) 潰瘍の既往歴のない患者への投与について

機構は、国内外臨床試験の対象患者は SSc に伴う手指潰瘍の既往歴を有する患者もしくは現在手指潰瘍を有する患者であることから、これまでに手指潰瘍を発症したことの無い患者を投与対象に含め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。SSc にみられる血管障害は、小血管の閉塞性血管障害に基づく結合組織の構造上の変化であり、小血管の内膜層の線維化が皮膚動脈管腔及び全身の末梢動脈管腔並びに末梢細動脈管腔の狭窄の原因となる (Rodnan GP et al. *Medicine*, 59: 393-408, 1980)。このような構造的な閉塞性小血管障害がレイノー現象から潰瘍に発展する病勢の進行の原因となるが、閉塞性小血管障害は基礎疾患である SSc がもたらすものであり、潰瘍の既往歴の有無にかかわらず SSc 患者であれば程度の違いはあるが発現しているものとする。本剤は血管拡張作用及び抗炎症作用に加え、血管内皮機能の改善作用を有し、SSc 患者由来細胞からのコラーゲン産生抑制作用及び線維化モデルにおける皮膚線維化抑制作用などが確認されていることから、潰瘍の既往のない患者でも本剤の閉塞性小血管障害に対する効果により新規潰瘍の抑制効果が期待できるものとする。レイノー症状を発現している患者では、創傷や摩擦などのストレスが引き金となり、容易に潰瘍に発展する。SSc に伴う指尖潰瘍ではしばしば壊疽へと発展し、切断に至る可能性もある。また、創部の細菌感染から敗血症を起こし、生命を左右することもあるため、早期の適切な治療が重要とされている (茂木精一郎ら, *リウマチ科*, 48: 394-399, 2012)。したがって、SSc 患者では潰瘍が発現する前に薬剤によりその発現を抑制することが重要であり、潰瘍の既往のない SSc 患者に対する本剤の投与経験はないが、本剤の薬理作用と SSc の病態および潰瘍発生によるリスクを考慮し、SSc の患者であれば潰瘍の既往の有無にかかわらず本剤の投与の対象とすべきと考える。

機構は、以下のように考える。手指潰瘍の発症を未然に防ぐことが重要であるという考え方は理解できるものである。しかしながら、レイノー現象を発現している患者のすべてが短期間のうちに手指潰瘍を発症するものではなく、自然経過によっても手指潰瘍まで至らない、もしくは長期間の経過後に手指潰瘍に進行するような患者も存在し、早期に手指潰瘍を発症するリスクが高い患者を同定することは困難である。本剤投与により重篤な肝障害等の副作用が発現するリスクがあること、及び手指潰瘍の既往歴のない患者への投与経験はこれまでになく、当該患者における本剤の有効性及び安全性は示されていないことを考慮すると、そのような患者に対して本剤を漫然と投与した場合、ベネフィットがリスクを上回ると言える根拠はない。したがって、本剤は臨床試験で有効性及び安全性が示されている、手指潰瘍の既往歴もしくは現在手指潰瘍を有する患者に限定して投与することが適切であるとする。具体的な効能・効果の記載及び関連する注意喚起の内容については、専門協議の検討を踏まえて最終的に判断することとしたい。

2) 手指以外の皮膚潰瘍に対する有効性について

機構は、国内外臨床試験において本剤の有効性及び安全性が検討されているのは、SSc に伴う手指潰瘍のみであるにもかかわらず、申請効能・効果において SSc に伴う皮膚潰瘍全般を対象とした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。SSc に伴う皮膚潰瘍は、指趾の末梢循環不全を基盤に指趾尖部に生じることが多く、足踵、内踝、外踝に生じることもある（竹原和彦. よくわかる強皮症のすべて 永井書店, 2004）。SSc による手指潰瘍や足趾先端などの皮膚潰瘍はいずれも循環障害による潰瘍であると考えられ（佐藤伸一ら. 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012）、発症部位に関係なく手指潰瘍と同様に本剤の薬理作用が期待できるものとする。SSc に伴う手指潰瘍以外の皮膚潰瘍に対して本剤を使用した症例報告（黒田廣生ら. *Clin Rheumatol*, 21: 138-145, 2009、黒田廣生ら. *Ther Res*, 31: 14-16, 2010、Richetta AG et al. *Clin Ther*, 159: 317-319, 2008、Taniguchi T et al. *Br J Dermatol*, 166: 417-421, 2012、Funauchi M et al. *Rheumatol Int*, 29: 769-775, 2009、Naert A et al. *Case Rep Med*, 2013、Ferreira ME et al. *Ann Rheum Dis*, 67: 1784-1785, 2008）がなされており、本剤の用法・用量が報告されていない症例報告もあるが、概ね本剤の現行の添付文書に従った PAH と同様の用法・用量で投与されていた。これらの報告においては、有効性として既存の皮膚潰瘍の治癒を評価したものであり、潰瘍の縮小や治癒などの改善が報告されている。また、副作用は主として肝機能障害、めまい、浮腫、ヘモグロビンの低下等であり、SSc 患者に特有と考えられる事象は認められなかった。有効な経口治療薬が十分ではない現状も考慮すると、皮膚潰瘍まで対象を広げた場合でも、リスク・ベネフィットバランスが大きく異なることはないとする。

