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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

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 4
図一覧 5
略語 6
1. 背景及び概観 7
1.1 有効性臨床試験の概要 7
1.2 試験のデザイン 8
1.2.1 海外 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）（モジュール 5.3.5.1.1） 8
1.2.2 海外 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）（モジュール 5.3.5.1.2） 10
1.2.3 海外 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 の継続投与試験）（モジュール 5.3.5.2.1） 10
1.2.4 国内 AC-052-335 試験（モジュール 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4） 11
1.3 解析対象集団 12
1.3.1 個々の試験 12
1.3.2 併合解析（二重盲検試験） 13
1.4 有効性評価項目及び統計解析 13
1.4.1 有効性評価項目と評価時期 13
1.4.1.1 用語の定義 14
1.4.1.2 予防 16
1.4.1.3 治癒 17
1.4.1.4 全般的評価 17
1.4.1.5 QOL 18
1.4.1.6 不奏功等 19
1.4.2 統計解析 19
1.4.2.1 主要な有効性評価解析 19
1.4.2.1.1 海外 AC-052-401 試験 19
1.4.2.1.2 海外 AC-052-331 試験 20
1.4.2.2 併合解析 20
1.4.2.3 部分集団解析 20
2. 個々の試験結果の要約 21
2.1 海外 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）（モジュール 5.3.5.1.1） 21
2.1.1 二重盲検期間 21
2.1.2 オープンラベル期間 22
2.2 海外 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）（モジュール 5.3.5.1.2） 22
2.3 海外 AC-052-333 試験（AC-052-331 の継続投与試験）（モジュール 5.3.5.2.1） 23
2.4 国内 AC-052-335 試験 24
2.4.1 評価期間（16 週間）（モジュール 5.3.5.2.2） 24
2.4.2 継続期間（24 週間及び 52 週間）（モジュール 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4） 25

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 試験対象集団 25
3.1.1 個々の試験 25
3.1.1.1 選択/除外基準及び併用薬 25
3.1.1.2 患者内訳 30
3.1.1.3 患者背景 30
3.1.1.4 疾患特性 31
3.1.1.5 治験薬の曝露 32
3.1.2 併合解析（二重盲検試験） 32
3.1.2.1 患者集団 32
3.1.2.2 患者背景 33
3.1.2.3 疾患特性 34
3.1.2.4 治験薬の曝露 35
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 35
3.2.1 予防 36
3.2.1.1 新規手指潰瘍の発現数 36
3.2.1.2 新規手指潰瘍の発現割合 37
3.2.1.3 新規手指潰瘍が発現するまでの時間 40
3.2.2 治癒 41
3.2.2.1 指標潰瘍が完全治癒するまでの時間 41
3.2.2.2 新規手指潰瘍が完全治癒するまでの時間 42
3.2.2.3 ベースライン時の手指潰瘍が完全治癒するまでの時間 42
3.2.2.4 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 43
3.2.2.5 全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合 43
3.2.3 全般的評価 44
3.2.3.1 手指潰瘍の総数 44
3.2.3.2 手指潰瘍の実質的な負荷量 45
3.2.3.3 手指潰瘍の総表面積 45
3.2.4 QOL 46
3.2.4.1 SHAQ 46
3.2.4.2 SHAQ の VAS 48
3.2.4.3 VAS、UKFS 49
3.2.5 不奏功等 50
3.2.5.1 治療不奏功までの時間及びその理由 50
3.2.5.2 投与終了後の治療不奏功の患者の割合 51
3.2.5.3 投与終了後の新規手指潰瘍の発現数 51
3.3 部分集団における結果の比較 51
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54
5. 効果の持続，耐薬性（継続投与期間の集計） 55

5.1 AC-052-401 試験（オープンラベル期間：12 週） 55
5.2 AC-052-333 試験（AC-052-331 試験の継続試験：2.4 年） 56
5.3 AC-052-335 試験（継続期間：24 週及び 52 週） 58
5.4 長期投与に関する結論 60

表一覧

表 1 臨床的有効性試験の要約 8
表 2 解析対象集団：個々の試験 12
表 3 解析対象集団：併合解析 13
表 4 有効性評価項目と評価時期 14
表 5 手指潰瘍の定義 15
表 6 指標潰瘍の定義 15
表 7 主な選択基準 27
表 8 主な除外基準 28
表 9 併用薬及び併用療法に関する規定 29
表 10 患者の内訳：AC-052-401（二重盲検期間）、AC-052-331、AC-052-335（評価期間） 30
表 11 患者背景：AC-052-401（二重盲検期間）、AC-052-331、AC-052-335（評価期間） 31
表 12 ベースライン時の疾患特性：AC-052-401（二重盲検期間）、AC-052-331、AC-052-335（評価期間） 32
表 13 解析対象集団：併合解析 33
表 14 患者背景：併合解析 34
表 15 ベースライン時の疾患特性：併合解析 35
表 16 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 36
表 17 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 37
表 18 試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数別の患者数 38
表 19 試験終了時までに新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合：併合解析 38
表 20 試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数別の患者数：併合解析 39
表 21 新規手指潰瘍が発現するまでの時間（治療差の p 値、Log-rank 検定） 40
表 22 新規手指潰瘍が発現するまでの時間：併合解析 41
表 23 全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合 43
表 24 ベースラインから試験終了時までの手指潰瘍総数の変化 44
表 25 ベースラインから試験終了時までの手指潰瘍総数の変化：併合解析 45
表 26 手指潰瘍の実質的な負荷量 45
表 27 ベースラインから投与後 16 週まで潰瘍表面積（mm^2）の変化 46
表 28 ベースラインから試験終了時までの SHAQ の変化 47
表 29 ベースラインから試験終了時までの SHAQ（HAQ-DI）の変化：併合解析 48
表 30 ベースラインから投与後 12 週及び 24 週までの VAS（全体的な手の疼痛、手指潰瘍の疼痛）の変化 50

表 31 ベースラインから投与後 12 週及び 24 週までの UKFS の変化 50
表 32 投与期間及び新規手指潰瘍数別の患者数及び患者割合（長期投与） 57
表 33 手指潰瘍総数（長期投与） 58
表 34 投与期間及び新規手指潰瘍数別の患者割合（長期投与） 59

図一覧

図 1 AC-052-401 試験（二重盲検期間）の治験デザイン 9
図 2 AC-052-401 試験（オープンラベル期間）の治験デザイン 9
図 3 AC-052-331 試験の治験デザイン 10
図 4 AC-052-333（AC-052-331 試験の継続投与試験）の治験デザイン 11
図 5 AC-052-335 試験の治験デザイン 12
図 6 試験終了時までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合：併合解析 40
図 7 4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間（Kaplan-Meier 曲線）：併合解析 41
図 8 指標潰瘍が完全治癒するまでの時間（Kaplan-Meier 曲線） 42
図 9 プラセボ調整した手の機能指数及び各項目のベースラインから試験終了時までの SHAQ の変化：併合解析 48
図 10 プラセボ調整したベースラインから試験終了時までの SHAQ の VAS の変化：併合解析 49
図 11 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） 52
図 12 試験終了時までの新規手指潰瘍非発現の相対リスク：併合解析（部分集団解析） 53
図 13 4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間のハザード比：併合解析（部分集団解析） 54

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. 背景及び概観

1.1 有効性臨床試験の概要

ボセンタンの有効性は、全身性強皮症（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-052-401（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る第 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 例を対象に投与開始 16 週後の有効性を検討した。

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にて評価した。

AC-052-333 試験は、AC-052-331 試験の継続試験で、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の第 3 相試験である。

また、国内臨床試験（AC-052-335 試験）は、日本人の SSc に伴う手指潰瘍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 週間の評価期間と継続期間から構成される第 3 相試験である。オープンラベル非対照試験で、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、投与開始 16 週後の有効性を探索的に検討した。

SSc に伴う手指潰瘍を有する患者に対するボセンタンの有効性は、外国人手指潰瘍患者を対象とした 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、日本人手指潰瘍患者を対象とした AC-052-335 試験（評価期間）の有効性データを基に外国人と比較した。2 つの二重盲検比較試験はいずれも、ボセンタンの投与による新規手指潰瘍の発現予防の評価を主目的とした。このため、AC-052-401 試験の主要評価項目と AC-052-331 試験で 2 つ設定した主要評価項目のうちの 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で、投与開始時に医師が特定した手指潰瘍）が完全治癒するまでの時間であった。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、手指潰瘍の全般的評価、治療不奏功及び生活の質（QOL）を評価した（表 4）。

また、長期投与での有効性の評価は、AC-052-401 試験（オープンラベル期間）、AC-052-333 試験（AC-052-331 試験のオープンラベル継続試験）及び AC-052-335 試験（継続期間）の 3 試験に基づく有効性データを示した。なお、AC-052-335 試験（継続期間）は 20[redacted]年 4 月現在継続中であり、本概要には投与後 52 週までに得られたデータを示した。

臨床試験の概略を表 1 に示す。

表 1　臨床的有効性試験の要約

試験番号 [添付資料番号]	デザイン	試験薬 / 比較対照薬 投与量及び投与期間	投与期間	被験者数
AC-052-401 RAPIDS-1 二重盲検期間 [5.3.5.1.1] 評価資料	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ボセンタン / プラセボ 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間後、1 回 125 mg1 日 2 回	16 週間	122 例 ボセンタン群：79 例 プラセボ群：43 例
AC-052-401 RAPIDS-1 オープンラベル期間 [5.3.5.1.1] 評価資料	多施設共同 オープンラベル 非対照	ボセンタン / なし 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間後、1 回 125 mg1 日 2 回	12 週間	88 例 元ボセンタン群：57 例 元プラセボ群：31 例
AC-052-331 RAPIDS-2 [5.3.5.1.2] 評価資料	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ボセンタン / プラセボ 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間後、1 回 125 mg1 日 2 回	24 週間 （12 週目以降に指標潰瘍が治癒した患者は最大 36 週間）	190 例 ボセンタン群：100 例 [5)] プラセボ群：90 例
AC-052-333 RAPIDS-2 継続試験 [5.3.5.2.1] 評価資料	多施設共同 オープンラベル 非対照	ボセンタン / なし 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間後、1 回 125 mg1 日 2 回	125.1 週間（約 2.4 年間） 治験依頼者が中止を決定するまで	116 例 元ボセンタン群：58 例 元プラセボ群：58 例
AC-052-335 [5.3.5.2.2] [1)] [5.3.5.2.3] [2)] [5.3.5.2.4] [3)] 評価資料	多施設共同 オープンラベル 非対照	ボセンタン / なし 1 回 62.5 mg 1 日 2 回を 4 週間後、1 回 125 mg[4)]1 日 2 回	評価期間：16 週間 継続期間：（承認取得まで	ボセンタン群：28 例

1) 評価期間（投与開始から投与後 16 週まで）の総括報告書
2) 評価期間及び継続期間（投与開始から投与後 24 週まで）の総括報告書
3) 評価期間及び継続期間（投与開始から投与後 52 週まで）の総括報告書
4) 体重が 40 kg 未満の場合は 1 回 62.5 mg を投与した。被験者の忍容性に応じて 1 回 62.5 mg への減量及び 1 回 125 mg への再増量を可能とした。
5) データ記録に関する GCP 基準が遵守されなかった 1 施設の 2 例を、全ての解析から除外した（98 例）。

1.2 試験のデザイン

1.2.1 海外 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）（モジュール 5.3.5.1.1）

本試験は、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者を対象として実施した最初の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。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る第 3 相試験である。

手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者 122 例が、14 施設（EU：8 施設、米国/カナダ：6 施設）で組み入れられた。スクリーニング期間経過後、選択基準を満たした患者

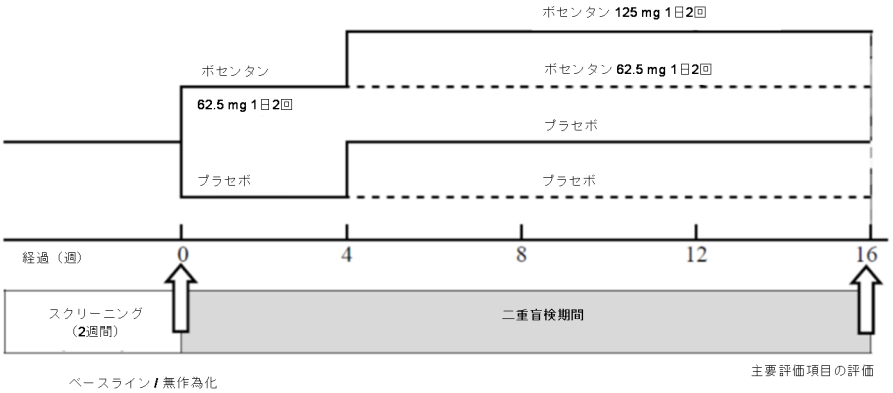
を、2:1 の割合でボセンタン群（79 例）又はプラセボ群（43 例）に無作為に割付けた。

用法・用量は、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、投与 5 週目からはボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回経口投与した。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じて減量し、可能であれば、その後 1 回 125 mg を 1 日 2 回に増量することとした。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（図 1）。

有効性の評価はベースライン時、投与後 4 週毎、及び二重盲検期間終了時（又は中止時）に行った。主目的として、16 週間の二重盲検期間中の新規の手指潰瘍発現数に対するボセンタンの予防効果を確認した。副次的目的として、既存の手指潰瘍の治癒率、患者の QOL、及びこの適応に対するボセンタンの安全性と忍容性を評価した。

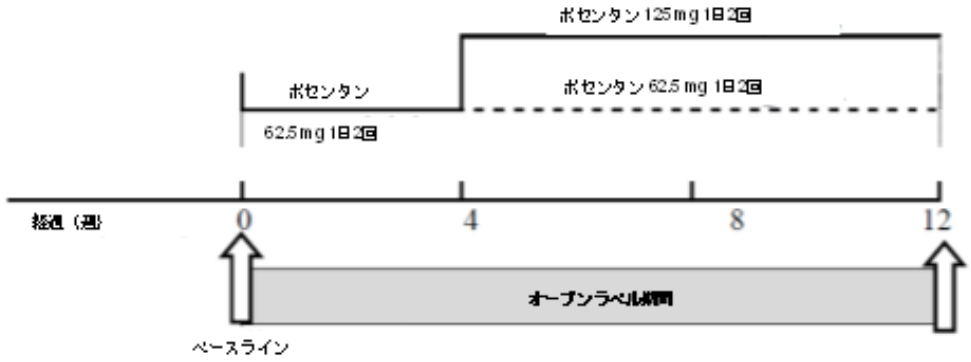
16 週間の二重盲検期間を終了した患者のうち、治験責任医師がボセンタンの継続投与が有用であると判断した患者に対して、12 週間のオープンラベル期間への継続参加を認めた。88 例（元ボセンタン群：57 例、元プラセボ群：31 例）がオープンラベル期間に移行し、全例がボセンタン 1 回 62.5 mg 1 日 2 回で投与を開始した。4 週間後に 1 回 125 mg 1 日 2 回に増量した。その後は患者の症状、忍容性に応じて減量し、可能であれば、その後 1 回 125 mg を 1 日 2 回に増量も可能とした。評価はベースライン、投与後 4 週毎、及び試験終了時（又は中止時）に行った（図 2）。

図 1　AC-052-401 試験（二重盲検期間）の治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 1

図 2　AC-052-401 試験（オープンラベル期間）の治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 14

1.2.2 海外 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）（モジュール 5.3.5.1.2）

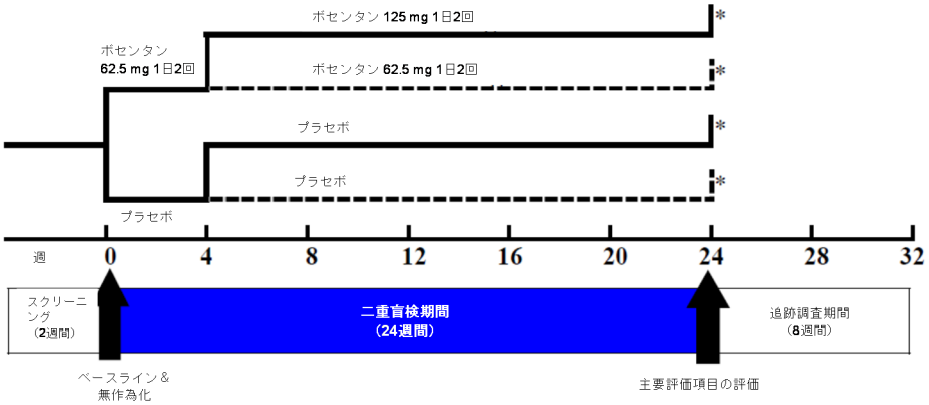
本試験は､SSc に伴う手指潰瘍を有する患者を対象としたボセンタンの 2 試験目の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。手指潰瘍を有する患者 190 例が、42 施設（EU：19 施設、米国/カナダ：23 施設）で組み入れられた。選択基準を満たした患者を 1：1 の割合で、ボセンタン群（100 例）又はプラセボ群（90 例）に無作為に割付した。

用法・用量は、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、投与 5 週目からはボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回経口投与した。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じて減量し、可能であれば、その後 1 回 125 mg を 1 日 2 回に増量することとした。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。

本試験は、2 週間のスクリーニング期間、24 週間の二重盲検期間及び 8 週間の追跡期間で構成された。なお、指標潰瘍が投与後 24 週以内に治癒した患者に対しては、治癒からさらに二重盲検期間を 12 週間延長して、治癒の維持を確認した（二重盲検期間は最大 36 週）。

ベースライン時、投与後 4 週毎、及び投与後 24 週目（投与を中止した場合は投与中止時）に、全例（試験治療が早期に中止された患者を含む）の手指潰瘍の状態を評価した。また、指標潰瘍が 16、20 又は 24 週目に治癒した患者では、治癒状態が 12 週間維持しているかを、28、32 又は 36 週目に評価した。主目的は、予防（新規手指潰瘍の発現数）及び治癒（指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間）に及ぼすボセンタンの有効性を評価することであり、副次的目的はボセンタンが手の機能と疼痛に及ぼす作用、及びボセンタンの忍容性と安全性を評価することであった。

図 3　AC-052-331 試験の治験デザイン



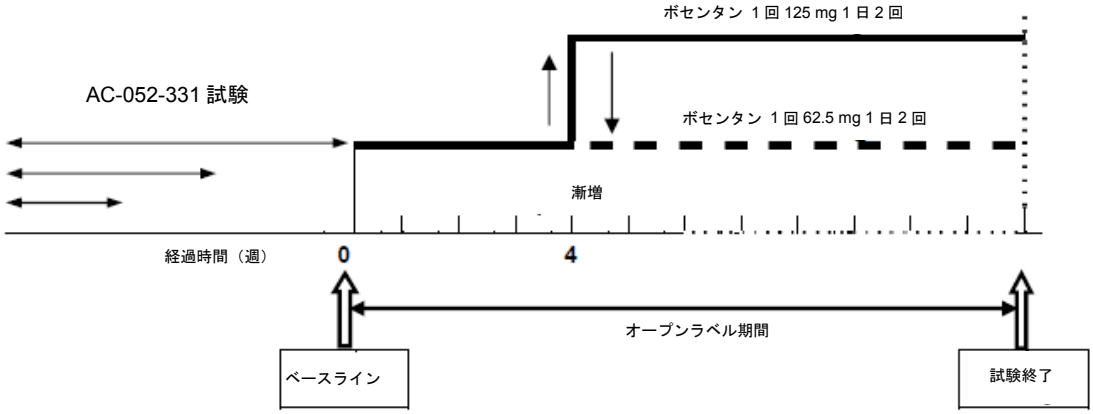
出典：モジュール 5.3.5.1.2 図 1

1.2.3 海外 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 の継続投与試験）（モジュール 5.3.5.2.1）

本試験は、AC-052-331 試験の継続投与試験である。116 例がオープンラベル期間に移行し、全例がボセンタン 1 回 62.5 mg 1 日 2 回で投与を開始した。投与 5 週間目から 1 回 125 mg 1 日 2 回に増量した。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じて減量し、可能であればその後 1 回 125 mg を 1 日 2 回に増量することとした。評価は、最初の 8 週間は 4 週毎、以後は 16 週毎に行うこ

ととした。手指潰瘍を有する SSc 患者に対するボセンタンの長期的有効性、忍容性及び安全性のデータを収集した。

図 4　AC-052-333（AC-052-331 試験の継続投与試験）の治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 1

1.2.4 国内 AC-052-335 試験（モジュール 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4）

本試験は、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及び有効性を確認した多施設共同、オープンラベル、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、かつ実施可能性の観点から安全性解析対象例数として 20 例と設定した。また、20 例で評価可能なデザインとして安全性を主目的としたオープンラベル試験とした。スクリーニング期間は 14 日間で、投与後 16 週に安全性の評価及び有効性の評価を実施した。

対象は、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者もしくは過去 5 年以内に手指潰瘍の病歴がある SSc 患者であり、18 歳以上の男女の患者 29 例が登録し、28 例がボセンタン投与を開始した。

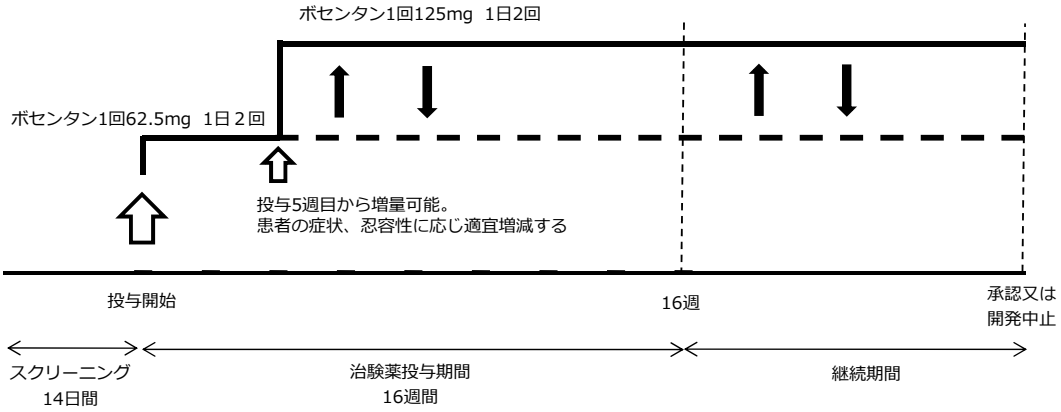
用法・用量は、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回経口投与した。投与 5 週目からは、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回経口投与した。なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じて適宜増減を可能としたが 1 日最大 250 mg までとした。ただし、体重が 40 kg 未満の患者は 5 週目以降もボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回経口投与した。

治験薬投与開始前 14 日以内にスクリーニング検査で適格性を確認した。評価は、ベースライン時、投与後 2 週毎、及び投与後 16 週目（投与を中止した場合は投与中止時）に行った。本試験の主目的は安全性の評価のため、有効性は治験薬投与中の手指潰瘍数の変化及び手の機能の変化に対するボセンタンの有効性を探索的に評価するとともに、投与開始時に SSc に伴う手指潰瘍を有する患者を対象として指標潰瘍が治癒するまでの時間を確認した。

16 週間の評価期間を終了した患者で、治験責任（分担）医師がボセンタンの継続投与が問題ないと判断し、被験者がボセンタンの継続投与を希望する場合は、継続期間に移行し、本邦での承認取得時あるいは開発中止時までボセンタンを投与することができることとした。なお、本試験

は 20[redacted] 年 4 月現在継続中であり、本概要には投与後 24 週及び 52 週時点のデータを示した。

図 5　AC-052-335 試験の治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 1

1.3 解析対象集団

1.3.1 個々の試験

有効性の解析対象集団の定義を表 2 に示した。AC-052-401 試験の二重盲検期間は 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）を、AC-052-331 試験は All treated set（無作為割付され、1 回でも治験薬の投与を受けた患者集団）を主要解析対象集団とした。

表 2　解析対象集団：個々の試験

治験実施計画書番号	解析対象集団	定義
AC-052-401 （二重盲検期間）	All randomized set	無作為割付されたすべての患者集団
	ITT set	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（主要解析対象集団）
	治癒評価 ITT set	ITT 集団のうち、ベースライン時に 1 ヵ所以上の手指潰瘍を認める患者集団
	Per protocol set	無作為割付されたすべての患者のうち、治験実施計画書に適合した患者
AC-052-401 （オープンラベル期間）	OL all enrolled set	オープンラベル期間に参加したすべての患者集団
	OL all treated set	オープンラベル期間に参加したすべての患者のうち、1 回でも治験薬の投与を受けた患者集団
	OL ITT set	オープンラベル期間に参加したすべての患者のうち、オープンラベル期間開始の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
	治癒評価 OL ITT set	オープンラベル期間開始のベースライン時に手指潰瘍を有している患者集団

表 2　解析対象集団：個々の試験（続き）

治験実施計画書番号	解析対象集団	定義
AC-052-331	All randomized set	無作為割付されたすべての患者集団
	All treated set	無作為割付され、1 回でも治験薬の投与を受けた患者集団（主要解析対象集団）
	Per protocol set	All treated set のうち、主要評価項目に対する治験薬の効果の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書違反をしていない患者集団
AC-052-333	All enrolled set	登録されたすべての患者集団
	All treated set	無作為割付され、1 回でも治験薬の投与を受けた患者集団
AC-052-335	Full analysis set	治験に登録され、治験薬の投与を受けた患者集団。投与後の有効性データが得られていない症例は除外した。

1.3.2 併合解析（二重盲検試験）

ボセンタンのプラセボに対する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。2 つのプラセボ対照二重盲検試験の併合データを対象とした全ての評価項目の解析は、併合 ITT 集団及び併合治癒評価 ITT 集団の 2 つの解析集団を用いて行った。

表 3　解析対象集団：併合解析

併合 ITT set	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
併合治癒評価 ITT set	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全例で構成された集団。

出典：モジュール 5.3.5.3.1 第 2.6.1 項

1.4 有効性評価項目及び統計解析

1.4.1 有効性評価項目と評価時期

海外 AC-052-401 試験（二重盲検期間）、海外 AC-052-331 試験、海外 AC-052-401 試験（オープンラベル期間）、海外 AC-052-333 試験及び国内 AC-052-335 試験の有効性評価項目を表 4 に示した。有効性は、手指潰瘍の予防、治癒、全般的評価、QOL 及び不奏功等に関する項目で評価した。

AC-052-401 試験（二重盲検期間）の主要評価項目は、新規手指潰瘍の発現数とした。副次的評価として、手指潰瘍表面積の変化や手指潰瘍が治癒した患者の割合等の治癒及び QOL に関する評価項目等が評価された。AC-052-331 試験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 つを主要評価項目とし、副次的評価として予防、治癒、全般的評価に関する評価項目及び SHAQ 等の QOL 評価等を確認した。評価期間は AC-052-401 試験（二重盲検期間）は 16 週間としたが、AC-052-331 試験は治癒の評価も主要評価項目としたため、24 週間とした。

オープンラベル試験の 3 試験［AC-052-401 試験（オープンラベル期間）、海外 AC-052-333 試験及び国内 AC-052-335 試験］は、いずれも探索的評価項目として、予防及び治癒に関する評価項目及び SHAQ 等の QOL 評価等を確認した。

表 4　有効性評価項目と評価時期

		二重盲検		オープンラベル		
	AC-052-	401	331	401	333	335
	評価時期	16 週	24 週	12 週	2.4 年	16 週 /52 週 [1)]
予防	新規手指潰瘍の発現数	○	○	●	●	●
	新規手指潰瘍の発現割合 [2)]	●	●	●		●
	新規手指潰瘍が発現するまでの時間	●	●			●
治癒	指標潰瘍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の割合	●	●[3)]	●		●[3)]
全般的評価	手指潰瘍の総数	●	●	●	●	●
	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）	●	●	●	●	●
	SHAQ の VAS（Visual Analog Scale）	●	●	●	●	
	UKFS（United Kingdom Scleroderma Functional Score）		●		●	
	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 [5)]の患者の割合		●			
	投与終了後 [6)]の新規手指潰瘍の発現数		●			

●印は評価項目、○印は主要評価項目

1) 評価期間は投与後 16 週で、継続期間は投与後 24 週及び 52 週で評価した。なお、HAQ は投与後 48 週で評価した。
2) 新規手指潰瘍が発現した患者の割合及び新規手指潰瘍発現数ごとの患者の割合。
3) 完全治癒のみ評価した。
4) 投与 4 週から 24 週までの各評価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を差し引いた値を算出し、曲線下面積として評価した。
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。
6) 投与終了後 4 週及び 8 週の時点で評価した。

1.4.1.1 用語の定義

(1) 手指潰瘍

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。各臨床試験での手指潰瘍の定義を表 5 に示した

表 5　手指潰瘍の定義

AC-052-401	• 表皮欠損を伴う幅 1 mm 以上の皮膚深部剥落した手指潰瘍であること。 • 進行期の手指潰瘍、手指潰瘍による瘢痕、壊疽/切断の既往も手指潰瘍の既往に含まれる。 • 石灰化部の突出に付随する手指潰瘍（特に CREST 症候群の患者）ではないこと。
AC-052-331	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で、痂皮又は壊死組織による剥落あるいは被覆していることもある。表皮剥落が視覚的に不明確な場合は、上皮形成、表皮、及び真皮の欠損を治験責任（分担）医師が認めること。表皮剥落があれば、その潰瘍は活動性とする。痂皮や壊死組織の存在によって表皮剥落を認め難い場合は、その潰瘍は不確定とする。この定義には裂溝、爪周囲炎、石灰噴出、又は中手指節関節又は肘を覆う潰瘍は含まれない。近位指節間関節から末梢部への手指潰瘍のみを評価すること。
AC-052-335	• 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であること（指節間関節を含む）。 • 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こと。なお、露出している場合、痂皮もしくは、壊死組織で覆われている場合も含める。 • 露出が明確に認められない（痂皮もしくは、壊死組織で覆われている）場合には、表皮及び真皮が失われていることを治験責任（分担）医師が判断できること。 • 爪周囲炎、亀裂、手指陥凹性瘢痕ではないこと。 • 石灰化部の突出に付随するものではないこと。

(2) 指標潰瘍

AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験では、手指潰瘍のうち治癒が可能であって治癒の評価も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治験責任医師が 1 ヵ所を指定した。各臨床試験での詳細な定義を表 6 に示した。

表 6　指標潰瘍の定義

AC-052-331	• 無作為化 3 ヵ月前から 1 週前までに発現し、近位指節間関節より遠位で、手指の掌側にある手指潰瘍で、近位又は遠位指節間皮線に局在していないものであり、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もの。 • 大きさは最低 2 mm とし、上皮が失われ明確な深さのある（表皮と真皮が失われている）ものとした。 • 指標潰瘍は治癒及び治癒に関する評価が可能であるという臨床的判断に基づいて治験責任（分担）医師が選別すること。 • 複数の指標潰瘍が条件を満たす場合、指標潰瘍は最大のもの、疼痛が最も強いもの、または指標潰瘍の定義内で患者にとって最も問題が大きいものとした。 • 手指潰瘍の発症リスクが高いと考えられる全身性強皮症患者はスクリーニングは可能であるが、指標潰瘍の発現が認められるまでは試験に組み入れないこと。
AC-052-335	• 手指潰瘍が複数ある場合には、投与開始 90 日以内に発生した手指潰瘍のうち、治験責任（分担）医師が治癒及び治癒を評価できるとの臨床判断に基づき、以下の条件のいずれかに該当する手指潰瘍を一ヵ所特定した。 – 最も大きな潰瘍 – 最も疼痛の強い潰瘍 – 当該患者に最も支障をきたす潰瘍

(3) 治癒（完全治癒、部分的治癒）
完全治癒は、AC-052-401 試験では肉眼的に治癒が確認できた場合、AC-052-331 試験では疼痛が残っているかどうかにかかわらず、手指潰瘍に完全な上皮形成（皮膚が潰瘍を覆った）が認められた場合、AC-052-335 試験では、上皮形成が認められたと肉眼的に治験責任（分担）医師が判断した場合と定義した。
部分的治癒は、AC-052-401 試験ではベースライン時の手指潰瘍の表面積全体の 50%未満が残存している状態とした。

(4) 治療不奏功
臨床的な変化（新規潰瘍の発現、疼痛の増強、潰瘍面積の増大、レイノー現象の重症化、感染など）により、非可逆的指趾虚血又は指趾梗塞（又はそのおそれ）のためプロスタノイド非経口投与、指趾又は頸部交感神経切除術、又はその他の外科的介入が必要な状態に至った場合を治療不奏功とした。AC-052-401 試験では手指潰瘍治療のための入院も治療不奏功とみなした。AC-052-331 試験では、プロスタノイドの吸入薬又は経口薬を使用した場合、治験薬の投与を中止することとしたが、治療不奏功とはしなかった。AC-052-401 試験及び
AC-052-331 試験では治療不奏功に至った場合、治験薬の投与を中止するものとした。

