# トラクリア®錠 62.5 mg
# （ボセンタン水和物（Ro 47-0203））

CTD 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

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

# 目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略語 5
1. 製品開発の根拠 6
1.1 製品の概要及び効能・効果（案） 6
1.2 全身性強皮症に伴う手指潰瘍とその治療 6
1.2.1 病態 6
1.2.2 現在の治療法 7
1.3 臨床開発計画 9
1.3.1 開発の経緯 9
1.3.2 臨床試験データパッケージ 9
1.3.3 日本の規制当局からの助言 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
4. 有効性の概括評価 11
4.1 試験のデザイン及び方法 12
4.1.1 各試験のデザイン 12
4.1.1.1 プラセボ対照比較試験（ピボタル試験） 12
4.1.1.2 オープンラベル試験 12
4.1.2 試験対象集団 12
4.1.3 解析対象集団 13
4.1.4 有効性評価項目 13
4.2 有効性の成績 14
4.2.1 主要な評価項目（新規手指潰瘍の発現数） 14
4.2.2 副次的な評価項目 16
4.2.2.1 予防 16
4.2.2.2 治癒 17
4.2.2.3 全般的評価 18
4.2.2.4 QOL 19
4.2.2.5 不奏功等 19
4.2.3 部分集団における有効性 19
4.2.4 長期投与時の有効性 20
4.3 有効性の結論 20
5. 安全性の概括評価 21
5.1 曝露状況 21
5.2 有害事象 22

5.2.1 主な有害事象 ..... 22
5.2.2 治験薬と因果関係が否定できない有害事象 ..... 24
5.2.3 死亡及びその他重篤な有害事象 ..... 25
5.2.4 投与中止に至った有害事象 ..... 25
5.2.5 その他重要と考えられる有害事象 ..... 25
5.2.5.1 肝機能異常に関連する有害事象 ..... 26
5.2.5.2 浮腫に関連する有害事象 ..... 27
5.2.5.3 頭痛に関連する有害事象 ..... 28
5.3 SSc に伴う手指潰瘍患者と PAH 患者との有害事象の比較 ..... 28
5.3.1 有害事象 ..... 28
5.3.2 注目すべき有害事象（肝機能異常、浮腫） ..... 29
5.3.2.1 肝機能異常に関連する有害事象 ..... 29
5.3.2.2 浮腫に関連する有害事象 ..... 30
5.4 特別な患者集団 ..... 31
5.5 長期投与時の安全性 ..... 31
5.6 世界における製造販売後使用経験 ..... 32
5.7 安全性に関する結論 ..... 33
6. ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 33
6.1 本剤のベネフィット ..... 33
6.2 本剤のリスク ..... 34
6.3 本剤の臨床的位置付けと申請効能・効果 ..... 34
7. 引用文献 ..... 35

## 表一覧

表 1　皮膚潰瘍の局所治療の原則 ..... 7
表 2　本邦及び海外のガイドラインにおける SSc に伴うレイノー現象及び皮膚潰瘍に対する推奨薬 ..... 8
表 3　臨床試験データパッケージ ..... 10
表 4　有効性評価項目 ..... 14
表 5　ベースラインから試験終了までに発現した新規手指潰瘍数 ..... 15
表 6　ベースラインから試験終了までに発現した新規手指潰瘍数：併合解析 ..... 15
表 7　試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数別の患者数 ..... 16
表 8　新規手指潰瘍が発現するまでの時間（群間差の p 値、Log-rank 検定） ..... 17
表 9　新規手指潰瘍が発現するまでの時間：併合解析 ..... 17
表 10　投与期間の要約 ..... 22
表 11　有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）（Safety set） ..... 23
表 12　因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（Safety set） ..... 24
表 13　肝機能異常に関連する有害事象 ..... 26

表 14　基準値上限の 3 倍を超える AST 及び/又は ALT の増加がみられた割合 ..... 27
表 15　浮腫に関連する有害事象 ..... 27
表 16　頭痛に関連する有害事象 ..... 28
表 17　いずれかの試験で 10%以上に発現した有害事象 ..... 29
表 18　肝機能異常に関連する有害事象の比較 ..... 30
表 19　基準値上限の 3 倍を超える AST 及び/又は ALT の増加した割合の比較 ..... 30
表 20　浮腫に関連する有害事象の比較 ..... 31

## 図一覧

図 1　指標潰瘍が完全治癒するまでの時間（Kaplan-Meier 曲線） ..... 18
図 2　プラセボ補正したベースラインから試験終了時までの新規手指潰瘍の発現数：併合解析（部分集団解析） ..... 20

## 略語

| 略号 | 略さない用語 | 日本語訳 |
|---|---|---|
| AE | Adverse Event | 有害事象 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| dcSSc | diffuse cutaneous SSc | びまん皮膚硬化型全身性強皮症 |
| DU | Digital Ulcer | 手指潰瘍 |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire | 健康評価質問票 |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire Disability Index | HAQ の身体障害指数 |
| lcSSc | limited cutaneous SSc | 限局皮膚硬化型全身性強皮症 |
| LOCF | Last Obsevation Carried Forward | 最直前データによる補完 |
| PAH | Pulmonary Arterial Hypertension | 肺動脈性肺高血圧症 |
| PDE5 | Phosphodiesterase 5 | ホスホジエステラーゼ 5 |
| QOL | Quality of Life | 生活の質 |
| SBP | Systolic Blood Pressure | 収縮期血圧 |
| SD | Standard Deviation | 標準偏差 |
| SSc | Systemic Sclerosis | 全身性強皮症 |
| UKFS | United Kingdom Scleroderma Functional Score | 英国強皮症機能スコア |
| ULN | Upper Limit of Normal | 基準値上限 |
| VAS | Visual Analog Scale | 視覚的アナログ尺度 |

# 1. 製品開発の根拠

## 1.1 製品の概要及び効能・効果（案）

ボセンタンの「全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制」の効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。なお、当該効能・効果に対しては既承認の用法・用量を適応する予定であるため、用法・用量の変更は行わない。これら効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠はモジュール 1.8 に示した。

【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）

【用法・用量】（変更なし）
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。

## 1.2 全身性強皮症に伴う手指潰瘍とその治療

### 1.2.1 病態

全身性強皮症（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 は経過中に見られる皮膚硬化の範囲に基づき分類されている。すなわち、肘関節より近位に至るものがびまん皮膚硬化型（diffuse cutaneous SSc：dcSSc）、遠位に留まるものが限局皮膚硬化型（limited cutaneous SSc：lcSSc）である[Hachulla2011]。dcSSc では消化管や肺の線維化が徐々に進行し、皮膚硬化がピークに達する頃には、食道病変、間質性肺疾患などの機能障害が顕著になることが多い。また、皮膚硬化の進行期に腎クリーゼ、心筋障害によるうっ血性心不全をきたすこともある。一方、lcSSc では血管病変が緩やかに進行し、10 年以上の罹病期間を経て肺動脈性肺高血圧症（PAH）、消化管や心筋の病変が顕性化する。皮膚潰瘍は dcSSc 及び lcSSc の何れにも発症する合併症である。SSc は難病であり、厚生労働省による特定疾患に指定されている。

皮膚潰瘍は膠原病の中でも特に SSc の血管障害により高頻度に発症する疾患である。SSc に見られる血管障害は、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、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。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り[Rodnan1980]、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[O'Hanlon1984]。一般的には皮膚硬化の強い抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性患者に潰瘍は頻発するが、比較的軽度の抗セントロメア抗体陽性患者でも発症する[竹原 2004]。潰瘍はしばしば激しい痛みを伴い、入院加療を必要とする。指

の切断に至る症例もあり、日常生活に著しい影響を及ぼし、QOL の極度の低下をもたらす。創部の細菌感染から敗血症を呈し、生命予後を左右することもあるため、SSc に伴う皮膚潰瘍に対する早期の適切な治療が重要となる。

### 1.2.2 現在の治療法

SSc に伴う皮膚潰瘍の治療としては外用薬による治療や患部を除去するデブリドマンといった局所治療に加え、経口薬や注射薬による全身治療が行われるが、現在、本邦では SSc に伴う皮膚潰瘍の治療や予防といった効能又は効果を有する薬剤はない。

(1) 局所治療

局所治療は各種外用剤や処置により表 1 を目標として治療が行われる。過去には創部を解放して乾燥させる方法が主流であったが、現在では創部を湿潤状態に保ち、治癒を促進させる閉鎖処置が主流となっている。閉鎖療法では感染に対する抗菌薬の外用剤及び肉芽形成や表皮形成促進剤の軟膏や線維芽細胞成長因子が用いられる[竹原 2004]。

外用治療は有効な場合もあるが、難治性の場合も多く、潰瘍のコントロールが不能となると組織の壊死を招く。その場合は組織を取り除くデブリドマンを行う。デブリドマンには化学的デブリドマンと外科的デブリドマンがある。前者は壊死組織融解作用をもつ軟膏などを用いるもので、患者への侵襲がない反面、壊死組織の軟化や融解に時間がかかる。患者の状態が許すのであれば外科的デブリドマンが推奨される[竹原 2004]。

**表 1　皮膚潰瘍の局所治療の原則**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. 創及び周囲組織の保護 | 2. 壊死組織の除去 | 3. 細菌増殖の抑制 | 4. 肉芽組織形成の促進 |
| 5. 上皮化の促進 | 6. 乾燥からの回避 | 7. 感染の防止 | 8. 疼痛の緩和 |

(2) 全身治療

国内外のガイドラインにおける SSc に伴うレイノー現象及び皮膚潰瘍に対する推奨薬を表 2 に示した。本邦にて全身治療として用いられている薬剤は、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン（PG）$E_1$ 製剤、$PGI_2$ 製剤、抗血小板薬、ホスホジエステラーゼ（PDE）-5 阻害薬、抗トロンビン薬及びスタチンなどである[茂木 2012]。しかし、カルシウム拮抗薬、抗血小板薬、ベラプロストナトリウムやシルデナフィルはレイノー現象に対しては治療が推奨されるが科学的根拠に基づいたものではない。また、皮膚潰瘍に対する効果は期待できない。皮膚潰瘍に対してはボセンタンに加え、$PGE_1$ の静注薬、抗トロンビン薬及びスタチンが推奨されているが、科学的根拠をもって推奨されている薬剤は $PGE_1$ 静注薬及びボセンタンのみである。海外では $PGI_2$ 類似体の静注薬（イロプロスト）が皮膚潰瘍に対して推奨されているが、本邦では販売されていない。

国内外のガイドラインにて推奨されているこれらの薬剤のうち、SSc に伴う皮膚潰瘍に対する効能をもつ薬剤は海外ではボセンタンのみである。また、本邦では同様の効能をもつ薬剤はない。