機構は以下のように考える。申請者が提示した文献については、いずれも少数例の症例報告であり、SSc に伴う皮膚潰瘍全般に本剤が有効であると判断する根拠として十分とは言えない。さらに、申請者はいずれの文献においても既存の皮膚潰瘍への本剤の治癒効果が報告されていると説明しているが、「(3) 有効性について」の項で記載したように、本剤の既存潰瘍に対する有効性については明確ではなく、現時点で本剤の有効性が示されているのは手指潰瘍の発症抑制のみである。そのため、提示された文献を基に、手指潰瘍以外の皮膚潰瘍に対する本剤の有効性を主張することは困難である。手指潰瘍以外の皮膚潰瘍の発症抑制について、手指潰瘍と同様の治療アルゴリズムを提唱する文献（藤本学ら, *日皮会誌*, 121: 2187-2223, 2011）もあるが、実際に手指潰瘍以外の皮膚潰瘍の発症抑制に関する本剤の有効性及び安全性を適切なデザインにて明確に示した臨床試験の成績は現時点では存在せず、手指潰瘍とそれ以外の皮膚潰瘍の間の本剤投与時のリスク・ベネフィットバランスの異同については明らかになっていない。以上に加え、本剤投与により重篤な肝障害等の副作用が発現することも考慮すると、皮膚潰瘍全般の発症抑制を目的として本剤の投与対象を広げた場合のリスク・ベネフィットバランスが手指潰瘍と同様であるかは不明であり、現在得られている情報から、皮膚潰瘍全般を投与対象とした効能・効果とすることは適切ではないと判断する。

以上の 1) 及び 2) の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりとすることが適切と考える。なお、効能・効果等の記載については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

〔効能・効果〕

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

（ただし手指潰瘍を現在有しているまたは既往歴のある場合に限る）

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

(5) 用法・用量について

機構は、国内外臨床試験における用法・用量の設定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。血管内膜の増殖といった SSc の特長をともなった閉塞性の血管障害の病理組織学的変化は肺動脈の毛細血管や指動脈の両者に認められるため（Rodnan GP et al. *Medicine*, 59: 393-408, 1980）、SSc においても血管拡張薬による治療は心肺機能及び指尖循環の両方に有効であると考えられる。本剤の維持用量として 1 回 125 mg 1 日 2 回投与による PAH を対象とした臨床試験がこれまでに数多く実施されてきたが、その中で PAH だけでなく潰瘍の改善も認められたとの報告がなされている（Humbert M et al. *Rheumatology*, 42: 191-193, 2003）。以上から海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）における用法・用量は、PAH と同じ用法・用量に設定され、それを参考とした国内臨床試験（AC-052-335 試験）も同じ用法・用量として実施した。

機構は、国内外臨床試験はいずれも固定用量の試験ではなかったことを踏まえ、それら試験において実際に投与された用量の異同、並びに投与量毎の有効性及び安全性について説明した上で、申請用法・用量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。国内外臨床試験はいずれも本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与開始し、5 週目以降は 1 回 125 mg を 1 日 2 回に増量するが、忍容性に問題が生じた場合には 1 回 62.5 mg 1 日 2 回に減量することも可能としていた。これらの試験における 1 日最頻投与量は、125 mg/日及び 250 mg/日でそれぞれ AC-052-401 試験の二重盲検期で 19%（15/79 例）及び 81%（64/79 例）、非盲検期で 15%（13/88 例）及び 85%（75/88 例）、AC-052-331 試験で 17%（17/98 例）及び 83%（81/98 例）、AC-052-333 試験で 9%（11/116 例）及び 91%（105/116 例）、AC-052-335 試験で 64%（18/28 例）及び 32%（9/28 例）であり、国内臨床試験における投与量は、海外臨床試験と比較して低かった。なお、AC-052-335 試験において、5 週目以降 250 mg/日に増量しなかった理由及び一度 250 mg/日に増量したものの 125 mg/日に減量した理由の多くは肝機能検査値異常であった。最頻投与量別の投与 16 週後又は 24 週後の新規潰瘍の発現数は表 8 のとおりであり、いずれの用量においても本剤の有効性が示唆されている。