1.4.1.2 予防

ボセンタンの新規手指潰瘍の予防に対する効果を、新規手指潰瘍の発現数、新規手指潰瘍の発現割合、及び新規手指潰瘍が発現するまでの時間を用いて評価した。

(1) 新規手指潰瘍の発現数
ベースラインから試験終了時までに新規に発現した手指潰瘍の数とした。近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の潰瘍を手指潰瘍（表 5）として数を確認した。中手指節関節又は肘の上にある潰瘍、裂溝、爪周囲炎、石灰株の突出に付随している潰瘍及び患者から報告されたが治験責任（分担）医師が確認できなかった潰瘍は含めなかった。

(2) 新規手指潰瘍の発現割合
ベースラインから試験終了時までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合で算出した。また、発現した新規手指潰瘍数別の患者の割合も算出した。

(3) 新規手指潰瘍が発現するまでの時間
新規手指潰瘍が最初に発現するまでの時間の Kaplan Meier 推定値は、治験薬投与開始から新規手指潰瘍を確認した日までの日数で算出した。試験終了時まで新規手指潰瘍が発現しなかった患者は、試験終了日で打ち切りとした。

1.4.1.3 治癒

(1) 指標潰瘍が完全治癒するまでの時間
AC-052-331 試験では、治験薬投与開始から、指標潰瘍（表 6）が完全治癒しその後治癒の状態が 12 週間維持されていることを確認した日までの経過時間とした。治癒状態の維持とは、完全治癒した指標潰瘍が指標潰瘍自体又はその隣接部位で再発がみられない状態と定義した。
AC-052-335 試験では、治験薬投与開始から、指標潰瘍が完全治癒した日までの経過時間とした。

(2) 新規手指潰瘍が完全治癒するまでの時間
AC-052-331 試験では、最初の新規手指潰瘍を確認した日から、全ての新規手指潰瘍が完全治癒したことを確認した日までの経過時間とした。AC-052-335 試験では、治験薬投与開始から、全ての新規手指潰瘍が完全治癒したことを確認した日までの経過時間とした。

(3) ベースライン時の手指潰瘍が完全治癒するまでの時間
AC-052-331 試験では、治験薬投与開始から、ベースライン時の全ての手指潰瘍が完全治癒した日までの経過時間とした。

(4) 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
AC-052-401 試験では、治験薬投与開始から、全ての手指潰瘍（新規手指潰瘍及びベースライン時の手指潰瘍）が完全治癒又は部分的治癒した日までの経過時間とした。

(5) 全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合
全ての手指潰瘍（新規手指潰瘍及びベースライン時の手指潰瘍）が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合を求めた。

1.4.1.4 全般的評価

(1) 手指潰瘍の総数
ベースライン時の手指潰瘍及び新規手指潰瘍の区別なく、ベースラインで確認した手指潰瘍数から試験終了時に確認した手指潰瘍数の変化を算出した。

(2) 手指潰瘍の実質的な負荷量
ベースラインから評価時点までの手指潰瘍総数の差（すなわち、各評価時点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、実際の評価日を用いた曲線下面積を求めた。

(3) 手指潰瘍の総表面積
来院時に測定した全ての手指潰瘍の直径の平方和により推定した。

1.4.1.5 QOL

(1) SHAQ（Scleroderma Health Assessment Questionnaire / 強皮症健康評価質問票）

SHAQ は、SSc 患者の身体的な障害及び日常の動作に及ぼす影響の経時変化を評価する目的に使用される自己評価シートである。SSc に特有の器官症状に関する健康評価質問票及び VAS（視覚的アナログ尺度）を組み合わせたものである。AC-052-335 試験は VAS は行わず健康評価質問票のみ調査した。

1) 健康評価質問票/HAQ-DI、手の機能指数

SSc に特有の身体的要素に関する 8 つの項目（「着衣/見繕い」、「起立」、「食事」、「歩行」、「衛生」、「動作」、「握力」及び「その他」）について、過去 7 日間における所定の日常生活動作の遂行能力を「簡単にひとりでできる（0 点）」、「何とかひとりでできる（1 点）」、「人に手伝ってもらえばできる（2 点）」、「全くできない（3 点）」のいずれかにチェックする方法で判定した。HAQ-DI は 8 つの項目から得られたスコアを平均し、手の機能指数は「着衣/見繕い」、「衛生」及び「握力」の項目から得られたスコアを平均し、0 から 3 までの連続変数で算出したものである。

2) SHAQ の VAS

SSc 患者の身体的な障害及び日常の動作に及ぼした影響の経時変化を、SHAQ の以下の 6 項目について VAS でも評価した。6 項目の質問に対する答えを、0 を「なし」、100 を「最重度」として 150 mm の連続尺度の中に患者が印をつけた。

- 疼痛：「これまで 1 週間で、病気のためどの程度の痛みがありましたか?」
- レイノー現象：「これまで 1 週間で、レイノー現象はどの程度日常の動作の妨げになりましたか?」
- 潰瘍：「これまで 1 週間で、指の潰瘍はどの程度、日常の動作の妨げになりましたか?」
- 消化管：「これまで 1 週間で、胃腸の問題はどの程度、日常の動作の妨げになりましたか?」
- 呼吸：「これまで 1 週間で、呼吸の問題はどの程度、日常の動作の妨げになりましたか?」
- 全体：「全体として、痛み、不快感、日常生活の制約、及び体や生活のその他の変化の程度を考慮したとき、あなたの病気は今、どの程度重症だと思いますか?」

担当医師が始点から患者がつけた印までの長さを測定して測定して VAS スコアを求めた。AC-052-331 試験では、測定された距離を 0～3 のスコアに標準化した（0 mm＝0、10 mm＝0.2、150 mm＝3.00）。AC-052-401 試験では、長さの単位を cm としたが、AC-052-331 試験との併合解析（1.4.2.2 併合解析参照）では、それぞれのスコアを AC-052-331 試験と同様に 0～3 の値に変換した。

(2) 手指潰瘍に関連した全般的な手の痛み

手指潰瘍に関係する手の全体的な疼痛と指標潰瘍の疼痛のそれぞれを、VAS を用いて評価した。それぞれの尺度は、0 を「疼痛なし」、100 を「非常に重度の疼痛」とし、評価時点の前 1 週間の疼痛に関する質問の答えを 10 cm の連続尺度の中に患者が印をつけた。尺度の始点

から患者がつけた印までの長さ（mm 単位）を担当医師が測定してスコアを求めた。

(3) UKFS（英国強皮症機能スコア）
UKFS は、自己回答式の 11 項目の質問票で、主として手の機能を評価するものである。含まれている項目は、上肢の機能に関するものが 9 項目、筋脱力や下肢機能に関するものが 2 項目であった。それぞれの項目で、患者にその時点の能力に最もあてはまる回答を、「通常の方法で遂行できる（0 点）」、「やり方を変えれば遂行できる（1 点）」、「困難だがなんとか遂行できる（2 点）」、「達成できない（3 点）」で示してもらい、これらをそれぞれ 0 から 3 までの整数でスコア化した。個々の回答を合計することにより、0～33 点の総合スコアとした。

1.4.1.6 不奏功等

(1) 治療不奏功（1.4.1.1 項）
AC-052-401 試験では、治療不奏功となるまでの時間を求めた。AC-052-331 試験では、治療不奏功を試験中止の理由の一つとしていたため、試験治療中止理由別の度数により要約した。

(2) 投与終了後のフォローアップ
- 投与終了後の新規手指潰瘍の発現数
  治験薬が少なくとも 22 週間（154 日間）投与された患者を対象に投与終了後から終了後 4 週及び 8 週の評価時点の間に発現した新規手指潰瘍数の総和とした。
- 投与終了後の治療不奏功の患者の割合
  治験薬が少なくとも 22 週間（154 日間）投与された患者を対象に、投与終了後 8 週間のフォローアップ期間中の治療不奏功の患者の割合で示した。

1.4.2 統計解析

臨床データの処理と統計学的解析には、Statistical Analysis System®（SAS）ソフトウェア（SAS Institute, Cary, NC, USA）を使用した。個々の臨床試験の有効性評価は、それぞれの治験実施計画書に記述されている方法で行い、主要評価項目以外の有効性評価は全て探索的であった。個々の臨床試験の中での投与群の比較は、第 1 種過誤の名目値を両側で 0.05 として行い、検定の多重性に関する調整は行わなかった。

1.4.2.1 主要な有効性評価解析

1.4.2.1.1 海外 AC-052-401 試験

主要評価項目（新規手指潰瘍の発現数）は ITT 集団を対象に Mann-Whitney- Wilcoxon 2 標本検定（主解析；$\alpha = 0.05$、$\beta = 0.20$）及び過分散を調整する Poisson 回帰を用いて解析した。さらに、データの性質によって生じるこれら両解析の欠陥を補うために無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定を用いて解析した。二重盲検期間中の新規手指潰瘍の発現数は 95%信頼区間（CI）を算出した。

1.4.2.1.2 海外 AC-052-331 試験

2 つの主要評価項目（新規手指潰瘍の発現数、指標潰瘍が治癒するまでの時間）の主要解析は All treated set を対象とした。投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍の個数は 95% CI を求め、治療効果は層別せずに 2 群間の Pitman の並べ替え検定によって解析した。治療効果を固定効果とし、負の二項分布を誤差分布とした反応変数による一般化線形モデル（Poisson 回帰）を使った補足検定を補足的に行った。あらかじめ選択した因子 1 つずつに対して調整した、層別データを用いて Pitman の並べ替え検定を行った。指標潰瘍の治癒までの時間は、Kaplan-Meier 推定と 95% CI による生存法を用いて解析した。漸近近似による非層別化 Log-rank 検定を用いて、治療効果の差を検定した。あらかじめ選択した因子 1 つずつに対して調整した、層別 Log-rank 検定を用いて補足解析を行った。

1.4.2.2 併合解析

ボセンタンのプラセボに対する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 試験及び AC-052-331 試験）のデータを併合した。2 つの臨床試験での二重盲検期間の差は考慮しなかった。AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験で得られた包括的有効性データの解析計画は、モジュール 5.3.5.3.1 付録 1 に示した。二重盲検試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）の併合データの有効性評価は、連続変数は位置と尺度の統計量、カテゴリー変数は度数と比率を用いて、記述的に行った。両試験の試験期間に違いがあるため併合データの評価は全て、探索的な位置付けとした。投与群間の正式な比較は行わなかった。

なお、AC-052-401 試験と AC-052-331 試験では治癒の評価方法が異なったため、治癒に関するデータは併合しなかった。

1.4.2.3 部分集団解析

併合 ITT 集団を用いて、新規手指潰瘍の発現数、新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合、及び 4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間を、以下のベースライン特性により定義した部分集団で評価した。

- SSc の種類（びまん皮膚硬化型全身性強皮症［dcSSc］、限局皮膚硬化型全身性強皮症［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の数（3 ヵ所以下、3 ヵ所超）
- 個々の試験（AC-052-401 試験［二重盲検期間］、AC-052-331 試験）

部分集団解析は、プラセボで補正した平均値と 95% CI、又は Cox モデルにより求めたハザード比と 95% CI でグラフに表示した。オープンラベル期間のデータは、部分集団解析を行わなかった。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 海外 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）（モジュール 5.3.5.1.1）

2.1.1 二重盲検期間

122 例が本治験に参加し、79 例がボセンタン投与を 43 例がプラセボ投与を受けた。ボセンタン群の患者 1 例は投与開始後に手指潰瘍の評価を受けないまま中止したため、ITT 集団から除外し、有効性評価例数はボセンタン群 78 例とプラセボ群 43 例の計 121 例であった。

ボセンタン群の患者 13 例及びプラセボ群の 6 例、計 19 例が有害事象の発現を主な理由に治験を中止した。

本試験に参加した患者はほとんどが白人女性で、年齢は 22～78 歳、体重は 42～116 kg で、約 75%が欧州とカナダでの患者であった。ボセンタン群の約 67%及びプラセボ群の 56%の患者がベースライン時に 1 ヵ所以上の手指潰瘍を有していた。ボセンタン群及びプラセボ群の平均手指潰瘍面積はそれぞれ 61.7 及び 50.7 mm^2 であった。全身性強皮症に関する VAS スコア及び SHAQ の HAQ-DI と手の機能指数は個体間のばらつきが大きかったが、各々の平均値は両群で類似していた。

16 週間の二重盲検期間に発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で平均 1.4 ヵ所、プラセボ群で平均 2.7 ヵ所であった。この両群間の差を当初治験実施計画書で規定した Mann-Whitney U 検定で解析したところ、有意ではなかった（$p = 0.1748$）。また、集積データの特性を考慮して、Poisson 回帰分析を行った結果、有意差が得られた（$p = 0.0083$）。これは、手指潰瘍の発現数がゼロの患者数が多かったため、Mann-Whitney U 検定では検出力が低下するが、Poisson 回帰ではその過分散が調整されたためと考えられた。しかし、二重盲検期間の終了後に規制当局と相談した結果、データの性質上、解析計画に追加した Poisson 回帰にて検出した群間の有意差には投与以外の要素による影響があったことを否定できないため、当初治験実施計画書で規定した Mann-Whitney U 検定とともに最適な検定統計量ではないと判断された。一方、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定がデータの基礎分布に左右されないことから最適な解析法であると判断された。そこで、事後解析として無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定を行ったところ、発現した新規手指潰瘍数の平均はプラセボ群と比較してボセンタン群で有意に少なかった（$p = 0.0042$）。

欠測値を補完するより保守的な方法、すなわち trend carried forward 法及び last observed value carried forward 法を用いて、ITT 集団での結果の頑健性を調べた結果、いずれの方法でも、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定でボセンタン群とプラセボ群の間に有意差が認められた（$p = 0.0047$、$p = 0.0176$）。治癒評価 ITT 集団（ベースライン時に少なくとも 1 ヵ所の手指潰瘍を有する患者）でサブグループ解析を行った結果、ITT 集団と同様にプラセボに対して有意差が認められた（Mann-Whitney U 検定 $p = 0.0344$、Poisson 回帰 $p = 0.0075$、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定 $p = 0.0391$）。

なお、欧州への申請後に追跡不能で早期中止した患者 2 例の補完方法の誤りが判明し、治験実施計画書で規定されたとおりの補完方法で補完したデータを用いて事後解析を実施した。事後解析の結果、16 週間の二重盲検期間に発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で平均 1.6 ヵ所、プラセボ群で平均 3.0 ヵ所で、統計学的な有意差が認められ（無作為化のブロックで層別化した並

べ替え検定、p = 0.0112）、補完方法の間違いは有効性の結果の解釈に違いがなかったことが確認された。補完方法の誤りが判明したものの、有効性の結果の解釈に違いはなかったため、規制当局はこれらのデータの修正を求めなかった。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ボセンタン群で 57.7%、プラセボ群で 60.5%と両群間で類似していたが、手指潰瘍を 3 ヵ所以上発現した患者の割合はプラセボ群 37.2%に対してボセンタン群では 19.2%と低かった。

3 ヵ所目及び 4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間は、プラセボ群に比べてボセンタン群で有意に長かった（p = 0.0431、p = 0.0042：Log-rank 検定）。一方、手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合はボセンタン群で 57.7%（30/52 例）、プラセボ群で 58.3%（14/24 例）であり群間差はなかった。

ベースライン時から投与後 16 週までの手指潰瘍の総数はプラセボ群では増加したのに対し、ボセンタン群では減少しており、その差は統計学的に有意であった（p = 0.0297、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定）。その治療効果はベースライン時に手指潰瘍を 4 ヵ所以上有する患者で特にみられた。Quality of life を評価した HAQ-DI は全般的に両群間で統計学的に有意な差はなかったが、SHAQ の手指機能指数はプラセボ群では–0.09 に対してボセンタン群では 0.20 とボセンタン群で有意に改善した（p = 0.0041、Mann-Whitney U 検定）。

2.1.2 オープンラベル期間

AC-052-401 試験の二重盲検期間を完了した患者 103 例のうち 88 例（ボセンタン群 57 例、プラセボ群 31 例）がオープンラベル期間に参加し治験を継続し、二重盲検期間と合わせて平均 23.1 週間ボセンタンが投与された。オープンラベル期間のベースライン時に手指潰瘍を有する患者は 53 例であった。

12 週間のオープンラベル期間に発現した新規手指潰瘍は 0.7 ヵ所（95% CI 0.4, 1.0）であった。オープンラベル期間に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。新規手指潰瘍を発現した 35.2%（31/88 例）のうち、3 ヵ所以上の手指潰瘍を発現した患者は全体の 8.0%（7/88 例）のみであった。オープンラベル期間のベースライン時に手指潰瘍があった患者のうち 56.6%（30/53 例）で完全治癒又は部分的治癒が認められた。手指潰瘍の平均総数はわずかに減少した（–0.5 ヵ所）。この結果は、二重盲検期間のボセンタン群で認められた手指潰瘍の総数の変化と同程度であった。痛み、レイノー現象、日常活動に及ぼす潰瘍の影響に関する VAS スコア、疾患の程度、及び SHAQ の手の機能指数の平均値は減少した。

2.2 海外 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）（モジュール 5.3.5.1.2）

患者 190 例が本試験に参加し、そのうち 100 例をボセンタン投与に、90 例をプラセボ投与に割付けた。北米の 1 施設（組み入れ例数 2 例）が GCP ガイドラインを遵守せず信頼性に欠けると考え、その施設のデータを解析から除外した。したがって、患者 188 例が本試験に組み入れられ、そのうち 98 例がボセンタン投与を、90 例がプラセボ投与を受け、ボセンタン群の患者 76.5%（75/98 例）及びプラセボ群の 81.1%（73/90 例）が二重盲検期間を完了した。

本試験に参加した患者の多くが白人女性で、ボセンタン群の平均年齢は 48.4 歳、プラセボ群は 50.7 歳であった。人口統計学的特性及び基準値特性はボセンタン群とプラセボ群で全般的に類似していた。ベースライン時の手指潰瘍の平均個数も両群間で類似しており、ボセンタン群で 3.7 ヵ所、プラセボ群で 3.6 ヵ所であった。

投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍の平均個数はボセンタン群で 1.9 ヵ所、プラセボ群で 2.7 ヵ所で、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0351、Pitman の並べ替え検定）。両群間における統計学的な有意差は補足検定でも認められた（p = 0.0001、Poisson 回帰）。また、事後の補足解析として投与後 12 週までに発現した新規手指潰瘍の平均個数（ボセンタン群：0.8 ヵ所、プラセボ群：1.3 ヵ所）にも両群間に統計学的な有意差が認められ（p = 0.0479、Pitman 並べ替え検定）、12 週という早い時期からボセンタンの予防効果が観察された。ボセンタンによる新規手指潰瘍の発現の予防効果は、手指潰瘍が多発している患者でより顕著にみられ、潰瘍による負荷が高い患者ほど効果が大きいことが示唆された。事後の部分集団解析で新規手指潰瘍数、多発性の新規手指潰瘍を発現した患者数及び手指潰瘍の発現までの時間で評価した結果、ベースライン時の手指潰瘍数が 3 ヵ所以下の患者に比べて、4 ヵ所以上の患者はよりボセンタンによって新規手指潰瘍の発現を予防する効果が高いことが認められた。

治癒に関するパラメータ（指標潰瘍の完全治癒までの時間、手指潰瘍の完全治癒の割合）はプラセボと比較してボセンタンの効果は認められなかった。治癒及び予防を含めた全般的評価（手指潰瘍の総数の変化）は、両投与群とも同程度であった。追跡期間での新規手指潰瘍の発現頻度は、プラセボ群に比較してボセンタン群でわずかに高かった。

手の機能性に関する SHAQ の複合スコア及び全体的な手の疼痛に関する VAS スコアはいずれもプラセボ群に比べてボセンタン群の改善が大きかったが、両群ともに改善が認められており、統計学的な有意差はみられなかった。SHAQ の HAQ-DI、指標潰瘍の疼痛に対する VAS も同様の傾向が認められた。

2.3 海外 AC-052-333 試験（AC-052-331 の継続投与試験）（モジュール 5.3.5.2.1）

先行の AC-052-331 試験に参加した患者 190 例のうち 116 例を本試験に組み入れた。116 例のうち 60 例は治験期間中に治験薬投与を中止し、残りの 56 例は治験依頼者が本試験を終了するまでボセンタン投与を継続した。治験薬投与を中止した 60 例のうち 36 例は有害事象によるものであった。

平均投与期間は 125.1 週間（約 2.4 年間）、その中央値は 149.8 週間（約 2.9 年間）で、最長 208.3 週間（約 4 年間）あった。患者の 75.0%（87/116 例）が 72 週間（約 1.4 年間）以上ボセンタンの投与を受けた。なお、先行の AC-052-331 試験でボセンタンの投与を受けた患者は 50%（58/116 例）であり、その投与期間は最長で 36 週間であった。

ベースライン（継続試験の治験薬投与開始時）の時点で全患者が 1 ヵ所以上の手指潰瘍を有し全体の 50.4%（58/115 例）が 3 ヵ所以上の手指潰瘍を有していた。投与後 8 週では、68.2%（73/107 例）に新規手指潰瘍の発現を認めなかった。一方、14.0%（15/107 例）で 2 ヵ所以上の新規手指潰瘍の発現を認めた。投与後 80 週（約 1.5 年間）で、61.4%（51/83 例）に新規手指潰瘍の発現を認めなかった。新規手指潰瘍が 2 ヵ所以上発現した患者はボセンタン投与後 8 週の時点で 14.0%、

その後 8 週毎の評価でも評価期間で新規手指潰瘍が 2 ヵ所以上発現した患者は 16.0%～27.9%であった。

ベースライン時に手指潰瘍が 1～3 ヵ所あった患者のうち 16～80 週間で 4 ヵ所以上に増えた患者の割合は 3.7%～9.5%とわずかであった。ベースライン時に手指潰瘍が 4 ヵ所以上あった患者のうち 16～80 週間で 3 ヵ所以下に減少しなかった患者は 32.1%～50.0%であった。

ベースライン時の SHAQ の各行動に対する困難度はほとんどないか、わずかであり、80 週目での変化の平均値も–0.1～0.2 と小さく、80 週目までに実施した各評価時点での変化の中央値は 8 つの項目でいずれも 0.0 と一定していた。HAQ-DI 及び手の機能指数は、各評価時点でのベースラインからの変化量はごくわずかで、変化の中央値はいずれの時点でも 0.0 であった。ベースライン時の SHAQ の VAS は痛み、レイノー現象、及び潰瘍に伴う困難度が大きかったが、80 週目にはわずかに減少し、全般的 VAS もわずかに減少した。手指潰瘍に関連した全般的な手の痛みは 16 週目に減少し、その後 80 週目までその値を維持した。UKFS は 16 週目でわずかな改善がみられ、その後は小さな変化を示した。

2.4 国内 AC-052-335 試験

2.4.1 評価期間（16 週間）（モジュール 5.3.5.2.2）

試験参加の同意を 29 例から取得し、28 例に治験薬を投与した。評価期間中に 6 例が治験薬の投与を中止し、22 例が 16 週の評価を完了した。

有効性評価例数は 28 例であり、その内訳は女性が 89.3%（25/28 例）と多く、平均年齢は 57.8 ± 14.9 歳、中央値は 61.5 歳であった。dcSSc が 67.9%（19/28 例）、lcSSc が 32.1%（9/28 例）であった。

投与後 16 週までに新規手指潰瘍が 1 ヵ所以上に発現したのはわずかに 25.0%（7/28 例）で、2 ヵ所以上は 10.7%（3/28 例）、3 ヵ所以上は 3.6%（1/28 例）で、4 ヵ所以上に新規手指潰瘍が発現した症例はなく、新規手指潰瘍の平均個数は 0.39 ± 0.79 ヵ所であった。新規手指潰瘍は投与後 4 週から発現が認められたが発現時期に傾向はみられなかった。

ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者のうち、45.5%（5/11 例）が投与後 16 週までに全ての手指潰瘍が完全治癒した。指標潰瘍を有した患者 8 例では、投与後 4 週から指標潰瘍の完全治癒がみられ、投与後 16 週までに有害事象で投与を中止した 2 例を除いた 6 例全例で指標潰瘍が完全治癒した。また、新規手指潰瘍が発現した患者では、42.9%（3/7 例）が投与後 16 週までに全ての新規手指潰瘍が完全治癒した。

手指潰瘍の総数はベースラインで平均 1.18 ± 2.06 ヵ所に対し、投与開始 16 週後では 0.61 ± 1.13 ヵ所であり、0.57±1.91 ヵ所減少した。

HAQ-DI はベースラインの 0.53 ± 0.54 に比べ投与後 16 週は 0.52±0.58 であり、有意な変化は認められなかった（Wilcoxon signed rank test、p=0.9995）。手の機能もベースラインに比べ投与 16 週後で有意な変化は認められなかった。

2.4.2 継続期間（24 週間及び 52 週間）（モジュール 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4）

評価期間（16 週）が終了した全 22 例は継続期間に移行し、投与後 52 週までに 2 例が投与を中止した。

投与後 24 週及び 52 週までの手指潰瘍の予防及び治癒に対するボセンタンの有効性を探索的に評価した。投与後 52 週までででも新規手指潰瘍が発現した患者は依然として 25.0%（7/28 例）であり、投与後 16 週から変化はなかった。新規手指潰瘍は投与開始以降投与後 24 週までは平均 0.50 ± 1.04 ヵ所、投与開始以降投与後 52 週までは平均 0.64 ± 1.28 ヵ所であった。

ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者の 63.6%（7/11 例）が投与後 24 週までに全ての手指潰瘍が完全治癒した。投与後 52 週では完全治癒した患者の割合に変化はなかった。新規手指潰瘍が発現した患者 7 例では 71.4%（5/7 例）が投与後 24 週までに全ての新規手指潰瘍が完全治癒した。投与後 52 週までには 85.7%（6/7 例）が全ての新規手指潰瘍が完全治癒した。

手指潰瘍の総数はベースラインに比べ投与後 24 週は 0.75 ± 1.88 ヵ所、投与後 52 週は 0.82 ± 1.85 ヵ所減少した。HAQ-DI 及び手の機能はいずれもベースラインに比べ投与後 24 週及び 48 週で有意な変化は認められなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 個々の試験

3.1.1.1 選択/除外基準及び併用薬

海外 AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び国内 AC-052-335 試験の主な選択基準を表 7、主な除外基準を表 8 に示した。それぞれの試験の併用薬及び併用療法の規定を表 9 に示した。

いずれの試験も 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で SSc の診断を行った。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の項目を追加したのみであり、基本的には米国リウマチ学会の基準に準じたものであり、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いと考えた。

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、手指潰瘍の既往歴がある患者も対象とした。そのため、AC-052-401 試験及び AC-052-335 試験では、手指潰瘍がない患者であっても手指潰瘍を発現する可能性が高いレイノー現象を有する患者を対象とした。

また、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。なお、AC-052-335 試験では 40 kg 未満の場合はボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回までとし、1 回 125 mg への増量は行わなかった。

ボセンタンとの薬物相互作用の可能性があるため、グリベンクラミド、シクロスポリン及びタクロリムスは併用禁止薬とした。非経口プロスタグランジン製剤は、治療不奏功が確認され治験薬の投与が中止された場合にのみ投与可能とした。経口プロスタグランジン I_2 製剤は日本でのみ

承認されているため、AC-052-335 試験でのみ用量が一定という条件で併用可能薬として設定した。AC-052-331 試験では、プロスタノイドの吸入薬又は経口薬を使用した場合、治験薬の投与を中止することとしたが、治療不奏功とはしなかった。さらに、AC-052-331 試験では、フルコナゾール、被験薬以外の治験薬、患指へのボツリヌス毒素局所注射及びシルデナフィル等のホスホジエステラーゼ阻害薬の併用（間欠的治療を除く）が禁止された。

表 7　主な選択基準

	AC-052-401	AC-052-331	AC-052-335
年齢	• 18 歳以上の患者	• 18 歳以上の患者	• 18 歳以上の患者
レイノー現象	• レイノー現象を有する患者	ー	• レイノー現象を有する患者
SSc の定義	• 米国リウマチ学会の基準を用いて lcSSc 又は dcSSc と診断された者（大基準又は小基準 2 項を満たすこと） 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 • 手指の陥凹性瘢痕：手指虚血の結果手指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	• 米国リウマチ学会の分類基準に従って、大基準又は小基準 2 項目を満たし、全身性強皮症と診断された者 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 • 手指の陥凹性瘢痕：手指虚血の結果、手指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	• 厚生労働省　強皮症新診断基準（2003 年）にて、SSc と診断された患者
	lcSSc との診断を受けた患者は、レイノー現象に加えて以下の基準を 2 つ以上満たすこと：石灰沈着、食道機能障害、指の皮膚硬化、毛細血管拡張	全身性強皮症は以下に分類される： • 肘又は膝より近位部位にある皮膚硬化で胸部及び腹部を含む（顔面は含めない）dcSSc；手首より近位の皮膚肥厚を有する場合も dcSSc とする • 肘及び膝より遠位部位（顔面を含めてよい）にある皮膚硬化を特徴とする lcSSc	
手指潰瘍の有無	• 過去 1 年以内に全身性強皮症による手指潰瘍（表皮欠損を伴う幅 1 mm 以上の皮膚深部剥落）の既往を有する者	• 無作為化 3 ヵ月前から 1 週前までに発現し、指標潰瘍と判断される手指潰瘍をベースライン時に 1 つ以上有する者	• 同意取得時に手指潰瘍を有する患者、もしくは過去 5 年以内に手指潰瘍の病歴がある患者

出典：モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2　選択基準抜粋

表 8　主な除外基準

	AC-052-401	AC-052-331	AC-052-335
血圧	• 収縮期血圧が 85 mmHg 未満	• 収縮期血圧が 85 mmHg 未満	• 収縮期血圧が 85 mmHg 未満
体重	• 40 kg 以下	• 40 kg 未満	－
肺動脈性肺高血圧症	－	• 重度の肺動脈性肺高血圧症（WHO 分類クラス III 又は IV）を有する者	• 肺動脈性肺高血圧症と確定診断された患者
臨床検査値	• ヘモグロビン及び / 又はヘマトクリットが基準値下限の 30%を超えて低下している	• ヘモグロビンが基準値下限の 75%未満	• ヘモグロビン値が施設基準値下限の 75 %未満の患者
肝機能検査に関する規定	• AST 及び / 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えている	• AST 及び / 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えている • 中等度～重度の肝障害、すなわち Child-Pugh B 又は C	• AST 及び / 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超えている • Child-Pugh B 又は C
前治療	• 無作為化前 3 ヵ月以内に非経口プロスタグランジン剤（プロスタグランジン E 又はプロスタサイクリン類似体）による治療あるいは過去にボセンタンによる治療を受けた患者 • 無作為化前 2 週間以内に手指潰瘍の感染に対して抗菌薬の全身性投与を受けた患者	• 無作為化前 3 ヵ月以内に非経口プロスタグランジン剤（プロスタグランジン E、エポプロステノール、トレプロスチニルナトリウム、又はプロスタサイクリン類似体）による治療を受けた患者 • ボセンタンによる治療を受けた患者 • 無作為化前 2 週以内に手指潰瘍の感染に対して抗菌薬の全身投与を受けた患者 • 無作為化前 1 ヵ月以内に吸入又は経口プロスタグランジン剤による治療を受けた患者	• 治験薬投与開始前 14 日以内に併用制限薬の治療を開始又は用量を変更した患者 • 治験薬投与開始前 90 日以内にエンドセリン受容体拮抗薬の投与を受けた患者 • ボセンタンの • 有害事象で投与を中止したことがある患者
その他	• 重度の臓器不全（肺、腎など）	• 重度の臓器不全（肺、腎など） • 重度の吸収不良（投与直前 6 ヵ月間で 15%を超える意図的ではない体重減少）	• 重度の腎障害（血清クレアチニン値が 3 mg/dL 以上）

出典：モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2　除外基準抜粋

表 9　併用薬及び併用療法に関する規定

	AC-052-401	AC-052-331	AC-052-335
併用制限薬	• 試験開始前 1 ヵ月前から使用し、試験期間中も継続する場合は併用可能。 – カルシウム拮抗薬 – ACE 阻害薬 – アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 – 血小板凝集抑制薬 – 血管拡張剤 • 手指潰瘍の臨床的増悪が認められた場合は併用可能。 – 非経口プロスタノイド（プロスタグランジン E 又はプロスタサイクリン類似体）を除く追加治療（カルシウム拮抗薬、血管拡張剤など）	• 治験薬投与開始 1 ヵ月以上前から使用し、試験期間中も一定用量の場合は併用可能。なお、レイノー現象の治療を目的とする場合は用量調整は可能。 – カルシウム拮抗薬 – ACE 阻害薬 – アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 – 血小板凝集抑制薬 – 血管拡張剤	• 治験薬投与開始 14 日以上前から一定用量とする場合は併用可能。 – カルシウム拮抗薬 – ACE 阻害剤 – アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 – 抗血小板薬 – α 遮断薬 – スタチン系薬剤 – 経口プロスタグランジン製剤 – PDE5 阻害薬 – エポプロステノールナトリウム静注製剤
併用禁止薬	• 試験期間中は禁止。 – 非経口プロスタノイド（プロスタグランジン E 又はプロスタサイクリン類似体） – グリベンクラミド – シクロスポリン – タクロリムス	• 試験期間中は禁止。 – 非経口、吸入又は経口プロスタノイド – シクロスポリン – タクロリムス – フルコナゾール – ボツリヌス毒素の潰瘍部位への局所注射 – グリベンクラミド – PDE5 阻害薬 – 他の治験薬 – トラクリア®	• 試験期間中は禁止。 – アルガトロバン水和物注射液 – プロスタグランジン E_1 注射剤 – ボツリヌス毒素の潰瘍部位への局所注射 – カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムスなど） – フルコナゾール – グリベンクラミド – トレプロスチニル • 治験薬投与開始 90 日以上前から試験期間中は禁止。 – エンドセリン受容体拮抗薬（治験薬を除く） – 未承認の薬剤
併用禁止療法	–	–	• 未承認の医療機器の使用 • 潰瘍部位に対する高気圧酸素療法