**表 2　本邦及び海外のガイドラインにおける SSc に伴うレイノー現象及び皮膚潰瘍に対する推奨薬**

| | 薬剤 | 本邦のガイドライン [全身性強皮症診療ガイドライン 2010] | | 欧州のガイドライン [Kowal-Bielecka2009] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 推奨度 2) | 推奨文 | 推奨度 | 推奨文 |
| レイノー現象 | カルシウム拮抗薬 | A | レイノー現象に有用である。 | A | レイノー現象に対する第一選択薬である。 |
| | イロプロスト静注（$PGI_2$ 製剤） | – | – | A | 重症のレイノー現象に対して使用すべきである。 |
| | アルプロスタジル静注（$PGE_1$ 製剤） | B | レイノー現象と指趾尖潰瘍に対する治療に有用である。 | – | – |
| | 抗血小板薬 | C1 | 治療薬として考慮してよい。 | – | – |
| | ベラプロストナトリウム（$PGI_2$ 製剤） | C1 | 治療薬として考慮してよい。 | – | – |
| | アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 | C1 | 治療薬として考慮してよい。 | – | – |
| | シルデナフィル（PDE-5 阻害薬） | C1 | レイノー現象の緩和に有用であるが、適応を慎重に考慮する必要がある。 | – | – |
| 皮膚潰瘍 | ボセンタン | B | 皮膚潰瘍新生予防に有用であるが、適応を慎重に考慮する必要がある。 | A | 多発性の dcSSc 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対して使用すべきである。 |
| | イロプロスト静注（$PGI_2$ 製剤） | – | – | A | 活動性の手指潰瘍に対する使用を考慮すべきである。 |
| | アルプロスタジル静注（$PGE_1$ 製剤） | B | レイノー現象と指趾尖潰瘍に対する治療に有用である。 | – | – |
| | 抗トロンビン薬 | C1 | 皮膚潰瘍治療に有用である。 | – | – |
| | スタチン | C1 | 考慮してもよいが、適応を慎重に考慮する必要がある。 | – | – |
| | 高圧酸素療法 | C1 | 皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。 | – | – |
| | 分層植皮術 | C1 | 皮膚潰瘍に対する多くの手術療法は有用性が確立されておらず、安易な切断術は推奨できないが、分層植皮術は有用と考えられる。 | – | – |
| | 外用剤 1) | C1 | 皮膚潰瘍の改善に有用である。 | – | – |

1) トラフェルミン、プロスタグランジン $E_1$ 軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏

2) 推奨度

A；強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B；科学的根拠があり、行うよう勧められる。C1；科学的根拠がないが、行うよう勧められる。

### 1.3 臨床開発計画

#### 1.3.1 開発の経緯

ボセンタンは経口デュアルエンドセリン（ET）受容体拮抗薬で PAH 治療薬として米国で 2001 年 11 月、欧州で 2002 年 5 月に承認された。2013 年 11 月時点でボセンタンは世界 66 ヵ国で承認されており、これまでに 130000 例以上の患者に使用されている。本邦では 2005 年 4 月に WHO FC III 及び IV の PAH 治療薬として承認を取得し、WHO FC II に対する効能追加を 2012 年 11 月に取得している。

PAH（SSc に伴う PAH を含む）を対象とした海外臨床試験でボセンタンは症状、運動能力及び血行動態に対する一貫性のある持続的な効果を示し、臨床的悪化の割合を有意に低下させた[Rubin2002]。また、ボセンタンが投与された SSc 患者数例で PAH 症状だけでなく手指潰瘍の改善も認められた。同様の所見は、製造販売後の症例報告でも得られている[竹原 2008] [Nagai2012] [Funauchi2009]。

海外では SSc に伴う手指潰瘍患者を対象に既承認である PAH と同様の用法・用量で臨床試験（AC-052-401/RAPIDS-1 試験及び AC-052-331/RAPIDS-2 試験）を実施し、ボセンタン投与による新規手指潰瘍の発現数の抑制効果並びに SSc に伴う手指潰瘍患者でのボセンタンの安全性及び忍容性が確認され、本成績をもって、以下の効能・効果で 2007 年に EU で承認された。なお、ボセンタンは欧州リウマチ学会のガイドライン（2009 年）で、SSc に伴う手指潰瘍への使用は A ランク（最も強く推奨）とされている（表 2）。

> 【Therapeutic indications】
> Tracleer is also indicated to reduce the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease.

一方、本邦ではボセンタンは、全身性強皮症診療ガイドライン（2010 年）で科学的根拠があり治療を行うことが勧められる薬剤と位置付けられている。このような現状を踏まえ、日本皮膚科学会からの未承認薬・適応外薬の開発要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性の検討がなされ、ボセンタンの SSc に伴う皮膚潰瘍の予防を対象疾患として開発要請（要望番号 : II-220）が発出された（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）。以上のことから、日本人の SSc に伴う手指潰瘍患者を対象としたボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第 3 相試験（AC-052-335）を実施し、その結果が得られたため本試験を含んだ臨床データパッケージを構築し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。なお、ボセンタンは 2014 年 12 月 8 日付にて全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する希少疾病用医薬品に指定されている。

#### 1.3.2 臨床試験データパッケージ

SSc に伴う手指潰瘍患者を対象にボセンタンの有効性及び安全性を確認する臨床試験として、2

つの多施設共同二重盲検プラセボ対照試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）及び AC-052-331 試験のオープンラベル継続試験（AC-052-333 試験）を行い、その後国内 9 施設で 28 例の日本人患者を対象としたオープンラベル試験（AC-052-335 試験）を行った。

本申請で用いる臨床試験データパッケージを表 3 に示した。

**表 3　臨床試験データパッケージ**

| 試験区分 | 国内<br>（治験薬投与症例数） | 海外<br>（治験薬投与症例数） |
|---|---|---|
| 第 3 相 | － | プラセボ対照二重盲検試験<br>AC-052-401<br>（プラセボ 43 例、ボセンタン 79 例）<br>【評価資料】 |
| | | プラセボ対照二重盲検試験<br>AC-052-331<br>（プラセボ 100 例、ボセンタン 90 例）<br>【評価資料】 |
| | オープンラベル試験<br>AC-052-335<br>（ボセンタン 28 例）<br>【評価資料】 | オープンラベル試験<br>AC-052-333<br>（ボセンタン 116 例）<br>【評価資料】 |

AC-052-401 試験の主要評価項目と AC-052-331 試験の主要評価項目の 1 つは、新規手指潰瘍の発現数であった。AC-052-331 試験のもう 1 つの主要評価項目は手指潰瘍の治癒に関するもので、指標潰瘍（治癒の評価が可能な手指潰瘍を投与開始時に特定した手指潰瘍）が完全治癒するまでの期間であった。いずれの試験も副次的及び探索的評価項目では、手指潰瘍に対する予防、治癒、全般的評価、生活の質（QOL）、不奏功等の有効性並びに安全性及び忍容性を評価した。また、AC-052-331 試験のオープンラベル継続試験である AC-052-333 試験の主要評価項目は長期投与時の安全性であり、副次的評価項目として新規手指潰瘍の発現数を含めた有効性を評価した。AC-052-335 試験の主要評価項目は日本人 SSc 患者に対するボセンタンの安全性と忍容性であり、探索的に有効性を評価した。

投与方法は、全ての臨床試験で既承認の PAH の用法・用量と同様であった。すなわち、初期用量として 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間投与した後、1 回 125 mg 1 日 2 回に増量し、その後は被験者の忍容性に応じて 1 回 62.5 mg への減量又は 1 回 125 mg への再増量をおこなうものである。AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験のプラセボ群では、ボセンタン錠と識別不能なプラセボ錠を用い同様に投与した。

### 1.3.3 日本の規制当局からの助言

SSc に伴う手指潰瘍患者を対象とした海外第 3 相プラセボ対照比較試験の 2 試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）及び海外オープンラベル試験の 1 試験（AC-052-333 試験）の成績を踏まえて 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（オーファン以外、[redacted]）及び 20[redacted]

年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] 面談を行った。その結果、以下の助言を基に日本人の SSc に伴う手指潰瘍患者を対象としたボセンタンの安全性及び有効性を確認する臨床試験を計画した。

- 以下の点から海外の 2 つの二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）を主な試験成績として評価することが適切である。
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

## 2. 生物薬剤学に関する概括評価

ボセンタンの食事の影響等の生物薬剤学に関する評価は既に報告しており（既承認時提出資料へ－34）、現時点で新しい情報は得られていない。

## 3. 臨床薬理に関する概括評価

健康成人及び様々な患者集団でのボセンタンの臨床薬理試験の結果は既に報告している（既承認時提出資料へ項及びト項）。SSc に伴う手指潰瘍患者を対象とした新たな臨床薬理試験は実施していない。

## 4. 有効性の概括評価

ボセンタンの有効性を評価するため、全身性強皮症（SSc）に伴う手指潰瘍患者を対象とした海外臨床試験 3 試験（AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-333 試験）及び国内臨床試験 1 試験（AC-052-335 試験）を実施した。

SSc に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの有効性は、2 つのピボタル試験である AC-052-401 試験（二重盲検期間）及び AC-052-331 試験に基づいて示した。また、AC-052-335 試験（評価期間）の有効性データを基に外国人と日本人での有効性の結果を比較した。長期投与での有効性の評価は、AC-052-331 試験の継続試験である AC-052-333 試験の有効性データで評価した。

## 4.1 試験のデザイン及び方法

### 4.1.1 各試験のデザイン

#### 4.1.1.1 プラセボ対照比較試験（ピボタル試験）

AC-052-401（RAPIDS-1）試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、主に有効性及び安全性を評価する 16 週間の二重盲検期間と 12 週間のオープンラベル期間から構成された第 3 相試験である。SSc に伴う手指潰瘍を有する患者又は過去 1 年以内に手指潰瘍の既往を有する患者 122 例を対象に投与後 16 週の有効性を検討した（モジュール 2.7.3 第 1.2.1 項）。

AC-052-331（RAPIDS-2）試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 3 相試験である。SSc に伴う手指潰瘍を有する患者 190 例を対象に、24 週間の二重盲検期間及び投与終了後 8 週間のフォローアップ期間で構成された（モジュール 2.7.3 第 1.2.2 項）。

#### 4.1.1.2 オープンラベル試験

AC-052-333 試験は、AC-052-331 試験のオープンラベル継続試験で、AC-052-331 試験の終了時に手指潰瘍を有する患者 116 例を対象に主に安全性及び有効性を評価するオープンラベル非対照の第 3 相試験である（モジュール 2.7.3 第 1.2.3 項）。

AC-052-335 試験は SSc に伴う手指潰瘍を有する日本人患者に対するボセンタンの安全性を確認することを主目的として、16 週間の評価期間と承認取得時まで投与を継続する継続期間から構成された第 3 相試験である。本邦の 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、プラセボ群を対照とした比較試験を設定して多数の症例を確保することが困難と考えられたため、集積可能な症例数で、特徴的な有害事象である肝機能検査異常、頭痛、末梢性浮腫等を適切に評価できる症例数を設定し、安全性を主目的としたオープンラベル試験とした。SSc に伴う手指潰瘍を有する患者又は過去 5 年以内に手指潰瘍の既往を有する患者 28 例を対象に投与後 16 週の有効性を検討した（モジュール 2.7.3 第 1.2.4 項）。

### 4.1.2 試験対象集団

海外 AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び国内 AC-052-335 試験は SSc に伴う手指潰瘍患者を対象とした。いずれの臨床試験も SSc の確定診断を必要としたが、海外は米国リウマチ学会の基準で、日本は厚生労働省の強皮症新診断基準を用いた。日本の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おり、海外臨床試験と国内臨床試験で組み入れられた患者に大きな違いはなかった。