表 8：最頻投与量別の投与 16 週後又は 24 週後の新規潰瘍の発現数

	AC-052-401 試験			AC-052-331 試験			AC-052-335 試験		
	プラセボ 群	本薬		プラセボ 群	本薬		本薬		
		125 mg/ 日群	250 mg/ 日群		125 mg/ 日群	250 mg/ 日群	125 mg/ 日群	187.5mg/ 日群	250 mg/ 日群
新規潰瘍の 発現数	2.7±3.5 (43)	1.2±1.7 (14)	1.5±2.0 (64)	2.7±3.3 (89)	1.8±2.9 (14)	1.9±2.0 (81)	0.30±0.73 (20)	2.00 (1)	0.43±0.79 (7)

平均値±標準偏差（例数）

AC-052-335 試験の最頻投与量別の有害事象発現割合は表 9 のとおりであった。国内外いずれの臨床試験においても 125 mg/日群と比較して 250 mg/日群で有害事象の発現割合が高くなることはなく、用量に依存しなかった。AC-052-335 試験の 250 mg/日群で貧血の発現割合が高かったが、貧血は本薬に特徴的な有害事象であり、現行の添付文書において注意喚起されている。

表 9：AC-052-335 試験の最頻投与量別の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	本薬	
	125 mg/日群 18 例	250 mg/日群 9 例
鼻咽頭炎	38.9 (7)	22.2 (2)
肝機能検査異常	27.8 (5)	11.1 (1)
強皮症関連指潰瘍	22.2 (4)	22.2 (2)
末梢性浮腫	16.7 (3)	11.1 (1)
γ-GT 増加	11.1 (2)	11.1 (1)
肝機能異常	11.1 (2)	0 (0)
鉄欠乏性貧血	11.1 (2)	0 (0)
上気道の炎症	11.1 (2)	0 (0)
医療機器不具合	11.1 (2)	0 (0)
咽頭炎	5.6 (1)	22.2 (2)
下痢	5.6 (1)	22.2 (2)
貧血	0 (0)	33.3 (3)

% (例数)

投与終了後 1 日後までに発現した有害事象

(最頻投与量が 187.5 mg/日の症例が 1 例おり、肝機能検査異常及び強皮症関連指潰瘍が認められた。)

本剤の用法・用量については、国内外の臨床試験における用法・用量と同様、医療現場では医師は個々の患者のリスク・ベネフィットを考慮し用量を選択することになると考えられ、250 mg/日による治療が必要な患者も存在することを考えると、日本人においても 250 mg/日の用量は必要と考える。国内臨床試験においては、海外臨床試験と比較して投与量が低かったが、上述のように低用量と比較して高用量投与による安全性上の懸念は認められていない。したがって、125～250 mg/日の間での増減を可能とする用法・用量は妥当と考える。

機構は、AC-052-335 試験に組み入れられた患者の体重は、海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）と比較して約 15 kg 少なかったことを踏まえ（「(2) 海外臨床試験成績の利用可能性について」の項参照）、低体重の患者で用量調節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、海外臨床試験では体重 40 kg 未満の患者を除外していたのに対し、国内臨床試験では体重 40 kg 未満の患者も組入れ可能としていたことを説明した上で、以下のように回答した。

本剤の現行の添付文書においては、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「体重 40 kg 未満の患者では忍容性を考慮し、投与 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること」と記載されていることから、AC-052-335 試験では、体重 40 kg 未満の患者に対し、5 週目以降も 1 回 62.5 mg を投与することとした。当該試験において体重 40 kg 未満の患者（3 例）での投与 16 週時点での新規手指潰瘍発現数は 0 個であり、少数例での検討ではあるが、体重 40 kg 以上の患者（25 例）での新規手指潰瘍発現数（0.44±0.82 個（平均値±標準偏差））と比較して有効性が減弱する傾向は認められなかった。また、安全性についても 40 kg 未満の患者で特徴的な有害事象が発現する傾向は認められなかった。