出典：モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2　試験方法抜粋

3.1.1.2 患者内訳

AC-052-401 試験（二重盲検期間）、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験の患者の内訳を表 10 に示した。いずれの試験でも完了例の割合は投与群間で同様であった（76.5%～86.0%）。中止の理由は有害事象が最も多く、プラセボ群に比べボセンタン群でわずかに多かった。治療不奏功のため早期中止した患者は、プラセボ群及びボセンタン群のいずれでも、AC-052-331 試験が AC-052-401 試験よりも多かった。

表 10 患者の内訳：AC-052-401（二重盲検期間）、AC-052-331、AC-052-335（評価期間）

	AC-052-401（二重盲検期間）		AC-052-331		AC-052-335（評価期間）
	16 週		24 週		16 週
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
登録例数	43	79	90	98	29
投与例数	43	79	90	98	28
投与完了例数	37（86.0%）	66（83.5%）	73（81.1%）	75（76.5%）	22（78.6%）
中止例数	6（14.0%）	13（16.5%）	17（18.9%）	23（23.5%）	6（21.4%）
有害事象	3	9	7	9	4
治療不奏功	1	-	4	6	-
フォローアップ不能	1	1	1	1	-
基礎疾患増悪	-	-	1	-	-
その他	1	3	4	7	2

例数（%）
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 3、5.3.5.1.2 表 5、5.3.5.2.2 表 4

3.1.1.3 患者背景

AC-052-401 試験（二重盲検期間）、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験のベースライン時の患者背景を表 11 に示した。海外臨床試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）は、ボセンタン群及びプラセボ群のいずれも患者の多くが女性（女性 74.7～87.0%）、白人（それぞれ 83.3～98.7%）であり、平均年齢は 48.4～53.9 歳であった。AC-052-335 試験も組み入れられた患者の多くが女性で、平均年齢が 57.8 歳であった。海外試験よりも体重が軽かったが、海外試験は体重 40 kg 未満又は以下は除外していたのに対し、国内試験は体重 40 kg 未満も登録可能であったためと考えられた。

表 11　患者背景：AC-052-401（二重盲検期間）、AC-052-331、AC-052-335（評価期間）

	AC-052-401		AC-052-331		AC-052-335
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
	N=43	N=79	N=90	N=98	N=28
性別[n (%)]					
男性	6 (14.0%)	20 (25.3%)	18 (20.0%)	22 (22.4%)	3 (10.7%)
女性	37 (87.0%)	59 (74.7%)	72 (80.0%)	76 (77.6%)	25 (89.3%)
年齢(歳)					
平均値±標準偏差	48.0±12.2	53.9±12.8	50.7±12.0	48.4±12.9	57.8±14.9
中央値	50.0	55.0	51.0	48.0	61.5
最小、最大	22.0, 71.0	24.0, 78.0	24.0, 84.0	23.0, 80.0	29, 79
体重(kg)					
平均値±標準偏差	64.5±11.3	67.2±13.4	66.5±15.8	64.7±13.6	49.55±9.82
中央値	65.0	67.1	63.3	63.7	47.20
最小、最大	42.0, 97.0	43.0, 116.0	35.5, 113.4	34.2, 97.0	37.9, 86.5
人種[n (%)]					
白人	37 (86.0%)	78 (98.7%)	75 (83.3%)	85 (86.7%)	-
黒人	2 (4.7%)	1 (1.3%)	5 (5.6%)	7 (7.1%)	-
アジア系	-	-	4 (4.4%)	2 (2.0%)	28（100.0%）[1)]
ヒスパニック系	2 (4.7%)	-	2 (2.2%)	3 (3.1%)	-
その他	2 (4.7%)	-	4 (4.4%)	1 (1.0%)	-

例数（%）
1) 全例日本人
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 5、5.3.5.1.2 表 9、5.3.5.2.2 表 6, 7

3.1.1.4 疾患特性

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び国内 AC-052-335 試験のベースライン時の疾患特性を表 12 に示す。

AC-052-401 試験では、ベースライン時に手指潰瘍を有することは条件ではなく、AC-052-401 試験の約 37%（プラセボ群 19 例、ボセンタン群 26 例）には手指潰瘍がなかった。AC-052-331 試験では、ベースライン時に手指潰瘍が少なくとも 1 ヵ所あることが条件であった。

海外臨床試験（AC-052-401 及び AC-052-331）では dcSSc が 32.9～46.5%であったのに対し、lcSSc が 53.5～67.1%であり、lcSSc の割合が高かったのに対し、国内臨床試験（AC-052-335 試験）では、lcSSc が 32.1%であったのに対し、dcSSc が 67.9%であり、dcSSc の割合が高かった。また、ベースライン時に手指潰瘍を有することが条件ではなかったため、ベースライン時に手指潰瘍がなかった患者は 60.7%（17/28 例）と多かった。なお、ベースライン時の手指潰瘍数も 1.18 ヵ所と海外試験に比べ少なかった。

表 12　ベースライン時の疾患特性 : AC-052-401（二重盲検期間）、AC-052-331、AC-052-335（評価期間）

	AC-052-401		AC-052-331		AC-052-335
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
	N=43	N=79	N=90	N=98	N=28
SSc 分類					
n	43	79	90	98	28
dcSSc	20 (46.5%)	26 (32.9%)	38 (42.2%)	39 (39.8%)	19 (67.9%)
lcSSc	23 (53.5%)	53 (67.1%)	52 (57.8%)	59 (60.2%)	9 (32.1%)
SSc の診断から無作為割付までの期間（年）[1)]					
n	43	79	90	98	28
平均値	7.6	10.0	8.7	8.7	8.46
標準偏差	6.0	6.8	7.7	8.4	7.94
中央値	6.2	8.6	6.9	5.5	6.64
最小、最大	0.3, 25.2	0.1, 30.5	0.0, 34.4	0.0, 30.7	0.2, 33.3
手指潰瘍の初回診断から無作為割付までの期間（年）					
n	43	79	89[2)]	98	28
平均値	5.4	8.1	6.4	7.4	–[3)]
標準偏差	4.6	7.8	7.1	8.7	–[3)]
中央値	4.5	6.2	4.0	4.0	–[3)]
最小、最大	0.1, 19.1	0.1, 41.5	0.0, 36.7	0.1, 42.0	–[3)]
ベースライン時の手指潰瘍数					
n	43	79	90	98	28
平均値	2.2	1.9	3.6	3.7	1.18
標準偏差	2.9	2.1	3.3	4.4	2.06
中央値	1.0	1.0	2.0	3.0	0.00
最小、最大	0.0, 12.0	0.0, 9.0	1.0, 17.0	1.0, 35.0	0, 8
手指潰瘍なし	19 (44.2%)	26 (32.9%)	–	–	17（60.7%）
手指潰瘍あり	24 (55.8%)	53 (67.1%)	90 (100.0%)	98 (100.0%)	11（39.3%）

1) AC-052-401 試験は SSc の診断から投与開始までの期間が月単位のため、年単位に換算した。AC-052-335 試験は SSc の診断から投与開始までの期間（年）。
2) 1 例手指潰瘍の初回診断日が特定できなかった。
3) AC-052-335 試験では、手指潰瘍の初回診断から無作為割付までの期間を収集していなかった。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 8、5.3.5.1.2 表 10、5.3.5.2.2 表 8

3.1.1.5 治験薬の曝露

治験薬の曝露量の詳細はモジュール 2.7.4 第 1.2 項に記載した。

3.1.2 併合解析（二重盲検試験）

3.1.2.1 患者集団

有効性の主解析は、二重盲検試験（AC-052-401 試験［二重盲検期間］及び AC-052-331 試験）

で併合 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）で行った。また、AC-052-401 試験ではベースライン時に手指潰瘍を有することが条件ではなかったため、ベースライン時に手指潰瘍を有する患者での有効性を評価するために、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全例で構成された集団）でも有効性の解析を行った。解析対象集団の概要を表 13 に示す。

AC-052-401 試験でのベースライン後の手指潰瘍評価が行われなかった 1 例及び AC-052-331 試験での GCP 基準に適合しなかった医療機関の 2 例を併合 ITT 集団と併合治癒評価 ITT 集団から除外した。したがって、併合 ITT 集団は AC-052-401 試験（二重盲検期間）に組み入れた患者 121 例及び AC-052-331 試験に組み入れた患者 188 例の合計 309 例で、併合治癒評価 ITT 集団は AC-052-401 試験のベースライン時に手指潰瘍を有した 76 例（組み入れた患者の 63%、76/121 例）及び AC-052-331 試験の評価可能例全例の 188 例の合計 264 例で構成された。

表 13　解析対象集団：併合解析

	プラセボ群	ボセンタン群	全体
併合 ITT 集団 [1)]の患者数	133	176	309
AC-052-401	43	78	121
AC-052-331	90	98	188
併合治癒評価 ITT 集団 [2)]の患者数	114	150	264
AC-052-401	24	52	76
AC-052-331	90	98	188

1) 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
2) 併合治癒評価 ITT 集団：ITT 集団の中で、ベースライン時に手指潰瘍を有する患者全例で構成された集団。この群には、AC-052-331 試験の全例と、AC-052-401 試験の一部の患者が含まれた。
出典：モジュール 5.3.5.3.1 表 5

3.1.2.2 患者背景

二重盲検試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）の併合 ITT 集団及び併合治癒評価 ITT 集団のベースライン時の患者背景を表 14 に示す。併合 ITT 集団はボセンタン群及びプラセボ群のいずれも患者の多くが女性（ボセンタン群：76.7%、プラセボ群：82.0%）、白人（それぞれ 92.0%、84.2%）であり、平均年齢はそれぞれ 50.9 歳及び 49.8 歳であった。

表 14　患者背景：併合解析

	併合 ITT		併合治癒評価 ITT	
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N=133	N=176	N=114	N=150
性別[n (%)]				
男性	24（18.0%）	41（23.3%）	19 (16.7%)	34 (22.7%)
女性	109（82.0%）	135（76.7%）	95 (83.3%)	116 (77.3%)
年齢(歳)				
平均値±標準偏差	49.8±12.1	50.9±13.2	49.5±12.5	50.4±13.0
中央値	50.0	53.0	49.0	53.0
最小、最大	22.0, 84.0	23.0, 80.0	22.0, 84.0	23.0, 80.0
体重(kg)				
平均値±標準偏差	65.8±14.5	65.7±13.5	65.7±15.1	65.8±13.7
中央値	63.6	64.3	63.1	64.3
最小、最大	35.5, 113.4	34.2, 116.0	35.5, 113.4	34.2, 116.0
人種[n (%)]				
白人	112（84.2%）	162（92.0%）	93 (81.6%)	136 (90.7%)
黒人	7（5.3%）	8（4.5%）	7 (6.1%)	8 (5.3%)
アジア系	4（3.0%）	2（1.1%）	4 (3.5%)	2 (1.3%)
ヒスパニック系	4（3.0%）	3（1.7%）	4 (3.5%)	3 (2.0%)
その他	6（4.5%）	1（0.6%）	6 (5.3%)	1 (0.7%)
地域[n (%)]				
米国	60（45.1%）	70（39.8%）	57 (50.0%)	65 (43.3%)
米国以外	73（54.9%）	106（60.2%）	57 (50.0%)	85 (56.7%)

出典：モジュール 5.3.5.3.1 表 8、付録 3

3.1.2.3 疾患特性

二重盲検試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）の併合 ITT 集団及び併合治癒評価 ITT 集団のベースライン時の疾患特性を表 15 に示す。

併合 ITT 集団では、プラセボ群に比べボセンタン群は dcSSc 患者が少なかった（ボセンタン群：36.9%、プラセボ群：43.6%）。これは、AC-052-401 試験でみられたこれらの因子の不均衡によるものであった。SSc と診断された後に最初の手指潰瘍が認められており、手指潰瘍が最初に診断されたのは、それぞれの試験の無作為割付の 7.7 年前（ボセンタン群）及び 6.1 年前（プラセボ群）であった。また、ボセンタン群及びプラセボ群のいずれも、ベースライン時に平均 3 ヵ所の手指潰瘍を有しており（ボセンタン群：平均 2.9 ヵ所、プラセボ群：平均 3.2 ヵ所）、ベースライン時に手指潰瘍がなかった患者は 14%（ボセンタン群：14.8%、プラセボ群：14.3%）、4 ヵ所以上の手指潰瘍を有していた患者は約 30%（ボセンタン群：29.5%、プラセボ群：30.1%）であった。

併合治癒評価 ITT 集団は、ベースライン時に手指潰瘍を有する集団のため、ベースラインでの手指潰瘍の平均数は併合 ITT 集団に比べ多かったが、その他の特性は併合治癒評価 ITT 集団と併合 ITT 集団とで違いはなかった。

表 15　ベースライン時の疾患特性：併合解析

	併合 ITT		併合治癒評価 ITT	
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N=133	N=176	N=114	N=150
SSc 分類				
n	133	176	114	150
dcSSc	58 （43.6%）	65 （36.9%）	48 (42.1%)	58 (38.7%)
lcSSc	75 （56.4%）	111 （63.1%）	66 (57.9%)	92 (61.3%)
SSc の診断から無作為割付までの期間（年）				
n	133	176	114	150
平均値±標準偏差	8.4±7.2	9.2±7.7	8.6±7.4	9.1±8.0
中央値	6.7	6.6	6.8	6.2
最小、最大	0.0, 34.4	0.0, 30.7	0.0, 34.4	0.0, 30.7
手指潰瘍の初回診断から無作為割付までの期間（年）				
n	132	176	113	150
平均値±標準偏差	6.1±6.4	7.7±8.3	6.4±6.8	7.6±8.2
中央値	4.3	5.1	4.6	5.0
最小、最大	0.0, 36.7	0.1, 42.0	0.0, 36.7	0.1, 42.0
ベースライン時の手指潰瘍数				
n	133	176	114	150
平均値±標準偏差	3.2±3.3	2.9±3.7	3.7±3.2	3.4±3.8
中央値	2.0	2.0	3.0	3.0
最小、最大	0.0, 17.0	0.0, 35.0	1.0, 17.0	1.0, 35.0
手指潰瘍 0 ヵ所	19（14.3%）	26（14.8%）	-	-
手指潰瘍 1～3 ヵ所	74（55.6%）	98（55.7%）	74（64.9%）	98（65.3%）
手指潰瘍 4 ヵ所以上	40（30.1%）	52（29.5%）	40（35.1%）	52（34.7%）

出典：モジュール 5.3.5.3.1 表 9、付録 4

3.1.2.4 治験薬の曝露

治験薬の曝露量の詳細はモジュール 2.7.4.第 1.2 項に記載した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

二重盲検試験（AC-052-401 試験［二重盲検期間］及び AC-052-331 試験）は、手指潰瘍に対する予防、治癒、手指潰瘍の全般的評価、QOL 及び治療不奏功に関する有効性評価項目の結果を中心に示した。AC-052-335 試験（評価期間）は SSc に伴う手指潰瘍を有する日本人患者での結果を示した。

AC-052-401 試験（オープンラベル期間）、AC-052-331 試験の継続試験である AC-052-333 試験及び国内 AC-052-335 試験（継続期間）は、「5 効果の持続，耐薬性（継続投与期間の集計）」に示した。

3.2.1 予防

3.2.1.1 新規手指潰瘍の発現数

ベースラインから試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数を表 16 に示した。AC-052-401 試験（二重盲検期間）では、ITT 集団の投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍数はプラセボ群 2.7 ヵ所（95%CI：1.6～3.8）、ボセンタン群 1.4 ヵ所（95%CI：1.0～1.9）であり、ボセンタンでの発現数が有意に少なかった（p = 0.0042／無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定）。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、24 週後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 ヵ所（95%CI：2.0～3.4）、ボセンタン群では 1.9 ヵ所（95%CI：1.4～2.3）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、ボセンタン群は平均 0.39 ヵ所であり、海外臨床試験成績に比べ新規手指潰瘍の発現数は少なかった。

表 16　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				AC-052-331		AC-052-335
	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	ボセンタン	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（95%CI）	2.7 ± 3.5（1.6, 3.8）	1.4 ± 1.9（1.0, 1.9）	3.6 ± 3.3（2.2, 5.0）	1.8 ± 2.2（1.2, 2.4）	2.7 ± 3.3（2.0, 3.4）	1.9 ± 2.2（1.4, 2.3）	0.39 ± 0.79（－, －）
治療効果（p値）							
無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定		0.0042		0.0391		－	－
Mann-WhitneyのU検定		0.1748		0.0344		－	－
Poisson回帰		0.0083		0.0075		0.0001	－
Pitman の並べ替え検定		－		－		0.0351	－
Wilcoxon の正確検定		－		－		0.1791	－

解析対象集団：AC-052-401；ITT 集団、治癒評価 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 5.3.5.1.1 表 9, 11、5.3.5.1.2 表 13、5.3.5.2.2 表 12

また、併合 ITT 集団での解析の結果、ベースラインから試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数は、ボセンタン群は平均 1.7 ヵ所でありプラセボ群の平均 2.7 ヵ所に比べ少なかった（表 17）。ベースライン時に手指潰瘍を有する併合治癒評価 ITT 集団の結果でも、併合 ITT 集団の結果と同様に、発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群の方がプラセボ群よりも少なかった（表 17）。

表 17　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	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N = 133	N = 176	N = 114	N = 150
n	132	173	113	145
平均値	2.7	1.7	2.9	1.8
標準偏差	3.3	2.1	3.3	2.1
標準誤差	0.3	0.2	0.3	0.2
平均値の 95% CI	2.1, 3.3	1.4, 2.0	2.3, 3.5	1.4, 2.1
中央値	1.0	1.0	2.0	1.0
中央値の 95% CI	1.0, 2.0	1.0, 1.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0
最小、最大	0.0, 16.0	0.0, 10.3	0.0, 16.0	0.0, 10.3

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 5.3.5.3.1 表 13、Appendix 12

3.2.1.2 新規手指潰瘍の発現割合

ベースラインから試験終了時までの新規手指潰瘍数別の発現割合を表 18 に示した。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%（17/46 例）で、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）であり、ボセンタン群とプラセボ群で類似していた。いずれの臨床試験でも、新規手指潰瘍の発現数別に集計した場合、新規手指潰瘍の発現割合は常にボセンタン群はプラセボ群に比べ少なかった。

国内 AC-052-335 試験では、投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現しなかった患者は、75%（21/28 例）であった。

表 18　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		AC-052-331		AC-052-335
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
	N=43	N=78	N=89	N=95	N=28
新規手指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 5.3.5.1.1 表 14、5.3.5.1.2 表 17、5.3.5.2.2 表 14

また、併合 ITT 集団で、試験終了時までに新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合を表 19 に示した。個々の臨床試験の結果と同様に、ボセンタン群はプラセボ群よりも新規手指潰瘍が発現しない割合が高かったが、投与群間の差は小さかった。同様の結果はそれぞれの臨床試験でも得られ、新規手指潰瘍が発現しないことの相対リスクはボセンタン群の方が一貫して良好であった（モジュール 5.3.5.3.1、Appendix14, 15）。

表 19　試験終了時までに新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合：併合解析

解析対象集団	併合 ITT		併合治癒評価 ITT	
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N=133	N=176	N=114	N=150
n	132	173	113	147
新規手指潰瘍が発現しなかった患者数	43 (32.6%)	65 (37.6%)	30 (26.5%)	49 (33.3%)
(95% CI)	(24.7, 41.3)	(30.3, 45.2)	(18.7, 35.7)	(25.8, 41.6)
相対リスク		1.15		1.26
(95% CI)		(0.84, 1.58)		(0.86, 1.84)

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 5.3.5.3.1 Appendix 14, 15

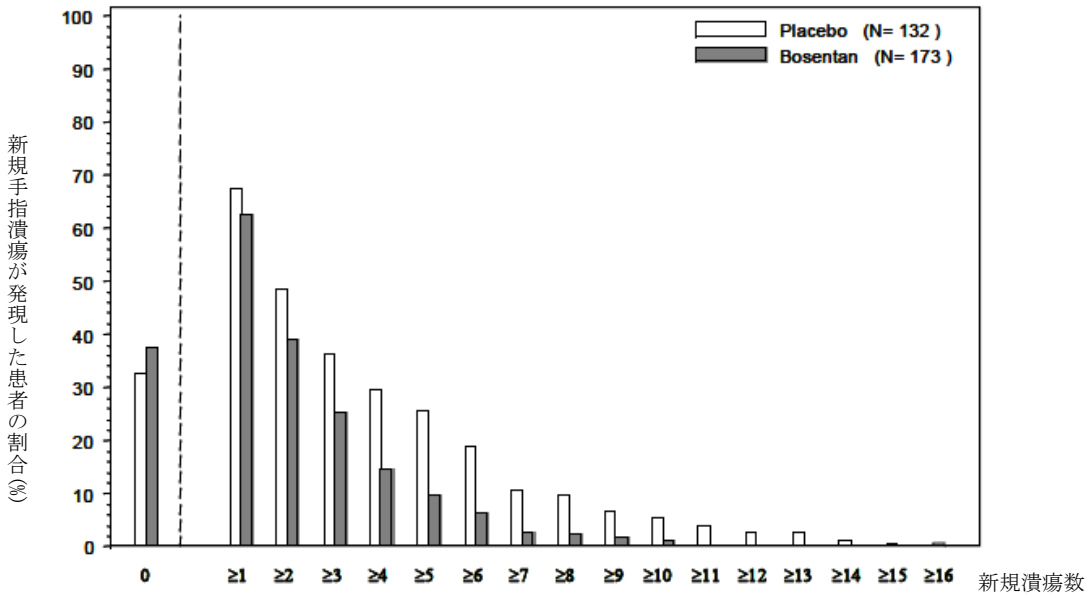
さらに、併合 ITT 集団で新規手指潰瘍の発現数別に集計した場合でも、ボセンタン群での新規手指潰瘍の発現割合は常にプラセボ群に比べ低かった（表 20、図 6）が、5 ヵ所以上の患者ではプラセボ群 25.8%（34/132 例）に対してボセンタン群 9.8%（17/173 例）と少なく、新規手指潰瘍が多発する患者がプラセボ群に比べボセンタン群で少ない傾向がみられた。これらの結果から、ボセンタンは潰瘍の多発を抑制していると考えられた。同様の結果は、併合治癒評価 ITT 集団でも認められた（モジュール 5.3.5.3.1、Appendix 17, 18）。

表 20　試験終了時までに発現した新規手指潰瘍数別の患者数：併合解析

	プラセボ N=133	ボセンタン N=176
評価可能患者数	132	173
新規潰瘍が発現しなかった患者	43 (32.6%)	65 (37.6%)
新規手指潰瘍が発現した患者		
1 ヵ所以上	89 (67.4%)	108 (62.4%)
2 ヵ所以上	64 (48.5%)	68 (39.3%)
3 ヵ所以上	48 (36.4%)	44 (25.4%)
4 ヵ所以上	39 (29.5%)	25 (14.5%)
5 ヵ所以上	34 (25.8%)	17 (9.8%)
6 ヵ所以上	25 (18.9%)	11 (6.4%)
7 ヵ所以上	14 (10.6%)	5 (2.9%)
8 ヵ所以上	13 (9.8%)	4 (2.3%)
9 ヵ所以上	9 (6.8%)	3 (1.7%)
10 ヵ所以上	7 (5.3%)	2 (1.2%)
11 ヵ所以上	5 (3.8%)	-
12 ヵ所以上	4 (3.0%)	-
13 ヵ所以上	4 (3.0%)	-
14 ヵ所以上	2 (1.5%)	-
15 ヵ所以上	1 (0.8%)	-
16 ヵ所以上	1 (0.8%)	-

解析対象集団：併合 ITT 集団
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 5.3.5.3.1 表 16

図 6　試験終了時までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合：併合解析



解析対象集団：併合 ITT 集団
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 5.3.5.3.1 図 6

3.2.1.3 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結果を表 21 に示した。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探索的検定で投与群間の差が有意であった。AC-052-401 試験の ITT 集団のうち、ベースライン時に手指潰瘍を有する治癒評価 ITT 集団でも、同様の結果が得られた（モジュール 5.3.5.1.1 表 72）

AC-052-335 試験では、新規手指潰瘍は投与後 4 週以降に発現したが発現するまでの時間は一定の傾向はなかった（モジュール 5.3.5.2.2 図 3）。

表 21　新規手指潰瘍が発現するまでの時間（治療差の p 値、Log-rank 検定）

新規手指潰瘍	AC-052-401	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
モジュール 5.3.5.1.1 表 15、5.3.5.1.2 表 18

また、併合 ITT 集団及び併合治癒評価 ITT 集団での 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のプラセボに対するハザード比を表 22 に、併

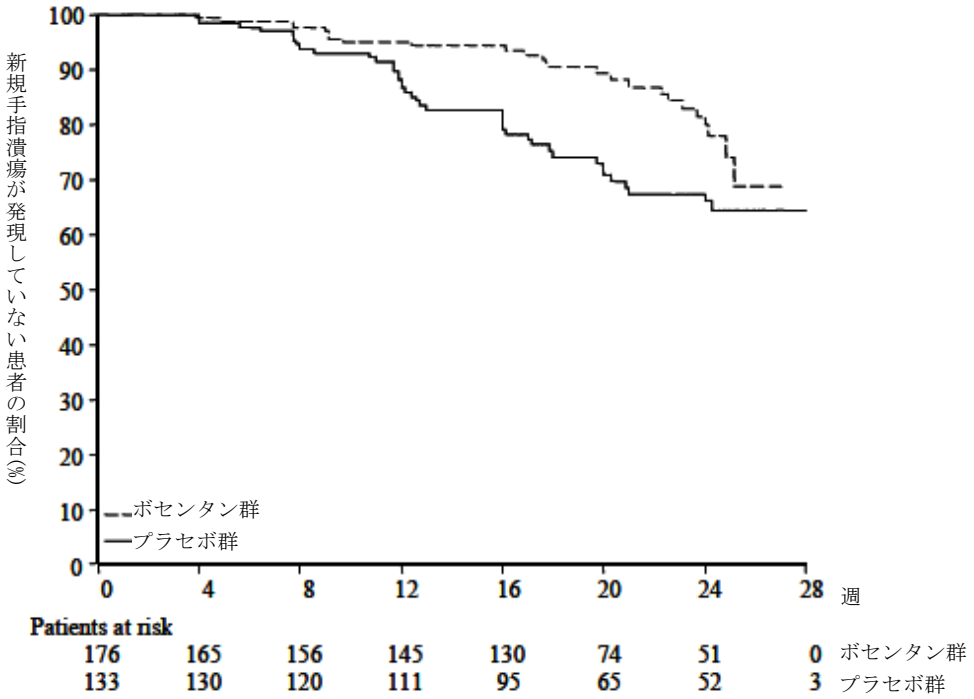
合 ITT 集団の 4 ヵ所目の新規手指潰瘍発現までの時間（Kaplan-Meier 曲線）を図 7 に示した。いずれの解析集団でも、プラセボに対するボセンタンの新規手指潰瘍発現までの時間のハザード比は 1 以下であった。

表 22　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	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 5.3.5.3.1 表 17

図 7　4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間（Kaplan-Meier 曲線）：併合解析



解析対象集団：併合 ITT 集団
出典：モジュール 5.3.5.3.1 図 7

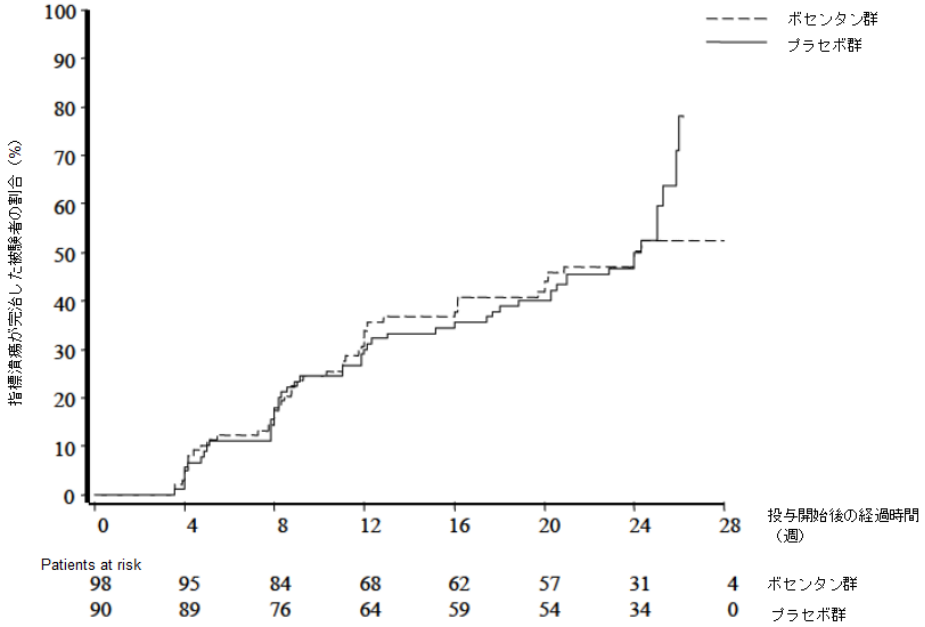
3.2.2 治癒

3.2.2.1 指標潰瘍が完全治癒するまでの時間

AC-052-331 試験では、指標潰瘍が完全治癒するまでの時間は主要評価項目の 1 つであった。投与後 24 週までに指標潰瘍が完全治癒し、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%及びボセンタン群で 52.4%といずれの投与群でも 50%を超え、ボセンタン群とプラセボ群の間に差はみられなかった（図 8、p = 0.6327、Log-rank 検定、モジュール 5.3.5.1.2 表 65）。この結果は他の解析集団での解析でも、同様であった（モジュール 5.3.5.1.2 表 19、表 66）。

図 8　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 5.3.5.1.2 図 7

また、AC-052-335 試験では、指標潰瘍を有する患者は 28 例中 8 例で、投与後 4 週から指標潰瘍の治癒がみられ、投与後 16 週までに有害事象のために途中で治験薬の投与を中止した 2 例を除いた 6 例全例で指標潰瘍が治癒した（モジュール 5.3.5.2.2, 図 5）。

3.2.2.2 新規手指潰瘍が完全治癒するまでの時間

AC-052-331 試験では、全ての新規手指潰瘍が完全治癒するまでの時間に投与群間で差がなかった（p = 0.2617、Log-rank 検定による探索的検定）（モジュール 5.3.5.1.2 表 68、図 9）。

AC-052-335 試験では、投与後 16 週までに新規手指潰瘍は 28 例中 7 例に発現した。投与後 8 週から全ての新規手指潰瘍が治癒した症例が現れ、新規手指潰瘍が発現した 7 例中 3 例で投与後 16 週までに全ての新規手指潰瘍が治癒した（モジュール 5.3.5.2.2 図 4）。

3.2.2.3 ベースライン時の手指潰瘍が完全治癒するまでの時間

AC-052-331 試験では、ベースライン時の全ての手指潰瘍が完全治癒するまでの時間は投与群間

で差がなかった（p = 0.7414、Log-rank 検定による探索的検定）（モジュール 5.3.5.1.2 表 67、図 8）。

3.2.2.4 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

AC-052-401 試験（二重盲検期間）では、ベースライン時に手指潰瘍を有する治癒評価 ITT 集団（プラセボ群 24 例、ボセンタン群 52 例）で、ベースライン時の手指潰瘍の全てが完全治癒するまでの時間は投与群間で差がなかった（p = 0.5654、Log-rank 検定による探索的検定）（モジュール 5.3.5.1.1, 表 76、図 8）。また、部分的治癒するまでの時間も投与群間で差がなかった（p = 0.2626、Log-rank 検定による探索的検定）（モジュール 5.3.5.1.1, 表 77、図 9）。

3.2.2.5 全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合

全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合を表 23 に示した。

AC-052-401 試験（二重盲検期間）では、投与後 16 週目までの手指潰瘍の完全治癒又は部分的治癒を、ベースライン時に手指潰瘍を有する治癒評価 ITT 集団（プラセボ群 24 例、ボセンタン群 52 例）で評価した。全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合はボセンタン群で 19.2%（10/52 例）、プラセボ群で 20.8%（5/24 例）であり群間差はなかった。AC-052-331 試験でも、全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合は、ボセンタン群 36.8%（35/98 例）に対しプラセボ群 39.3%（35/89 例）と投与群で差がなかった（p = 0.7627、Fisher 直接法）。