AC-052-331 試験では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が、AC-052-401 試験及び AC-052-335 試験ではベースライン時に手指潰瘍を有している患者に加え手指潰瘍の既往歴を有する患者も対象とした。さらに、AC-052-401 試験及び AC-052-335 試験では、手指潰瘍の発現の可能性が高いレイノー現象を有する患者を対象とした。AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験では体重が 40 kg 未満（又は以下）の患者は除外したが、AC-052-335 試験は組入れ可能としたが、40 kg 未満の場合、1 回 125 mg への増量は行わなかった（モジュール 2.7.3 第 3.1.1.1

項）。

#### 4.1.3 解析対象集団

各試験の統計解析は、各試験の統計解析計画書に従い実施した。有効性の主要解析対象集団は、無作為割付され、治験薬の投与を少なくとも一度受けた患者集団とした。なお、AC-052-401 試験（二重盲検期間）は、無作為割付されたすべての患者のうち、ベースライン時とベースライン後に少なくとも 1 回は手指潰瘍の評価をした患者集団とした（モジュール 2.7.3 表 2）。

また、プラセボに対するボセンタンの有効性を包括的に評価するため、プラセボ対照二重盲検試験の 2 試験（AC-052-401 試験［二重盲検期間］及び AC-052-331 試験）のデータを併合した。併合データを用いた解析は、併合 ITT 集団（無作為割付されたすべての患者のうち、ベースライン時とベースライン後に少なくとも 1 回は手指潰瘍の評価をした患者集団）及び併合治癒評価 ITT 集団（併合 ITT 集団のうち、ベースライン時に手指潰瘍を有する患者集団）の 2 つの解析集団を用いて行った（モジュール 2.7.3 表 3）。

#### 4.1.4 有効性評価項目

有効性は、手指潰瘍に対する予防、治癒、全般的評価、QOL 及び不奏功等に関する項目を用いて評価した。

AC-052-401 試験（二重盲検期間）及び AC-052-331 試験では、新規手指潰瘍の発現数を有効性に関する主要評価項目とした。なお、AC-052-331 試験は 2 つの主要評価項目を設定しており、指標潰瘍が完全治癒するまでの時間も主要評価項目として設定した。また、副次評価項目として、新規手指潰瘍の発現数以外の予防に関する評価項目を始め、治癒、全般的評価、QOL 及び不奏功等に関する評価項目を設定した。

AC-052-335 試験、AC-052-401 試験（オープンラベル期間）及び AC-052-333 試験は、二重盲検試験と同様の評価項目を探索的に評価した。

**表 4　有効性評価項目**

| | |
|---|---|
| 予防 | 新規手指潰瘍[1)]の発現数 |
| | 新規手指潰瘍の発現割合 |
| | 新規手指潰瘍が発現するまでの時間 |
| 治癒 | 指標潰瘍[2)]が完全治癒するまでの時間 |
| | 新規手指潰瘍が完全治癒するまでの時間 |
| | ベースライン時の手指潰瘍が完全治癒するまでの時間 |
| | 全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒するまでの時間 |
| | 全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者数の割合 |
| 全般的評価 | 手指潰瘍の総数[3)] |
| | 手指潰瘍の実質的な負荷量[4)] |
| | 手指潰瘍の総表面積 |
| QOL | SHAQ（Scleroderma Health Assessment Questionnaire/強皮症健康評価質問票） |
| | SHAQ の VAS（Visual Analog Scale/視覚的アナログ尺度） |
| | UKFS（United Kingdom Scleroderma Functional Score/英国強皮症機能スコア） |
| | VAS：手指潰瘍に関連した全般的な手の痛み |
| 不奏功等 | 治療不奏功[5)]までの時間及びその理由 |
| | 投与終了後の治療不奏功の患者の割合 |
| | 投与終了後の新規手指潰瘍の発現数 |

1) 手指潰瘍は、近位指節間関節から遠位側の潰瘍で、上皮による被覆の連続性が失われており肉眼的に認められる深さがあるものとした（モジュール 2.7.3 表 5）。
2) 指標潰瘍は、治験責任（分担）医師が治癒が可能でありかつ治癒の評価が可能であるとの臨床判断に基づいて、治験薬投与開始前に 1 ヵ所指定した手指潰瘍とした（モジュール 2.7.3 表 6）。
3) ベースライン時の手指潰瘍又は新規手指潰瘍の区別なく、手指潰瘍数のベースラインから試験終了時までの変化
4) 各来院時点での手指潰瘍の総数からベースライン時の手指潰瘍数の総数の差を算出し、評価日を用いて曲線下面積として求めた。
5) 治療不奏功とは非経口プロスタグランジン剤の使用、交感神経切除術の施行、又は外科的介入のいずれかを要した手指潰瘍の悪化とした。
出典：モジュール 2.7.3 表 4

## 4.2 有効性の成績

### 4.2.1 主要な評価項目（新規手指潰瘍の発現数）

AC-052-401 試験（二重盲検期間）では、投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍数の平均はプラセボ群 2.7 ± 3.5 ヵ所、ボセンタン群 1.4 ± 1.9 ヵ所であった。当初、治験実施計画書に Mann-Whitney の U 検定を用いることと規定していたが、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ため解析方法が適切でないと考え、統計解析計画書に過分散を調整した Poisson 回帰を追加した。しかし、二重盲検期間終了後の規制当局との相談の結果、Poisson 回帰も治療以外の要素による影響があることから、Poisson 回帰の基礎的前提と合致しないことが考えられたため、本解析に適切ではない可能性があると指摘された。これらのことから、データの基礎分布に左右されない並べ替え検定が最適な解析法であると判断し、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定を本来計画していた解析とあわせて実施した。無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定では、新規手指潰瘍の発現数はボセンタン群でプラセボ群に比べて少なく統計学的に有意であった（p = 0.0042）。また、治癒評価 ITT（ベースライン時に手指潰瘍があった ITT）集団（76

例）の新規手指潰瘍発現数はプラセボ群 3.6 ヵ所（95%CI:2.2～5.0）、ボセンタン群 1.8 ヵ所（95%CI:1.2～2.4）であり、同様にボセンタンで発現数が有意に少なかった（p＝0.0391／無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定）。

AC-052-331 試験では、投与後 24 週までに認められた新規手指潰瘍数はプラセボ群では 2.7±3.3 ヵ所、ボセンタン群では 1.9±2.2 ヵ所で、ボセンタン群で発現数が有意に少なかった（P=0.0351、Pitman の並べ替え検定）。また、国内 AC-052-335 試験では、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数は平均 0.39 ヵ所であった（表 5）。

二重盲検試験の併合解析の結果でも、発現した新規手指潰瘍数はプラセボ群に比べボセンタン群は少なく、ボセンタンを 16～24 週間投与することにより、新規手指潰瘍数はプラセボ群に比べ約 37%減少した（表 6）。

以上から、ボセンタンは新規手指潰瘍の発現を抑制する効果が示され、その効果は既に手指潰瘍を有する患者でも明白であった。

**表 5　ベースラインから試験終了までに発現した新規手指潰瘍数**

| | AC-052-401（二重盲検期間） | | | | AC-052-331 | | AC-052-335（評価期間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ITT | | 治癒評価 ITT | | ATS | | FAS |
| | プラセボ N=43 | ボセンタン N=78 | プラセボ N=24 | ボセンタン N=52 | プラセボ N=90 | ボセンタン N=98 | ボセンタン N=28 |
| n | 43 | 78 | 24 | 52 | 89 | 95 | 28 |
| 平均値± 標準偏差 | 2.7±3.5 | 1.4±1.9 | 3.6±3.3 | 1.8±2.2 | 2.7±3.3 | 1.9±2.2 | 0.39±0.79 |
| （95%CI） | （1.6, 3.8） | （1.0, 1.9） | （2.2, 5.0） | （1.2, 2.4） | （2.0, 3.4） | （1.4, 2.3） | （－，－） |
| 治療効果（p値） | | | | | | | |
| Mann-WhitneyのU検定[1)] | | 0.1748 | | 0.0344 | | － | － |
| Poisson回帰[2)] | | 0.0083 | | 0.0075 | | 0.0001 | － |
| 無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定[3)] | | 0.0042 | | 0.0391 | | － | － |
| Pitman の並べ替え検定 | | － | | － | | 0.0351 | － |
| Wilcoxon の正確検定[4)] | | － | | － | | 0.1791 | － |

ATS: All treated set、FAS: Full analysis set
試験終了時：AC-052-401；投与後 16 週、AC-052-331；投与後 24 週、AC-052-335；投与後 16 週
1) 治験実施計画書に規定していた解析
2) AC-052-401 試験：統計解析計画書に追加した解析、AC-052-331 試験：補足解析
3) 規制当局と相談の結果、最適な解析と判断した解析
4) 事後補足解析
出典：モジュール 2.7.3 表 16

**表 6　ベースラインから試験終了までに発現した新規手指潰瘍数：併合解析**

| 解析対象集団 | 併合 ITT | | 併合治癒評価 ITT | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N = 133 | ボセンタン N = 176 | プラセボ N = 114 | ボセンタン N = 150 |
| n | 132 | 173 | 113 | 145 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 2.7±3.3 | 1.7±2.1 | 2.9±3.3 | 1.8±2.1 |
| 95% CI | 2.1, 3.3 | 1.4, 2.0 | 2.3, 3.5 | 1.4, 2.1 |

試験終了時：AC-052-401；投与後 16 週、AC-052-331；投与後 24 週
出典：モジュール 2.7.3 表 17

### 4.2.2 副次的な評価項目

#### 4.2.2.1 予防

##### 4.2.2.1.1 新規手指潰瘍の発現割合

新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合は、AC-052-401 試験（二重盲検期間）ではボセンタン群 42.3%（33/78 例）、プラセボ群 39.5%（17/43 例）であり、また、AC-052-331 試験でもボセンタン群 33.7%（32/95 例）、プラセボ群 29.2%（26/89 例）であった。

新規手指潰瘍の発現数別に集計した結果、新規潰瘍の発現数にかかわらず患者数の割合は常にボセンタン群がプラセボ群に比べ少なかった。さらに、AC-052-401 試験では 4 ヵ所以上に新規手指潰瘍が発現した患者はプラセボ群が 30.2%（13/43 例）であったのに対しボセンタン群が 9.0%（7/78 例）、AC-052-331 試験では 5 ヵ所以上に手指潰瘍が発現した患ではプラセボ群が 25.8%（23/89 例）であったのに対しボセンタン群では 10.5%（10/95 例）であり、ボセンタン群がプラセボ群に比べ大幅に少なかった。なお、国内 AC-052-335 試験では 4 ヵ所以上の潰瘍が発現した患者は認められなかった（表 7）。これらの結果から、ボセンタンは新規手指潰瘍の個数にかかわらずその発現を常に抑制するが、新規手指潰瘍の多発を顕著に抑制するものと考えられた。