以上より、体重 40 kg 未満の患者においては、5 週目以降も引き続き 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を投与しても体重 40 kg 以上の患者と比較して有効性及び安全性に大きな差異は認められていないことから、投与 5 週目以降の積極的な増量をする必要はないと考える。一方で、本剤は血漿中薬物濃度の個体差が大きいことや、治療域が広く PK-PD の相関が明確ではないとの報告があることから (Dingemanse J et al. *J Clin Pharmacol*, 42: 283-289, 2002)、患者の症状により増量を可能とすべきであるとする。したがって、添付文書(案)の記載どおり、「体重 40 kg 未満の患者では忍容性を考慮し、投与 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。」という規定を設けることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において海外臨床試験よりも低用量で維持されている患者が多く、5 週目以降 250 mg/日に増量しなかった理由及び一度 250 mg/日に増量したものの 125 mg/日に減量した理由の多くが肝機能検査値異常のためであったことは重視すべきである。したがって、本剤 125 mg/日から 250 mg/日への増量に関しては、特に肝機能にも留意して慎重に判断すべきではあるが、臨床試験で実施された増量規定による投与方法であれば、安全性についても高用量で許容できないような懸念は生じておらず、最頻投与量別の新規手指潰瘍の発現数の結果から、高用量で投与されない場合においても一定の有効性が確認されたことから、臨床試験での用法・用量と同様、1 回 62.5 mg を 1 日 2 回から開始し、5 週目以降、患者の状態に合わせて最大 1 回 125 mg を 1 日 2 回投与できるとする用法・用量とすることは妥当と判断する。また、体重 40 kg 未満の患者について、国内臨床試験においては 5 週目以降も 1 回 62.5 mg を投与することと規定されていたため、それを上回る量の投与経験はなく、海外臨床試験においては、当該患者は組み入れられていない。しかしながら、PAH 患者では、現行の添付文書において、体重 40 kg 未満の患者では 5 週目以降も 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を維持する等、増量については慎重に行うべきとされている一方、患者の状態によっては増量することも可能とされていることを考慮すると、SSc 患者においても同様の用量調節を行うことは可能と考える。現時点においては、体重 40 kg 未満の患者に対して 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与した際の有効性及び安全性に特段の懸念は認められていないが、それを上回る用量を体重 40 kg 未満の患者に投与した際の安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(6) 安全性について

申請者は、国内外臨床試験で得られた SSc に伴う手指潰瘍患者における安全性プロファイルは PAH と違いはなく、添付文書において新たな注意喚起の必要はないと説明している。

機構は、SSc 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果である PAH と比較して説明した上で、SSc 患者に本剤を投与する際に新たに安全性上の懸念が生じる可能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。SSc 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況は表 10 及び表 11 のとおりである。PAH 患者と比較して SSc 患者で強皮症関連指潰瘍、感染性皮膚潰瘍、関節痛、四肢痛及び肝機能検査値異常が多く認められたが、強皮症関連指潰瘍、感染性皮膚潰瘍、関節痛及び四肢痛は基礎疾患である強皮症に関連する有害事象であるため SSc 患者でのみ発現したと考えられる。また、肝機能検査値異常は PAH 患者においては ALT 増加や AST

増加として別々に報告されており、対象患者により安全性に大きな差異は認められなかったと考える。以上より、SSc 患者に対する新たな注意喚起は不要と考える。

表 10：SSc 患者及び PAH 患者を対象とした国内臨床試験における有害事象

	PAH (40 例)	SSc (28 例)
強皮症関連指潰瘍	0 (0)	25.0 (7)
肝機能検査異常	5.0 (2)	25.0 (7)
鼻咽頭炎	25.0 (10)	17.9 (5)
末梢性浮腫	12.5 (5)	14.3 (4)
貧血	5.0 (2)	10.7 (3)
γ-GT 増加	12.5 (5)	10.7 (3)
肝機能異常	17.5 (7)	7.1 (2)
血中 AP 増加	7.5 (3)	7.1 (2)
ALT 増加	15.0 (6)	3.6 (1)
AST 増加	15.0 (6)	3.6 (1)
背部痛	7.5 (3)	3.6 (1)
便秘	12.5 (5)	3.6 (1)
胃腸炎	7.5 (3)	3.6 (1)
頭痛	25.0 (10)	3.6 (1)
筋肉痛	7.5 (3)	3.6 (1)
白血球数減少	7.5 (3)	3.6 (1)
発熱	7.5 (3)	3.6 (1)
鼻出血	10.0 (4)	0 (0)
ヘモグロビン減少	10.0 (4)	0 (0)
倦怠感	10.0 (4)	0 (0)
浮動性めまい	7.5 (3)	0 (0)
不眠症	7.5 (3)	0 (0)
浮腫	7.5 (3)	0 (0)

% (例数)

いずれかの併合群で 5%以上に発現した有害事象

PAH：AC-052-363 試験（PAH（WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣ）を対象とした非盲検非対照試験）、
AC-052-372 試験（PAH（WHO 機能分類クラスⅡ）を対象とした非盲検非対照試験）