AC-052-335 試験は、ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者で全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合は 45.5%（5/11 例）であった（モジュール 5.3.5.2.2 第 11.2.3.2 項）。

表 23　全ての手指潰瘍が完全治癒又は部分的治癒した患者の割合

	AC-052-401		AC-052-331		AC-052-335
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
	N=24	N=52	N=90	N=98	N=28
n	24	52	89	95	11
完全治癒					
患者の割合	5 (20.8%)	10 (19.2%)	35 (39.3%)	35 (36.8%)	5 (45.5%)
（95% CI）	(7.1, 42.2)	(9.6, 32.5)	(29.1, 50.3)	(27.2, 47.4)	—
治療効果					
相対リスク		—		0.94	—
（95% CI）		—		(0.65, 1.35)	—
Fisher 直接法		—		0.7627	—
完全治癒又は部分的治癒					
患者の割合	14 (58.3%)	30 (57.7%)	—	—	—
（95% CI）	(36.6, 77.9)	(43.2, 71.3)	—	—	—

解析対象集団：AC-052-401 試験；治癒評価 ITT 集団、AC-052-331；All treated set、AC-052-335；Full analysis set のうちベースライン時に手指潰瘍を有した患者集団

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 17,、5.3.5.1.2 表 20、5.3.5.2.2 第 11.2.3.2 項

3.2.3 全般的評価

3.2.3.1 手指潰瘍の総数

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験での手指潰瘍の総数（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、評価時点に認められた潰瘍の総数）のベースラインから試験終了時までの変化を表 24 に示した。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、プラセボ群では 0.4 ヵ所増加し、そ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 ヵ所及びボセンタン群は 1.7 ヵ所とベースラインからいずれも減少し、ボセンタン群の方がプラセボ群よりも変化量は大きかったが、投与群間の差は小さかった。

AC-052-335 試験では、ベースライン 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 5.3.5.2.2 表 16）。

表 24 ベースラインから試験終了時までの手指潰瘍総数の変化

	AC-052-401		AC-052-331		AC-052-335
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
	N=43	N=78	N=90	N=98	N=28
n	43	78	89	95	28
平均値	0.4	-0.5	-1.5	-1.7	-0.57
標準偏差	2.9	1.7	3.6	3.2	1.91
平均値の 95% CI	-0.4, 1.3	-0.8, -0.1	-2.3, -0.7	-2.3, -1.0	-
中央値	0.0	0.0	-1.0	-1.0	0.00
中央値の 95% CI	0.0, 0.0	0.0, 0.0	-2.0, -1.0	-2.0, -1.0	-
最小、最大	-4.0, 11.2	-6.0, 4.0	-13.0, 9.2	-19.0, 7.0	-8, 2
治療効果（p 値）					
無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定		0.0297		-	-
Pitman の並べ替え検定		-		0.7615	-
Wilcoxon 正確検定		-		0.8158	-

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 5.3.5.1.1 表 18、5.3.5.1.2 表 21、5.3.5.2.2 表 16

併合 ITT 集団での手指潰瘍の総数のベースラインから試験終了時までの変化を表 25 に示した。手指潰瘍総数の平均値はプラセボ群及びボセンタン群いずれもベースラインから減少し、ボセンタン群の方がプラセボ群よりも変化量は大きかったが（併合 ITT 集団：ボセンタン群–1.1 ヵ所、プラセボ群–0.9 ヵ所）、投与群間の差は小さかった。併合治癒評価 ITT 集団でも同様の結果であった。

表 25 ベースラインから試験終了時までの手指潰瘍総数の変化：併合解析

解析対象集団	併合 ITT		併合治癒評価 ITT	
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N=133	N=176	N=114	N=150
n	132	173	113	147
平均値	-0.9	-1.1	-1.2	-1.4
標準偏差	3.5	2.7	3.7	2.9
標準誤差	0.3	0.2	0.3	0.2
平均値の 95% CI	-1.5, -0.3	-1.5, -0.7	-1.8, -0.5	-1.8, -0.9
中央値	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
中央値の 95% CI	-1.0, 0.0	-1.0, 0.0	-1.0, -1.0	-2.0, -1.0
最小、最大	-13.0, 11.2	-19.0, 7.0	-13.0, 11.2	-19.0, 7.0

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 5.3.5.3.1 表 18、Appendix 21

3.2.3.2 手指潰瘍の実質的な負荷量

AC-052-331 試験では、ベースラインから評価時点までの手指潰瘍総数の差を算出し、その曲線下面積を求め評価した（1.4.1.4 項参照）。24 週間の投与期間全体での潰瘍による負荷の減少は、ボセンタン群では-187.7 であり、プラセボ群の-152.6 に比べ大きかったが、この差は探索的検定で統計学的に有意ではなかった（表 26、p = 0.4867、Pitman 並べ替え検定）。

表 26 手指潰瘍の実質的な負荷量

	プラセボ	ボセンタン
	N=90	N=98
n	89	93
平均値	-152.6	-187.7
標準偏差	334.6	333.4
標準誤差	35.5	34.6
平均値の 95% CI	-223.1, -82.2	-256.4, -119.1
中央値	-122.3	-125.0
中央値の 95% CI	-141.5, -43.0	-149.5, -100.5
最小値、最大値	-1418.2, 459.0	-2117.0, 689.5
治療効果（p 値）		
Pitman の並べ替え検定*		0.4867
Wilcoxon 正確検定		0.3284

AC-052-331；All treated set
ベースラインから評価時点までの手指潰瘍総数の差（すなわち、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、実際の評価日を用いた曲線下面積とした。
*モンテカルロ法により並べ替え検定の近似値を算出した（99%CI の上限）。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 22

3.2.3.3 手指潰瘍の総表面積

ベースラインから投与後 16 週までの手指潰瘍の表面積の変化を AC-052-401 試験で評価した結

果、ボセンタン群及びプラセボ群ともに患者間のばらつきが大きく、投与群間の差は認められなかった（表 27、p = 0.8500、ANCOVA）。また、治癒評価 ITT 集団でも、投与群間の差は認められなかった（p = 0.9347、ANCOVA）。

表 27　ベースラインから投与後 16 週まで潰瘍表面積（mm^2）の変化

	ITT		治癒評価 ITT	
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N=43	N=78	N=24	N=52
n	43	78	24	52
ベースライン				
平均値	50.7	62.5	90.9	93.8
標準偏差	103.7	124.4	125.8	142.7
平均値の 95% CI	18.8, 82.7	34.5, 90.5	37.8, 144.1	54.0, 133.5
中央値	9.0	23.5	46.5	50.0
中央値の 95% CI	0.0, 33.3	4.0, 41.0	29.0, 86.0	36.0, 58.0
最小、最大	0, 564	0, 784	0, 564	0, 784
ベースラインからの変化				
平均値	5.9	0.9	-3.3	0.0
標準偏差	127.2	133.0	164.2	163.4
平均値の 95% CI	-33.2, 45.1	-29.1, 30.9	-72.6, 66.1	-45.5, 45.5
中央値	0.0	0.0	-14.5	-20.0
中央値の 95% CI	-1.0, 0.0	-14.0, 0.0	-36.0, 16.0	-40.0, -4.0
最小、最大	-419, 408	-288, 750	-419, 408	-288, 750
治療効果（p 値）				
ANCOVA*		0.8500		0.9347

AC-052-401；ITT 集団、治癒評価 ITT 集団
*ベースライン時の表面積を共変量とした。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 16、表 75

3.2.4 QOL

QOL は SSc 患者対象の健康評価質問票（SHAQ）を用いて評価した。AC-052-331 試験では、SHAQ の他に手指潰瘍患者を対象として設計された他の質問票も用いた。

3.2.4.1 SHAQ

SHAQ の 8 つの項目それぞれのベースラインから試験終了時までの変化を評価し、HAQ-DI に要約した。また、より SSc 患者での日常の動作に対する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 つの項目をまとめて「手の機能」として評価した。

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験での SHAQ の HAQ-DI 及び手の機能のベースラインから試験終了時までの変化を表 28 に示した。AC-052-401 試験では、投与後 16 週でボセンタン群の HAQ-DI は平均スコアが低下したのに対し、プラセボ群では上昇したが、有意な治療効果は認められなかった（p=0.0932、Mann-Whitney U-test）。一方、手の機能指数はボセンタ

ン群はプラセボ群に比べ有意な治療効果が認められた（p = 0.0041、Mann-Whitney U-test）。ベースライン時に手指潰瘍を有する治癒評価 ITT 集団でも、同様の結果が認められた（モジュール 5.3.5.1.1、表 92 及び表 95）。AC-052-331 試験では、投与後 24 週で HAQ-DI 及び手の機能指数はボセンタン群及びプラセボ群ともに低下し、ボセンタン群のプラセボ群に対する治療効果は認められなかった。AC-052-335 試験は、投与後 16 週で HAQ-DI 及び手の機能指数はベースラインからの変化はみられなかった。

表 28　ベースラインから試験終了時までの SHAQ の変化

	AC-052-401		AC-052-331		AC-052-335
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン	ボセンタン
	N=43	N=78	N=90	N=98	N=28
HAQ-DI					
n	41	76	87	86	26
ベースライン	0.88±0.73	0.78±0.65	0.92 ± 0.07	0.91 ± 0.07	0.53±0.54
ベースラインからの変化	0.09±0.44	-0.04±0.36	−0.05 ± 0.04	−0.09 ± 0.04	-0.01±0.25
治療効果（p 値）					
Mann-Whitney U-test		0.0932		—	—
Pitman の並べ替え検定		—		0.5098	—
Wilcoxon 正確検定		—		0.4907	—
手の機能					
n	41	76	87	86	26
ベースライン	0.99±0.83	0.87±0.74	1.05 ± 0.08	1.05 ± 0.08	0.51±0.56
ベースラインからの変化	0.20±0.58	-0.09±0.47	−0.13 ± 0.05	−0.17 ± 0.06	0.03±0.27
治療効果（p 値）					
Mann-Whitney U-test		0.0041		—	—
Pitman の並べ替え検定		—		0.6234	—
Wilcoxon 正確検定		—		0.7547	—

平均値±標準偏差
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 5.3.5.1.1 表 87、表 90、5.3.5.1.2 表 27、5.3.5.2.2 表 17

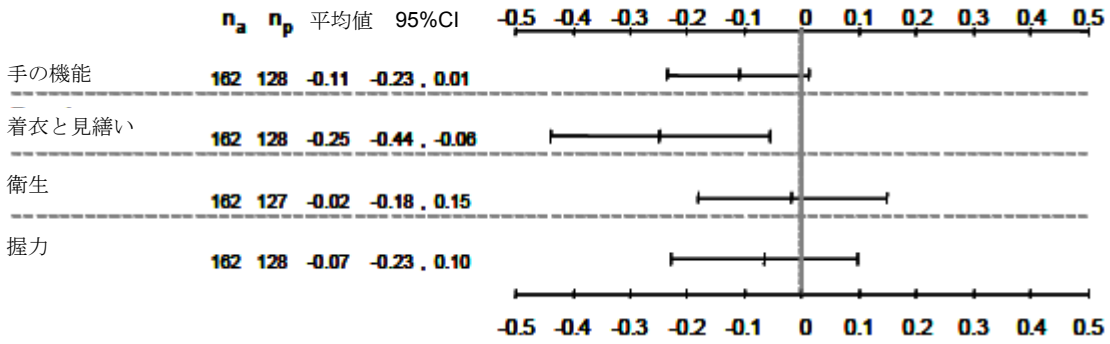
併合 ITT 集団では、HAQ-DI と手の機能指数はいずれもボセンタン群はプラセボ群よりも低下の割合が大きかったが、投与群間の差は小さかった（表 29、図 9、モジュール 5.3.5.3.1 付録 23）。

表 29　ベースラインから試験終了時までの SHAQ（HAQ-DI）の変化：併合解析

解析対象集団	併合 ITT		併合治癒評価 ITT	
	プラセボ	ボセンタン	プラセボ	ボセンタン
	N=133	N=176	N=114	N=150
n	128	162	111	137
ベースライン				
平均値±標準偏差	0.90±0.66	0.85±0.67	0.95±0.65	0.88±0.66
平均値の 95% CI	0.79, 1.02	0.75, 0.96	0.83, 1.07	0.77, 1.00
中央値	0.88	0.75	0.88	0.88
中央値の 95% CI	0.75, 1.00	0.63, 0.88	0.88, 1.00	0.63, 1.00
最小、最大	0.00, 2.88	0.00, 2.75	0.00, 2.88	0.00, 2.75
ベースラインからの変化				
平均値±標準偏差	-0.01±0.38	-0.07±0.38	-0.02±0.38	-0.08±0.40
平均値の 95% CI	-0.07, 0.06	-0.12, -0.01	-0.10, 0.05	-0.15, -0.01
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
中央値の 95% CI	0.00, 0.13	-0.13, 0.00	0.00, 0.00	-0.13, 0.00
最小、最大	-1.38, 1.13	-1.25, 1.00	-1.38, 0.88	-1.25, 1.00

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 5.3.5.3.1 表 19、付録 22

図 9　プラセボ調整した手の機能指数及び各項目のベースラインから試験終了時までの SHAQ の変化：併合解析



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
手の機能指数＝着衣と見繕い+衛生+握力
出典：モジュール 5.3.5.3.1 図 8

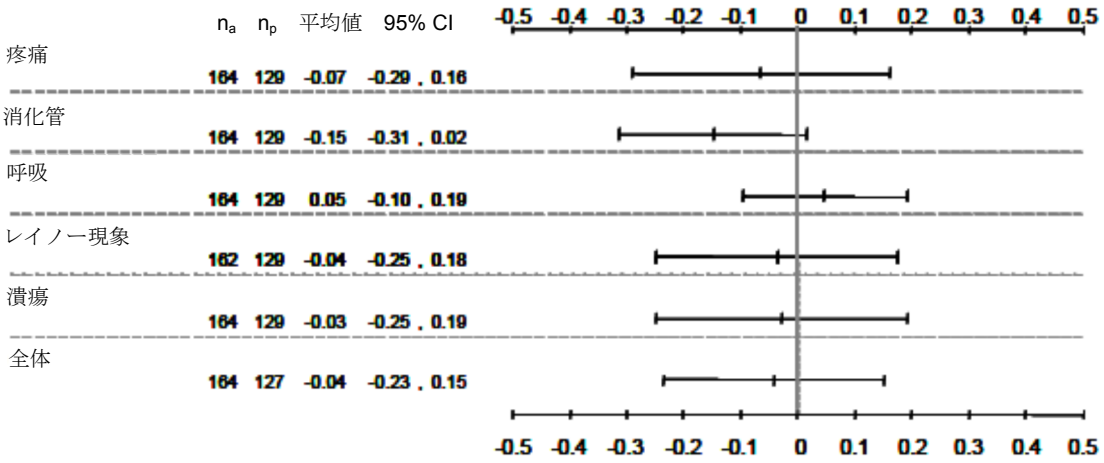
3.2.4.2 SHAQ の VAS

併合 ITT 集団で、ボセンタン群の SHAQ の VAS 尺度の平均値は、呼吸を除く全てのカテゴリーで、プラセボ群に比べ改善を示したが、投与群間の差はいずれのカテゴリーでも小さかった（図 10 及びモジュール 5.3.5.3.1 付録 29）。

個々の臨床試験でも結果は同様であったが、AC-052-401 試験のベースライン時に手指潰瘍を有

する治癒評価 ITT 集団の全体カテゴリーでは、プラセボ群が悪化したのに対しボセンタン群では改善し、有意な群間差がみられた（ANCOVA、p＝0.0471）（5.3.5.1.1 第 11.4.2.7 項）。また、AC-052-331 試験の消化管カテゴリーも、プラセボ群と比べてボセンタン群で改善し、有意な群間差がみられた（Pitman 並べ替え検定、p＝0.0206）（5.3.5.1.2 第 11.4.5.3 項）。

図 10　プラセボ調整したベースラインから試験終了時までの SHAQ の VAS の変化：併合解析



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
VAS スコアは 0～3 点に標準化した。
出典：モジュール 5.3.5.3.1 図 9

3.2.4.3 VAS、UKFS

AC-052-331 試験で、SHAQ 及び SHAQ の VAS の QOL 評価以外に、手指潰瘍に関連した全体的な手の疼痛の VAS、指標潰瘍の疼痛の VAS、及び UKFS を評価した。いずれの評価項目も、ボセンタン群及びプラセボ群ともに 24 週目までに同等の改善がみられ、明らかな群間差はみられなかった。

(1) VAS（手指潰瘍に関連した手の全体的な疼痛、指標潰瘍の疼痛）

ベースラインから投与後 12 週及び 24 週までの手指潰瘍に関連した手の疼痛を VAS で評価した（表 30）。投与後 12 週では、全般的な手の疼痛の VAS はプラセボ群に比べボセンタン群で大きく減少したが、その投与群間差は、探索的な検定で統計的な有意差はなかった。投与後 24 週の VAS の変化はボセンタン群及びプラセボ群で同程度であった。指標潰瘍の疼痛の VAS の変化も同様に、投与後 12 週ではボセンタン群が大きく減少したものの、統計学的な有意差はなく、投与後 24 週では同程度であった。

表 30　ベースラインから投与後 12 週及び 24 週までの VAS（全体的な手の疼痛、手指潰瘍の疼痛）の変化

	プラセボ N=90	ボセンタン N=98	p 値*
全体的な手の疼痛			
n	87	92	
ベースライン	59 ± 3	56 ± 3	
12 週までの変化	-17 ± 4	-26 ± 3	0.0802, 0.1792
24 週までの変化	-24 ± 4	-26 ± 3	0.7265, 0.7861
指標潰瘍の疼痛			
n	87	92	
ベースライン	58 ± 3	55 ± 3	
12 週までの変化	-24 ± 4	-33 ± 3	0.0923, 0.1540
24 週までの変化	-30 ± 4	-32 ± 3	0.7512, 0.8499

平均±標準誤差
AC-052-331；All treated set
*それぞれ Pitman の並べ替え検定及び Wilcoxon 正確検定で算出した p 値。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 26

(2) UKFS

投与後 12 週にボセンタン及びプラセボの両投与群の UKFS スコアの平均値にわずかな低下が認められたが、投与後 24 週ではいずれの投与群でもそれ以上の改善は認められなかった（表 31）。ベースラインから投与後 12 週及び 24 週までの UKFS スコアの変化は、両投与群で同程度の低下であり、統計的な有意差はなかった。

表 31　ベースラインから投与後 12 週及び 24 週までの UKFS の変化

	プラセボ N=90	ボセンタン N=98	p 値*
全体スコア			
n	87	86	
ベースライン	10 ± 1	10 ± 1	
12 週までの変化	-1 ± 0	-1 ± 0	0.6947, 0.9122
24 週までの変化	-1 ± 0	-1 ± 1	0.8600, 0.6693

平均±標準誤差
AC-052-331 試験：All treated set
*それぞれ Pitman の並べ替え検定、Wilcoxon 正確検定で算出した p 値。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 30

3.2.5 不奏功等

3.2.5.1 治療不奏功までの時間及びその理由

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、モジュール 5.3.5.1.1 表 81、表 82）。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 5.3.5.1.2 表 5）。

3.2.5.2 投与終了後の治療不奏功の患者の割合

投与終了後の治療不奏功は、AC-052-331 試験の治験薬の投与を少なくとも 22 週間（154 日間）受けたボセンタン群 77 例及びプラセボ群 76 例を対象に評価した。投与終了後 8 週間の追跡期間中に不奏功となった患者はボセンタン群の 1 例のみであった（モジュール 5.3.5.1.2 表 25）。

3.2.5.3 投与終了後の新規手指潰瘍の発現数

投与終了後の新規手指潰瘍の発現数は、AC-052-331 試験の治験薬の投与を少なくとも 22 週間（154 日間）受けたボセンタン群 77 例及びプラセボ群 76 例を対象に、追跡期間の投与終了後から投与終了後 4 週及び 8 週の間に発現した新規指手指瘍の数を確認した。投与終了後から投与終了後 4 週までに発現した新規手指潰瘍数は、プラセボ群の 0.6 ヵ所に比べボセンタン群は 0.9 ヵ所とわずかに多かったが、統計的な差は認められなかった。投与終了後 8 週でもプラセボ群 1.2 ヵ所に比べボセンタン群 1.6 ヵ所とボセンタン群でわずかに多かったが、同様に統計学的な差は認められなかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 23、表 24）。

3.3 部分集団における結果の比較

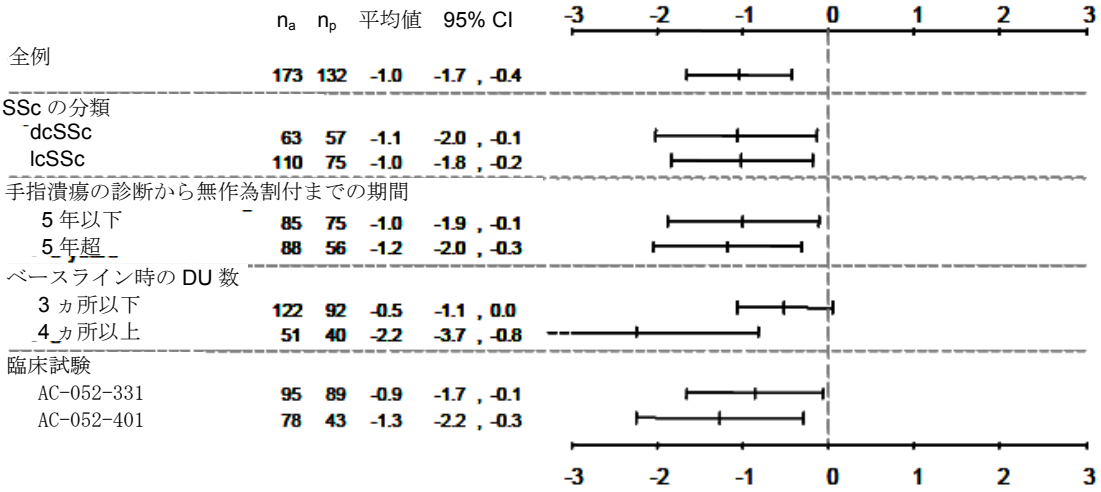
二重盲検試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）の併合 ITT 集団を対象に、SSc の疾患分類（dcSSC、lcSSc）、手指潰瘍の最初の診断から無作為割付までの期間（5 年以下、5 年超）、ベースライン時の手指潰瘍数（3 ヵ所以下、4 ヵ所以上）、及び臨床試験（AC-052-401 試験、AC-052-331 試験）の部分集団での予防に関する結果を比較した。

(1) 新規手指潰瘍の発現数

試験終了時までの新規手指潰瘍の発現数は、併合 ITT 集団のいずれのサブグループでも、ボセンタン群は一貫してプラセボ群よりも少なかった（図 11）。投与群間の差は、ベースラインの手指潰瘍が 4 ヵ所以上であった患者で特に明らかであった。併合治癒評価 ITT 集団でも同様の結果が認められた（モジュール 5.3.5.3.1 付録 31）。

なお、AC-052-401 試験でも、ベースラインの手指潰瘍数別の新規手指潰瘍の事後解析で、ベースライン時の手指潰瘍数にかかわらずボセンタン群はプラセボ群に比べ新規手指潰瘍の発現数が少なかったことが示された。投与群間の差は、ベースライン時に手指潰瘍数が多い患者でより大きかった（モジュール 5.3.5.3.1 付録 32）。

図 11　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）



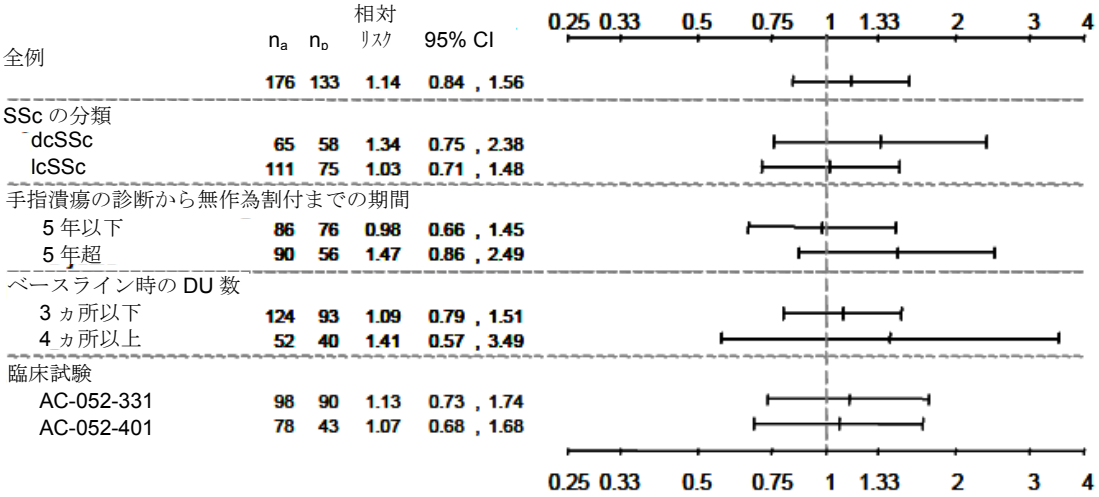
解析対象集団：併合 ITT 集団
na:ボセンタン投与例数、np: プラセボ投与例数
試験終了時：AC-052-401；投与後 16 週、AC-052-331；投与後 24 週
出典：モジュール 5.3.5.3.1 図 10

(2) 新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合

新規手指潰瘍非発現の相対リスクは、投与群間の差は小さいものの併合 ITT 集団では 5 年以下のサブグループを除いてボセンタン群の方がプラセボ群よりも高かった（図 12）。また、併合治癒評価 ITT 集団では全てのサブグループで、新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合は投与群間の差は小さいもののボセンタン群はプラセボ群に比べ高かった（モジュール 5.3.5.3.1 付録 33）。

AC-052-331 試験でベースライン時の手指潰瘍数別に新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合を解析した場合、併合 ITT 集団と同様に投与群間の差は小さいがボセンタン群の方がプラセボ群よりも高く、ベースラインの手指潰瘍が 4 ヵ所以上の患者が特に差が大きかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 35）。

図 12　試験終了時までの新規手指潰瘍非発現の相対リスク：併合解析（部分集団解析）



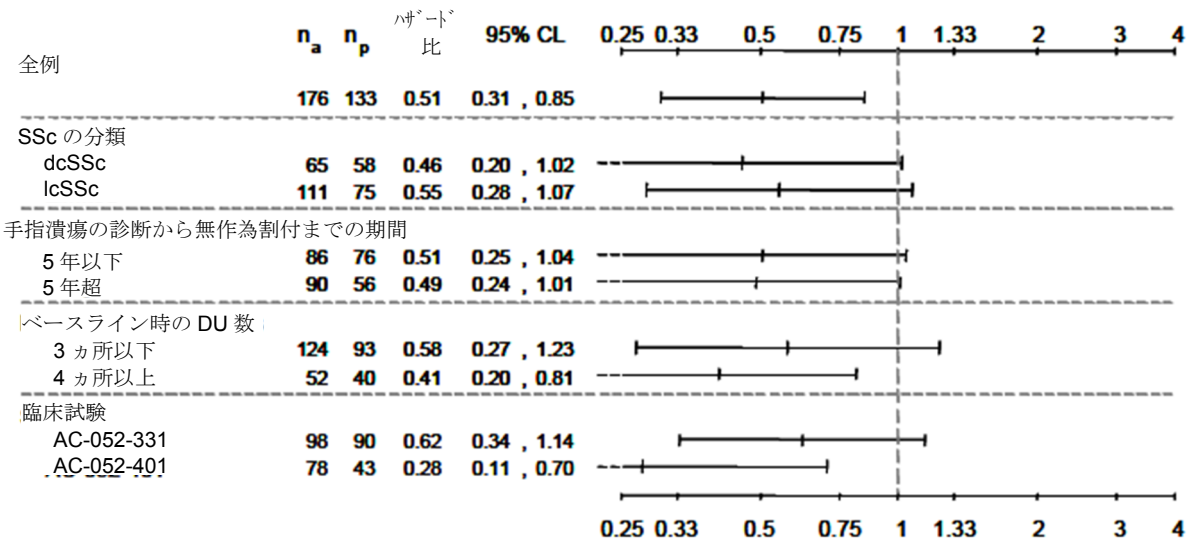
解析対象集団：併合 ITT 集団
na:ボセンタン投与例数、np: プラセボ投与例数
試験終了時：AC-052-401；投与後 16 週、AC-052-331；投与後 24 週
出典：モジュール 5.3.5.3.1 図 11

(3) 4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間

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のハザード比は、併合 ITT 集団と併合治癒評価 ITT 集団のいずれでも、新規手指潰瘍の発現数が多いほどボセンタンのプラセボに対するハザード比が低くなる傾向がみられた（モジュール 5.3.5.3.1 付録 34、付録 35）。特に 4 ヵ所目の新規手指潰瘍発現するまでの時間では明らかに低かった（図 13）。

AC-052-331 試験で 4 ヵ所目の新規手指潰瘍発現するまでの時間を部分集団解析した結果、併合 ITT 集団と同様にベースライン時に手指潰瘍を 4 ヵ所以上有する患者は 3 ヵ所以下の患者よりもボセンタンのプラセボに対する効果が大きかった（モジュール 5.3.5.1.2 表 36）。

図 13　4 ヵ所目の新規手指潰瘍が発現するまでの時間のハザード比：併合解析（部分集団解析）



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 5.3.5.3.1 図 12

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SSc に伴う手指潰瘍を有する患者又は既往がある患者に対して、国内外で実施した臨床試験（AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-335 試験）での用法・用量は、PAH 患者を対象として既に確立されている用法・用量と同じであった。すなわち、ボセンタン 1 回 62.5 mg 1 日 2 回 4 週間投与した後、1 回 125 mg 1 日 2 回に増量し、その後は患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った。この用法・用量を用いて SSc に伴う手指潰瘍を有する患者又は既往がある患者を対象とした上記 3 試験の結果から、新規手指潰瘍の発現数の減少及び複数の手指潰瘍の発現の抑制等の有効性が認められた。

以上より、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者又は既往がある患者を対象とした用法・用量は、既承認の PAH 及び海外の手指潰瘍を対象とした用法・用量が妥当と考えた。

5. 効果の持続，耐薬性（継続投与期間の集計）

本項では、AC-052-401 試験（オープンラベル期間）、AC-052-331 試験からの継続試験である AC-052-333 試験及び国内 AC-052-335 試験（52 週まで）の結果をまとめた。

5.1 AC-052-401 試験（オープンラベル期間：12 週）

AC-052-401 試験の二重盲検期間を完了した患者 103 例のうち 88 例（ボセンタン群 57 例、プラセボ群 31 例）がオープンラベル期間に参加し治験を継続した。

患者の 72.7%（64/88 例）が 12 週間のボセンタン投与、90.9%（80/88 例）が 8 週間のボセンタン投与を受けた。投与期間は 12.0 ± 2.4 週間（平均値±標準偏差、中央値：12.4 週間）、1 日投与量は 195.7 ± 31.2 mg（中央値：207.4 mg）、総投与量は 16.7 ± 4.6 g（中央値：17.9 g）であった。なお、16 週間の二重盲検期間でボセンタンが投与された元ボセンタン群 57 例は二重盲検期間から継続して投与されているため、平均投与期間は 29.1 週であった。一方、元プラセボ群は 12.1 週であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 42）。

AC-052-401 試験のオープンラベル期間に参加した患者の人口統計学的及びベースライン特性の平均値は、二重盲検期間と違いはなかった。ベースラインでは、元プラセボ群は 1.8 ヵ所と元ボセンタン群の 1.4 ヵ所よりも手指潰瘍平均数が多く、手指潰瘍表面積も元プラセボ群は 90.0 mm^2 と元ボセンタン群の 39.6 mm^2 より大きく、SHAQ 及び VAS のスコアが高かったことから、元プラセボ群の疾患の重症度が高いと考えられた（モジュール 5.3.5.1.1 第 14.4.5 項）。

(1) 新規手指潰瘍の発現数

12 週間のオープンラベル期間中、新規手指潰瘍は平均 0.7 ヵ所（95% CI：0.4、1.0；範囲：0～7 ヵ所）発現した（モジュール 5.3.5.1.1 表 33）。また、オープンラベル期間のベースライン時に手指潰瘍の有無別の新規手指潰瘍の発現数を比較した結果、手指潰瘍を有していた患者（53 例）では新規手指潰瘍の発現数が 1.0 ヵ所であったのに対し、手指潰瘍を有していなかった患者（35 例）は 0.3 ヵ所で、手指潰瘍を有していた患者で新規手指潰瘍の発現数は多かった（モジュール 5.3.5.1.1 表 115）。

(2) 新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合

新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合は 64.8%（57/88 例）で、3 ヵ所以上発現した患者はわずかに 8.0%（7/88 例）であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 35）。また、オープンラベル期間のベースライン時の手指潰瘍の有無別でみた新規手指潰瘍の非発現割合は手指潰瘍を有していた患者では 56.6%（30/53 例）であったのに対し、有していなかった患者では 77.1%（27/35 例）であり、有していなかった患者で高かった。（モジュール 5.3.5.1.1 表 116）。