**表 7　試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数別の患者数**

| | AC-052-401（二重盲検期間） | | AC-052-331 | | AC-052-335（評価期間） |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=43 | ボセンタン N=78 | プラセボ N=89 | ボセンタン N=95 | ボセンタン N=28 |
| 新規潰瘍が発現しなかった患者 | 17(39.5%) | 33(42.3%) | 26(29.2%) | 32(33.7%) | 21 (75.0%) |
| 新規手指潰瘍が発現した患者 | | | | | |
| 1 ヵ所以上 | 26(60.5%) | 45(57.7%) | 63(70.8%) | 63(66.3%) | 7 (25.0%) |
| 2 ヵ所以上 | 20(46.5%) | 27(34.6%) | 44(49.4%) | 41(43.2%) | 3 (10.7%) |
| 3 ヵ所以上 | 16(37.2%) | 15(19.2%) | 32(36.0%) | 29(30.5%) | 1 ( 3.6%) |
| 4 ヵ所以上 | 13(30.2%) | 7(9.0%) | 26(29.2%) | 18(18.9%) | - |
| 5 ヵ所以上 | 11(25.6%) | 7(9.0%) | 23 (25.8%) | 10(10.5%) | - |
| 6 ヵ所以上 | 9(20.9%) | 5(6.4%) | 16(18.0%) | 6(6.3%) | - |
| 7 ヵ所以上 | 5(11.6%) | 2(2.6%) | 9(10.1%) | 3(3.2%) | - |
| 8 ヵ所以上 | 5(11.6%) | 2(2.6%) | 8(9.0%) | 2(2.1%) | - |
| 9 ヵ所以上 | 3(7.0%) | 1(1.3%) | 6(6.7%) | 2(2.1%) | - |
| 10 ヵ所以上 | 3(7.0%) | - | 4(4.5%) | 2(2.1%) | - |
| 11 ヵ所以上 | 2(4.7%) | - | 3(3.4%) | - | - |
| 12 ヵ所以上 | 2(4.7%) | - | 2(2.2%) | - | - |
| 13 ヵ所以上 | 2(4.7%) | - | 2(2.2%) | - | - |
| 14 ヵ所以上 | - | - | 2(2.2%) | - | - |
| 15 ヵ所以上 | - | - | 1(1.1%) | - | - |
| 16 ヵ所以上 | - | - | 1(1.1%) | - | - |

解析対象集団：AC-052-401；ITT 集団、AC-052-331；All treated set、AC-052-335；Full analysis set
試験終了時：AC-052-401；投与後 16 週、AC-052-331；投与後 24 週、AC-052-335；投与後 16 週
出典：モジュール 2.7.3 表 18

#### 4.2.2.1.2 新規手指潰瘍が発現するまでの時間

AC-052-401 試験（二重盲検期間）及び AC-052-331 試験で 1 ヵ所目、2 ヵ所目、3 ヵ所目、4 ヵ所目及び 5 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間を探索的に解析した。その結果、プラセボに対するボセンタンの新規手指潰瘍発現までの時間のハザード比は常に 1 以下であり、AC-052-401 試験（二重盲検期間）では 3 ヵ所目及び 4 ヵ所目の新規手指潰瘍が、AC-052-331 試験では 5 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間の投与群間での差が有意であった（表 8）。また、併合解析でもハザード比は常に 1 以下であった（表 9）。

以上より、ボセンタンは新規手指潰瘍が発現するまでの時間を遅らせる効果が示され、特に、多数の手指潰瘍の発現に対して発現の遅延効果がより明確であった。

表 8　新規手指潰瘍が発現するまでの時間（群間差の p 値、Log-rank 検定）

| 新規手指潰瘍数 | AC-052-401（二重盲検期間） | AC-052-331 |
|---|---|---|
| 1 ヵ所目 | 0.5648 | 0.7194 |
| 2 ヵ所目 | 0.0726 | 0.6306 |
| 3 ヵ所目 | 0.0431 | 0.6047 |
| 4 ヵ所目 | 0.0042 | 0.1227 |
| 5 ヵ所目 | － | 0.0314 |

解析対象集団：AC-052-401；ITT 集団、AC-052-331；All treated set
出典：モジュール 2.7.3 表 21

表 9　新規手指潰瘍が発現するまでの時間：併合解析

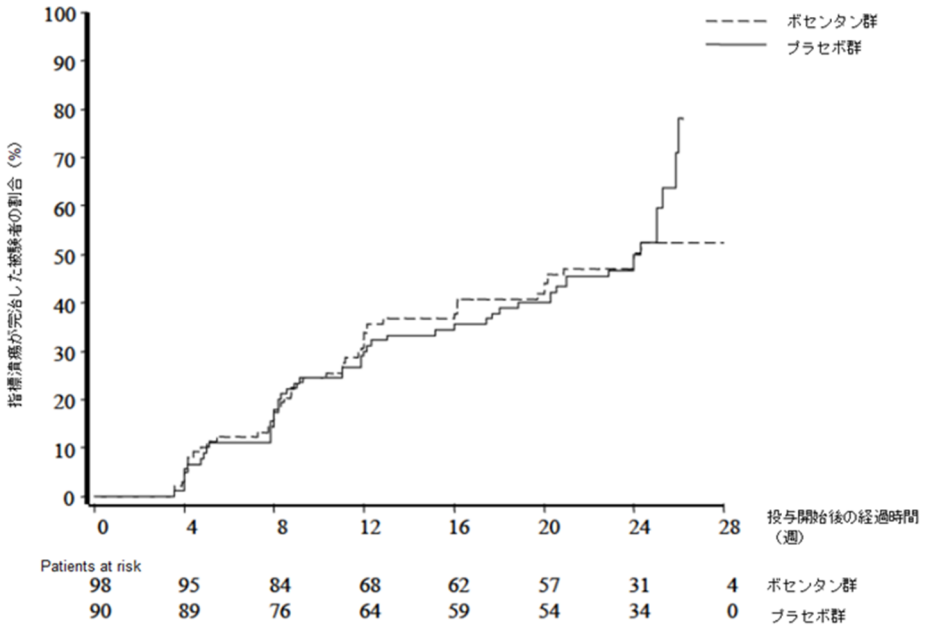
| 解析対象集団 | 併合 ITT | | 併合治癒評価 ITT | |
|---|---|---|---|---|
| 新規手指潰瘍数 | ハザード比 | 95%CI | ハザード比 | 95%CI |
| 1 ヵ所目 | 0.934 | 0.704, 1.239 | 0.935 | 0.697, 1.255 |
| 2 ヵ所目 | 0.832 | 0.590, 1.174 | 0.866 | 0.607, 1.237 |
| 3 ヵ所目 | 0.770 | 0.508, 1.168 | 0.837 | 0.546, 1.284 |
| 4 ヵ所目 | 0.508 | 0.305, 0.846 | 0.559 | 0.333, 0.939 |
| 5 ヵ所目 | 0.447 | 0.249, 0.801 | 0.482 | 0.267, 0.870 |

出典：モジュール 2.7.3 表 22

#### 4.2.2.2 治癒

AC-052-331 試験における、指標潰瘍（手指潰瘍のうち、治癒の可能性があり、治癒の評価が可能であるもののうち 1 つを責任医師が判断し予め選択したもの／モジュール 2.7.3 第 1.4.1.1 項(2)参照）が完全治癒し、治癒が 12 週間維持されるまでの時間の Kaplan-Meier 推定値はプラセボ群で 78.2%、ボセンタン群で 52.4%であり、いずれの投与群でも 50%を超えたものの、両群に有意差はなかった（図 1、p=0.6327、Log-rank 検定）。

図 1　指標潰瘍が完全治癒するまでの時間（Kaplan-Meier 曲線）




AC-052-331；All treated set
指標潰瘍が完全治癒するまでの時間は、指標潰瘍が完全治癒し、その後 12 週間治癒の状態が維持されていることを確認した日までの治験薬投与開始からの経過時間とした。
出典：モジュール 2.7.3. 図 8

また、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験ではベースライン時の手指潰瘍が完全治癒するまでの時間及び全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分治癒するまでの時間の時間解析を行ったが、明確な効果を示すことはできなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.2.3 項、モジュール 2.7.3 第 3.2.2.4 項）。

一方、国内 AC-052-335 試験では指標潰瘍を有した患者 8 例のうち、治験薬の投与を中止した 2 例を除いた 6 例全ての指標潰瘍が投与 16 週までに完全に治癒し（モジュール 2.7.3 第 3.2.2.1 項）、ベースライン時に手指潰瘍を有した患者 11 例では 45.5%（5/11 例）の患者で全ての手指潰瘍が完全治癒した（モジュール 2.7.3 第 3.2.2.5 項）。

#### 4.2.2.3 全般的評価

ベースライン時から存在した手指潰瘍であるか新規手指潰瘍であるかにかかわらず、評価時点において認められた潰瘍の総数の変化を評価した。AC-052-401 試験の投与後 16 週では、手指潰瘍総数はボセンタン群で 0.5 ヵ所減少したのに対し、プラセボ群では 0.4 ヵ所増加し、ボセンタン群とプラセボ群との差は有意であった（p＝0.0297、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定）。また、AC-052-331 試験の投与後 24 週では、手指潰瘍総数はプラセボ群は 1.5 ヵ所であったのに対しボセンタン群は 1.7 ヵ所とベースラインからいずれも減少し、ボセンタン群がプラセボ群に比べ変化量は大きかったが、投与群間の差はなかった。AC-052-335 試験では、ベースラインの 1.18 ヵ所に比べ投与後 16 週では 0.61 ヵ所で、0.57 ヵ所減少した（モジュール 2.7.3 第 3.2.3.1 項）。このように、ボセンタン群は手指潰瘍の総数を削減する効果が認められた。また、ベースラ

イン時に潰瘍がない患者を対象に含めた AC-052-401 試験ではプラセボ群で手指潰瘍総数は増加し、ボセンタン群との間に差が認められた。

なお、手指潰瘍の実質的な負荷量[注 a)]や手指潰瘍の総面積の変化ではプラセボに比べ明確な違いは認められなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.3.2 項、第 3.2.3.3 項）。

注 a)評価時点での手指潰瘍総数からベースラインの手指潰瘍数を差し引いた値を算出したうえで、実際の評価日を用いた曲線下面積。

#### 4.2.2.4 QOL

SSc 特有の身体的要素に関する健康評価質問票である SHAQ を用いて、HAQ-DI [注 b)] 及び手指潰瘍の影響がよく反映されると考えられる「着衣と見繕い」、「衛生」及び「握力」の 3 つの項目をまとめた「手の機能」のスコアを AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験にて評価した。HAQ-DI の評価はボセンタンによる効果が期待できる手の機能以外の SSc に伴う身体的な機能も評価項目に含まれており、プラセボに対するボセンタンの治療効果を明確に示すことができなかったが、手の機能の変化では AC-052-401 試験（二重盲検期間）にて有意な治療効果が認められた（p=0.0041、Mann-Whitney U-test、モジュール 2.7.3 表 28）。

注 b)SHAQ の 8 つの項目（着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他）から得られたスコアを平均して、機能障害の程度を表わす機能障害指数。

#### 4.2.2.5 不奏功等

治療不奏功は、AC-052-401 試験（二重盲検期間）で探索的評価項目の 1 つとして評価した。治療不奏功に該当した症例はプラセボ群の 1 例のみであった。したがって、治療不奏功までの時間は、ボセンタン群とプラセボ群で統計的有意差は認められなかった（ITT 集団：p = 0.1808、Log-rank 検定、治癒評価 ITT 集団：p = 0.1449、Log-rank 検定）。AC-052-331 試験では治療不奏功のためボセンタン群 6 例（6.1%）及びプラセボ群 4 例（4.4%）で治験薬の投与を中止した（モジュール 2.7.3 第 3.2.5.1 項）。