SSc：AC-052-335 試験

表 11 : SSc 患者及び PAH 患者を対象とした海外臨床試験における有害事象

	PAH				SSc	
	AC-052-352 試験 ^{a)}		AC-052-364 試験 ^{b)}		Pool 1 ^{c)}	
	プラセボ群 69 例	本剤群 144 例	プラセボ群 92 例	本剤群 93 例	プラセボ群 133 例	本剤群 175 例
末梢性浮腫	5.8 (4)	10.4 (15)	7.6 (7)	6.5 (6)	4.5 (6)	15.4 (27)
頭痛	18.8 (13)	20.8 (30)	9.8 (9)	4.3 (4)	13.5 (18)	13.7 (24)
下痢	7.2 (5)	7.6 (11)	7.6 (7)	2.2 (2)	7.5 (10)	9.1 (16)
関節痛	7.2 (5)	4.9 (7)	1.1 (1)	2.2 (2)	2.0 (16)	9.1 (16)
上気道感染	10.1 (7)	11.1 (16)	2.2 (2)	4.3 (4)	9.0 (12)	8.6 (15)
感染性皮膚潰瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.0 (8)	8.6 (15)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.8 (9)	7.4 (13)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	1.5 (2)	6.3 (11)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	2.2 (2)	0.8 (1)	6.3 (11)
嘔吐	5.8 (4)	2.8 (4)	4.3 (4)	1.1 (1)	6.0 (8)	5.7 (10)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	3.3 (3)	7.5 (7)	0 (0)	5.1 (9)
鼻咽頭炎	7.2 (5)	11.8 (17)	8.7 (8)	7.5 (7)	6.0 (8)	4.6 (8)
悪心	11.6 (8)	8.3 (12)	8.7 (8)	5.4 (5)	9.8 (13)	4.6 (8)
浮動性めまい	18.8 (13)	11.1 (16)	5.4 (5)	5.4 (5)	6.8 (9)	3.4 (6)
潮紅	4.3 (3)	9.0 (13)	2.2 (2)	2.2 (2)	1.5 (2)	3.4 (6)
咳嗽	11.6 (8)	5.6 (8)	7.6 (7)	4.3 (4)	4.5 (6)	3.4 (6)
浮腫	2.9 (2)	5.6 (8)	2.2 (2)	1.1 (1)	1.5 (2)	3.4 (6)
気管支炎	10.1 (7)	5.6 (8)	3.3 (3)	0 (0)	3.8 (5)	2.3 (4)
鼻出血	5.8 (4)	5.6 (8)	2.2 (2)	1.1 (1)	0.8 (1)	2.3 (4)
副鼻腔炎	5.8 (4)	5.6 (8)	0 (0)	1.1 (1)	4.5 (6)	1.7 (3)
胸痛	7.2 (5)	4.9 (7)	4.3 (4)	5.4 (5)	4.5 (6)	1.1 (2)
失神	5.8 (4)	9.0 (13)	3.3 (3)	4.3 (4)	0 (0)	0.6 (1)
肝機能異常	2.9 (2)	9.0 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺高血圧症	18.8 (13)	7.6 (11)	7.6 (11)	1.1 (1)	0.8 (1)	0 (0)
低血圧	4.3 (3)	6.9 (10)	0 (0)	1.1 (1)	1.5 (2)	0 (0)
気道感染	5.8 (4)	5.6 (8)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

いずれかの併合群で 5%以上に発現した有害事象

a) PAH (WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣ) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験

b) PAH (WHO 機能分類クラスⅡ) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験

c) AC-052-401 試験の二重盲検期及び AC-052-331 試験の併合

また、本剤で特に懸念される肝機能障害についても、SSc 患者及び PAH 患者を対象とした臨床試験における有害事象及び肝機能検査値異常について比較した結果、表 12 及び表 13 のとおり、いずれの疾患でもプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、海外臨床試験と比較して国内臨床試験で発現割合が高かったが、両疾患で大きな差異は認められなかったことから、現行の注意喚起を遵守することで問題ないものとする。

表 12 : SSc 患者を対象とした臨床試験における肝障害に関連する有害事象

	Pool 1 ^{a)}		OL ^{b)}	国内臨床試験 ^{c)}
	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群
	133 例	175 例	204 例	28 例
AST 増加	1.5 (2)	6.3 (11)	3.9 (8)	3.6 (1)
ALT 増加	0.8 (1)	6.3 (11)	6.4 (13)	3.6 (1)
肝機能検査異常	0 (0)	5.1 (9)	5.9 (12)	25.0 (7)
血中 AP 増加	0 (0)	2.3 (4)	2.0 (4)	7.1 (2)
トランスアミナーゼ増加	0 (0)	0.6 (1)	2.5 (5)	0 (0)
γ-GT 増加	0 (0)	0.6 (1)	0.5 (1)	10.7 (3)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	2.9 (6)	0 (0)
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
抱合ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)
原発性胆汁性肝硬変	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (1)
肝性脳症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (1)