(3) 手指潰瘍が治癒した患者の割合

ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者の 56.6%（30/53 例）で手指潰瘍の完全治癒又は部分的治癒が認められ、二重盲検期間の両群でみられた結果（表 23）と類似していた（モジュール 5.3.5.1.1 表 36）。

(4) 手指潰瘍の総数

新規手指潰瘍の発現は少なく、オープンラベル期間中に手指潰瘍の治癒が認められたことから、手指潰瘍総数はオープンラベル期間のベースラインから 0.5 ヵ所減少した（モジュール 5.3.5.1.1 表 37）。

(5) QOL

SHAQ の VAS のうち疼痛、レイノー現象、潰瘍、及び強皮症全般、また手の機能指数の平均値が低下したことから、患者の QOL の改善が示唆された。元ボセンタン群では改善が継続したが、これは効果の耐性が発現しないことを示唆するものである。また、この改善は二重盲検期間にボセンタンを投与していた患者よりプラセボを投与していた患者で優れてたが、これはプラセボ群の患者がオープンラベル期間のベースライン時により重度な手指潰瘍を有していたためと考えられた（モジュール 5.3.5.1.1 表 38）。

5.2 AC-052-333 試験（AC-052-331 試験の継続試験：2.4 年）

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。なお、AC-052-331 試験でボセンタンが投与された 58 例は、AC-052-331 の二重盲検試験でボセンタンを最長 36 週間受けてから継続して投与されていた。ボセンタンを約 1.5 年間（80 週）投与した結果、多く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。これらの所見は治験期間中維持されていた。

(1) 予防（新規手指潰瘍の発現数及び患者の割合）

新たに発現した手指潰瘍数及び患者の割合を表 32 に示した。ベースライン時で全患者が 1 ヵ所以上の手指潰瘍を有しており、患者の 50.4%（58/115 例）が 3 ヵ所以上の手指潰瘍を有していた。

新規手指潰瘍が 2 ヵ所以上発現した患者はボセンタン投与開始後 8 週の時点で 14.0%（15/107 例）、その後は 16.0%（15/94 例）～27.9%（24/86 例）で維持されていた。新規手指潰瘍が発現しなかった患者はボセンタン投与開始後 8 週の時点で 68.2%（73/107 例）、その後は 55.8%（48/86 例）～64.0%（64/100 例）で、80 週目でも 61.4%（51/83 例）の患者で新規手指潰瘍は発現しなかった。

表 32　投与期間及び新規手指潰瘍数別の患者数及び患者割合（長期投与）

	N			潰瘍数 1 ヵ所以上		潰瘍数 2 ヵ所以上		潰瘍数 3 ヵ所以上		潰瘍数 4 ヵ所以上		潰瘍数 5 ヵ所以上	
ベースライン 1)	115			115	100%	84	73.0%	58	50.4%	45	39.1%	33	28.7%
	n	新規潰瘍数 0 ヵ所		新規潰瘍数 1 ヵ所以上		新規潰瘍数 2 ヵ所以上		新規潰瘍数 3 ヵ所以上		新規潰瘍数 4 ヵ所以上		新規潰瘍数 5 ヵ所以上	
0-4 週	114	85	74.6%	29	25.4%	17	14.9%	6	5.3%	4	3.5%	3	2.6%
4-8 週	107	73	68.2%	34	31.8%	15	14.0%	6	5.6%	4	3.7%	3	2.8%
8-16 週	103	63	61.2%	40	38.8%	22	21.4%	9	8.7%	7	6.8%	5	4.9%
16-24 週	100	64	64.0%	36	36.0%	17	17.0%	11	11.0%	4	4.0%	2	2.0%
24-32 週	97	56	57.7%	41	42.3%	22	22.7%	12	12.4%	8	8.2%	4	4.1%
32-40 週	94	59	62.8%	35	37.2%	15	16.0%	7	7.4%	5	5.3%	4	4.3%
40-48 週	88	52	59.1%	36	40.9%	20	22.7%	11	12.5%	5	5.7%	3	3.4%
48-56 週	87	50	57.5%	37	42.5%	18	20.7%	13	14.9%	7	8.0%	5	5.7%
56-64 週	86	48	55.8%	38	44.2%	14	16.3%	7	8.1%	4	4.7%	3	3.5%
64-72 週	86	51	59.3%	35	40.7%	24	27.9%	15	17.4%	10	11.6%	8	9.3%
72-80 週	83	51	61.4%	32	38.6%	18	21.7%	9	10.8%	4	4.8%	2	2.4%

AC-052-333；All enrolled set
1) ベースライン時に存在していた手指潰瘍数別の患者数
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 8

(2) 全般的評価（手指潰瘍の総数）

ベースライン時に手指潰瘍を 4 ヵ所以上有していた患者のうち、ボセンタン投与 16～80 週間で手指潰瘍が治癒した患者の割合は 7.9%（3/38 例）～30.6%（11/36 例）であった。一方、ベースライン時に 1～3 ヵ所の手指潰瘍を有する患者のうち、ボセンタンを 80 週間投与して 4 ヵ所以上に増えた患者の割合は 7.4%（4/54 例）とわずかであった。

表 33　手指潰瘍総数（長期投与）

評価時点 / ベースライン	例数	欠測例数	手指潰瘍数 0 ヵ所 No.	%	1-3 ヵ所 No.	%	4 ヵ所以上 No.	%
16 週								
手指潰瘍数 1-3 ヵ所	63	7	26	(41.3)	31	(49.2)	6	(9.5)
手指潰瘍数 4 ヵ所以上	38	7	3	(7.9)	16	(42.1)	19	(50.0)
32 週								
手指潰瘍数 1-3 ヵ所	58	12	24	(41.4)	29	(50.0)	5	(8.6)
手指潰瘍数 4 ヵ所以上	36	9	11	(30.6)	12	(33.3)	13	(36.1)
48 週								
手指潰瘍数 1-3 ヵ所	56	14	22	(39.3)	31	(55.4)	3	(5.4)
手指潰瘍数 4 ヵ所以上	30	15	3	(10.0)	16	(53.3)	11	(36.7)
64 週								
手指潰瘍数 1-3 ヵ所	54	16	24	(44.4)	28	(51.9)	2	(3.7)
手指潰瘍数 4 ヵ所以上	30	15	3	(10.0)	14	(46.7)	13	(43.3)
80 週								
手指潰瘍数 1-3 ヵ所	54	16	29	(53.7)	21	(38.9)	4	(7.4)
手指潰瘍数 4 ヵ所以上	28	17	7	(25.0)	12	(42.9)	9	(32.1)

AC-052-333；All enrolled set、投与後 16 週ごとに集計した
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 9

(3) QOL（SHAQ）

ベースライン時の SHAQ の各項目の平均値は 0.5～1.5 であり、各行動に対する困難度はわずかであった。投与後 80 週での平均変化量も–0.1～0.2 と小さく、80 週目までに実施した各評価時点での変化量の中央値は 8 つの項目でいずれも 0.0 と一定していた。HAQ-DI 及び手の機能指数も、各評価時点でのベースラインからの変化量はわずかで、変化量の中央値はいずれの時点でも 0.0 であった（モジュール 5.3.5.2.1 第 11.2.3 項）。ベースライン時の SHAQ の VAS は痛み、レイノー現象、及び潰瘍に伴う困難度が大きかったが、80 週目にはわずかに減少し、強皮症全般の VAS もわずかに減少した（モジュール 5.3.5.2.1 表 37）。

5.3 AC-052-335 試験（継続期間：24 週及び 52 週）

(1) 予防（新規手指潰瘍の発現数及び患者の割合）

投与後 24 週までに新規手指潰瘍が 1 ヵ所以上に発現した患者は 25.0%（7/28 例）で、2 ヵ所以上は 14.3%（4/28 例）、3 ヵ所以上は 7.1%（2/28 例）で、4 ヵ所以上は 3.6%（1/28 例）で、新規手指潰瘍は平均 0.50 ± 1.04 ヵ所であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 12、表 14）。

52 週の投与期間で 25.0%（7/28 例）の患者に、1 ヵ所以上の新規手指潰瘍が発現した。また、

新規手指潰瘍が発現した症例で 2 ヵ所以上発現したのは 5 例（17.9%、5/28 例）、3 ヵ所以上が 4 例（14.3%、4/28 例）、4 ヵ所以上が 2 例（7.1%、2/28 例）で、新規手指潰瘍は平均 0.64 ± 1.28 ヵ所であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 12、表 14）。

また、投与後 16 週以降 52 週までに新規手指潰瘍が新たに発現した手指潰瘍数及び患者の割合を表 34 に示した。投与後 52 週目でも 94.7%（18/19 例）の患者で新規手指潰瘍は発現しなかった。

表 34 投与期間及び新規手指潰瘍数別の患者割合（長期投与）

N=28	n	新規手指潰瘍発現例数		新規手指潰瘍発現数
		n	%	平均±標準偏差
16-20 週	22	2	9.1%	0.14 ± 0.47
20-24 週	22	0	-	-
24-28 週	22	1	4.5%	0.05 ± 0.21
28-32 週	21	0	-	-
32-36 週	21	0	-	-
36-40 週	21	0	-	-
40-44 週	20	1	5.0%	0.05 ± 0.22
44-48 週	20	0	-	-
48-52 週	19	1	5.3%	0.05 ± 0.23

AC-052-335；Full analysis set
出典：モジュール 5.3.5.2.4 第 16.2.6.1 項より作表

(2) 治癒（全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合）

ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者のうち 63.6%（7/11 例）が投与後 24 週までに全ての手指潰瘍が完全治癒した。新規手指潰瘍が発現した患者のうち 71.4%（5/7 例）で投与後 24 週までに全ての新規手指潰瘍が治癒した（モジュール 5.3.5.2.3 第 11.2.3.2 項）。ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者のうち 63.6%（7/11 例）が投与後 52 週までに全ての手指潰瘍が完全治癒した。新規手指潰瘍が発現した患者のうち 85.7%（6/7 例）で投与後 52 週までに全ての新規手指潰瘍が治癒した（モジュール 5.3.5.2.4 第 11.2.3.2 項）。

(3) 全般的評価（手指潰瘍の総数）

ベースラインで平均 1.18 ± 2.06 ヵ所に対し、投与後 24 週では 0.39 ± 1.07 ヵ所であり、0.79 ± 1.87 ヵ所減少した（モジュール 5.3.5.2.3 表 16）。投与後 52 週では 0.36 ± 1.06 ヵ所であり、0.82 ± 1.85 ヵ所減少した（モジュール 5.3.5.2.4 表 16）。

(4) QOL（SHAQ）

HAQ-DI はベースラインの 0.53±0.54 に比べ投与後 24 週は 0.59±0.70 であり、有意な変化は認められなかった（Wilcoxon signed rank test、p=0.9673）。手の機能を評価する項目として HAQ の 3 項目である「着衣と身繕い」、「衛生」及び「握力」を複合した「手の機能」はいずれも

ベースラインに比べ投与後 24 週で有意な変化は認められなかった（モジュール 5.3.5.2.3 表 17）。投与後 48 週も同様に HAQ-DI 及び手の機能はベースラインに比べ有意な変化は認められなかった（モジュール 5.3.5.2.4 表 17）。

5.4 長期投与に関する結論

AC-052-331 試験の継続投与試験である AC-052-333 試験で、ボセンタンを平均 2.4 年間（125.1 週間）投与した結果、ベースラインで手指潰瘍を有する患者の半数以上で新規手指潰瘍は発現せず、手指潰瘍総数の平均値はベースラインから減少した。これらの手指潰瘍の発現を予防する結果は、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験で認められた成績と同様であり、長期投与でもボセンタンの効果が維持されることが示された。また、AC-052-335 試験の投与後 52 週の成績でも、16 週までの成績と同様に新規手指潰瘍の発現が抑制されており、ボセンタンの新規手指潰瘍発現の予防効果が維持されることが期待できた。

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）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

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 7
図一覧 10
略語 11
1. 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 安全性の概要 12
1.1.2 安全性の評価に用いた臨床試験の説明 14
1.1.2.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）：海外 14
1.1.2.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）：海外 15
1.1.2.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）：海外 16
1.1.2.4 AC-052-335 試験：日本 17
1.1.3 総括的安全性計画 18
1.1.3.1 有害事象の評価定義 18
1.1.3.1.1 有害事象の定義 18
1.1.3.1.2 有害事象の読み替え 18
1.1.3.1.3 有害事象の重症度 18
1.1.3.1.4 治験薬との因果関係判定 19
1.1.3.1.5 有害事象の重篤度判定 19
1.1.3.2 安全性評価における併合（Pool 1 及び Pool 2）の概略 19
1.1.3.2.1 Pool 1（海外：プラセボ対照二重盲検試験） 19
1.1.3.2.2 Pool 2（海外：AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験） 20
1.1.3.3 有害事象の収集期間 20
1.1.3.3.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1） 20
1.1.3.3.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2） 20
1.1.3.3.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験） 21
1.1.3.3.4 AC-052-335 試験 21
1.1.3.3.5 Pool1 及び Pool2 21
1.1.3.4 安全性評価項目 21
1.1.3.4.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1） 21
1.1.3.4.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2） 21
1.1.3.4.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験） 22
1.1.3.4.4 AC-052-335 試験 22
1.1.3.4.5 Pool1 及び Pool2 22
1.2 全般的な曝露状況 22
1.2.1 Pool1 22
1.2.2 Pool2 24
1.2.3 AC-052-401 試験（RAPIDS-1） 25

1.2.4 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）....28
1.2.5 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....30
1.2.6 AC-052-335 試験....32
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....35
1.3.1 人口統計学的特性....35
1.3.1.1 Pool1....35
1.3.1.2 Pool2....39
1.3.1.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....43
1.3.1.4 AC-052-335 試験....47
1.3.2 既往歴及び合併症....50
1.3.2.1 Pool1....50
1.3.2.2 Pool2....51
1.3.2.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....51
1.3.2.4 AC-052-335 試験....51
1.3.3 併用薬....51
1.3.3.1 Pool1 及び Pool2....51
1.3.3.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....52
1.3.3.3 AC-052-335 試験....52
1.3.4 試験中の併用薬....52
1.3.4.1 Pool1 及び Pool2....52
1.3.4.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....53
1.3.4.3 AC-052-335 試験....53
2. 有害事象....53
2.1 有害事象の解析....53
2.1.1 有害事象の概要....53
2.1.1.1 Pool1 及び Pool2....53
2.1.1.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....54
2.1.1.3 AC-052-335 試験....54
2.1.2 比較的よく見られる有害事象....55
2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析....55
2.1.2.1.1 Pool1....55
2.1.2.1.2 Pool2....56
2.1.2.1.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....57
2.1.2.1.4 AC-052-335 試験....58
2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象....60
2.1.2.2.1 Pool1....60
2.1.2.2.2 Pool2....60
2.1.2.2.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）....61
2.1.2.2.4 AC-052-335 試験....62
2.1.2.3 有害事象の重症度....63

2.1.2.3.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）.....63
2.1.2.3.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）.....65
2.1.2.3.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）.....66
2.1.2.3.4 AC-052-335 試験.....68
2.1.3 死亡.....69
2.1.3.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）.....69
2.1.3.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）.....70
2.1.3.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）.....70
2.1.3.4 AC-052-335 試験.....70
2.1.4 その他の重篤な有害事象.....70
2.1.4.1 Pool1.....70
2.1.4.2 Pool2.....72
2.1.4.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）.....73
2.1.4.4 AC-052-335 試験.....73
2.1.5 その他の重要な有害事象.....74
2.1.5.1 投与中止に至った有害事象.....74
2.1.5.1.1 Pool1.....74
2.1.5.1.2 Pool2.....76
2.1.5.1.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）.....77
2.1.5.1.4 AC-052-335 試験.....78
2.1.5.2 注目すべき有害事象.....79
2.1.5.2.1 頭痛に関連する有害事象.....79
2.1.5.2.1.1 Pool1.....81
2.1.5.2.1.2 Pool2.....81
2.1.5.2.1.3 AC-052-335 試験.....81
2.1.5.2.2 浮腫に関連する有害事象.....81
2.1.5.2.2.1 Pool1.....84
2.1.5.2.2.2 Pool2.....84
2.1.5.2.2.3 AC-052-335 試験.....84
2.1.5.2.3 肝機能異常に関連する有害事象.....84
2.1.5.2.3.1 Pool1.....85
2.1.5.2.3.2 Pool2.....86
2.1.5.2.4 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）.....86
2.1.5.2.5 AC-052-335 試験.....86
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析.....87
2.1.6.1 Pool1.....87
2.1.6.2 Pool2.....88
2.1.6.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）.....89
2.1.6.4 AC-052-335 試験.....90
2.2 個別有害事象の文章による説明.....91
3. 臨床検査値の評価.....91

3.1 臨床検査データの評価 91
3.1.1 アミノトランスフェラーゼ 92
3.1.1.1 Pool1 及び Pool2 92
3.1.1.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験） 93
3.1.1.3 AC-052-335 試験 93
3.1.2 ヘモグロビン 94
3.1.2.1 Pool1 及び Pool2 94
3.1.2.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験） 94
3.1.2.3 AC-052-335 試験 95
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 96
4.1 バイタイルサイン 96
4.1.1 脈拍及び血圧 96
4.1.1.1 Pool1 及び Pool2 96
4.1.1.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験） 98
4.1.1.3 AC-052-335 試験 99
4.1.2 体重 100
4.1.2.1 Pool1 及び Pool2 100
4.1.2.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験） 101
4.1.2.3 AC-052-335 試験 101
4.2 心電図 101
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 103
5.1 内因性要因 103
5.1.1 年齢 103
5.1.1.1 Pool1 103
5.1.2 性別 103
5.1.2.1 Pool1 103
5.1.3 体重 104
5.1.3.1 Pool1 104
5.1.4 人種 104
5.1.4.1 Pool1 104
5.1.5 SSc 分類 104
5.1.5.1 Pool1 104
5.2 外因性要因 105
5.2.1 地域 105
5.2.1.1 Pool1 105
5.3 薬物相互作用 105
5.4 妊娠及び授乳時の使用 105
5.5 過量投与 105
5.6 薬物乱用 106
5.7 離脱症状及び反跳現象 106

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....106
6. 市販後データ.....106
6.1 安全性定期報告（第 12 回、調査単位期間：2013 年 5 月 20 日～2014 年 5 月 19 日）..106
6.2 定期的安全性最新報告（PSUR、第 19 回、調査単位期間：2012 年 11 月 20 日～2013 年 11 月 19 日）.....107
6.3 市販後データの結論.....107
7. 付録.....108
7.1 一覧表.....108
7.1.1 死亡症例一覧.....108
7.1.2 重篤な有害事象.....117
7.1.3 中止に至った症例.....177

表一覧

表 1 安全性の評価に用いた臨床試験 13
表 2 Pool 1 の患者数 20
表 3 Pool 2 の患者数 20
表 4 治験薬曝露状況（Safety set）：Pool1 23
表 5 治験薬曝露状況（Safety set）：Pool2 25
表 6 治験薬曝露状況（Safety set）：AC-052-401 試験（二重盲検期間） 27
表 7 治験薬曝露状況（Safety set）：AC-052-401 試験（オープンラベル期間） 28
表 8 治験薬曝露状況（All treated set）：AC-052-331 試験 30
表 9 治験薬曝露状況（All treated set）：AC-052-333 試験 32
表 10 治験薬曝露状況（Safety set）：AC-052-335 試験 34
表 11 投与期間別症例数（Safety set）：AC-052-335 試験 34
表 12 人口統計学的特性（Safety set）：Pool1 36
表 13 ベースライン時の疾患特性（Safety set）：Pool1 37
表 14 ベースライン時の VAS スコア及び SHAQ 機能障害指数（Safety set）：Pool1 38
表 15 人口統計学的特性（Safety set）：Pool2 40
表 16 ベースライン時の疾患特性（Safety set）：Pool2 41
表 17 ベースライン時の VAS スコア及び SHAQ 機能障害指数（Safety set）：Pool2 42
表 18 人口統計学的特性（All enrolled set）：AC-052-333 試験 45
表 19 ベースライン時の疾患特性（All enrolled set）：AC-052-333 試験 46
表 20 人口統計学的特性（Safety set）：AC-052-335 試験 48
表 21 ベースライン時の疾患特性（Safety set）：AC-052-335 試験 49
表 22 ベースライン時の SHAQ 機能障害指数（Safety set）：AC-052-335 試験 50
表 23 有害事象の概要（Safety Set）：Pool1 及び Pool2 54
表 24 有害事象の概要（Safety Set）：AC-052-333 試験 54
表 25 有害事象の概要（Safety Set）：AC-052-335 試験 55
表 26 有害事象の発現の割合（いずれかの投与群で 5%以上）（Safety set）：Pool1 56
表 27 有害事象の発現の割合（5%以上）（Safety set）：Pool2 57
表 28 有害事象の発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-333 試験 57
表 29 有害事象の発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-335 試験 59
表 30 治験薬との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）：Pool1 60
表 31 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）（Safety Set）：Pool2 61
表 32 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）（Safety Set）：AC-052-333 試験 62
表 33 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験 63
表 34 重症度別の有害事象（各投与群で 5%以上）（Safety Set）：AC-052-401 試験（二重盲検期間） 64
表 35 重症度別の有害事象（5%以上）（Safety Set）：AC-052-401 試験（オープンラベル期間）

.....65
表 36　有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-331 試験 66
表 37　有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-333 試験 67
表 38　有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-335 試験（24 週） .68
表 39　有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-335 試験（52 週） .69
表 40　投与終了 28 日後までに認められた死亡の理由（Safety set）：AC-052-333 試験.....70
表 41　投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety set）：Pool1 71
表 42　投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety set）：Pool2 72
表 43　投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象（2 例以上）（Safety set）：AC-052-333 試験.....73
表 44　重篤な有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験 74
表 45　投与中止に至った有害事象（Safety set）：Pool1 75
表 46　投与中止に至った有害事象（Safety set）：Pool2 77
表 47　投与中止に至った有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験 78
表 48　投与中止に至った有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験 79
表 49　頭痛に関連する有害事象（Safety set）：Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験.....80
表 50　浮腫に関連する有害事象（Safety set）：Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験.....82
表 51　肝機能異常に関連する有害事象（Safety set）：Pool1 及び Pool2.....85
表 52　肝臓に関連する有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験 86
表 53　肝機能検査値異常に関連する有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験.....87
表 54　SOC 別有害事象（Safety set）：Pool1 88
表 55　SOC 別有害事象（Safety set）：Pool2 89
表 56　SOC 別有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験.....90
表 57　SOC 別有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験.....91
表 58　注目すべき ALT/AST 異常（Safety set）：Pool1 92
表 59　注目すべき ALT/AST 異常（Safety set）：Pool2 92
表 60　注目すべき ALT/AST 異常（Safety set）：AC-052-335 試験 93
表 61　ヘモグロビン減少（Safety set）：Pool1 94
表 62　ヘモグロビン減少（Safety set）：Pool2 94
表 63　ヘモグロビン減少に関連する有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験.....95
表 64　ヘモグロビン減少（Safety set）：AC-052-335 試験 95
表 65　投与終了時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化（Safety set）：Pool1 及び Pool2.....97
表 66　ベースライン及び投与終了時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧（Safety set）：AC-052-333 試験.....99
表 67　ベースライン、投与 24 週時及び投与 52 週時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧（Safety set）：AC-052-335 試験 100
表 68　ベースライン及び投与終了時の体重（Safety set）：Poo1 及び Pool2 100
表 69　ベースライン及び投与終了時の体重（Safety set）：AC-052-333 試験.....101

表 70 ベースライン、投与 24 週時及び投与 48 週時の体重（Safety set）：AC-052-335 試験 101
表 71 ベースラインから投与 16 週の心電図の変化（Safety set）：AC-052-335 試験 102
表 72 投与 16 週のベースライン時からの QTc（Safety set）：AC-052-335 試験 103
表 73 死亡症例一覧：AC-052-331 試験 109
表 74 死亡症例一覧：AC-052-333 試験 111
表 75 重篤な有害事象症例一覧：AC-052-401 試験（二重盲検期間） 117
表 76 重篤な有害事象症例一覧：AC-052-401 試験（オープンラベル期間） 119
表 77 重篤な有害事象症例一覧：AC-052-331 試験 122
表 78 重篤な有害事象症例一覧：AC-052-333 試験 131
表 79 重篤な有害事象症例一覧：AC-052-335 試験（24 週） 171
表 80 重篤な有害事象症例一覧：AC-052-335 試験（52 週） 173
表 81 中止に至った症例一覧 177

図一覧

図 1 AC-052-401 試験（二重盲検期間）のデザイン.....15
図 2 AC-052-401 試験（オープンラベル期間）のデザイン.....15
図 3 AC-052-331 試験のデザイン.....16
図 4 AC-052-333 試験のデザイン.....17
図 5 AC-052-335 試験のデザイン.....18
図 6 投与期間別の症例数の推移（Safety set）：Pool1.....24
図 7 患者の内訳：AC-052-401 試験.....26
図 8 患者の内訳：AC-052-331 試験.....29
図 9 患者の内訳：AC-052-333 試験.....31
図 10 患者の内訳：AC-052-335 試験.....33
図 11 脈拍のベースラインからの変化（24 週間投与された群）（Safety set）：Pool1.....97
図 12 血圧のベースラインからの変化（24 週間投与された群）（Safety set）：Pool1.....98

略語

略語	略さない用語	日本語訳（内容）
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
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
CI	Confidence Interval	信頼区間
CU	Cardinal Ulcer	指標潰瘍
dcSSc	diffuse cutaneous SSc	びまん皮膚硬化型全身性強皮症
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference of Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
Safety Set	Safety Set	安全性解析対象集団
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire	強皮症健康評価質問票
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SSc	Systemic Sclerosis	全身性強皮症
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログ尺度

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性の概要

全身性強皮症（SSc）に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの有効性及び安全性を評価するため、海外では臨床試験 AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験、国内では臨床試験 AC-052-335 試験を実施した。

AC-052-401 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あり、試験期間は 16 週間の二重盲検期間と、その後の 12 週間のオープンラベル期間とした。

AC-052-331 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あり、試験期間は 24 週間（最長 36 週）の二重盲検期間と投与終了後 8 週間の追跡調査期間とした。

AC-052-333 試験 は AC-052-331 試験の継続試験であり、AC-052-331 試験の終了時に手指潰瘍が持続していた患者、又は二重盲検試験である AC-052-331 試験の結果が明らかになり、試験結果が治験責任医師に報告されるより前に新たな手指潰瘍が発現した患者を対象としたオープンラベル試験で、試験期間は治験依頼者が中止を決定するまでとした。

AC-052-335 試験は、日本人の SSc に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの有効性及び安全性を評価するオープンラベル試験で、試験期間は 16 週間の評価期間とその後の継続期間とした。継続期間の終了は本邦での承認取得時又は開発中止時としており、20[redacted]年[redacted]月現在も本試験は継続中である。

ボセンタンの用法･用量は全試験とも投与開始から 4 週間は 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与、5 週以降は 1 回 125 mg を 1 日 2 回投与とした。増量後は患者の忍容性に応じて 1 回投与量を 62.5 mg へ減量可能とし、その後 125 mg への再増量も可能とした。

安全性の評価に用いた臨床試験の概略を表 1 に示した。

表 1　安全性の評価に用いた臨床試験

治験実施計画書番号 試験報告書を添付した場所	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	患者数 （Safety Set）	投与期間
AC-052-401 （海外） RAPIDS-1 [モジュール 5.3.5.1.1] 評価資料	二重盲検期間 ・無作為化 ・二重盲検 ・プラセボ対照 ・多施設共同 ・並行群間	ボセンタン又はプラセボ 0～4 週 1 回 62.5 mg 1 日 2 回、経口投与 5～16 週 1 回 62.5 mg 又は 125 mg 1 日 2 回、経口投与	122 例 ボセンタン 79 例 プラセボ 43 例	16 週間
	オープンラベル期間 ・多施設共同 ・非対照 ・オープンラベル	ボセンタン 0～4 週 1 回 62.5 mg 1 日 2 回、経口投与 5～12 週 1 回 62.5 mg 又は 125 mg 1 日 2 回、経口投与	88 例 元ボセンタン群：57 例 元プラセボ群：31 例	12 週間
AC-052-331 （海外） RAPIDS-2 [モジュール 5.3.5.1.2] 評価資料	・無作為化 ・二重盲検 ・プラセボ対照 ・多施設共同 ・並行群間	ボセンタン又はプラセボ 0～4 週 1 回 62.5 mg 1 日 2 回、経口投与 5 週目以降 1 回 62.5 mg 又は 125 mg 1 日 2 回、経口投与	190 例 ボセンタン 100 例 [1)] プラセボ 90 例	24 週間 （最長 36 週）
AC-052-333 （海外） RAPIDS-2 継続試験 [モジュール 5.3.5.2.1] 評価資料	AC-052-331 継続試験 ・多施設共同 ・非対照 ・オープンラベル	ボセンタン 0～4 週 1 回 62.5 mg 1 日 2 回、経口投与 5 週目以降 1 回 62.5 mg 又は 125 mg 1 日 2 回、経口投与	116 例 元ボセンタン群：58 例 元プラセボ群：58 例	治験依頼者が中止を決定するまで [2)] 125.1 週間 （約 2.4 年間）
AC-052-335 （日本） [モジュール 5.3.5.2.3、 モジュール 5.3.5.2.4] 評価資料	・多施設共同 ・非対照 ・オープンラベル	ボセンタン 0～4 週 1 回 62.5 mg 1 日 2 回、経口投与 5 週目以降 1 回 62.5 mg 又は 125 mg 1 日 2 回、経口投与	28 例	16 週間 [3)] 継続期間 [4)]

1) 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守の 2 例を含む
2) 終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
3) 評価期間
4) 本邦での承認取得時又は開発中止時までとし、20[redacted] 年 [redacted] 月現在で継続中である。

1.1.2 安全性の評価に用いた臨床試験の説明

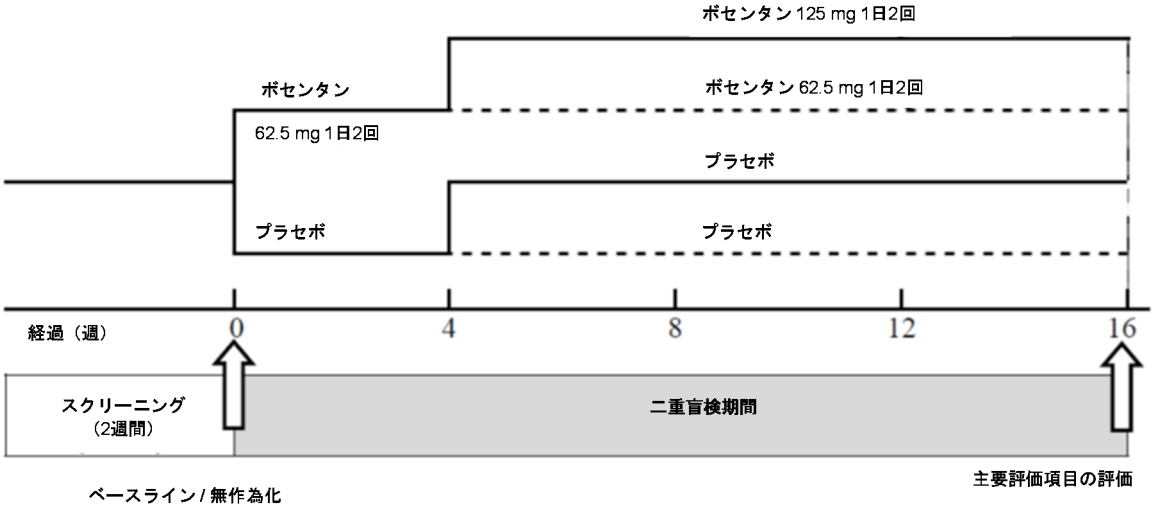
1.1.2.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）：海外

AC-052-401 試験は、SSc に伴う手指潰瘍患者を対象として初めて行われた試験であり、プラセボを対照とした無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間試験により、ボセンタンの有効性、安全性及び忍容性を評価した（図 1）。

投与開始から 4 週間はボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与とし、5 週以降はボセンタン 1 回 125 mg を 1 日 2 回投与とした。5 週以降は随時、1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与への減量を可能とし、その後の再増量（1 回 125 mg 1 日 2 回投与）も可能とした。プラセボ群の場合もプラセボ錠を用いて同様に投与した。評価はベースライン時、投与中 4 週間ごと、及び二重盲検期間終了時又は中止時に行った。