### 4.2.3 部分集団における有効性

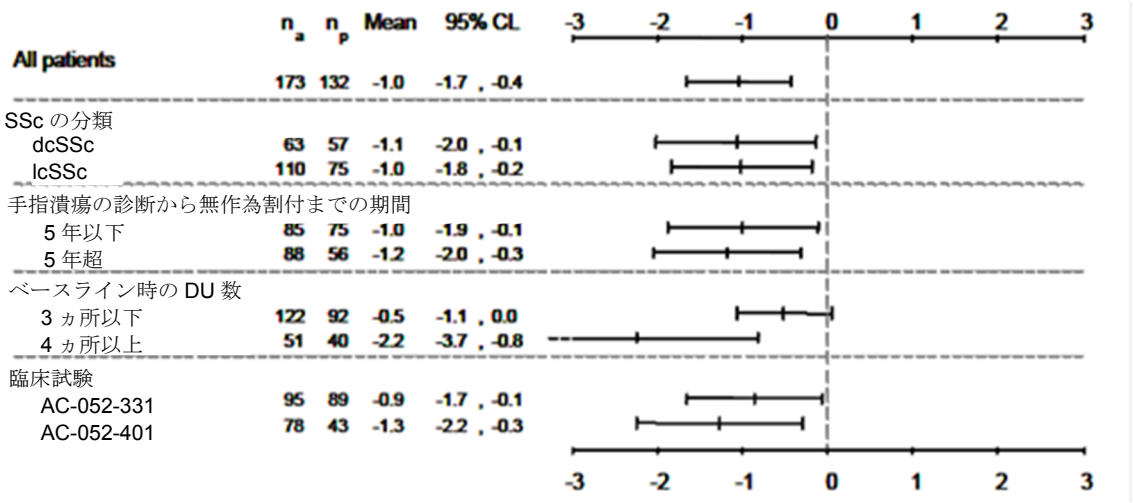
二重盲検試験（AC-052-401 試験［二重盲検期間］及び AC-052-331 試験）の併合 ITT 集団を対象に、以下の因子を用いて部分集団での新規手指潰瘍の発現予防に対する効果を検討した。

- SSc の疾患分類（dcSSc、lcSSc）
- 手指潰瘍の最初の診断から無作為割付までの期間（5 年以下、5 年超）
- ベースライン時の手指潰瘍数（3 ヵ所以下、4 ヵ所以上）
- 臨床試験（AC-052-401 試験、AC-052-331 試験）

試験終了までの新規手指潰瘍の発現数は SSc の分類、診断からの経過時間、ベースライン時の

潰瘍数にかかわらず、いずれの部分集団でもボセンタン群が一貫してプラセボ群よりも少なかったが、特にベースライン時の潰瘍数が 4 個以上の患者において新規潰瘍数削減の効果がより明確であった。

**図 2　プラセボ補正したベースラインから試験終了時までの新規手指潰瘍の発現数：併合解析（部分集団解析）**




解析対象集団：併合 ITT 集団
na:ボセンタン投与例数、np: プラセボ投与例数
試験終了時：AC-052-401；投与後 16 週、AC-052-331；投与後 24 週
出典：モジュール 2.7.3 図 11

### 4.2.4 長期投与時の有効性

AC-052-331 試験終了後、オープンラベル試験である AC-052-333 試験に継続参加した 116 例は、平均 2.4 年間、最長 4 年間ボセンタンが投与された。約 1.5 年（80 週）の観察期間で、55.8～62.8%の患者に新規手指潰瘍は発現せず、新規手指潰瘍数及び手指潰瘍総数の平均値はベースラインから減少した。これらの結果から、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験で示された有効性がボセンタンの長期投与でも継続して認められていることが示された（モジュール 2.7.3 第 5.2 項）。

## 4.3 有効性の結論

2 つのピボタル試験である AC-052-401 試験（二重盲検期間）及び AC-052-331 試験で SSc に伴う手指潰瘍患者に対してボセンタンを投与した結果、プラセボ群に比べ新規手指潰瘍の発現数を統計学的に有意に減少させ、その効果は既に手指潰瘍を有する患者でも明白であった。また、国内で実施した第 3 相試験（AC-052-335 試験）の結果でも、海外と同様に予防効果が認められ、日本人患者に対するボセンタンの有効性が示された。新規手指潰瘍数ごとに患者の発現頻度及び発現までの時間解析を行った結果、潰瘍の発現数にかかわらずボセンタンの抑制効果が示され、特に潰瘍の重症化に対してより効果的であった（第 4.2.1 ～4.2.2 項）。さらに、部分集団解析を行った結果、ベースライン時の潰瘍数が多い重症な患者にて新規潰瘍数の削減効果が明確であった

ほか、SSc の疾患分類（dcSSc 又は lcSSc）にかかわらず新規潰瘍数の抑制効果が認められた（第 4.2.3 項）。継続投与試験でボセンタンを 2 年以上投与した結果、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験と同様に手指潰瘍に対する予防効果が得られたことから、長期投与でも治療効果が維持されることが示された（第 4.2.4 項）。

手指潰瘍の総数の変化を評価した結果、手指潰瘍の総数を削減する効果が認められ、AC-052-401 試験ではその差はプラセボに対して有意であった（第 4.2.2.3 項）。また、手の機能に特化した QOL の評価では AC-052-401 試験においてプラセボに対する治療効果が認められた（第 4.2.2.4 項）。

なお、手指潰瘍の治癒に関する評価では明確な効果は認められなかった。

## 5. 安全性の概括評価

ボセンタンの安全性は、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者を対象とした海外臨床試験 3 試験（AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-333 試験）及び国内臨床試験 1 試験（AC-052-335 試験）により評価した。AC-052-335 試験は現在実施中のため、投与後 52 週までに得られたデータに基づいて示した。有害事象及び臨床検査値の結果に基づいてまとめ、ボセンタンに関連する注目すべき有害事象（肝機能異常、末梢性浮腫）を中心に考察した。有害事象は MedDRA/J Ver. 17.0 を用いて読み替えを行った。

国内外の 4 試験で、ボセンタンを少なくとも 1 回投与され、安全性の評価を実施した全ての患者が含まれる安全性解析対象集団（Safety set）を対象に評価した。また、ボセンタンのプラセボに対する安全性を包括的に評価するため、プラセボ対照二重盲検試験を併合した「Pool 1」（AC-052-401 試験の二重盲検期間、AC-052-331 試験）及び 2 つのピボタル試験のボセンタン投与群を併合した「Pool 2」（AC-052-401 試験の二重盲検期間及びオープンラベル期間、AC-052-331 試験）の 2 つを安全性併合解析の対象集団として設定した。

本項では、「Pool 1」、「Pool 2」及び国内臨床試験（AC-052-335 試験）から得られた安全性成績を示した。また、長期投与時の安全性は、AC-052-331 試験の継続試験である AC-052-333 試験のデータで評価した。

### 5.1 曝露状況

ボセンタンの安全性評価に使用した臨床試験 4 試験では、合計 296 例にボセンタンが投与された。Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験（投与後 24 週まで）のボセンタン群及びプラセボ群の投与期間は平均 19.5～21.8 週間であり、AC-052-335 試験（投与後 52 週まで）は平均 40.0 週間、長期試験の AC-052-333 試験は 125.1 週間（2.4 年）であった（表 10）。

**表 10　投与期間の要約**

| | Pool 1 | | Pool 2 | AC-052-335 | | AC-052-333 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | ボセンタン | ボセンタン | ボセンタン | | ボセンタン |
| | N=133 | N=175 | N=206 | N=28 | | N=116 |
| | | | | 0-24 週 | 0-52 週 | |
| 平均値（週） | 21.5 | 19.5 | 21.8 | 19.5 | 40.0 | 125.1 |
| 標準偏差 | 8.2 | 7.8 | 9.1 | 9.1 | 20.5 | 65.3 |
| 中央値 | 24.1 | 17.9 | 24.3 | 24.1 | 52.1 | 149.8 |
| 範囲 | 0.9-38.7 | 0.4-37.6 | 0.4-37.6 | 0.4-25.1 | 0.4-52.1 | 3.0-208.3 |

AC-052-335：週に換算した。
出典：モジュール 2.7.4 表 4、5、9、10

## 5.2 有害事象

### 5.2.1 主な有害事象

有害事象は、Pool1 のプラセボ群で 87.2%（116/133 例）、ボセンタン群で 88.0%（154/175 例）に認められ、発現割合はプラセボ群とボセンタン群で同程度であった。ボセンタン群で最も発現割合が高かった有害事象は末梢性浮腫で、プラセボ群で 4.5%（6/133 例）、ボセンタン群で 13.7%（24/175 例）であった。次いで頻度の高かった頭痛の発現頻度は、プラセボ群で 13.5%（18/133 例）、ボセンタン群で 13.1%（23/175 例）であり、両投与群で高頻度にみられた（表 11）。ボセンタン群でプラセボ群より 2%以上発現割合の高い有害事象は、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、消化不良、血中アルカリホスファターゼ増加、鼻出血、不眠症、感染性皮膚潰瘍、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、及び便秘であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.2.1.1 項）。

Pool2 の有害事象の発現割合は 87.4%（180/206 例）で、有害事象の種類及び発現割合は Pool 1 と大きな違いがなかった（表 11）。

国内 AC-052-335 試験では、有害事象は投与後 24 週までに 85.7%（24/28 例）に認められた。最も発現割合が高かった有害事象は、肝機能検査異常 28.6%（8/28 例）であり、次いで強皮症関連指潰瘍 25.0%（7/28 例）、鼻咽頭炎 21.4%（6/28 例）、末梢性浮腫 14.3%（4/28 例）であった。投与後 52 週までに有害事象は 100.0%（28/28 例）に認められ、最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎 35.7%（10/28 例）であり、次いで肝機能検査異常 28.6%（8/28 例）、強皮症関連指潰瘍 25.0%（7/28 例）、末梢性浮腫 14.3%（4/28 例）であった（表 11）。AC-052-335 試験では手指潰瘍が発現した場合、有害事象として集計していたため、強皮症関連指潰瘍が有害事象として挙げられたが、これ以外の有害事象の種類は Pool 1 及び Pool 2 と大きな違いがなかった。なお、肝機能異常、浮腫及び頭痛に関連する有害事象は「5.2.5 その他重要と考えられる有害事象」で考察した。