% (例数)

a) AC-052-401 試験の二重盲検期及び AC-052-331 試験の併合

b) AC-052-401 試験のオープンラベル期及び AC-052-333 試験の併合

c) AC-052-335 試験

表 13 : PAH 患者を対象とした臨床試験における肝障害に関連する有害事象

	AC-052-352 試験		OL ^{a)}	国内臨床試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群
	69 例	144 例	200 例	40 例
肝機能異常	2.9 (2)	9.0 (13)	13.0 (26)	17.5 (7)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.0 (6)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.0 (6)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)
血中 AP 増加	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	7.5 (3)
γ-GT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (5) ^{c)}
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
肝臓うっ血	1.4 (1)	0.7 (1)	0.5 (1)	0 (0)
黄疸	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
血中非抱合ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)
プロトロンビン時間延長	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)
腹水	0 (0)	0 (0)	2.0 (4)	0 (0)
肝圧痛	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
肝腫大	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)
肝炎	0 (0)	0 (0)	1.5 (3)	0 (0)

% (例数)

a) AC-052-354 試験 (AC-052-352 試験に参加した患者を対象とした長期投与試験)

b) AC-052-363 試験及び AC-052-372 試験の併合

c) 無症候性のため、重症度評価せず「該当なし」で評価した症例を 1 例含む

機構は、SSc 患者で併用が想定される薬剤について説明し、併用により安全性上問題が生じる可能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。SSc 患者で併用が想定される薬剤について、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験並びに AC-052-335 試験の各試験で併用した頻度の高かった薬剤は、海外試験ではパラセタモール、オメプラゾール、国内試験ではベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、アルファデクス等であった。本邦の実臨床においてもこれらの併用頻度が高いことが想定されるが、各併用薬剤別の安全性について、有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、

死亡及び中止に至った有害事象を検討した結果、併用薬剤によって特異的な発現傾向は認められなかった。以上の結果から、新たな注意喚起を行う必要はないと判断した。

機構は以下のように考える。「(2) 海外臨床試験成績の利用可能性について」の項で述べたように、海外臨床試験成績を参考として、日本人 SSc 患者における本剤の安全性を推定することは可能と考えられ、国内臨床試験の成績も考慮すると、SSc 患者における本剤の安全性プロファイルは PAH 患者と大きく異ならないとの申請者の判断は妥当であり、現段階で新たな注意喚起を添付文書に記載する必要まではないと判断する。しかしながら、本剤投与時の肝機能障害には十分な注意が必要であり、現行の添付文書で規定されている定期的な肝機能のモニタリングを確実に実施するとともに、肝機能障害の兆候を注意深く観察するよう、医療従事者への情報提供を行うことが重要である。

(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。使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査（観察期間 1 年）を全例調査方式（目標症例数：安全性解析対象症例として 660 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、平成 25 年度の特定疾患医療受給者証の交付件数の集計（SSc、多発性筋炎（Polymyositis、以下、「PM」）及び皮膚筋炎（Dermatomyositis、以下、「DM」）を一括して集計）では総件数が 49,631 人であり、SSc と PM 及び DM の患者数の比率が概ね 6 : 4 とされていること（竹原和彦、よくわかる強皮症のすべて 永井書店、2004）を考慮すると、SSc 患者は約 29,700 人と推定される。このうち約 20%の患者に皮膚潰瘍が併発するとされ（佐藤伸一ら、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度総括・分担研究報告書、2012）、さらにすでに複数の薬剤を含む治療が行われていること、本剤の使用には定期的な血液検査が必要であることを考慮して、本剤による治療の対象となる既存患者数は上述の患者のうち 1 割にあたる約 590 例であると推定した。また、平成 24 年度及び平成 25 年度の特定疾患医療受給者証所持者数より、新規に本剤の治療対象となる患者数は毎年 22 例程度と考えられた。既存患者約 590 例と新規患者約 110 例を 5 年間で登録できると想定し、合計で 700 例を調査対象とすることにより、安全性評価例数として 660 例を確保できると考える。なお、安全性解析対象として 660 例を収集した場合、発現率が 0.45%の有害事象を 95%の検出力で少なくとも 1 例検出でき、本剤の重要なリスクと考える重篤な肝機能異常（3.6 %、AC-052-335 試験における発現割合）等についても検出が可能である。