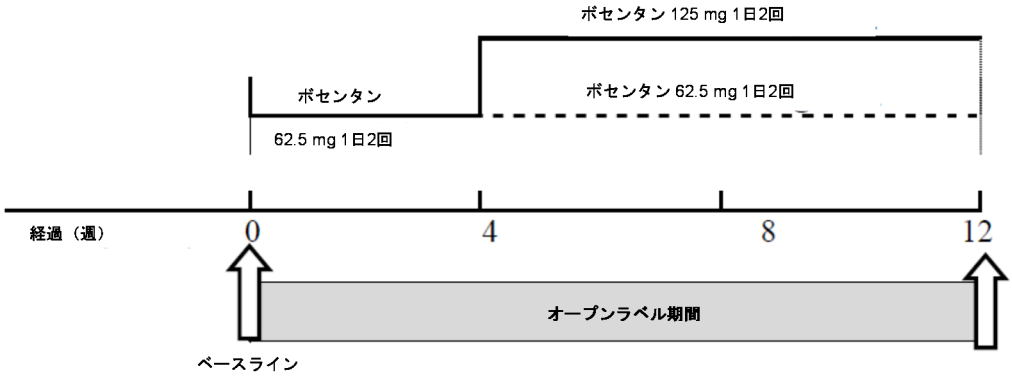
二重盲検期間は 16 週間とし、16 週間の二重盲検期間を終了した患者のうち治験責任医師がボセンタンの投与が有用であると判断した患者に対しては、12 週間のオープンラベル期間への継続参加を認め、二重盲検期間での治験薬の割付け（ボセンタン又はプラセボ）を患者には告知せず、ボセンタンの投与を開始した。オープンラベル期間開始から 4 週間はボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与とし、5 週以降はボセンタン 1 回 125 mg を 1 日 2 回投与とした。評価はベースライン時、投与中 4 週間ごと、及び試験終了時又は中止時に行った。オープンラベル期間は 12 週間とした（図 2）。

図 1　AC-052-401 試験（二重盲検期間）のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 1

図 2　AC-052-401 試験（オープンラベル期間）のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 14

1.1.2.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）：海外

AC-052-331 試験は、SSc に伴う手指潰瘍患者を対象として、ボセンタンの有効性及び安全性を多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験により検討した（図 3）。

スクリーニング期間後、4 週間はボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与し、5 週目以降はボセンタン 1 回 125 mg を 1 日 2 回投与とした。忍容性がない場合は随時、初期用量（1 回 62.5 mg 1 日 2 回投与）への減量を可能とし、その後の再増量（1 回 125 mg1 日 2 回投与）も可能とした。プラセボ群の場合もプラセボ錠を用いて同様に投与した。

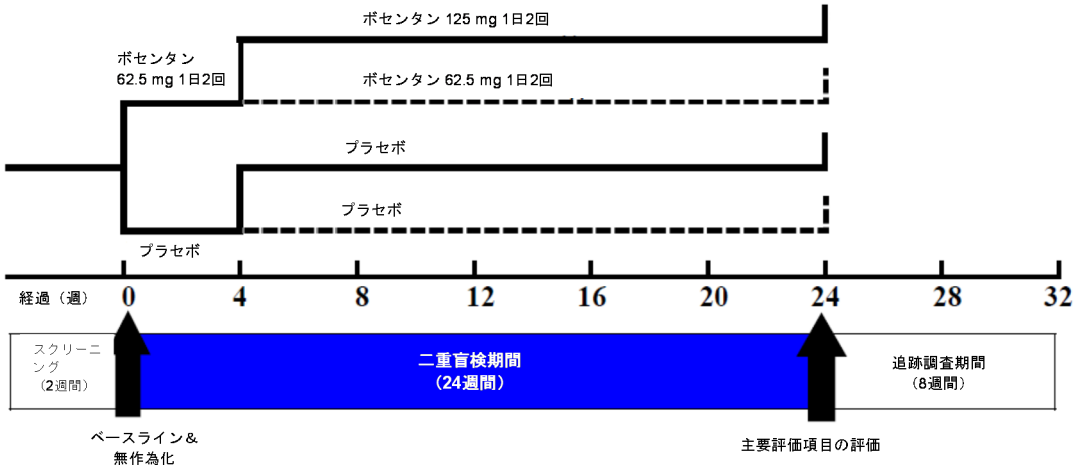
計画した投与期間は 24 週であったが、指標潰瘍（CU）治癒が 12 週間維持されるかどうかを評価するため、CU が 16、20 又は 24 週目に治癒した患者に対しては、投与期間を 12 週間延長できるものとした。

評価はベースライン時、投与中 4 週間ごと、投与終了から 4 週間及び 8 週間後、又は中止時

と 24 週時に行った。

本試験の追跡調査期間は投与終了から 8 週間とした。

図 3　AC-052-331 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.2 図 1

1.1.2.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）：海外

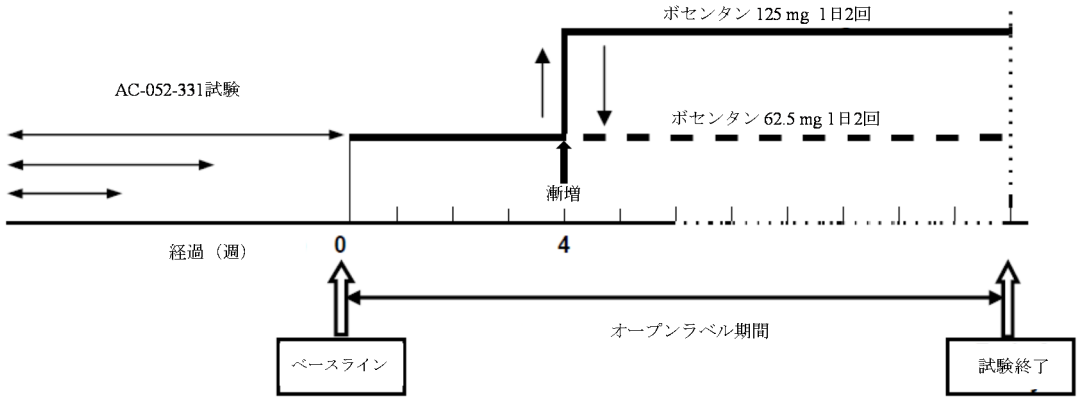
AC-052-333 試験は、AC-052-331 試験の継続試験である。AC-052-333 試験の対象患者は、AC-052-331 試験の終了時に手指潰瘍を有していた患者、又は二重盲検試験である AC-052-331 試験の結果が明らかになり、試験結果が治験責任医師に報告されるより前に新たな手指潰瘍が発現した患者とした。

本試験は AC-052-331 試験での治験薬の割付け（ボセンタン又はプラセボ）を患者には告知せず、投与開始から 4 週間はボセンタン 1 回 62.5 mg 1 日 2 回投与、5 週目以降はボセンタン 125 mg 1 日 2 回投与とした（図 4）。忍容性がない場合は、初期用量（1 回 62.5 mg 1 日 2 回投与）への減量を可能とし、その後の再増量（1 回 125 mg 1 日 2 回投与）を可能とした。

評価は最初の 8 週間は 4 週間ごと、以後は 16 週間ごとに行うこととした。

なお、AC-052-333 試験の試験期間の終了は治験依頼者が中止を決定する日までと規定しており、試験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

図 4　AC-052-333 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 1

1.1.2.4 AC-052-335 試験：日本

AC-052-335 試験は、日本人の SSc に伴う手指潰瘍患者を対象として、ボセンタンの有効性及び安全性を多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験により検討した（図 5）。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、かつ実施可能性の観点から安全性解析対象例数として 20 例と設定した。また、20 例で評価可能なデザインとして安全性を主目的としたオープンラベル試験とした。

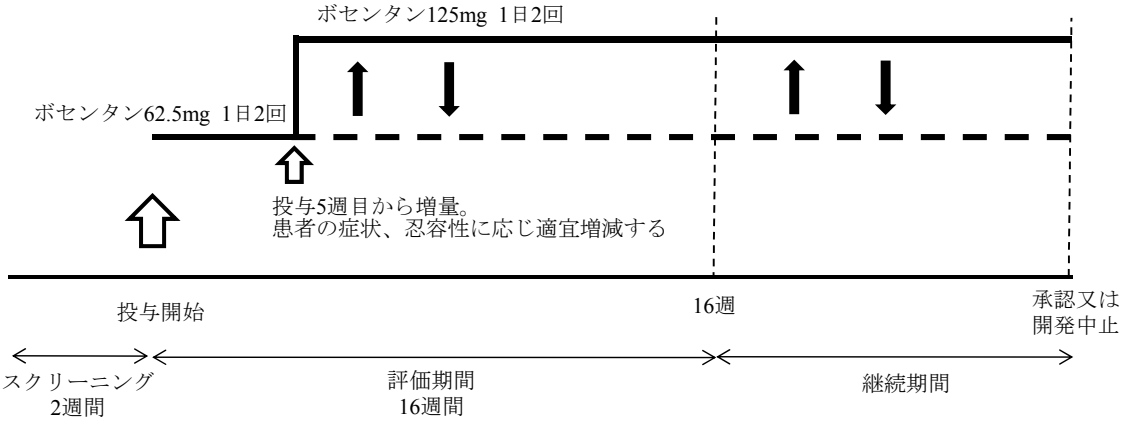
投与開始から 4 週間はボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与、5 週目以降はボセンタン 1 回 125 mg を 1 日 2 回投与とした。忍容性などに応じて最大 1 日 250 mg まで適宜増減を可能とし、体重が 40 kg 未満の患者は 5 週目以降もボセンタン 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回投与した。

評価は、評価期間は 2 週間ごと、以後の継続期間は 4 週間ごとに行った。

試験期間は 16 週間の評価期間とその後の継続期間で構成され、評価期間終了時に治験責任（分担）医師が継続投与に問題ないと判断し、患者が本剤の継続投与を希望する場合は、本邦での承認取得時又は開発中止時まで本剤を投与することができることとした。

本申請にあたっては、投与 24 週までのデータに基づいた総括報告書（モジュール 5.3.5.2.3）及び投与 52 週までのデータに基づいた総括報告書（モジュール 5.3.5.2.4）を作成した。本臨床的安全性では、「AC-052-335 試験（24 週）」と記載する場合には投与開始から 24 週まで、「AC-052-335 試験（52 週）」と記載する場合には投与開始から 52 週までの集計データを示した。本試験は 20[redacted] 年 [redacted]月現在も継続中である。

図 5　AC-052-335 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 1

1.1.3 総括的安全性計画

1.1.3.1 有害事象の評価定義

1.1.3.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与前の被験者／患者の状態に対して生じるあらゆる有害な変化とした。すなわち、治験薬との因果関係の有無を問わず、治験中に生じた臨床検査値異常、症状・疾患等の、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候を示す。

1.1.3.1.2 有害事象の読み替え

報告された有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）に読み替えた。

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-333 試験の治験総括報告書（モジュール 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）は、試験実施時の最新の MedDRA を用いた。本臨床的安全性では、更に MedDRA/J Ver. 17.0 を用いて読み替えた。

また、安全性評価のため個々の試験の安全性データを併合解析しており、詳細は 1.1.3.2 項に記載した。併合解析（Pool1 及び Pool2）では MedDRA Ver.8.0 を用いたが、本臨床的安全性においては併合解析結果を更に MedDRA/J Ver. 17.0 を用いて読み替えた。

AC-052-335 試験の治験総括報告書（モジュール 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4）は MedDRA/J Ver. 17.0 を用いた。

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、及び Pool1、Pool2 では、治験責任医師から報告された有害事象に疾患の進行や病状の悪化を示す言葉が含まれている場合、当該有害事象名を PT で読み替え、更に疾患進行を加え、［有害事象（PT） - 疾患進行］として集計した。有害事象の読み替え一覧をモジュール 5.3.5.1.1 付録 18.1.10.2、5.3.5.1.2 付録 16.1.10.3 に示した。

1.1.3.1.3 有害事象の重症度

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験とも有害事象の

重症度は以下の定義に基づいたほぼ同様の方法で治験責任医師又は治験分担医師が軽度、中等度、重度の 3 段階で判定した。

- 軽度：被験者は気づくことがある。日常生活に支障はなく、通常、加療を要しない。
- 中等度：被験者は、事象のために不快になることがある。日常生活の行動に支障をきたすことがある。加療を要することがある。
- 重度：事象により明らかな不快を生じることがある。通常日常生活に支障を来たす。被験者が治験を継続することができないことがある。通常、治療、加療を要する。

1.1.3.1.4 治験薬との因果関係判定

治験責任医師又は治験分担医師は、合理的な理由に基づき治験薬との関連が疑われる（関連あり）又は関連が疑われない（関連なし）として因果関係を評価した。

1.1.3.1.5 有害事象の重篤度判定

重篤な有害事象は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従い、以下のうち少なくとも一つを満たす有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天性異常/先天性欠損を来たすもの
- 医学的に意味のある、又は上記の転帰の少なくとも一つを回避するために処置を必要とするもの

1.1.3.2 安全性評価における併合（Pool 1 及び Pool 2）の概略

ボセンタンの安全性を評価するため、個々の試験の安全性データの併合を行った。

併合データに関する解析はすべて、安全性解析対象集団（Safety Set）を用いた。Safety Set には、無作為に割付けされ、治験薬が投与され、ベースライン後の安全性評価が少なくとも 1 回行われた患者全例を含めた。

Pool 1 及び Pool 2 の概略を以下に示した。

1.1.3.2.1 Pool 1（海外：プラセボ対照二重盲検試験）

ボセンタン群とプラセボ群の安全性を比較評価するため、プラセボ対照試験（AC-052-401 試験の二重盲検期間及び AC-052-331 試験）の安全性データを併合した。併合に用いた各試験の患者数を表 2 に示した。

AC-052-401 試験に組み入れた 122 例全例が二重盲検期間の Safety Set に含まれた。

AC-052-331 試験では、GCP 不適合のため、2 例をすべての解析から除外した。また、早期に脱落し（同意撤回及びコンプライアンス不良）、ベースライン後の有効な安全性評価結果がなかった 2 例を Safety Set から除外した。解析集団の詳細はモジュール 5.3.5.3.2 に記載した。

Pool1 のプラセボ群は 133 例、ボセンタン群は 175 例であった。

表 2　Pool 1 の患者数

解析集団	試験番号	Safety Set の患者数	
		プラセボ群	ボセンタン群
Pool 1	2 つのプラセボ対照試験（併合）		
	AC-052-401（二重盲検期間）	43	79
	AC-052-331	90	96
	合計	133	175

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 3

1.1.3.2.2 Pool 2（海外：AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）

ボセンタンが投与された全例の投与開始から約 24 週間の有害事象を評価する目的で、AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験のボセンタン投与例の安全性データを併合した。

Pool 2 の患者数を表 3 に示した。Pool2 の症例数は 206 例であった。

表 3　Pool 2 の患者数

解析集団	試験番号	Safety Set の患者数			
		ボセンタン/なし [1)]	ボセンタン/ボセンタン [2)]	プラセボ/ボセンタン [3)]	全体
Pool 2	AC-052-401	22	57	31	110
	AC-052-331	96	NA	NA	96
	合計	118	57	31	206

1) AC-052-401 試験の二重盲検期間でボセンタン投与を受けオープンラベル期間に移行しなかった患者数、AC-052-331 試験でボセンタン投与を受けた患者数

2) AC-052-401 試験の二重盲検期間でボセンタン投与を受けオープンラベル期間へ移行した患者数

3) AC-052-401 試験の二重盲検期間でプラセボ投与を受けオープンラベル期間へ移行した患者数

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 3

1.1.3.3 有害事象の収集期間

1.1.3.3.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）

投与開始から投与終了 28 日後までに発現したすべての有害事象を収集した。

1.1.3.3.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）

投与開始から投与終了 24 時間後までに発現したすべての有害事象を収集した。重篤な有害事象は投与終了 8 週後までに発現した有害事象を収集した。

1.1.3.3.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

投与開始から投与終了 1 日後までに発現したすべての有害事象を収集した。また、死亡及び重篤な有害事象は投与終了 28 日後までに発現した有害事象を収集した。

1.1.3.3.4 AC-052-335 試験

投与開始から投与終了 30 日後までに発現したすべての有害事象を収集した。本臨床的安全性では、投与開始から 24 週及び投与開始から 52 週までのデータに基づき評価しているため、投与開始から投与 52 週までに発現したすべての有害事象を評価した。投与 24 週又は投与 52 週までに中止した場合は、投与中止 30 日後までに発現したすべての有害事象を収集した。

1.1.3.3.5 Pool1 及び Pool2

投与開始から投与終了 1 日後までに発現したすべての有害事象を収集した。

1.1.3.4 安全性評価項目

1.1.3.4.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）

AC-052-401 試験での安全性評価項目を以下に示した。

- 治験薬投与終了 28 日後までの有害事象
- 治験薬投与終了 28 日後までの重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- 併用治療
- 臨床検査値異常
- バイタルサイン及び体重

1.1.3.4.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）

AC-052-331 試験での安全性評価項目を以下に示した。

- 治験薬投与終了 24 時間後までの有害事象
- 治験薬投与終了 8 週後までの重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- 入院、肝移植、又は死亡に至った臨床的肝損傷
- 併用治療
- 臨床検査値異常
- バイタルサイン及び体重

1.1.3.4.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験での安全性評価項目を以下に示した。

- 治験薬投与終了 1 日後までの有害事象
- 治験薬投与終了 28 日後までの重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- バイタルサインと体重のベースラインから投与終了時までの変化

1.1.3.4.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験での安全性評価項目を以下に示した。

- 治験薬投与終了 30 日後までの有害事象
- 治験薬投与終了 30 日後までの重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- バイタルサインのベースラインから投与終了時までの変化
- 心電図異常
- 臨床検査値異常

1.1.3.4.5 Pool1 及び Pool2

併合した患者集団での安全性評価項目を以下に示した。

- 治験薬投与終了 1 日後までの有害事象
- 治験薬投与終了 1 日後までの死亡及び重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- 臨床検査値のベースラインから投与終了時までの変化の平均値と著明な異常
- バイタルサインと体重のベースラインから投与終了時までの変化

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 Pool1

Pool1 の曝露状況を表 4 に、投与期間別の患者数の推移を図 6 に示した。

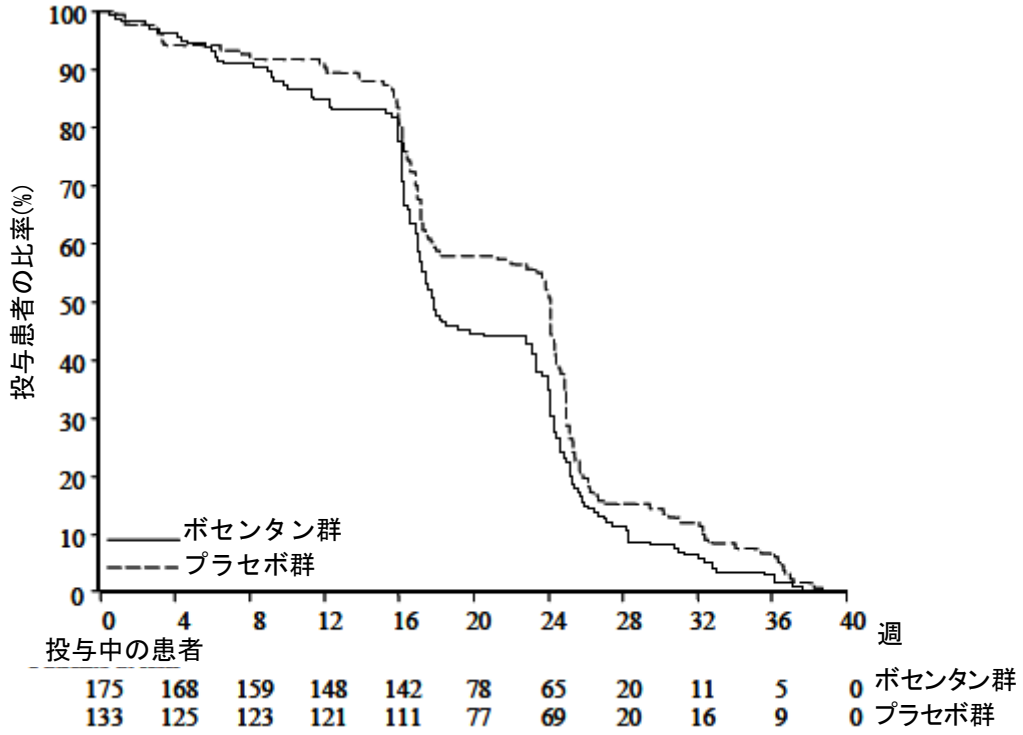
Pool1 の曝露期間の平均値は、プラセボ群で 21.5 週、ボセンタン群で 19.5 週であった。AC-052-401 試験の二重盲検期間が 16 週間と設定されていたため、16 週目に患者数が大きく減少した。また、同様に AC-052-331 試験の二重盲検期間終了のため、24 週目に患者数が大きく減少した。

表 4　治験薬曝露状況（Safety set）：Pool1

	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175
曝露期間（週）		
n	133	175
平均値	21.5	19.5
標準偏差	8.2	7.8
標準誤差	0.7	0.6
中央値	24.1	17.9
Q1, Q3	16.4,　25.3	16.1,　24.7
最小値, 最大値	0.9,　38.7	0.4,　37.6
曝露患者数［n（%）］		
n	133	175
4 週間以上	125　(94.0)	168　(96.0)
8 週間以上	123　(92.5)	159　(90.9)
12 週間以上	121　(91.0)	148　(84.6)
16 週間以上	111　(83.5)	142　(81.1)
20 週間以上	77　(57.9)	78　(44.6)
24 週間以上	69　(51.9)	65　(37.1)
28 週間以上	20　(15.0)	20　(11.4)
32 週間以上	16　(12.0)	11　(6.3)
36 週間以上	9　(6.8)	5　(2.9)

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 6

図 6　投与期間別の症例数の推移（Safety set）：Pool1



出典：モジュール 5.3.5.3.2 図 5

1.2.2 Pool2

Pool2 の曝露状況を表 5 に示した。

Pool2 のボセンタン投与期間の平均値は 21.8 週であった。ボセンタンが 24 週間以上投与された患者は 56.3%（116/206 例）であった。

表 5　治験薬曝露状況（Safety set）：Pool2

	ボセンタン群 N=206
曝露期間（週）	
n	206
平均値	21.8
標準偏差	9.1
標準誤差	0.6
中央値	24.3
Q1, Q3	13.1,　28.3
最小値, 最大値	0.4,　37.6
曝露患者数［n（%）］	
n	206
4 週間以上	198　(96.1)
8 週間以上	188　(91.3)
12 週間以上	172　(83.5)
16 週間以上	145　(70.4)
20 週間以上	135　(65.5)
24 週間以上	116　(56.3)
28 週間以上	62　(30.1)
32 週間以上	20　(9.7)
36 週間以上	8　(3.9)

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 7

1.2.3 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）

AC-052-401 試験は、14 施設（ヨーロッパ 8 施設、米国/カナダ 6 施設）で実施され、122 例が組み入れられた。スクリーニング期間経過後、選択基準を満たした患者をプラセボ群及びボセンタン群に 1：2 の比で無作為に割付けた（プラセボ群 43 例、ボセンタン群 79 例）。患者の内訳を図 7 に示した。

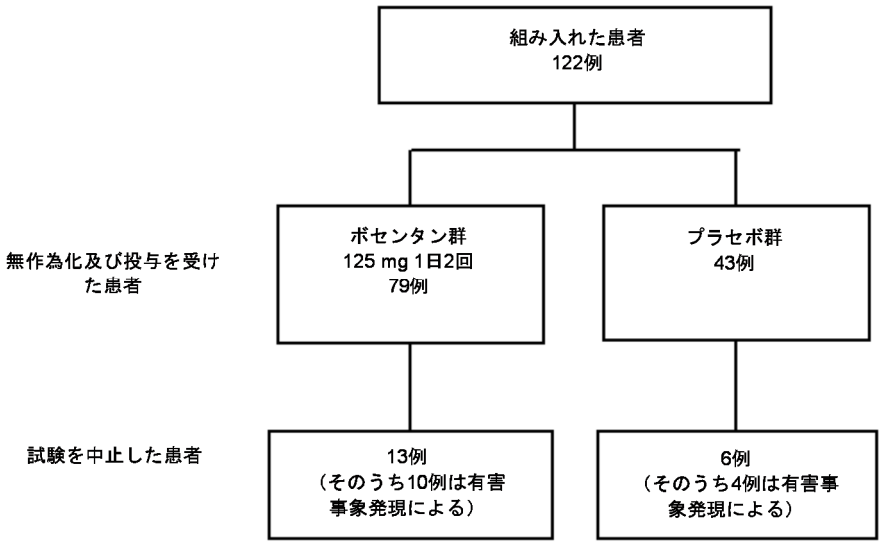
二重盲検期間の中止例はプラセボ群で 6 例、ボセンタン群で 13 例であった。主な中止理由は有害事象の発現であった。

16 週間の二重盲検期間を終了した患者のうち、治験責任医師がボセンタン投与が有用な可能性があると判断した患者に対しては、12 週間のオープンラベル期間への継続参加を可能とした。88 例（プラセボ群 31 例、ボセンタン群 57 例）がオープンラベル期間に継続参加した。

二重盲検期間の曝露状況を表 6 に示した。二重盲検期間を完了した患者は、プラセボ群で 74.4%（32/43 例）、ボセンタン群で 79.7%（63/79 例）であった。曝露期間、1 日量及び総投与量の平均値及び中央値は、プラセボ群とボセンタン群でおおむね類似していた。

オープンラベル期間の曝露状況を表 7 に示した。オープンラベル期間の投与期間の平均値は 12.0 週であり、プラセボ群からの継続患者及びボセンタン群からの継続患者とも同程度であった。12 週のオープンラベル期間を満了した患者は 72.7%（64/88 例）であった。

図 7　患者の内訳：AC-052-401 試験



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 3

表 6　治験薬曝露状況（Safety set）：AC-052-401 試験（二重盲検期間）

	プラセボ群 N=43	ボセンタン群 N=79
曝露期間（週）		
n	43	79
平均値	15.3	15.1
標準偏差	4.0	4.3
中央値	16.4	16.3
最小値, 最大値	0.9,　18.1	0.4,　19.1
曝露患者数［n（%）］		
n	43	79
4 週間以上	40　(93.0)	75　(94.9)
8 週間以上	39　(90.7)	72　(91.1)
12 週間以上	39　(90.7)	66　(83.5)
16 週間以上	32　(74.4)	63　(79.7)
総投与量（g）[1)]		
n	43	79
平均値	22.8	21.9
標準偏差	6.8	7.2
中央値	25.2	24.8
最小値, 最大値	0.8,　28.0	0.4,　28.3
平均 1 日投与量（mg）[1)]		
n	43	79
平均値	206.2	201.5
標準偏差	30.7	32.5
中央値	218.8	218.2
最小値, 最大値	125.0,　226.7	96.1,　234.0

1) プラセボ群はボセンタンと仮定した場合の投与量

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 20

表 7　治験薬曝露状況（Safety set）：AC-052-401 試験（オープンラベル期間）

	プラセボ群からの継続患者 N=31	ボセンタン群からの継続患者 N=57	全症例 N=88
曝露期間（週）			
n	31	57	88
平均値	12.1	11.9	12.0
標準偏差	2.6	2.4	2.4
中央値	12.7	12.3	12.4
最小値, 最大値	1.1, 14.9	3.4, 15.4	1.1, 15.4
曝露患者数［n（%）］			
n	31	57	88
4 週間以上	30 (96.8)	56 (98.2)	86 (97.7)
8 週間以上	29 (93.5)	51 (89.5)	80 (90.9)
12 週間以上	24 (77.4)	40 (70.2)	64 (72.7)
総投与量（g）			
n	31	57	88
平均値	17.1	16.5	16.7
標準偏差	4.5	4.6	4.6
中央値	18.4	17.9	17.9
最小値, 最大値	1.0, 21.3	2.9, 21.2	1.0, 21.3
平均 1 日投与量（mg）			
n	31	57	88
平均値	198.5	194.2	195.7
標準偏差	27.6	33.1	31.2
中央値	207.4	207.4	207.4
最小値, 最大値	103.3, 218.4	58.4, 219.4	58.4, 219.4

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 41

1.2.4 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）

AC-052-331 試験には 190 例が参加し、プラセボ群及びボセンタン群に 1：1 の割合で無作為に割付けられた（プラセボ群 90 例、ボセンタン群 100 例）。

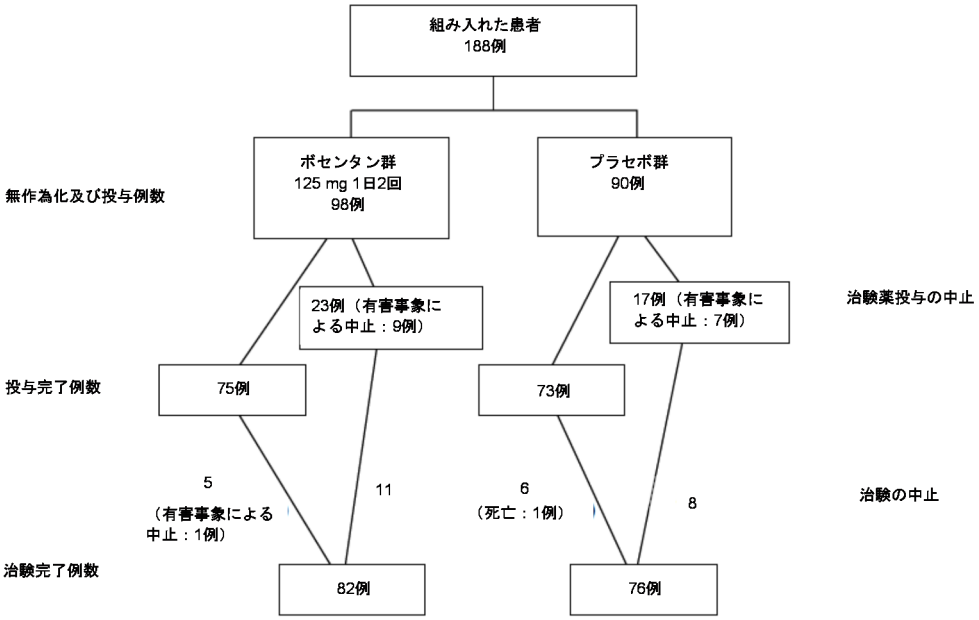
本試験はヨーロッパ及び北米の 42 医療機関で実施したが、試験関連文書及びデータの取扱いに関する GCP 不遵守のため、北米の 1 施設（組み入れ例数 2 例）のデータをすべての解析から除外した。したがって、本試験の組み入れ患者は 188 例であり、プラセボ群が 90 例、ボセンタン群が 98 例であった。患者の内訳を図 8 に示した。

プラセボ群の 81.1%（73/90 例）及びボセンタン群の 76.5%（75/98 例）が二重盲検期間（24 週）を終了した。二重盲検期間中に治験薬の投与を中止した患者数は、プラセボ群で 17 例、ボセンタン群で 23 例であった。二重盲検期間後の 8 週間の追跡調査期間では、プラセボ群で 6 例、ボセンタン群で 5 例が治験を中止した。本試験を完了した患者はプラセボ群で 76 例、ボ

センタン群で 82 例であった。

本試験の曝露状況を表 8 に示した。投与期間の平均値は、プラセボ群で 24.5 週、ボセンタン群で 22.7 週であった。24 週間以上の投与を受けた患者は、プラセボ群で 76.7%（69/90 例）、ボセンタン群で 66.3%（65/98 例）であった。

図 8　患者の内訳：AC-052-331 試験



出典：モジュール 5.3.5.1.2 図 3

表 8　治験薬曝露状況（All treated set）：AC-052-331 試験

	プラセボ群 N=90	ボセンタン群 N=98
曝露期間（週）		
n	90	98
平均値	24.5	22.7
標準偏差	8.1	8.6
標準誤差	0.9	0.9
中央値	25.0	24.3
Q1, Q3	24.0,　26.4	23.1,　26.4
最小値, 最大値	1.3,　38.7	1.4,　37.6
曝露患者数［n（%）］		
n	90	98
4 週間以上	85　(94.4)	94　(95.9)
8 週間以上	84　(93.3)	87　(88.8)
12 週間以上	82　(91.1)	82　(83.7)
16 週間以上	79　(87.8)	79　(80.6)
20 週間以上	77　(85.6)	78　(79.6)
24 週間以上	69　(76.7)	65　(66.3)
28 週間以上	20　(22.2)	20　(20.4)
32 週間以上	16　(17.8)	11　(11.2)
36 週間以上	9　(10.0)	5　(5.1)