表 11　有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）（Safety set）

| 基本語 | Pool 1 プラセボ N=133 | Pool 1 ボセンタン N=175 | Pool 2 ボセンタン N=206 | AC-052-335 ボセンタン N=28 0-24 週 | AC-052-335 ボセンタン N=28 0-52 週 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 件以上の有害事象発現例数 | 116 （87.2） | 154 （88.0） | 180 （87.4） | 24 （85.7） | 28 （100.0） |
| 有害事象発現件数 | 415 | 585 | 745 | 91 | 143 |
| 肝機能検査異常 | — | 8 （4.6） | 8 （3.9） | 8 （28.6） | 8 （28.6） |
| 強皮症関連指潰瘍 | — | — | — | 7 （25.0） | 7 （25.0） |
| 末梢性浮腫 | 6 （4.5） | 24 （13.7） | 27 （13.1） | 4 （14.3） | 4 （14.3） |
| 頭痛 | 18 （13.5） | 23 （13.1） | 31 （15.0） | 1 （3.6） | 1 （3.6） |
| 下痢 | 10 （7.5） | 16 （9.1） | 22 （10.7） | 2 （7.1） | 3 （10.7） |
| 上気道感染 | 12 （9.0） | 15 （8.6） | 17 （8.3） | — | — |
| 感染性皮膚潰瘍 | 8 （6.0） | 15 （8.6） | 17 （8.3） | — | — |
| 関節痛 | 13 （9.8） | 14 （8.0） | 19 （9.2） | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 （1.5） | 11 （6.3） | 11 （5.3） | 1 （3.6） | 1 （3.6） |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 （0.8） | 11 （6.3） | 12 （5.8） | 1 （3.6） | 1 （3.6） |
| 四肢痛 | 7 （5.3） | 10 （5.7） | 14 （6.8） | — | — |
| 嘔吐 | 8 （6.0） | 9 （5.1） | 11 （5.3） | — | — |
| 悪心 | 13 （9.8） | 8 （4.6） | 11 （5.3） | — | — |
| 鼻咽頭炎 | 8 （6.0） | 8 （4.6） | 10 （4.9） | 6 （21.4） | 10 （35.7） |
| 尿路感染 | 3 （2.3） | 7 （4.0） | 7 （3.4） | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| 便秘 | 1 （0.8） | 6 （3.4） | 9 （4.4） | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| 皮膚潰瘍-疾患進行 | 9 （6.8） | 6 （3.4） | 6 （2.9） | — | — |
| 皮膚潰瘍 | 8 （6.0） | 6 （3.4） | 7 （3.4） | — | — |
| 浮動性めまい | 9 （6.8） | 5 （2.9） | 6 （2.9） | — | — |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | — | 4 （2.3） | 4 （1.9） | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| 貧血 | 1 （0.8） | 3 （1.7） | 5 （2.4） | 3 （10.7） | 3 （10.7） |
| インフルエンザ | 2 （1.5） | 3 （1.7） | 3 （1.5） | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | — | 1 （0.6） | 1 （0.5） | 3 （10.7） | 3 （10.7） |
| 鉄欠乏性貧血 | — | 1 （0.6） | 1 （0.5） | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| 肝機能異常 | — | — | — | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| 上気道の炎症 | — | — | — | 2 （7.1） | 2 （7.1） |
| 咽頭炎 | — | 3 （1.7） | 3 （1.5） | — | 3 （10.7） |
| 帯状疱疹 | 2 （1.5） | — | — | 1 （3.6） | 2 （7.1） |
| 過角化 | — | — | — | 1 （3.6） | 2 （7.1） |
| 医療機器不具合 | — | — | — | 1 （3.6） | 2 （7.1） |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 23、31、5.3.5.2.3 表 42、5.3.5.2.4 表 42

### 5.2.2 治験薬と因果関係が否定できない有害事象

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、Pool1 のプラセボ群で 23.3%（31/133 例）、ボセンタン群で 38.9%（68/175 例）であった。因果関係が否定できない有害事象のうち最も発現割合が高かった有害事象は末梢性浮腫で、プラセボ群で 0.8%（1/133 例）、ボセンタン群で 8.0%（14/175 例）であった（表 12）。ボセンタン群でプラセボ群より 2%以上発現割合の高い有害事象は、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加であった（表 12）。Pool2 の有害事象の種類及び発現割合は Pool 1 と大きな違いがなかった（表 12）。

AC-052-335 試験では、60.7%（17/28 例）に因果関係が否定できない有害事象が発現し、事象の種類は Pool 1 及び Poo2 とほぼ同様であった（表 12）。

因果関係が否定できない有害事象の多くは、製造販売後調査等で主に PAH 患者に対してボセンタンを使用した際に既に報告されている特徴的な有害事象であった。

表 12　因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（Safety set）

| 基本語 | Pool 1 | | Pool 2 | AC-052-335 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=133 | ボセンタン N=175 | ボセンタン N=206 | ボセンタン N=28 | |
| | | | | 0-24 週 | 0-52 週 |
| 1 件以上の有害事象発現例数 | 31（23.3） | 68（38.9） | 80（38.8） | 17（60.7） | 17（60.7） |
| 有害事象発現件数 | 54 | 152 | 183 | 31 | 40 |
| 肝機能検査異常 | － | 6（3.4） | 6（2.9） | 7（25.0） | 7（25.0） |
| 末梢性浮腫 | 1（0.8） | 14（8.0） | 16（7.8） | 3（10.7） | 3（10.7） |
| 末梢性浮腫-疾患進行 | － | 4（2.3） | 4（1.9） | － | － |
| 頭痛 | 9（6.8） | 9（5.1） | 16（7.8） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 下痢 | 2（1.5） | 5（2.9） | 6（2.9） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 関節痛 | 1（0.8） | 1（0.6） | 1（0.5） | 2（7.1） | 2（7.1） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1（0.8） | 10（5.7） | 10（4.9） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | － | 10（5.7） | 11（5.3） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 悪心 | 3（2.3） | 3（1.7） | 3（1.5） | － | － |
| 貧血 | － | 1（0.6） | 1（0.5） | 2（7.1） | 2（7.1） |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | － | 1（0.6） | 1（0.5） | 3（10.7） | 3（10.7） |
| 肝機能異常 | － | － | － | 2（7.1） | 2（7.1） |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | － | 4（2.3） | 4（1.9） | 2（7.1） | 2（7.1） |
| 浮動性めまい | 4（3.0） | 3（1.7） | 4（1.9） | － | － |
| 潮紅 | 2（1.5） | 5（2.9） | 5（2.4） | － | － |
| 鼻出血 | － | 1（0.6） | 2（1.0） | － | 1（3.6） |
| 胸水 | － | － | － | － | 1（3.6） |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 26、34、5.3.5.2.3 表 22、5.3.5.2.4 表 22

### 5.2.3 死亡及びその他重篤な有害事象

投与開始から投与終了後 28 日までの間で AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験では、死亡例はなかった（モジュール 2.7.4 第 2.1.3 項）。

重篤な有害事象は、Pool 1 のプラセボ群で 13.5%（18/133 例）、ボセンタン群で 6.3%（11/175 例）とプラセボ群に比べボセンタン群で発現割合が低かった。両群とも重篤な有害事象の種類はさまざまであり個々の事象の発現頻度は低く、ボセンタン群で 2 例以上に報告されたものは、呼吸困難、肺炎、心室性頻脈のみでそれぞれ 1.1%（2/175 例）であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、Pool1 では重症筋無力症であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.1 項）。

AC-052-335 試験では、投与後 52 週までに重篤な有害事象は 28.6%（8/28 例）に発現したが、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、体液貯留及び肝機能異常が各 1 例であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.4 項）。

### 5.2.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、Pool1 のプラセボ群で 11.3%（15/133 例）、ボセンタン群で 14.3%（25/175 例）であり、ボセンタン群でやや多くみられた。これはボセンタン群で肝機能異常に関連した有害事象が多かったためであった。最も多くみられた有害事象は肝機能検査異常で、プラセボ群で発現はなく、ボセンタン群で 2.9%（5/175 例）であった。ボセンタン群で 3 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は肝機能検査異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び胃食道逆流性疾患であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.1.1 項）。

Pool2 で投与中止に至った有害事象の発現割合は 15.5%（32/206 例）であった。最も多く発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び肝機能検査異常で、発現割合はそれぞれ 2.4%（5/206 例）であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.1.2 項）。

AC-052-335 試験で投与後 24 週までに投与中止に至った有害事象の発現割合は 17.9%（5/28 例）で、いずれの事象も 1 例ずつに発現した。投与 24 週以降に発現した新たな投与中止に至った有害事象は 1 例に認められた（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.1.4 項）。

### 5.2.5 その他重要と考えられる有害事象

ボセンタンの特徴的な有害事象として肝機能異常に関連した有害事象が知られている。また、ERA の特徴的な有害事象の一つとして体液貯留、血管拡張薬の特徴的な有害事象として頭痛が示唆されている[Battistini2006]。これらの有害事象を注目すべき有害事象として発現頻度についてまとめた。

#### 5.2.5.1 肝機能異常に関連する有害事象

ボセンタンの特徴的な有害事象として肝機能検査値異常、特にアミノトランスフェラーゼ（ALT/AST）の増加がこれまでに報告されている。そこで、各臨床試験で発現した有害事象の基本語のうち、肝機能検査値の増加に関連する有害事象をグループ化（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項参照）したものを肝機能異常に関連する有害事象として集計した（表 13）。また、臨床検査値の基準値上限の 3 倍を超えるアミノトランスフェラーゼ増加の発現の割合を集計した（表 14）。

肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は、海外臨床試験のボセンタン群では 10.7%～12.0%、AC-052-335 試験では 46.4%であり、発現頻度に違いがみられたが、肝機能異常を臨床検査値を以って評価した場合、基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加の発現割合は Pool1 のボセンタン群、Pool2 及び AC-052-335 試験で同程度であった（表 14）。

**表 13　肝機能異常に関連する有害事象**

| 基本語 | Pool1 | | Pool2 | AC-052-335 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=133 | ボセンタン N=175 | ボセンタン N=206 | ボセンタン N=28 | |
| | | | | 0-24 週 | 0-52 週 |
| 発現例数 | 2（1.5） | 21（12.0） | 22（10.7） | 13（46.4） | 13（46.4） |
| 発現件数 | 3 | 32 | 33 | 17 | 23 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2（1.5） | 11（6.3） | 11（5.3） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1（0.8） | 11（6.3） | 12（5.8） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 肝機能検査異常 | － | 8（4.6） | 8（3.9） | 8（28.6） | 8（28.6） |
| 肝機能検査異常 - 疾患進行 | － | 1（0.6） | 1（0.5） | － | － |
| トランスアミナーゼ上昇 | － | 1（0.6） | 1（0.5） | － | － |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | － | － | － | 3（10.7） | 3（10.7） |
| 肝機能異常 | － | － | － | 2（7.1） | 2（7.1） |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | － | － | － | 2（7.1） | 2（7.1） |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：モジュール 2.7.4 表 51、53

表 14　基準値上限の 3 倍を超える AST 及び/又は ALT の増加がみられた割合

| 臨床検査異常 | Pool 1 | | Pool 2 | AC-052-335 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=133 | ボセンタン N=175 | ボセンタン N=206 | ボセンタン N=28 | |
| | | | | 0-24 週 | 0-52 週 |
| 評価例数 | 129 | 168 | 198 | 28 | 28 |
| ALT > 3×ULN | 0（0.0） | 19（11.3） | 20（10.1） | 2（7.1） | 4（14.3） |
| AST > 3×ULN | 1（0.8） | 16（9.5） | 16（8.1） | 2（7.1） | 4（14.3） |
| ALT 又は AST > 3×ULN | 1（0.8） | 19（11.3） | 20（10.1） | 2（7.1） | 4（14.3） |
| ALT 又は AST ≧ 5×ULN | 0（0.0） | 12（7.1） | 12（6.1） | 2（7.1） | 4（14.3） |
| ALT 又は AST ≧ 8×ULN | 0（0.0） | 4（2.4） | 4（2.0） | 2（7.1） | 3（10.7） |

［例数（%）］
出典：モジュール 2.7.4 表 58～60

### 5.2.5.2 浮腫に関連する有害事象

ERA の特徴的な副作用として浮腫や体液貯留に関連する有害事象が示唆されている。そこで、浮腫に関連する有害事象をグループ化（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項参照）し、発現の割合を比較した。