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症例数は極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全例を対象とした使用成績調査を実施し、本剤投与時に想定される有害事象の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団（低体重（40 kg 未満）の患者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等）での安全性、並びに併用薬の影響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、専門協議での議論を踏まえて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、SSc に伴う手指潰瘍の発症抑制に関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考える。本剤は SSc に伴う手指潰瘍の発症に対して新たな治療の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、効能・効果及び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。なお、日本人 SSc 患者における本剤の使用実績は限られていることから、製造販売後は本剤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 7 月 13 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 26 年 12 月 22 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

(1) 手指潰瘍の発症抑制効果について

トラクリア錠 62.5 mg（以下、「本剤」）の有効性評価について、海外臨床試験において主要評価項目を手指潰瘍の新規発現数としたことは妥当であり、潰瘍数の減少自体が QOL の向上に寄与するとの申請者の説明を考慮すると、本剤投与により新規潰瘍を抑制することは患者にとってメリットとなるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、国内臨床試験は安全性の確認を主目的に非盲検非対照試験として実施されていることから、有効性の評価を行うことは限界があるものの、内因性及び外因性民族的要因の検討の結果、プラセボ対照試験として実施された海外臨床試験成績を参考として日本人での有効性を推定し、日本人全身性強皮症（以下、「SSc」）患者における本剤による新規手指潰瘍の発症抑制効果は期待できるとの機構の判断についても、専門委員に支持された。

(2) 既存の手指潰瘍に対する治癒効果について

海外臨床試験のうち、AC-052-331 試験においては、手指潰瘍に対する治癒効果について、プラセボに対する本剤の優越性は示されていないことを踏まえると、本剤の既存の手指潰瘍に対する治癒効果については明確になっておらず、添付文書において、本剤による既存の手指潰瘍の治癒効果は認められてない旨を注意喚起することが適切との機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりとすることが適切と考える。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

2. 効能・効果について

(1) 潰瘍の既往歴のない患者への投与について

レイノー現象を発現している患者のすべてで短期間のうちに手指潰瘍を発症するわけではなく、手指潰瘍を発症するリスクが高い患者を本剤投与前に同定することは困難であること、本剤投与により重篤な肝障害等の副作用が発現するリスクがあること、及び手指潰瘍の既往歴のない患者への投与経験はこれまでになく、当該患者における本剤の有効性及び安全性は示されていないことを考慮すると、本剤は臨床試験で有効性及び安全性が示されている、手指潰瘍の既往歴もしくは現在手指潰瘍を有する患者に限定して投与することが適切であるとの機構の判断は専門委員に支持された。

また、専門委員より既往歴を確認する期間について、具体的に規定することはできないかとの意見が出された。専門協議における議論の結果、本剤投与の要否は潰瘍発生からの期間だけでなく患者の症状にもよると考えられること、これまでに得られている国内外臨床試験成績からは、具体的に既往歴の期間を規定することは困難であることから、一律に既往歴の確認期間を規定しないことで専門委員の意見は一致した。また、実際に臨床試験に組み入れられた患者背景等について、医療現場に情報提供することが適切であるとの意見も出された。

以上の議論を踏まえ、機構は国内外の臨床試験の組入れ基準や、実際に臨床試験に組み入れられた患者背景等を説明した情報提供資材を作成し、医療現場に情報提供するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

(2) 手指以外の皮膚潰瘍に対する有効性について

手指潰瘍以外の皮膚潰瘍に対する有効性について、専門委員より、手指と同様に末梢部位である足尖の潰瘍を本剤の効能・効果に含めるかについて、検討すべきとの意見が出された。専門協議での議論の結果、手指以外の皮膚潰瘍の発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性を適切なデザインにて明確に示した臨床試験の成績は現時点では存在せず、手指潰瘍とそれ以外の皮膚潰瘍の間の本剤投与時のリスク・ベネフィットバランスの異同については明らかになっていないため、本剤投与により重篤な肝障害等の副作用が発現するリスクがあることも考慮すると、足尖の潰瘍も含め、手指以外の皮膚潰瘍を投与対象とした効能・効果とすることは適切ではないとの意見で一致した。

以上の(1)及び(2)の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。

[効能・効果]

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

3. 安全性について

国内外の臨床試験成績を考慮すると、SSc 患者における本剤の安全性プロファイルは肺動脈性肺高血圧症患者と大きく異ならないため、現段階で新たな注意喚起を行う必要まではないが、本剤投与時の肝機能障害には十分な注意が必要であり、現行の添付文書で規定されている定期的な肝機能のモニタリングを確実に実施するとともに、肝機能障害の兆候を注意深く観察するよう、医療従事者への情報提供を行うことが重要であるとの機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、SScの合併症の一つである原発性胆汁性肝硬変を合併している患者に対して本剤を投与した際の安全性について検討する必要があるとの意見が出された。専門協議での議論の結果、国内第Ⅲ相試験（AC-052-335