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 39

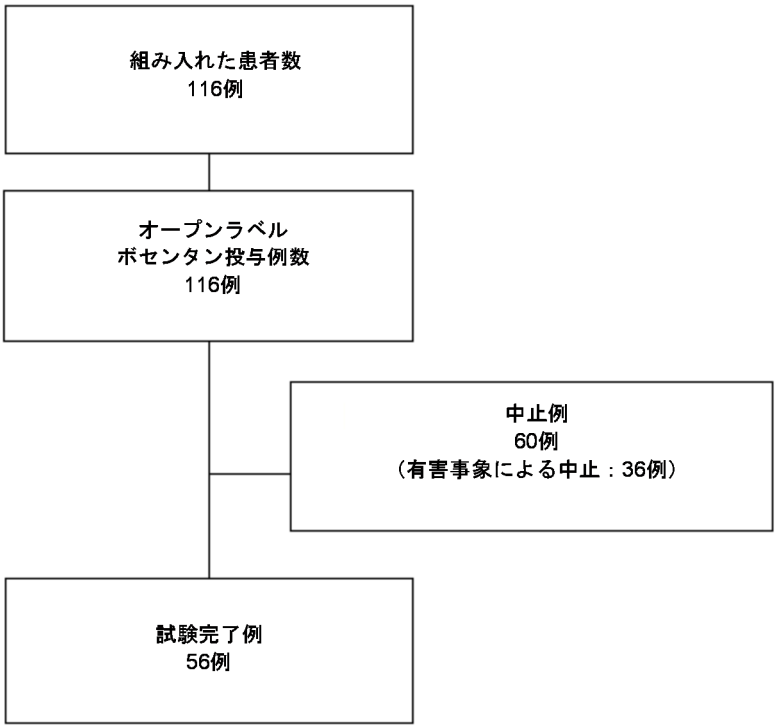
1.2.5 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の患者の内訳を図 9、曝露状況を表 9 に示した。

AC-052-333 試験には 116 例が組み入れられた。中止例は 60 例、完了例は 56 例であった。治験薬投与を中止した 60 例のうち 36 例は有害事象によるものであった。

投与期間の平均値は 125.1 週間、中央値は 149.8 週、最大値は 208.3 週であった。

図 9　患者の内訳：AC-052-333 試験



出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 3

表 9 治験薬曝露状況（All treated set）：AC-052-333 試験

	ボセンタン N=116
曝露期間（週）	
n	116
平均値	125.1
標準偏差	65.3
標準誤差	6.1
中央値	149.8
Q1, Q3	75.3, 178.6
最小値, 最大値	3.0, 208.3
曝露患者数 [n (%)]	
n	116
4 週間以上	115 (99.1)
8 週間以上	109 (94.0)
16 週間以上	104 (89.7)
24 週間以上	100 (86.2)
32 週間以上	97 (83.6)
40 週間以上	95 (81.9)
48 週間以上	92 (79.3)
56 週間以上	88 (75.9)
64 週間以上	88 (75.9)
72 週間以上	87 (75.0)
80 週間以上	85 (73.3)
88 週間以上	84 (72.4)
96 週間以上	79 (68.1)
104 週間以上	78 (67.2)
112 週間以上	78 (67.2)
120 週間以上	73 (62.9)
128 週間以上	70 (60.3)
136 週間以上	64 (55.2)
144 週間以上	62 (53.4)
152 週間以上	57 (49.1)
160 週間以上	50 (43.1)
168 週間以上	41 (35.3)
176 週間以上	32 (27.6)
184 週間以上	23 (19.8)
192 週間以上	17 (14.7)
200 週間以上	5 (4.3)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 14

1.2.6 AC-052-335 試験

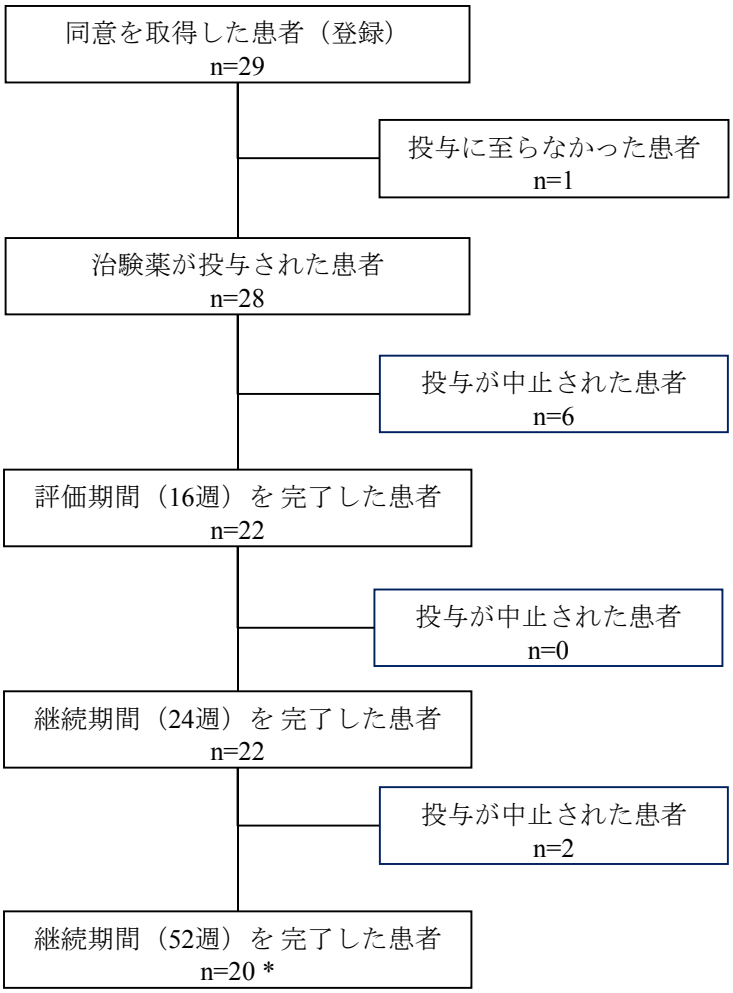
AC-052-335 試験の患者の内訳を図 10 に、曝露状況を表 10 及び投与期間別症例数を表 11

に示した。

試験参加の同意を 29 例から取得し、28 例に治験薬を投与した。投与 24 週までに投与を中止した患者は 6 例、投与 24 週以降から投与 52 週までに投与を中止した患者は 2 例で、中止の主な理由は有害事象であった。なお、1 例（No.09-[redacted]）が重篤な有害事象で入院中のため、投与後 52 週の評価を実施していないが、52 週の時点で中止と判断されていないため、52 週完了とした。

投与期間の平均値は AC-052-335 試験（24 週）で 136.5 日、AC-052-335 試験（52 週）で 279.9 日であった。24 週間以上の投与を受けた患者は 78.6%（22/28 例）、52 週間以上の投与を受けた患者は 71.4%（20/28 例）であった。

図 10　患者の内訳：AC-052-335 試験



* 1 例（No.09-[redacted]）重篤な有害事象で他院に入院中
出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 2

表 10　治験薬曝露状況（Safety set）：AC-052-335 試験

	0～24 週 ボセンタン N=28	0～52 週 ボセンタン N=28
曝露期間（日）		
n	28	28
平均値	136.5	279.9
標準偏差	64.0	143.3
標準誤差	12.1	27.1
中央値	169.0	365.0
Q1, Q3	161.5,　169.0	249.5,　365.0
最小値, 最大値	3,　176	3,　365
総投与量（mg）		
n	28	28
平均値	22776.79	48890.63
標準偏差	13234.84	31200.50
標準誤差	2501.15	5896.34
中央値	21250.00	45625.00
Q1, Q3	21000.00,　36562.50	31187.50,　84250.00
最小値, 最大値	375.0,　40625.0	375.0,　87750.0
平均 1 日投与量（mg）		
n	28	28
平均値	155.99	160.93
標準偏差	48.85	54.76
標準誤差	9.23	10.35
中央値	125.74	125.00
Q1, Q3	125.00,　213.31	125.00,　232.02
最小値, 最大値	62.5,　231.5	62.5,　240.4

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 19、モジュール 5.3.5.2.4 表 19

表 11　投与期間別症例数（Safety set）：AC-052-335 試験

	ボセンタン N=28
曝露患者数 ［n（%）］	
n	28
4 週間以上	23　（82.1）
8 週間以上	22　（78.6）
12 週間以上	22　（78.6）
16 週間以上	22　（78.6）
24 週間以上	22　（78.6）
52 週間以上	20　（71.4）

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 18

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

1.3.1.1 Pool1

Pool1 の人口統計学的特性を表 12、ベースライン時の疾患特性を表 13 及びベースライン時の視覚的アナログ尺度（VAS）スコア及び強皮症健康評価質問票（SHAQ）機能障害指数を表 14 に示した。

ベースライン時の人口統計学的特性はプラセボ群及びボセンタン群で類似していた。平均年齢はプラセボ群で 49.8 歳、ボセンタン群で 50.9 歳であった。人種は白人が多く、プラセボ群で 84.2%（112/133 例）、ボセンタン群で 92.0%（161/175 例）であった。プラセボ群と比較して、ボセンタン群では白人以外の人種及びびまん皮膚硬化型全身性強皮症（dcSSc）患者が少なく、白人以外の人種はプラセボ群で 15.8%（21/133 例）、ボセンタンで群 8.0%（14/175 例）、dcSSc 患者はプラセボ群で 43.6%（58/133 例）、ボセンタン群で 36.0%（63/175 例）であった。

ベースライン時の手指潰瘍数の平均値は、プラセボ群で 3.2 ヵ所、ボセンタン群で 2.9 ヵ所であった。ベースライン時に手指潰瘍のない患者は、プラセボ群で 14.3%（19/133 例）、ボセンタン群で 14.9%（26/175 例）、4 ヵ所以上の患者は、プラセボ群で 30.1%（40/133 例）、ボセンタン群で 29.1%（51/175 例）であった。

AC-052-401 試験では、選択基準にベースライン時に活動性の手指潰瘍を合併していることを規定しておらず、AC-052-401 試験のプラセボ群で 44.2%（19/43 例）、ボセンタン群で 32.9%（26/79 例）には手指潰瘍がなかった（モジュール 5.3.5.1.1 表 6）。AC-052-331 試験では、選択基準にベースライン時に活動性の手指潰瘍を合併していることを規定しており、少なくとも 1 ヵ所あることが必須条件であった。SHAQ の総障害指数、手障害指数及び 6 種類の VAS の結果から、SSc による障害の程度はプラセボ群とボセンタン群で類似していた。

表 12　人口統計学的特性（Safety set）：Pool1

	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175
性別［n（%）］		
n	133	175
男性	24　(18.0)	42　(24.0)
女性	109　(82.0)	133　(76.0)
年齢（歳）		
n	133	175
平均値	49.8	50.9
標準偏差	12.1	13.2
標準誤差	1.1	1.0
中央値	50.0	53.0
Q1, Q3	42.0,　58.0	40.0,　60.0
最小値, 最大値	22.0,　84.0	23.0,　80.0
体重（kg）		
n	133	175
平均値	65.8	66.0
標準偏差	14.5	13.5
標準誤差	1.3	1.0
中央値	63.6	65.0
Q1, Q3	56.2,　73.0	56.2,　73.9
最小値, 最大値	35.5,　113.4	34.2,　116.0
人種［n（%）］		
n	133	175
白人	112　(84.2)	161　(92.0)
黒人	7　(5.3)	8　(4.6)
アジア人	4　(3.0)	2　(1.1)
ヒスパニック	4　(3.0)	3　(1.7)
その他	6　(4.5)	1　(0.6)
地域［n（%）］		
n	133	175
米国	60　(45.1)	70　(40.0)
米国以外	73　(54.9)	105　(60.0)

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 4

表 13　ベースライン時の疾患特性（Safety set）：Pool1

	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175
SSc の分類［n（%）］		
n	133	175
dcSSc	58 (43.6)	63 (36.0)
lcSSc	75 (56.4)	112 (64.0)
SSc の診断から無作為割付けまでの期間（年）		
n	133	175
平均値	8.4	9.1
標準偏差	7.2	7.7
標準誤差	0.6	0.6
中央値	6.7	6.4
Q1, Q3	2.6, 12.4	3.0, 13.9
最小値, 最大値	0.0, 34.4	0.0, 30.7
手指潰瘍の初回診断から無作為割付けまでの期間（年）		
n	132	175
平均値	6.1	7.6
標準偏差	6.4	8.2
標準誤差	0.6	0.6
中央値	4.3	5.1
Q1, Q3	1.6, 8.3	1.5, 10.8
最小値, 最大値	0.0, 36.7	0.1, 42.0
ベースライン時の手指潰瘍数［n（%）］		
n	133	175
平均値	3.2	2.9
標準偏差	3.3	3.7
標準誤差	0.3	0.3
中央値	2.0	2.0
Q1, Q3	1.0, 4.0	1.0, 4.0
最小値, 最大値	0.0, 17.0	0.0, 35.0
手指潰瘍 0 ヵ所	19 (14.3)	26 (14.9)
手指潰瘍 1～3 ヵ所	74 (55.6)	98 (56.0)
手指潰瘍 4 ヵ所以上	40 (30.1)	51 (29.1)

lcSSc（限局皮膚硬化型全身性強皮症）
出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 5

表 14　ベースライン時の VAS スコア及び SHAQ 機能障害指数（Safety set）：Pool1

	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175
疼痛及びレイノー現象に対する VISUAL ANALOGUE SCALE[1)]		
疼痛		
例数	133	175
平均値	1.38	1.37
標準偏差	0.85	0.84
標準誤差	0.07	0.06
中央値	1.42	1.40
Q1, Q3	0.64，2.10	0.64，2.06
最小値，最大値	0.00，3.00	0.00 3.00
消化管		
例数	133	175
平均値	0.52	0.49
標準偏差	0.75	0.64
標準誤差	0.07	0.05
中央値	0.10	0.12
Q1, Q3	0.02，0.70	0.00，0.80
最小値，最大値	0.00，2.94	0.00，2.60
呼吸		
例数	133	175
平均値	0.68	0.62
標準偏差	0.79	0.76
標準誤差	0.07	0.06
中央値	0.28	0.28
Q1, Q3	0.04，1.36	0.04，1.00
最小値，最大値	0.00，2.56	0.00，3.00
レイノー現象		
例数	133	174
平均値	1.33	1.20
標準偏差	0.91	0.88
標準誤差	0.08	0.07
中央値	1.32	1.14
Q1, Q3	0.52，2.10	0.36，1.96
最小値，最大値	0.00，3.00	0.00，3.00
潰瘍		
例数	133	175
平均値	1.56	1.40
標準偏差	0.92	0.90
標準誤差	0.08	0.07
中央値	1.56	1.48

	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175
Q1, Q3	0.82 , 2.34	0.56 , 2.16
最小値，最大値	0.00 , 3.00	0.00 , 3.00
全体		
例数	132	175
平均値	1.49	1.42
標準偏差	0.82	0.80
標準誤差	0.07	0.06
中央値	1.48	1.50
Q1, Q3	0.84 , 2.17	0.72 , 2.04
最小値，最大値	0.00 , 3.00	0.00 , 3.00
SCLERODERMA HEALTH ASSESSMENT QUESTIONAIRE 障害インデックス		
例数	133	175
平均値	0.91	0.86
標準偏差	0.66	0.66
標準誤差	0.06	0.05
中央値	0.88	0.75
Q1, Q3	0.38 , 1.25	0.25 , 1.25
最小値，最大値	0.00 , 2.88	0.00 , 2.75
手指の機能		
例数	133	175
平均値	1.05	0.98
標準偏差	0.75	0.75
標準誤差	0.07	0.06
中央値	1.00	1.00
Q1, Q3	0.67 , 1.33	0.33 , 1.33
最小値，最大値	0.00 , 3.00	0.00 , 3.00

1) VAS スコアは 0～3 点に標準化した（元の尺度は、AC-052-331 が 0～150 mm、AC-052-401 が 0～15 cm であった）。

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 3

1.3.1.2 Pool2

Pool2 の人口統計学的特性を表 15、ベースライン時の疾患特性を表 16 及びベースライン時の VAS スコア及び SHAQ 機能障害指数を表 17 に示した。Pool2 の人口統計学的特性は、Pool1 と類似していた。

表 15　人口統計学的特性（Safety set）：Pool2

	ボセンタン群 N=206
性別［n（%）］	
n	206
男性	47　(22.8)
女性	159　(77.2)
年齢（歳）	
n	206
平均値	50.6
標準偏差	13.1
標準誤差	0.9
中央値	52.5
Q1, Q3	40.0,　60.0
最小値, 最大値	22.0,　80.0
体重（kg）	
n	206
平均値	65.7
標準偏差	13.0
標準誤差	0.9
中央値	65.0
Q1, Q3	56.9,　72.6
最小値, 最大値	34.2,　116.0
人種［n（%）］	
n	206
白人	189　(91.7)
黒人	9　(4.4)
アジア人	2　(1.0)
ヒスパニック	3　(1.5)
その他	3　(1.5)
地域［n（%）］	
n	206
米国	78　(37.9)
米国以外	128　(62.1)

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 4

表 16　ベースライン時の疾患特性（Safety set）：Pool2

	ボセンタン群 N=206
SSc の分類［n（%）］	
n	206
dcSSc	79　（38.3）
lcSSc	127　（61.7）
SSc の診断から無作為割付けまでの期間（年）	
n	206
平均値	8.9
標準偏差	7.4
標準誤差	0.5
中央値	6.6
Q1, Q3	2.9,　13.8
最小値, 最大値	0.0,　30.7
手指潰瘍の初回診断から無作為割付けまでの期間（年）	
n	206
平均値	7.3
標準偏差	7.7
標準誤差	0.5
中央値	4.9
Q1, Q3	1.6,　10.0
最小値, 最大値	0.1,　42.0
ベースライン時の手指潰瘍数［n（%）］	
n	206
平均値	2.7
標準偏差	3.5
標準誤差	0.2
中央値	2.0
Q1, Q3	1.0,　4.0
最小値, 最大値	0.0,　35.0
手指潰瘍 0 ヵ所	39　（18.9）
手指潰瘍 1～3 ヵ所	111　（53.9）
手指潰瘍 4 ヵ所以上	56　（27.2）

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 5

表 17　ベースライン時の VAS スコア及び SHAQ 機能障害指数（Safety set）：Pool2

	ボセンタン群 N=206
疼痛及びレイノー現象に対する VISUAL ANALOGUE SCALE[1)]	
疼痛	
例数	205
平均値	1.31
標準偏差	0.86
標準誤差	0.06
中央値	1.24
Q1, Q3	0.50 , 2.00
最小値，最大値	0.00 , 3.00
消化管	
例数	206
平均値	0.50
標準偏差	0.65
標準誤差	0.05
中央値	0.12
Q1, Q3	0.00 , 0.80
最小値，最大値	0.00 , 3.00
呼吸	
例数	206
平均値	0.62
標準偏差	0.76
標準誤差	0.05
中央値	0.28
Q1, Q3	0.04 , 1.00
最小値，最大値	0.00 , 3.00
レイノー現象	
例数	205
平均値	1.15
標準偏差	0.88
標準誤差	0.06
中央値	1.08
Q1, Q3	0.28 , 1.86
最小値，最大値	0.00 , 3.00
潰瘍	
例数	206
平均値	1.35
標準偏差	0.91
標準誤差	0.06
中央値	1.38

	ボセンタン群 N=206
Q1, Q3	0.52 , 2.12
最小値，最大値	0.00 , 3.00
全体	
例数	206
平均値	1.39
標準偏差	0.83
標準誤差	0.06
中央値	1.48
Q1, Q3	0.60 , 2.04
最小値，最大値	0.00 , 3.00
SCLERODERMA HEALTH ASSESSMENT QUESTIONAIRE 障害インデックス	
例数	206
平均値	0.86
標準偏差	0.67
標準誤差	0.05
中央値	0.75
Q1, Q3	0.25 , 1.25
最小値，最大値	0.00 , 2.75
手指の機能	
例数	206
平均値	0.99
標準偏差	0.76
標準誤差	0.05
中央値	1.00
Q1, Q3	0.33 , 1.33
最小値，最大値	0.00 , 3.00

1) VAS スコアは 0～3 点に標準化した（元の尺度は、AC-052-331 が 0～150 mm、AC-052-401 が 0～15 cm であった）。

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 6

1.3.1.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の人口統計学的特性を表 18、ベースライン時の疾患特性を表 19 に示した。

平均年齢は 49.3 歳、女性は 75%（87/116 例）、白人は 85.3%（99/116 例）であった。SSc の分類は lcSSc が 53.4%（62/116 例）であり、SSc の診断からベースラインまでの平均期間は 9.1 年であった。

手指潰瘍の初回診断からベースラインまでの平均期間は 7.6 年で、手指潰瘍の数の平均値は 3.6 ヵ所、手指潰瘍が 1 ヵ所だけの患者は 27%（31/116 例）であった。喫煙歴のない患者は 59.5%

（69/116 例）、喫煙者は 20.7%（24/116 例）であった。

本試験の人口統計学的特性は AC-052-331 試験の人口統計学的特性（モジュール 5.3.5.1.2 表 9、表 10、表 11）に類似していた。

表 18　人口統計学的特性（All enrolled set）：AC-052-333 試験

	ボセンタン N=116
性別［n（%）］	
n	116
男性	29 (25.0)
女性	87 (75.0)
年齢（歳）	
n	116
平均値	49.3
標準偏差	12.0
標準誤差	1.1
中央値	49.5
Q1, Q3	40.0, 57.5
最小値, 最大値	24.0, 79.0
体重（kg）	
n	116
平均値	66.5
標準偏差	14.9
標準誤差	1.4
中央値	63.6
Q1, Q3	56.4, 76.0
最小値, 最大値	34.1 112.5
身長（cm）	
n	114
平均値	165.5
標準偏差	8.9
標準誤差	0.8
中央値	164.7
Q1, Q3	159.0, 172.0
最小値, 最大値	137.0, 184.0
人種［n（%）］	
n	116
白人	99 (85.3)
黒人	6 (5.2)
アジア人	3 (2.6)
ヒスパニック	5 (4.3)
その他	3 (2.6)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 6

表 19　ベースライン時の疾患特性（All enrolled set）：AC-052-333 試験

	ボセンタン N=116
SSc の分類 [1]［n（%）］	
n	116
dcSSc	54　(46.6)
lcSSc	62　(53.4)
SSc の診断から無作為割付けまでの期間（年）[1]	
n	116
平均値	9.1
標準偏差	7.8
標準誤差	0.7
中央値	6.9
Q1, Q3	3.2,　12.9
最小値, 最大値	0.7,　31.6
手指潰瘍の初回診断から無作為割付けまでの期間（年）[1]	
n	116
平均値	7.6
標準偏差	8.2
標準誤差	0.8
中央値	4.5
Q1, Q3	2.2　9.1
最小値, 最大値	0.8　42.6
喫煙習慣［n（%）］[1]	
n	116
喫煙歴なし	69　(59.5)
喫煙歴あるが現在喫煙習慣なし	23　(19.8)
現在喫煙習慣あり	24　(20.7)
ベースラインにおける手指潰瘍の数［n（%）］	
n	115[2]
平均値	3.6
標準偏差	3.0
標準誤差	0.3
中央値	3.0
Q1, Q3	1.0,　5.0
最小値, 最大値	1.0,　17.0
手指潰瘍 1 ヵ所	31　(27.0)
手指潰瘍 2 ヵ所	26　(22.6)
手指潰瘍 3 ヵ所	13　(11.3)
手指潰瘍 4 ヵ所	12　(10.4)
手指潰瘍 5 ヵ所	8　(7.0)
手指潰瘍 6 ヵ所	6　(5.2)
手指潰瘍 7 ヵ所	9　(7.8)

	ボセンタン N=116
手指潰瘍 8 ヵ所	3 （2.6）
手指潰瘍 9 ヵ所	3 （2.6）
手指潰瘍 10 ヵ所以上	4 （3.5）

1) AC-052-331 試験（二重盲検試験）のベースラインで報告された値
2) 患者（識別コード 1050）データ 1 例が不明のため
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 7

1.3.1.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の人口統計学的特性を表 20、ベースライン時の疾患特性を表 21、及びベースライン時の SHAQ 機能障害指数を表 22 に示した。

性別は男性 3 例（10.7%）に対し女性が 25 例（89.3%）であり、SSc の疫学的特性やこれまでに行われたボセンタンの臨床試験での患者背景と同様に女性が多かった。平均年齢は 57.8 歳であった。

dcSSc が 67.9%（19/28 例）、lcSSc が 32.1%（9/28 例）で、Pool1 及び Pool2 では lcSSc の割合が高かったが、本試験では dcSSc の割合が高かった。同意取得時には 35.7%（10/28 例）の患者が手指潰瘍を有していた。全例が非喫煙者であり、このうち喫煙歴を有する患者は 28.6%（8/28 例）であった。全例ともエンドセリン受容体拮抗薬の投与経験はなかった（モジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.4.3）。

表 20　人口統計学的特性（Safety set）：AC-052-335 試験

	ボセンタン N=28
性別［n（%）］	
n	28
男性	3　（10.7）
女性	25　（89.3）
年齢（歳）	
n	28
平均値	57.8
標準偏差	14.9
標準誤差	2.8
中央値	61.5
Q1, Q3	44.0,　70.5
最小値, 最大値	29,　79
体重（kg）	
n	28
平均値	49.55
標準偏差	9.82
標準誤差	1.86
中央値	47.20
Q1, Q3	44.45,　52.00
最小値, 最大値	37.9,　86.5
身長（cm）	
n	28
平均値	156.06
標準偏差	7.61
標準誤差	1.44
中央値	155.00
Q1, Q3	149.55,　162.85
最小値, 最大値	145.1,　170.0

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 6、表 7

表 21　ベースライン時の疾患特性（Safety set）：AC-052-335 試験

	ボセンタン N=28
SSc の分類［n（%）］	
n	28
dcSSc	19　(67.9)
lcSSc	9　(32.1)
SSc の診断から投与開始までの期間（年）	
n	28
平均値	8.46
標準偏差	7.94
標準誤差	1.50
中央値	6.64
Q1, Q3	2.70,　12.00
最小値, 最大値	0.2,　33.3
同意取得時の潰瘍（有無）	
n	28
無	18　(64.3)
有	10　(35.7)
喫煙習慣［n（%）］	
n	28
喫煙歴なし	20　(71.4)
喫煙歴あるが現在喫煙習慣なし	8　(28.6)
現在喫煙習慣あり	0　(0.0)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 8、表 9

表 22　ベースライン時の SHAQ 機能障害指数（Safety set）：AC-052-335 試験

	ボセンタン N=28
障害インデックス	
n	28
平均値	0.6
標準偏差	0.5
標準誤差	0.1
中央値	0.4
Q1, Q3	0.0,　1.0
最小値, 最大値	0,　2
手指の機能	
n	28
平均値	0.5
標準偏差	0.6
標準誤差	0.1
中央値	0.5
Q1, Q3	0.0,　1.0
最小値, 最大値	0,　2

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 9

1.3.2 既往歴及び合併症

1.3.2.1 Pool1

Pool1 のベースライン時の既往歴及び合併症をモジュール 5.3.5.3.2 付録 7、付録 8 に示した。

Pool1 では、既往歴又は合併症を有する患者の割合は、プラセボ群で 93.2%（124/133 例）、ボセンタン群で 92.6%（162/175 例）であった。

最も発現の割合が高かった既往歴又は合併症の器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」で、プラセボ群で 76.7%（102/133 例）、ボセンタン群で 76.6%（134/175 例）であった。次いで発現の割合が高かった SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」がプラセボ群で 62.4%（83/133 例）、ボセンタン群で 56.0%（98/175 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」がプラセボ群で 52.6%（70/133 例）、ボセンタン群で 54.3%（95/175 例）、及び「血管障害」がプラセボ群で 45.9%（61/133 例）、ボセンタン群で 44.6%（78/175 例）であった。

最も発現の割合が高かった既往歴又は合併症の PT は胃食道逆流性疾患で、プラセボ群で 43.6%（58/133 例）、ボセンタン群で 46.9%（82/175 例）であった。他に発現の割合が高かった PT は、肺線維症がプラセボ群で 21.8%（29/133 例）、ボセンタン群で 20.0%（35/175 例）、関節痛がプラセボ群で 18.0%（24/133 例）、ボセンタン群で 17.7%（31/175 例）、高血圧がプラセボ群で 20.3%（27/133 例）、ボセンタン群で 17.1%（30/175 例）であった。

肺高血圧症の割合はプラセボ群で 6.8%（9/133 例）、ボセンタン群で 9.7%（17/175 例）、貧血の割合はプラセボ群で 8.3%（11/133 例）、ボセンタン群で 6.9%（12/175 例）であった。指切断の割合はプラセボ群で 6.0%（8/133 例）、ボセンタン群で 7.4%（13/175 例）、交感神経切除の割

合はプラセボ群で 1.5%（2/133 例）、ボセンタン群で 2.3%（4/175 例）であった。

プラセボ群とボセンタン群の既往歴及び合併症はおおむね類似していた。両群で 4%以上差の認められた既往歴及び合併症はレイノー現象、強皮症、呼吸困難、骨減少症、上気道感染、嚥下障害、骨粗鬆症、片頭痛、悪心及び拘束性肺疾患であった。

1.3.2.2 Pool2

AC-052-401 試験の二重盲検期間にプラセボ群であった患者からは、オープンラベル期間開始時に既往歴及び合併症のデータを収集していないため、Pool2 のベースライン時の合併症及び既往歴の詳細は不明である。

1.3.2.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験のベースライン時の既往歴及び合併症をモジュール 5.3.5.2.1 表 26、表 27 に示した。

既往歴又は合併症を有する患者の割合は 98.3%（114/116 例）であった。

発現の割合が高かった既往歴又は合併症の SOC は「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」でそれぞれ 80.2%（93/116 例）、67.2%（78/116 例）、及び 61.2%（71/116 例）であった。

発現の割合が高かった既往歴又は合併症の PT は、胃食道逆流性疾患、うつ病、関節痛、及び肺線維症で、それぞれ 44.0%（55/116 例）、25.9%（30/116 例）、24.1%（28/116 例）、及び 22.4%（26/116 例）であった。

1.3.2.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験のベースライン時の既往歴をモジュール 5.3.5.2.3 表 34 及び合併症をモジュール 5.3.5.2.3 表 35 に示した。

全例が基礎疾患である強皮症を有していた。発現の割合が高かった合併症は胃食道逆流性疾患で 67.9%（19/28 例）、次いで骨粗鬆症 50.0%（14/28 例）であった。

1.3.3 併用薬

1.3.3.1 Pool1 及び Pool2

ベースライン時の併用薬を解剖治療化学分類法（ATC）の薬効分類別及び薬剤別に、Pool1 はモジュール 5.3.5.3.2 付録 11、付録 12、Pool2 はモジュール 5.3.5.3.2 付録 15、付録 16 に示した。

Pool1 のベースライン時の併用薬の使用割合は、プラセボ群で 100%（133/133 例）、ボセンタン群で 98.3%（172/175 例）であった。

ベースライン時に併用割合の高い薬剤は薬効分類別では、「胃酸関連疾患用薬」がプラセボ群で 76.7%（102/133 例）、ボセンタン群で 73.7%（129/175 例）、「カルシウム拮抗薬」がプラセボ群で 51.9%（69/133 例）、ボセンタン群で 43.4%（76/175 例）、「抗炎症・抗リウマチ薬」がプ

ラセボ群で 31.6%（42/133 例）、ボセンタン群で 37.1%（65/175 例）、「血小板凝集抑制薬、ヘパリンを除く」がプラセボ群で 33.1%（44/133 例）、ボセンタン群で 31.4%（55/175 例）であった。

Pool2 のベースライン時の併用薬は、Pool1 とおおむね類似していた。

1.3.3.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

ベースライン時の併用薬を ATC の薬効分類別及び薬剤別にモジュール 5.3.5.2.1 表 30、 表 31 に示した。

ベースライン時の併用薬の使用割合は 98.3%（114/116 例）であった。ベースライン時に併用割合の高い薬剤は薬効分類別では、「胃酸関連疾患用薬」が 82.8%（96/116 例）、「カルシウム拮抗薬」が 48.3%（56/116 例）、「抗炎症・抗リウマチ薬」が 40.5%（47/116 例）であった。

併用割合の高い薬剤は、アセチルサリチル酸［33.6%（39/116 例）］、パラセタモール［31.9%（37/116 例）］、ニフェジピン［29.3%（34/116 例）］、オメプラゾール［27.6%（32/116 例）］、及びエソメプラゾールマグネシウム水和物［21.6%（25/116 例）］であった。

1.3.3.3 AC-052-335 試験

ベースライン時の併用薬をモジュール 5.3.5.2.3 表 36 に示した。

ベースライン時に 50%以上併用されていた薬剤は、ベラプロストナトリウム［75.0%（21/28 例）］、プレドニゾロン［57.1%（16/28 例）］及びアルプロスタジルアルファデクス［57.1%（16/28 例）］、サルポグレラート塩酸塩［53.6%（15/28 例）］であった。

ベースライン時の手指潰瘍に対する併用薬の使用割合は 25.0%（7/28 例）であった。併用割合の高い薬剤は、アルプロスタジルアルファデクス［17.9%（5/28 例）］であった。

1.3.4 試験中の併用薬

1.3.4.1 Pool1 及び Pool2

試験中の併用薬を ATC の薬効分類別及び薬剤別に、Pool1 はモジュール 5.3.5.3.2 付録 18、付録 19、Pool2 はモジュール 5.3.5.3.2 付録 20、 付録 21 に示した。