Pool 1 の浮腫に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 6.0%（8/133 例）、ボセンタン群で 17.7%（31/175 例）であり、プラセボ群に比べボセンタン群の発現割合が高かった。Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験では、ボセンタン群の浮腫に関連する有害事象の発現割合は同程度であり、国内外で違いはなかった。

表 15　浮腫に関連する有害事象

| 基本語 | Pool 1 | | Pool 2 | AC-052-335 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=133 | ボセンタン N=175 | ボセンタン N=206 | ボセンタン N=28 | |
| | | | | 0-24 週 | 0-52 週 |
| 発現例数 | 8（6.0） | 31（17.7） | 36（17.5） | 5（17.9） | 5（17.9） |
| 発現件数 | 9 | 40 | 46 | 5 | 5 |
| 末梢性浮腫 | 6（4.5） | 24（13.7） | 27（13.1） | 4（14.3） | 4（14.3） |
| 末梢性浮腫 - 疾患進行 | — | 5（2.9） | 5（2.4） | — | — |
| 浮腫（圧痕浮腫） | 2（1.5） | 3（1.7） | 5（2.4） | — | — |
| 顔面浮腫 | — | 3（1.7） | 3（1.5） | — | — |
| 浮腫 | — | 3（1.7） | 3（1.5） | — | — |
| 眼瞼浮腫 | — | 2（1.1） | 2（1.0） | — | — |
| 体液貯留 | — | — | — | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 体液貯留 - 疾患進行 | 1（0.8） | — | 1（0.5） | — | — |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：モジュール 2.7.4 表 50

#### 5.2.5.3 頭痛に関連する有害事象

血管拡張薬の特徴的な副作用として頭痛が知られている。Pool1 の頭痛に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 13.5%（18/133 例）、ボセンタン群で 13.7%（24/175 例）であり、両投与群で発現割合は類似していた。Pool2 では 15.5%（32/206 例）で、Pool2 と Pool1 の発現割合も同程度であった。AC-052-335 試験では投与後 52 週まで 1 例（3.6%、1/28 例）のみであった。

表 16　頭痛に関連する有害事象

| 基本語 | Pool 1 | | Pool 2 | AC-052-335 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ N=133 | ボセンタン N=175 | ボセンタン N=206 | ボセンタン N=28 | |
| | | | | 0-24 週 | 0-52 週 |
| 発現例数 | 18（13.5） | 24（13.7） | 32（15.5） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 頭痛 | 18（13.5） | 23（13.1） | 31（15.0） | 1（3.6） | 1（3.6） |
| 頭痛 - 疾患進行 | － | 1（0.6） | 1（0.5） | － | － |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：モジュール 2.7.4 表 49

### 5.3 SSc に伴う手指潰瘍患者と PAH 患者との有害事象の比較

ボセンタンの安全性プロファイルを SSc に伴う手指潰瘍患者と PAH 患者で比較するため、日本人 PAH 患者を対象とした AC-052-363 試験（既承認時提出資料ト-10）及び AC-052-372 試験（効能追加申請時提出資料）の有害事象並びにボセンタンの特徴的な有害事象である肝機能異常に関連する有害事象及び末梢性浮腫に関連する有害事象を要約し、AC-052-335 試験の結果と比較した。

#### 5.3.1 有害事象

AC-052-363 試験及び AC-052-372 試験の有害事象と AC-052-335 試験の有害事象の特徴は概ね類似しており、AC-052-335 試験で認められた特徴的な有害事象は基礎疾患である手指潰瘍に関連すると思われる強皮症関連指潰瘍のみであった（表 17）。

表 17　いずれかの試験で 10%以上に発現した有害事象

| | PAH | | SSc-DU |
|---|---|---|---|
| | AC-052-363 | AC-052-372 | AC-052-335 |
| | 12 週 | 24 週 | 24 週 |
| 基本語 | N=21 | N=19 | N=28 |
| 有害事象発現例数 | 19 ( 90.5) | 18 ( 94.7) | 24( 85.7) |
| 全有害事象件数 | 115 | 50 | 91 |
| 肝機能検査異常 | - | 2 ( 10.5) | 8( 28.6) |
| 強皮症関連指潰瘍 | - | - | 7( 25.0) |
| 鼻咽頭炎 | 3 ( 14.3) | 4 ( 21.1) | 6( 21.4) |
| 末梢性浮腫 | 2 ( 9.5) | 1 ( 5.3) | 4( 14.3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 ( 14.3) | 1 ( 5.3) | 3( 10.7) |
| 貧血 | 1 ( 4.8) | 1 ( 5.3) | 3( 10.7) |
| 肝機能異常 | 3 ( 14.3) | 4 ( 21.1) | 2(　7.1) |
| 便秘 | 2 ( 9.5) | 2 ( 10.5) | 2(　7.1) |
| 頭痛 | 8 ( 38.1) | 2 ( 10.5) | 1(　3.6) |
| 不眠症 | - | 2 ( 10.5) | - |
| 浮腫 | 3 ( 14.3) | - | - |
| 倦怠感 | 4 ( 19.0) | - | - |
| 筋肉痛 | 3 ( 14.3) | - | 1(　3.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 ( 23.8) | - | 1(　3.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 ( 23.8) | - | 1(　3.6) |
| 白血球数減少 | 3 ( 14.3) | - | 1(　3.6) |
| ヘモグロビン減少 | 3 ( 14.3) | - | - |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：AC-052-363：既承認時提出資料ト-10（データベースを基に再集計した）、AC-052-372：効能追加申請時提出資料 5.3.5.2.1、AC-052-335：5.3.5.2.3 表 42

### 5.3.2 注目すべき有害事象（肝機能異常、浮腫）

#### 5.3.2.1 肝機能異常に関連する有害事象

有害事象の基本語のうち、肝機能検査値の増加に関連する有害事象をグループ化し（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項参照）、肝機能異常に関連する有害事象の発現の割合を比較した。その結果、日本人 SSc に伴う手指潰瘍患者を対象とした AC-052-335 試験では 46.4%（13/28 例）で肝機能異常に関連する有害事象が発現し、日本人 PAH 患者を対象とした AC-052-363 試験の 38.1%（8/21 例）及び AC-052-372 試験の 36.8%（7/19 例）に比べ発現の割合がやや高かった（表 18）。しかし、基準値上限の 3 倍を超える AST 及び/又は ALT の増加は、AC-052-335 試験では 7.1%（2/28 例）であり、AC-052-363 試験の 14.3%（3/21 例）及び AC-052-372 試験の 21.1%（4/19 例）に比べ低く（表 19）、PAH 患者に比べ、SSc に伴う手指潰瘍患者で肝機能検査値上昇例が増加する可能性は低いと考えられた。

表 18　肝機能異常に関連する有害事象の比較

| | PAH | | SSc-DU |
|---|---|---|---|
| | AC-052-363 | AC-052-372 | AC-052-335 |
| | 12 週 | 24 週 | 24 週 |
| 基本語 | N=21 | N=19 | N=28 |
| 発現例数 | 8 ( 38.1) | 7 ( 36.8) | 13( 46.4) |
| 肝機能異常 | 3 (14.3) | 4 (21.1) | 2(　7.1) |
| 肝機能検査異常 | 0 ( 0.0) | 2 (10.5) | 8( 28.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (23.8) | 0 ( 0.0) | 1(　3.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (23.8) | 0 ( 0.0) | 1(　3.6) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (14.3) | 1 ( 5.3) | 3( 10.7) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (9.5) | - | 2(　7.1) |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：AC-052-363：既承認時提出資料ト-10（データベースを基に再集計した）、AC-052-372：効能追加申請時提出資料 5.3.5.2.1、AC-052-335：2.7.4 表 53

表 19　基準値上限の 3 倍を超える AST 及び/又は ALT の増加した割合の比較

| | PAH | | SSc-DU |
|---|---|---|---|
| | AC-052-363 | AC-052-372 | AC-052-335 |
| | 12 週 | 24 週 | 24 週 |
| | N=21 | N=19 | N=28 |
| ALT 及び/又は AST > 3 ULN | 3 ( 14.3) | 4 ( 21.1) | 2 ( 7.1) |
| ALT > 3 ULN | 3 ( 14.3) | 4 ( 21.1) | 2 ( 7.1) |
| AST > 3 ULN | 2 ( 9.5) | 3 ( 15.8) | 2 ( 7.1) |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：AC-052-363：既承認時提出資料ト-10（データベースを基に再集計した）、AC-052-372：効能追加申請時提出資料 5.3.5.2.1、AC-052-335：2.7.4 表 60

### 5.3.2.2 浮腫に関連する有害事象

浮腫に関連する有害事象をグループ化し（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項参照）、浮腫に関連する有害事象の発現の割合を比較した。その結果、AC-052-335 試験では 17.9%（5/28 例）であり、AC-052-363 試験の 19.0%（4/21 例）と発現割合に違いはなかった（表 20）。AC-052-372 試験では 1 例のみに発現し、5.3%と低い発現割合であった。

以上より、SSc に伴う手指潰瘍患者で浮腫に関連する有害事象の発現の割合が PAH 患者に比べ増加する可能性は低いと考えられた。

表 20　浮腫に関連する有害事象の比較

| | PAH | | SSc-DU |
|---|---|---|---|
| | AC-052-363<br>12 週<br>N=21 | AC-052-372<br>24 週<br>N=19 | AC-052-335<br>24 週<br>N=28 |
| 発現例数 | 4 ( 19.0) | 1 ( 5.3) | 5( 17.9) |
| 末梢性浮腫 | 2 ( 9.5) | 1 ( 5.3) | 4( 14.3) |
| 体液貯留 | - | - | 1( 3.6) |
| 浮腫 | 3 ( 14.3) | - | - |
| 顔面浮腫 | 1 ( 4.8) | - | - |

MedDRA/J ver17.0、［例数（%）］
出典：AC-052-363：既承認時提出資料ト-10（データベースを基に再集計した）、AC-052-372：効能追加申請時提出資料 5.3.5.2.1、AC-052-335：モジュール 2.7.4 表 50

### 5.4 特別な患者集団

人口統計学的要因（年齢、性別、体重、地域）及びベースライン時の疾患の特性（SSc 分類、ベースライン時の手指潰瘍数、SSc 及び手指潰瘍の初回診断から割付までの時間）により定義した部分集団ごとに、これらの要因がボセンタンの安全性プロファイルに影響を与える可能性を Pool1 を用いて評価した（モジュール 2.7.4 第 5 項）。

ボセンタン投与時の部分集団解析の結果、女性はアミノトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン濃度低下が発現するリスクが男性よりも高く、男性は女性よりも末梢性浮腫が発現する可能性が高いと考えられた。この結果は、これらの試験で男性患者数が少なかったことが影響を及ぼした可能性があると考えられる。また、アミノトランスフェラーゼが増加するリスクは高齢患者で非高齢患者より高くなる傾向がみられたが、違いはわずかであった。体重と地域は、評価した安全性評価項目に影響を及ぼさなかった。

また、ベースライン時に重度の疾患を有する患者（dcSSc、多数の手指潰瘍を有する又は長期罹患歴を有する患者）で、ボセンタン投与により安全性に関するリスクが高まることはないと考えられた。