試験）に組み入れられた 28 例中 3 例において原発性胆汁性肝硬変を合併しており、2 例で肝機能障害に関連する有害事象が発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定されていたことから、現時点では、添付文書において注意喚起をする必要まではないとの意見で一致した。

以上の議論を踏まえ、機構は、現時点では原発性胆汁性肝硬変患者に対する特別な注意喚起は不要であるが、本剤投与により肝機能が悪化することがあること及び SSc 患者では原発性胆汁性肝硬変を合併する患者が存在することから、製造販売後調査において、原発性胆汁性肝硬変患者に本剤を投与した際の情報を収集する必要があると判断し、申請者に、重要な不足情報として原発性胆汁性肝硬変患者での安全性を設定し、適切に情報収集するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

4. 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を全例調査方式で実施し、本剤投与時に想定される有害事象の発現状況、臨床試験でのデータが限られる集団（低体重（40 kg 未満）の患者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等）での安全性、並びに併用薬の影響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との機構の判断は専門委員に支持された。

使用成績調査の目標症例数の設定根拠について、申請者は、本効能・効果が承認された場合の市場変化及び処方動向を考慮した修正案を以下のように提示した。平成 25 年度の SSc と多発性筋炎（以下、「PM」）及び皮膚筋炎（以下、「DM」）に対する特定疾患医療受給者証の交付件数の集計では総件数が 49,631 人であり、SSc と PM 及び DM の患者数の比率が概ね 6 : 4 とされていること（竹原和彦. よくわかる強皮症のすべて 永井書店, 2004）を考慮すると、SSc 患者は約 29,700 人と推定され、このうち約 20%の患者に皮膚潰瘍が併発するとされていることから（佐藤伸一ら, 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012）、皮膚潰瘍を伴う SSc 患者は 5,900 人と推定される。既に本剤が使用されている欧州で実施されたコホート研究において、手指潰瘍の既往歴のある SSc 患者でのエンドセリン受容体拮抗薬の使用割合が約 30%であったとの報告及び肺動脈性肺高血圧症を合併している患者の割合は 11.4～27.7%であるとの報告（吉田俊治ら, 厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析 平成 15 年度総括・分担研究報告書, 2004、Wigley FM et al. *Ann Rheum Dis*, 00: 2125-2132, 2005、Guillevin L et al. *Clin Exp Rheumatol*, 31: 71-80, 2013、Coughlan JG et al. *Ann Rheum Dis*, 73: 1340-1349, 2013）を考慮し、前述の患者のうち、審査の過程において適切と判断された効能・効果（「2. 効能・効果について」の項参照）を主要な投与目的とする患者の割合は約 10%にあたる約 590 例と推定した。また、平成 24 年度及び平成 25 年度の特定疾患医療受給者証所持者数より、新規に本剤の治療対象となる患者数は毎年 24 例程度と考えられた。既存患者約 590 例と新規患者約 144 例を 6 年間で登録できると想定し、合計で 734 例を調査対象とすることにより、安全性評価例数として 700 例を確保できると考える。

審査報告（1）の「II.3. (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 14 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 15 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 14 及び表 15 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 16）が提出された。

表 14：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
- 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）	精巣障害及び男性不妊症（精子数減少）	<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 <SSc> - 原発性胆汁性肝硬変患者
有効性に関する検討事項		
使用実態下での長期投与における有効性		

表 15：医薬品リスク管理計画（案）における追加効能に係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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（全例調査）	- 市販直後調査結果の情報提供 - 医療従事者向け資材の作成と提供 - 患者向け資材の作成と提供

表 16：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	SSc 患者（現在手指潰瘍がある、または手指潰瘍の既往歴のある患者）
観察期間	本剤投与開始後 2 年間、最長 3 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 700 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
9	16	プラセボ群 <u>66</u> 例、本薬群 <u>37</u> 例	プラセボ群 <u>37</u> 例、本薬群 <u>66</u> 例
10	16	安全性	安全性 ⁴⁾
10	脚注	記載なし	4) 投与終了 24 時間後までに発現した有害事象が収集され、重篤な有害事象のみ投与終了 8 週間までに発現した事象が収集された。
11	6	発現数 ⁴⁾	発現数 ⁵⁾
11	7	治癒 ⁵⁾	治癒 ⁶⁾
11	脚注	4)	5)
11	脚注	5)	6)
20	31	それぞれ <u>1.3</u> 及び 0.8 個	それぞれ <u>1.4</u> 及び 0.8 個

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）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・用量を以下のよう
に整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る効能・効果について本剤は
希少疾病用医薬品に指定されており、再審査期間は 10 年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）
全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、
または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

（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。

（変更なし）

[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。