### 5.5 長期投与時の安全性

AC-052-333 試験で、AC-052-331 試験の二重盲検期間（24～36 週）終了後もボセンタンの投与を継続し、ボセンタンの長期投与時の安全性を評価した。平均 125.1 週間（2.4 年）、中央値は 149.8 週（2.9 年）投与した結果、発現割合の高い有害事象の多くは全身性強皮症又は手指潰瘍に関連する有害事象や、ボセンタン投与によりすでに報告されている有害事象であり、長期投与に懸念すべき事象はなかった。

(1) 主な有害事象

投与終了 1 日後までに 95.7%（111/116 例）に有害事象が認められた。発現割合の高い有害事象の多くは全身性強皮症又は手指潰瘍に関連する有害事象やボセンタン投与によりすでに報告されている有害事象であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.2.1.3 項）。治験薬との因果関係が否

定できない有害事象は 44.8%（52/116 例）にみられ、その多くはボセンタン投与によりすでに報告されている肝機能検査値の上昇に関連した事象であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.2.2.3 項）。

(2) 死亡

投与終了 28 日後までに 5.2%（6/116 例）が死亡した。脳血管発作で死亡した患者を除き、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（モジュール 2.7.4 第 2.1.3.3 項）。

(3) 重篤な有害事象

投与終了 28 日後までに重篤な有害事象は 38.8%（45/116 例）に発現した。3 例以上に報告された重篤な有害事象は、呼吸困難 5.2%（6/116 例）、肺炎 5.2%（6/116 例）、皮膚潰瘍 4.3%（5/116 例）、感染性皮膚潰瘍 3.4%（4/116 例）、及び末梢性虚血 3.4%（4/116 例）であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.4.3 項）。

(4) 治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 31.0%（36/116 例）に発現し、発現割合の高い有害事象の多くは肝関連事象であった（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.1.3 項）。

### 5.6 世界における製造販売後使用経験

ボセンタンは、「肺動脈性肺高血圧症」の治療薬として 2001 年 11 月に米国で、2002 年 5 月に EU で承認されて以来、2013 年 11 月現在までに世界 66 ヵ国で承認を取得し、これまでに 130000 例以上の患者に使用されている。

ボセンタンの安全性プロファイルは定期的に定期的安全性最新報告書（PSUR；Periodic Safety Update Report）にまとめ、ボセンタンが承認されている各国の規制当局へ提出している。最新の第 19 回 PSUR（調査単位期間：2012 年 11 月 20 日～2013 年 11 月 19 日、作成日 2014 年 1 月 15 日）で最も報告頻度の高かった有害事象は、SOC 別に「一般・全身障害および投与部位の状態」（19.0%）、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.4%）及び「臨床検査（主に肝胆道系）」（10.9%）であった（モジュール 2.7.4 第 6.2 項）。全有害事象のうち、肝胆道系障害又は肝機能検査異常が報告された割合は 6.5%（1838/28146 件）であった（モジュール 5.3.6.2 第 6.3 項）。

本邦では 2005 年 4 月 11 日に「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る）」の適応で承認され（販売名「トラクリア®錠 62.5 mg」）、2005 年 6 月 10 日より販売を開始した。承認条件に基づき、特定使用成績調査（長期）として全例調査を実施し、2005 年 6 月 10 日（発売）から 2014 年 5 月 19 日までに収集した 5100 例を Safety Set として安全性に関する集計・解析を行った。Safety Set 症例 5100 例において、副作用発現症例率は 26.06%（1329/5100 例）、発現件数は 2366 件であった。主な副作用は、「肝機能障害関連の副作用」（肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、肝障害等）1206 件 15.24%（777/5100 例）、「血液関連の副作用」（血小板数減少、貧血、白血球数減少、ヘモグロビン減少等）300 件 3.92%（200/5100 例）であった。「肝機能障害関連の副作用」は投与開始後 4～8 週間をピークに、「血液関連の副作用」は投与開始後 4 週以内をピークに、投与開始後 6 ヵ月以内に多く発現していた。重篤な副作用は 247 件 4.84%（247/5100 例）に発現した（モジュール 2.7.4 第 6.1 項）。また、最新の調査期間（第 12 回、調査単位期間 2013 年 5 月 20 日～2014 年 5 月 19 日）では、副作用発現症例率が 13.71%（191/1393 例）、

発現件数は 262 件であり、これまでと比較し、副作用の種類、発現傾向に変化はみられなかった。

### 5.7 安全性に関する結論

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験により、SSc に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性プロファイルが得られた。この安全性プロファイルは PAH 患者集団で認められたものと大きな違いはなく、SSc に伴う手指潰瘍患者に対してボセンタンの良好な忍容性が認められた。また、注目すべき事象は、肝機能検査値の上昇、末梢性浮腫及び頭痛であったが、発現頻度や特徴はこれまでにボセンタンによる臨床試験及び製造販売後調査で報告されたものと同様であった。特に、肝機能検査値の上昇の発現割合は、既に承認されている適応症である PAH で認められたものと同程度であり、SSc に伴う手指潰瘍患者で、ボセンタンの添付文書に記載されている肝機能のモニタリング方法及び用法・用量を変更する必要性は認められなかった。PAH 患者集団と同様、ボセンタン投与に対し特にリスクがある部分集団は特定されなかった。

## 6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1 本剤のベネフィット

全身性強皮症（SSc）に伴う潰瘍はしばしば激しい痛みを伴い指や足の切断に至るなど、日常生活に著しい影響を及ぼし、QOL の極度の低下をもたらす疾患である。創部の細菌感染から敗血症を呈し、生命予後を左右することもあるため、SSc に伴う皮膚潰瘍に対する早期の適切な治療が重要となるが、本邦では SSc に伴う皮膚潰瘍の治療や予防といった効能又は効果を有する薬剤はない。

本剤は新規手指潰瘍の発現数を抑制する効果を示した最初の経口治療薬であり、以下に示すとおりその効果は一貫したものであった。

(1) 2 つの二重盲検比較試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）の結果、ボセンタンの投与は新規手指潰瘍の発現数をプラセボに比べ統計学的に有意に減少させ、ボセンタンの SSc に伴う手指潰瘍の抑制効果が示された（第 4.2.1 項）。
(2) 既に手指潰瘍を有する患者でも新たな潰瘍の抑制効果が示された（第 4.2.1 項、第 4.2.3 項）。
(3) 新規手指潰瘍の発現個数及び重症化を抑制することが示された（第 4.2.2.1.1 項）。
(4) SSc の疾患分類（dcSSc 又は lcSSc）にかかわらず抑制効果が認められた（第 4.2.3 項）。
(5) 長期投与でも抑制効果は維持された（第 4.2.4 項）。

新規手指潰瘍の発現を予防することは、潰瘍による負担を軽減することができ、潰瘍の総数はボセンタン投与後に削減した（第 4.2.2.3 項）ほか、AC-052-401 試験では手の能力などの生活の質を改善する効果が認められた（第 4.2.2.4 項）。

一方、発現した手指潰瘍を治癒させる明確な効果は認められなかったが、国内臨床試験の結果、評価可能な指標潰瘍を有した症例の全ての指標潰瘍が投与 16 週後に治癒した。治癒には時間を要

することや、指組織の消失により完全な治癒が困難であることなど、治癒の評価には困難があったことが要因として考えられる。加えて、創傷治癒の過程は複雑で、微小血管の血管形成などの要因が必要である[橋本 2003]。エンドセリン受容体の阻害が創傷治癒に関与していることは知られていないが、創傷の治癒を期待する報告もある[Taniguchi2012]。

### 6.2 本剤のリスク

ボセンタンの SSc に伴う手指潰瘍患者集団に対する安全性プロファイルは PAH 患者集団で認められたものと大きな違いはなく、SSc に伴う手指潰瘍患者に対してもボセンタンの良好な忍容性が認められた。また、注目すべき事象の肝機能検査値の上昇、末梢性浮腫、頭痛では、発現頻度や特徴はこれまでにボセンタンによる臨床試験及び製造販売後調査で報告されたものと同様であった。また、ボセンタン投与によって特にリスクがある部分集団は特定されなかった。

以上のことから、SSc に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性プロファイルは、すでに承認されている PAH で認められたプロファイルと大きな違いはないことから、ボセンタンは SSc に伴う手指潰瘍患者に対しても臨床的に安全に使用することができると考えられた。

### 6.3 本剤の臨床的位置付けと申請効能・効果

本申請は、「全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制」の効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。

海外では、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験の成績をもって、全身性強皮症に伴う手指潰瘍への効能追加が 2007 年に EU で承認されている。また、これらの試験の成績に基づいて、欧州リウマチ学会のガイドライン（2009 年）及び本邦の全身性強皮症診療ガイドライン（2010 年）でボセンタンは手指潰瘍の治療に推奨された。今回、AC-052-335 試験成績から、SSc に伴う手指潰瘍を有する日本人患者に対してボセンタンの安全性及び有効性が示唆された。したがって、日本人の SSc に伴う手指潰瘍患者に対してボセンタンによる治療を開始することで、手指潰瘍の発現を抑制させることが期待できる。なお、本邦ではボセンタンが SSc における手指潰瘍の発症抑制に対する効能を有する初めての薬剤となる。

また、用法・用量は、いずれの臨床試験（AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験）も、既承認の PAH 患者に対する用法・用量と同じであった（投与開始から 4 週間ボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与し、その後 1 回 125 mg を 1 日 2 回に漸増）。二重盲検比較試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）では有効性が認められ、国内 AC-052-335 試験を含めたいずれの臨床試験でも新たな安全性上の懸念はみられず、既承認の PAH に対して効果が認められた投与方法で、手指潰瘍の抑制に対し有効性が得られており、既承認の用法・用量が適切と考えられた。

したがって、以下の効能・効果及び用法・用量で効能追加申請することとした。

【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）

【用法・用量】（変更なし）

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。

## 7. 引用文献

[Battistini2006]Battistini B, Berthiaume N, Kelland NF, Webb DJ, Kohan DE. Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists: the novel "-sentan" class of drug. Exp Biol Med (Maywood). 2006;231(6):653-95.

[Funauchi2009]Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, Nagare Y, Hino S, Yano T, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. Rheumatol Int. 2009 ;29(7):769-75.

[Hachulla2011]Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;40(2):78-83.

[Kowal-Bielecka2009]Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko J, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009; 68(5): 620-8.

[Nagai2012]Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, Okada E, Tago O, Ishikawa O. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. J Dermatol. 2012 ;39(1):48-51.

[O'Hanlon1984]O'Hanlon DP. Digital ulcerations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1984;27(11):1314.

[Rodnan1980]Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud's phenomenon. Medicine (Baltimore). 1980 ;59(6):393-408.

[Rubin2002]Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346(12):896-903.

[Taniguchi2012]Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, et al. Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol. 2012;166(2):417-21.

[橋本 2003]橋本 公二、宮地 良樹、瀧川 雅浩. 皮膚科診療プラクティス 15.難治性皮膚潰瘍を治すスキル. 2003 年; 第 1 版: 2-7.

[全身性強皮症診療ガイドライン 2010]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 年

[竹原 2004]竹原 和彦 よくわかる強皮症の全て. 永井書店 2004; 第 1 版: 130-4、212-8.

[竹原 2008]竹原 和彦ら 厚生労働科学研究費補助金 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 17 年度～平成 19 年度）総合研究報告書

[茂木 2012]茂木 精一郎、石川 治. 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 2012; 48(4): 394-9.