Pool1 の試験中の併用薬の使用割合は、プラセボ群で 100%（133/133 例）、ボセンタン群で 98.3%（172/175 例）であった。使用割合の増加した薬剤は薬効分類別では「全身用抗菌薬」であった。「全身用抗菌薬」の併用割合は、ベースライン時では、プラセボ群で 11.3%（15/113 例）、ボセンタン群で 14.3%（25/175 例）、試験中では、プラセボ群で 48.9%（65/133 例）、ボセンタン群で 48.0%（84/175 例）であった。

その他にベースライン時から使用割合の増加した薬剤は薬効分類別では、「その他の鎮痛薬と解熱薬」、「オピオイド」、及び「局所用抗生物質」であった。

Pool2 の試験中の併用薬は、Pool1 とおおむね類似していた。

1.3.4.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

試験中の併用薬を ATC の薬効分類別及び薬剤別にモジュール 5.3.5.2.1 表 38、表 39 に示した。

試験中の併用薬の使用割合は 99.1%（115/116 例）であった。使用割合の高かった薬剤は薬効分類別では、「胃酸関連疾患用薬」が 89.7%（104/116 例）、「全身用抗菌薬」が 72.4%（84/116 例）、及び「その他の鎮痛薬と解熱薬」が 60.3%（70/116 例）であった。

併用割合の高い薬剤は、パラセタモール［54.3%（63/116 例）］、アセチルサリチル酸［43.1%（50/116 例）］、オメプラゾール［37.9%（44/116 例）］、エソメプラゾールマグネシウム水和物［35.3%（41/116 例）］、プレドニゾン［34.5%（40/116 例）］、及びニフェジピン［32.8%（38/116 例）］であった。

試験中に使用割合の増加した薬剤は、パラセタモール、アセチルサリチル酸、オメプラゾール、及びエソメプラゾールマグネシウム水和物であった。

1.3.4.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験（24 週）の試験中の併用薬をモジュール 5.3.5.2.3 表 40、AC-052-335 試験（52 週）の試験中の併用薬をモジュール 5.3.5.2.4 表 40 に示した。

投与 24 週までに全例で併用薬を使用されており、AC-052-335 試験（24 週）及び AC-052-335 試験（52 週）ともに、50%以上の患者で併用されていた薬剤はベラプロストナトリウム［75.0%（21/28 例）］、アルプロスタジルアルファデクス［64.3%（18/28 例）］、プレドニゾロン［57.1%（16/28 例）］、及びサルポグレラート塩酸塩［53.6%（15/28 例）］であった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重症度別の有害事象を以下に示した。

2.1.1.1 Pool1 及び Pool2

Pool1 及び Pool2 の有害事象の概要を表 23 に示した。

Pool1 の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 87.2%（116/133 例）、ボセンタン群で 88.0%（154/175 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、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。重篤な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 6.3%（11/175 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 11.3%（15/133 例）、ボセンタン群で 14.3%（25/175 例）であった。死亡はプラセボ群及びボセンタン群でそれぞれ 1 例が報告された。

Pool2 の有害事象の概要は、Pool1 とほぼ同じであった。

表 23　有害事象の概要（Safety Set）：Pool1 及び Pool2

	Pool1				Pool2 N=206	
	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175			
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	116	87.2%	154	88.0%	180	87.4%
因果関係が否定できない有害事象発現例数	31	23.3%	68	38.9%	80	38.8%
死亡数	1	< 1%	1	< 1%[1)]	1	< 1%[1)]
重篤な有害事象発現例数	18	13.5%	11	6.3%	19	9.2%
投与中止に至った有害事象発現例数	15	11.3%	25	14.3%	32	15.5%

1) この死亡は試験期間の追跡調査終了後に発生したものであったが、死亡に至った有害事象の発現日が不明であったため、その事象が試験期間中に発現したものとみなした。
出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 8

2.1.1.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の有害事象の概要を表 24 に示した。

AC-052-333 試験では、有害事象の発現割合は 95.7%（111/116 例）、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）、重篤な有害事象の発現割合は 38.8%（45/116 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 31.0%（36/116 例）、死亡割合は 5.2%（6/116 例）であった。

表 24　有害事象の概要（Safety Set）：AC-052-333 試験

	ボセンタン N=116	
	No.	%
有害事象発現例数	111	95.7%
重度の有害事象	49	42.2%
因果関係が否定できない有害事象発現例数	52	44.8%
死亡数 [1)]	6	5.2%
重篤な有害事象発現例数 [1)]	45	38.8%
投与中止に至った有害事象発現例数	36	31.0%

1) 治験薬投与終了 28 日後までに発現した事象を含む。
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 15

2.1.1.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の有害事象の概要を表 25 に示した。

（1）　AC-052-335 試験（24 週）

有害事象の発現割合は 85.7%（24/28 例）、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）であった。重篤な有害事象の発現割合は 25.0%（7/28 例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は 17.9%（5/28 例）であった。死亡例はなかった。

（2）　AC-052-335 試験（52 週）

有害事象の発現割合は 100.0%（28/28 例）、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）であった。重篤な有害事象の発現割合は 28.6%（8/28 例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は 21.4%（6/28 例）であった。死亡例はなかった。投与 24 週までに発現した有害事象と比べて、大きな違いはなかった。

表 25　有害事象の概要（Safety Set）：AC-052-335 試験

	0～24 週 ボセンタン N=28		0～52 週 ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	24	85.7%	28	100.0%
重度の有害事象	5	17.9%	5	17.9%
因果関係が否定できない有害事象発現例数	17	60.7%	17	60.7%
死亡数	0	0.0%	0	0.0%
重篤な有害事象発現例数	7	25.0%	8	28.6%
投与中止に至った有害事象発現例数	5	17.9%	6	21.4%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 20、モジュール 5.3.5.2.4 表 20

2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析

2.1.2.1.1 Pool1

Pool1 で投与終了 1 日後までに 5%以上発現した有害事象を表 26 に示した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群で 87.2%（116/133 例）、ボセンタン群で 88.0%（154/175 例）であり、発現割合は同程度であった。ボセンタン群で最も発現割合の高い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。次いで発現割合の高い有害事象は頭痛で、プラセボ群で 13.5%（18/133 例）、ボセンタン群で 13.1%（23/175 例）であった。

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（末梢性浮腫及び末梢性浮腫 - 疾患進行含む）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、肝機能検査異常（肝機能検査異常及び肝機能検査異常 - 疾患進行含む）、消化不良（消化不良及び消化不良 - 疾患進行を含む）、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（胃食道逆流性疾患及び胃食道逆流性疾 - 疾患進行を含む）、及び便秘（便秘及び便秘 - 疾患進行を含む）であった（モジュール 5.3.5.3.2 付録 23）。

表 26　有害事象の発現の割合（いずれかの投与群で 5%以上）（Safety set）: Pool1

基本語	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	116	87.2%	154	88.0%
有害事象発現件数	415		585	
末梢性浮腫	6	4.5%	24	13.7%
頭痛	18	13.5%	23	13.1%
下痢	10	7.5%	16	9.1%
上気道感染	12	9.0%	15	8.6%
感染性皮膚潰瘍	8	6.0%	15	8.6%
関節痛	13	9.8%	14	8.0%
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%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.8%	11	6.3%
四肢痛	7	5.3%	10	5.7%
嘔吐	8	6.0%	9	5.1%
悪心	13	9.8%	8	4.6%
鼻咽頭炎	8	6.0%	8	4.6%
皮膚潰瘍 – 疾患進行	9	6.8%	6	3.4%
皮膚潰瘍	8	6.0%	6	3.4%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 23

2.1.2.1.2 Pool2

Pool2 で投与終了 1 日後までに 5%以上発現した有害事象を表 27 に示した。

Pool2 の有害事象の発現割合は 87.4%（180/206 例）であり、Pool1 及び Pool2 の有害事象の発現割合はほとんど同じであった。発現割合の高い有害事象は頭痛、末梢性浮腫及び下痢であり、その発現割合はそれぞれ 15.0%（31/206 例）、13.1%（27/206 例）及び 10.7%（22/206 例）であった。

表 27 有害事象の発現の割合（5%以上）（Safety set）：Pool2

基本語	ボセンタン N=206	
	No.	%
有害事象発現例数	180	87.4%
有害事象発現件数	745	
頭痛	31	15.0%
末梢性浮腫	27	13.1%
下痢	22	10.7%
関節痛	19	9.2%
感染性皮膚潰瘍	17	8.3%
上気道感染	17	8.3%
四肢痛	14	6.8%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	5.8%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	5.3%
悪心	11	5.3%
嘔吐	11	5.3%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 10

2.1.2.1.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験で投与終了 1 日後までに 5%以上発現した有害事象を表 28 に示した。

発現割合の高い有害事象は皮膚潰瘍で 24.1%（28/116 例）であった。次いで、上気道感染が 20.7%（24/116 例）であった。有害事象は全身性強皮症又は手指潰瘍に関連する有害事象及びボセンタン投与により報告されている有害事象が多かった。

表 28 有害事象の発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-333 試験

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
有害事象発現例数	111	95.7%
有害事象発現件数	1087	
皮膚潰瘍	28	24.1%
上気道感染	24	20.7%
感染性皮膚潰瘍	23	19.8%
関節痛	22	19.0%
下痢	21	18.1%
限局性感染	18	15.5%
咳嗽	15	12.9%
呼吸困難	14	12.1%
頭痛	14	12.1%
悪心	14	12.1%
四肢痛	14	12.1%

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
発疹	14	12.1%
鼻咽頭炎	13	11.2%
末梢性浮腫	13	11.2%
そう痒症	13	11.2%
貧血	12	10.3%
肝機能検査異常	12	10.3%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	9.5%
嚥下障害	11	9.5%
疲労	11	9.5%
気管支炎	10	8.6%
インフルエンザ	10	8.6%
不眠症	10	8.6%
副鼻腔炎	10	8.6%
蜂巣炎	9	7.8%
発熱	9	7.8%
胃食道逆流性疾患	8	6.9%
末梢性虚血	8	6.9%
腱炎	8	6.9%
尿路感染	8	6.9%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	6.0%
背部痛	7	6.0%
胸痛	7	6.0%
ウイルス性胃腸炎	7	6.0%
帯状疱疹	7	6.0%
肺炎	7	6.0%
腹痛	6	5.2%
無力症	6	5.2%
うつ病	6	5.2%
浮動性めまい	6	5.2%
ヘモグロビン減少	6	5.2%
肝酵素上昇	6	5.2%
口腔内潰瘍形成	6	5.2%
体重減少	6	5.2%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 16

2.1.2.1.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験で 5%以上発現した有害事象を表 29 に示した。

（1） AC-052-335 試験（24 週）

有害事象の発現割合は 85.7%（24/28 例）であった。発現割合の最も高い有害事象は肝機能検査異常 28.6%（8/28 例）で、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）であった。

（2） AC-052-335 試験（52 週）

有害事象の発現割合は 100.0%（28/28 例）であった。発現割合の最も高い有害事象は鼻咽頭炎 35.7%（10/28 例）で、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）であった。投与 24 週までの有害事象より 2 例以上発現例数の増えた有害事象は、鼻咽頭炎及び咽頭炎であった。

また、投与終了（中止）1 日後までに発現した有害事象を集計したところ鼻咽頭炎、肝機能検査異常、便秘、インフルエンザ、尿路感染の発現頻度に違いが認められたが、いずれも非重篤な有害事象であり、投与終了（中止）30 日後までと投与終了（中止）1 日後までの有害事象発現の傾向に大きな違いはなかった。

表 29　有害事象の発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-335 試験

基本語	0～24 週 [1] ボセンタン N=28		0～52 週 [1] ボセンタン N=28		0～52 週 [2] ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	24	85.7%	28	100.0%	28	100.0%
有害事象発現件数	91		143		135	
肝機能検査異常	8	28.6%	8	28.6%	7	25.0%
強皮症関連指潰瘍	7	25.0%	7	25.0%	7	25.0%
鼻咽頭炎	6	21.4%	10	35.7%	9	32.1%
末梢性浮腫	4	14.3%	4	14.3%	4	14.3%
貧血	3	10.7%	3	10.7%	3	10.7%
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	10.7%	3	10.7%	3	10.7%
関節痛	2	7.1%	2	7.1%	2	7.1%
便秘	2	7.1%	2	7.1%	1	3.6%
下痢	2	7.1%	3	10.7%	3	10.7%
肝機能異常	2	7.1%	2	7.1%	2	7.1%
インフルエンザ	2	7.1%	2	7.1%	1	3.6%
鉄欠乏性貧血	2	7.1%	2	7.1%	2	7.1%
尿路感染	2	7.1%	2	7.1%	1	3.6%
上気道の炎症	2	7.1%	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%	2	7.1%
咽頭炎	-		3	10.7%	3	10.7%
帯状疱疹	1	3.6%	2	7.1%	2	7.1%
過角化	1	3.6%	2	7.1%	2	7.1%
医療機器不具合	1	3.6%	2	7.1%	2	7.1%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 21、表 42、モジュール 5.3.5.2.4 表 21、モジュール 5.3.5.2.4 第 16.2.7.1 項のデータを再集計

1) 投与中止した場合、投与 30 日後までの有害事象を集計した。

2) 投与中止した場合、投与 1 日後までの有害事象を集計した。

2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.1.2.2.1 Pool1

Pool1 で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 30 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群で 23.3%（31/133 例）、ボセンタン群で 38.9%（68/175 例）であった。最も発現割合が高い因果関係が否定できない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。

ボセンタン群でプラセボ群より 2%以上発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、末梢性浮腫（末梢性浮腫及び末梢性浮腫 - 疾患進行含む）、AST 増加、ALT 増加、肝機能検査異常及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。

表 30　治験薬との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）：Pool1

器官別大分類/ 基本語	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	31	23.3%	68	38.9%
有害事象発現件数	54		152	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.8%	26	14.9%
末梢性浮腫	1	0.8%	14	8.0%
末梢性浮腫 – 疾患進行	-		4	2.3%
臨床検査	3	2.3%	23	13.1%
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%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		10	5.7%
肝機能検査異常	-		6	3.4%
血中アルカリホスファターゼ増加	-		4	2.3%
胃腸障害	9	6.8%	18	10.3%
下痢	2	1.5%	5	2.9%
悪心	3	2.3%	3	1.7%
神経系障害	13	9.8%	16	9.1%
頭痛	9	6.8%	9	5.1%
浮動性めまい	4	3.0%	3	1.7%
血管障害	4	3.0%	6	3.4%
潮紅	2	1.5%	5	2.9%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 26

2.1.2.2.2 Pool2

Poo2 で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 31 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 38.8%（80/206 例）であった。

2%以上発現した因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、末梢性浮腫、ALT 増加、AST 増加、下痢、肝機能検査異常及び潮紅であった。

表 31　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）（Safety Set）：Pool2

器官別大分類/ 基本語	ボセンタン N=206	
	No.	%
有害事象発現例数	80	38.8%
有害事象発現件数	183	
一般・全身障害および投与部位の状態	29	14.1%
末梢性浮腫	16	7.8%
臨床検査	26	12.6%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	5.3%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	4.9%
肝機能検査異常	6	2.9%
神経系障害	24	11.7%
頭痛	16	7.8%
胃腸障害	22	10.7%
下痢	6	2.9%
血管障害	6	2.9%
潮紅	5	2.4%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 34

2.1.2.2.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 32 に示した。

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）であった。2%以上発現した因果関係が否定できない有害事象は、肝機能検査異常、ALT 増加、AST 増加、 肝酵素上昇、トランスアミナーゼ増加、末梢性浮腫、頭痛及び動悸であった。

表 32　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2%以上）（Safety Set）：AC-052-333 試験

器官別大分類/ 基本語	ボセンタン N=116 No.	%
有害事象発現例数	52	44.8%
有害事象発現件数	86	
臨床検査	33	28.4%
肝機能検査異常	11	9.5%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	7.8%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	6.0%
肝酵素上昇	6	5.2%
トランスアミナーゼ上昇	4	3.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	8	6.9%
末梢性浮腫	4	3.4%
神経系障害	8	6.9%
頭痛	3	2.6%
心臓障害	4	3.4%
動悸	4	3.4%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 44

2.1.2.2.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 33 に示した。

(1)　AC-052-335 試験（24 週）

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）であった。発現割合の高い因果関係が否定できない有害事象は、肝機能検査異常 25.0%（7/28 例）であり、次いでγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ 10.7%（3/28 例）であった。

(2)　AC-052-335 試験（52 週）

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）であった。投与 24 週以降に新たに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、鼻出血及び胸水でそれぞれ 1 例であった。

また、投与終了（中止）1 日後までに発現した有害事象を集計したところ投与終了（中止）30 日後までと投与終了（中止）1 日後までの因果関係が否定できない有害事象発現数に違いはなかった。

表 33　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験

基本語	0～24 週 [1] ボセンタン N=28		0～52 週 [1] ボセンタン N=28		0～52 週 [2] ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	17	60.7%	17	60.7%	17	60.7%
有害事象発現件数	31		40		40	
肝機能検査異常	7	25.0%	7	25.0%	7	25.0%
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	10.7%	3	10.7%	3	10.7%
末梢性浮腫	3	10.7%	3	10.7%	3	10.7%
貧血	2	7.1%	2	7.1%	2	7.1%
関節痛	2	7.1%	2	7.1%	2	7.1%
肝機能異常	2	7.1%	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%	2	7.1%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
下痢	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
体液貯留	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
頭痛	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
鉄欠乏性貧血	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
口腔内潰瘍形成	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
鼻咽頭炎	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
動悸	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
結膜充血	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
鼻出血	-		1	3.6%	1	3.6%
胸水	-		1	3.6%	1	3.6%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 22、モジュール 5.3.5.2.4 表 22、モジュール 5.3.5.2.4 第 16.2.7.1 項のデータを再集計

1) 投与中止した場合、投与 30 日後までの有害事象を集計した。

2) 投与中止した場合、投与 1 日後までの有害事象を集計した。

2.1.2.3 有害事象の重症度

2.1.2.3.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）

AC-052-401 試験の二重盲検期間に 5%以上発現した有害事象を重症度別に表 34、オープンラベル期間に 5%以上発現した有害事象を重症度別に表 35 に示した。

AC-052-401 試験で発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

二重盲検期間中の重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 16.3%（7/43 例）、ボセンタン群で 11.4%（9/79 例）であった。ボセンタン群で 2 例以上に発現した重度の有害事象は下痢（3 例）及び頭痛（2 例）であった。

オープンラベル期間中の重度の有害事象の発現割合は 12.5%（11/88）で、2 例以上に発現した重度の有害事象は感染性皮膚潰瘍（2 例）及び末梢性虚血（末梢性虚血及び末梢性虚血 - 疾患進行含む）（2 例）であった（モジュール 5.3.5.1.1 表 127）。

表 34　重症度別の有害事象（各投与群で 5%以上）（Safety Set）：AC-052-401 試験（二重盲検期間）

プラセボ群	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
N=43	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例	13	30.2%	20	46.5%	7	16.3%	-		40	93.0%
有害事象発現件数	72		49		10		-		131	
頭痛	4	9.3%	2	4.7%	1	2.3%	-		7	16.3%
上気道感染	3	7.0%	2	4.7%	-		-		5	11.6%
嘔吐	2	4.7%	3	7.0%	-		-		5	11.6%
鼻咽頭炎	2	4.7%	1	2.3%	-		-		3	7.0%
関節痛	2	4.7%	5	11.6%	-		-		7	16.3%
疲労	2	4.7%	1	2.3%	-		-		3	7.0%
四肢痛	2	4.7%	1	2.3%	-		-		3	7.0%
浮動性めまい	5	11.6%	-		-		-		5	11.6%
皮膚潰瘍	-		4	9.3%	-		-		4	9.3%

ボセンタン群	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
N=79	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	15	19.0%	47	59.5%	9	11.4%	-		71	89.9%
有害事象発現件数	111		119		15		-		246	
頭痛	6	7.6%	6	7.6%	2	2.5%	-		14	17.7%
下痢	5	6.3%	2	2.5%	3	3.8%	-		10	12.7%
上気道感染	5	6.3%	2	2.5%	-		-		7	8.9%
嘔吐	3	3.8%	2	2.5%	1	1.3%	-		6	7.6%
感染性皮膚潰瘍	1	1.3%	5	6.3%	-		-		6	7.6%
末梢性浮腫	2	2.5%	4	5.1%	-		-		6	7.6%
鼻咽頭炎	2	2.5%	3	3.8%	-		-		5	6.3%
関節痛	1	1.3%	3	3.8%	-		-		4	5.1%
疲労	1	1.3%	3	3.8%	-		-		4	5.1%
四肢痛	1	1.3%	2	2.5%	1	1.3%	-		4	5.1%
潮紅	3	3.8%	1	1.3%	-		-		4	5.1%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		3	3.8%	1	1.3%	-		4	5.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.3%	2	2.5%	1	1.3%	-		4	5.1%
便秘	1	1.3%	2	2.5%	1	1.3%	-		4	5.1%
胃食道逆流性疾患 - 疾患進行	1	1.3%	2	2.5%	1	1.3%	-		4	5.1%

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 103

表 35　重症度別の有害事象（5%以上）（Safety Set）: AC-052-401 試験（オープンラベル期間）

ボセンタン N=88	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	18	20.5%	36	40.9%	11	12.5	-		65	73.9%
有害事象発現件数	62		91		12		-		165	
頭痛	5	5.7%	4	4.5%		-	-		9	10.2%
下痢	3	3.4%	3	3.4%		-	-		6	6.8%
限局性感染	1	1.1%	3	3.4%	1	1.1%	-		5	5.7%
関節痛	1	1.1%	4	4.5%		-	-		5	5.7%

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 127

2.1.2.3.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）

AC-052-331 試験の投与終了 1 日後までに 5%以上発現した有害事象を重症度別に表 36 に示した。

重度の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 22.2%（20/90 例）、ボセンタン群で 19.8%（19/96 例）であった。ボセンタン群で 2 例以上に発現した重度の有害事象は、頭痛（2 例）及び皮膚潰瘍 - 疾患進行（2 例）であった。

表 36　有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-331 試験

プラセボ群	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
N=90	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	17	18.9%	39	43.3%	20	22.2%	-		76	84.4%
有害事象発現件数	137		121		26		-		284	
関節痛	2	2.2%	3	3.3%	1	1.1%	-		6	6.7%
頭痛	3	3.3%	8	8.9%	-		-		11	12.2%
感染性皮膚潰瘍	1	1.1%	5	5.6%	-		-		6	6.7%
上気道感染	5	5.6%	2	2.2%	-		-		7	7.8%
下痢	4	4.4%	4	4.4%	-		-		8	8.9%
悪心	6	6.7%	4	4.4%	1	1.1%	-		11	12.2%
皮膚潰瘍 - 疾患進行	1	1.1%	6	6.7%	-		-		7	7.8%
鼻咽頭炎	4	4.4%	1	1.1%	-		-		5	5.6%
胸痛	4	4.4%	1	1.1%	1	1.1%	-		6	6.7%

ボセンタン群	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
N=96	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	24	25.0%	40	41.7%	19	19.8%	-		83	86.5%
有害事象発現件数	172		136		26		5		339	
末梢性浮腫	10	10.4%	8	8.3%	-		-		18	18.8%
関節痛	4	4.2%	5	5.2%	1	1.0%	-		10	10.4%
頭痛	4	4.2%	3	3.1%	2	2.1%	-		9	9.4%
感染性皮膚潰瘍	2	2.1%	6	6.3%	1	1.0%	-		9	9.4%
上気道感染	6	6.3%	2	2.1%	-		-		8	8.3%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.1%	4	4.2%	-		1	1.0%	7	7.3%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2.1%	4	4.2%	-		1	1.0%	7	7.3%
下痢	4	4.2%	2	2.1%	-		-		6	6.3%
四肢痛	-		5	5.2%	1	1.0%	-		6	6.3%
悪心	3	3.1%	2	2.1%	-		-		5	5.2%
皮膚潰瘍 - 疾患進行	-		3	3.1%	2	2.1%	-		5	5.2%
皮膚潰瘍	3	3.1%	2	2.1%	-		-		5	5.2%
尿路感染	2	2.1%	3	3.1%	-		-		5	5.2%
皮膚炎	4	4.2%	1	1.0%	-		-		5	5.2%
肝機能検査異常	1	1.0%	4	4.2%	-		-		5	5.2%

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 94

2.1.2.3.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の投与終了 1 日後までに 5%以上発現した有害事象を重症度別に表 37 に示

した。

重度の有害事象の発現割合は 42.2%（49/116 例）であった。3 例以上に発現した重度の有害事象は、感染性皮膚潰瘍（5 例）、呼吸困難（5 例）、皮膚潰瘍（4 例）及び肺炎（4 例）であった。

表 37　有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-333 試験

ボセンタン	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
N=116	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	14	12.1%	48	41.4%	49	42.2%	-		111	95.7%
有害事象発現件数	476		448		129		16		1071	
皮膚潰瘍	9	7.8%	15	12.9%	4	3.4%	-		28	24.1%
上気道感染	15	12.9%	8	6.9%	-		-		23	19.8%
関節痛	12	10.3%	8	6.9%	2	1.7%	-		22	19.0%
感染性皮膚潰瘍	3	2.6%	14	12.1%	5	4.3%	-		22	19.0%
下痢	8	6.9%	10	8.6%	2	1.7%	-		20	17.2%
限局性感染	8	6.9%	7	6.0%	2	1.7%	-		17	14.7%
咳嗽	11	9.5%	4	3.4%	-		-		15	12.9%
呼吸困難	3	2.6%	6	5.2%	5	4.3%	-		14	12.1%
頭痛	7	6.0%	5	4.3%	2	1.7%	-		14	12.1%
悪心	11	9.5%	2	1.7%	1	0.9%	-		14	12.1%
四肢痛	4	3.4%	9	7.8%	1	0.9%	-		14	12.1%
発疹	8	6.9%	6	5.2%	-		-		14	12.1%
鼻咽頭炎	11	9.5%	2	1.7%	-		-		13	11.2%
末梢性浮腫	2	1.7%	8	6.9%	3	2.6%	-		13	11.2%
そう痒症	8	6.9%	4	3.4%	1	0.9%	-		13	11.2%
貧血	6	5.2%	3	2.6%	2	1.7%	1	0.9%	12	10.3%
肝機能検査異常	3	2.6%	9	7.8%	-		-		12	10.3%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	6.0%	-		1	0.9%	3	2.6%	11	9.5%
嚥下障害	4	3.4%	6	5.2%	-		-		11	9.5%
疲労	6	5.2%	2	1.7%	3	2.6%	-		11	9.5%
気管支炎	7	6.0%	1	0.9%	2	1.7%	-		10	8.6%
不眠症	6	5.2%	4	3.4%	-		-		10	8.6%
副鼻腔炎	3	2.6%	6	5.2%	1	0.9%	-		10	8.6%
蜂巣炎	1	0.9%	6	5.2%	2	1.7%	-		9	7.8%
インフルエンザ	5	4.3%	4	3.4%	-		-		9	7.8%
胃食道逆流性疾患	2	1.7%	5	4.3%	1	0.9%	-		8	6.9%
末梢性虚血	-		5	4.3%	3	2.6%	-		8	6.9%
発熱	5	4.3%	3	2.6%	-		-		8	6.9%
腱炎	5	4.3%	1	0.9%	2	1.7%	-		8	6.9%
尿路感染	4	3.4%	4	3.4%	-		-		8	6.9%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	2.6%	-		1	0.9%	3	2.6%	7	6.0%
背部痛	3	2.6%	2	1.7%	1	0.9%	-		7	6.0%

ボセンタン	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
N=116	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
胸痛	1	0.9%	6	5.2%	-		-		7	6.0%
ウイルス性胃腸炎	5	4.3%	2	1.7%	-		-		7	6.0%
帯状疱疹	1	0.9%	4	3.4%	1	0.9%	1	0.9%	7	6.0%
肺炎	-		3	2.6%	4	3.4%	-		7	6.0%
腹痛	3	2.6%	2	1.7%	1	0.9%	-		6	5.2%
無力症	6	5.2%	-		-		-		6	5.2%
うつ病	1	0.9%	4	3.4%	1	0.9%	-		6	5.2%
浮動性めまい	5	4.3%	1	0.9%	-		-		6	5.2%
ヘモグロビン減少	5	4.3%	-		-		1	0.9%	6	5.2%
肝酵素上昇	4	3.4%	2	1.7%	-		-		6	5.2%
口腔内潰瘍形成	1	0.9%	4	3.4%	1	0.9%	-		6	5.2%
体重減少	3	2.6%	3	2.6%	-		-		6	5.2%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 43

2.1.2.3.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験で 5%以上発現した有害事象を重症度別に AC-052-335 試験（24 週）を表 38、AC-052-335 試験（52 週）を表 39 に示した。

（1） AC-052-335 試験（24 週）

重度の有害事象の発現割合は 17.9%（5/28 例）であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、肝機能検査異常 2 例、体液貯留、全身性エリテマトーデス及び大腿骨骨折がそれぞれ 1 例であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 44）。

（2） AC-052-335 試験（52 週）

重度の有害事象の発現割合は 17.9%（5/28 例）であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。投与 24 週以降に新たな重度の有害事象は発現しなかった。

表 38 有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-335 試験（24 週）

ボセンタン	軽度		中等度		重度		合計	
N=28	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	11	39.3%	8	28.6%	5	17.9%	24	85.7%
有害事象発現件数	64		22		5		91	
肝機能検査異常	6	21.4%	0	0.0%	2	7.1%	8	28.6%
強皮症関連指潰瘍	7	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	7	25.0%
鼻咽頭炎	5	17.9%	1	3.6%	0	0.0%	6	21.4%
末梢性浮腫	3	10.7%	1	3.6%	0	0.0%	4	14.3%
貧血	3	10.7%	0	0.0%	0	0.0%	3	10.7%
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	7.1%	1	3.6%	0	0.0%	3	10.7%
関節痛	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%	2	7.1%
便秘	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
下痢	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
肝機能異常	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%

ボセンタン	軽度		中等度		重度		合計	
N=28	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
インフルエンザ	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%	2	7.1%
鉄欠乏性貧血	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%	2	7.1%
尿路感染	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%	2	7.1%
上気道の炎症	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%	2	7.1%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 44

表 39 有害事象の重症度別発現の割合（5%以上）（Safety set）：AC-052-335 試験（52 週）

ボセンタン	軽度		中等度		重度		合計	
N=28	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	14	50.0%	9	32.1%	5	17.9%	28	100.0%
有害事象発現件数	98		40		5		143	
鼻咽頭炎	6	21.4%	4	14.3%	0	0.0%	10	35.7%
肝機能検査異常	6	21.4%	0	0.0%	2	7.1%	8	28.6%
強皮症関連指潰瘍	6	21.4%	1	3.6%	0	0.0%	7	25.0%
末梢性浮腫	3	10.7%	1	3.6%	0	0.0%	4	14.3%
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	7.1%	1	3.6%	0	0.0%	3	10.7%
咽頭炎	2	7.1%	1	3.6%	0	0.0%	3	10.7%
貧血	3	10.7%	0	0.0%	0	0.0%	3	10.7%
下痢	3	10.7%	0	0.0%	0	0.0%	3	10.7%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%	2	7.1%
尿路感染	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%	2	7.1%
関節痛	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%	2	7.1%
便秘	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
肝機能異常	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
帯状疱疹	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%	2	7.1%
過角化	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
インフルエンザ	0	0.0%	2	7.1%	0	0.0%	2	7.1%
鉄欠乏性貧血	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%	2	7.1%
上気道の炎症	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%
医療機器不具合	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	2	7.1%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 44

2.1.3 死亡

安全性の評価に用いた臨床試験の死亡症例一覧を付録 7.1.1 項の表 73 及び表 74 に示した。

2.1.3.1 AC-052-401 試験（RAPIDS-1）

AC-052-401 試験では、二重盲検期間、オープンラベル期間及び投与終了 28 日後まで、死亡の報告はなかった。

2.1.3.2 AC-052-331 試験（RAPIDS-2）

AC-052-331 試験では、プラセボ群で投与終了 36 日後に急性呼吸窮迫症候群による死亡が 1 例報告された。また、ボセンタン群では、追跡調査期間外であるが、ボセンタン投与終了から 58 日後に死亡が 1 例報告された。死亡は健康状態の全般的な悪化によるもので、治験責任医師は治験薬との因果関係なしと判定した。

2.1.3.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の死亡を表 40 に示した。投与終了 28 日後までの死亡は 6 例であった。心停止、脳血管発作、心筋炎、肺線維症、肺高血圧症、強皮症及び敗血症が報告されたが、脳血管発作を除き、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。

表 40　投与終了 28 日後までに認められた死亡の理由（Safety set）：AC-052-333 試験

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
死亡数	6	5.2%
心停止	1	0.9%
脳血管発作	1	0.9%
心筋炎	1	0.9%
肺線維症	1	0.9%
肺高血圧症	1	0.9%
強皮症	1	0.9%
敗血症	1	0.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 21

2.1.3.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験では、投与開始から投与 52 週までに死亡の報告はなかった。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

安全性の評価に用いたすべての臨床試験の重篤な有害事象症例一覧を付録 7.1.2 項の表 75～表 80 に示した。

2.1.4.1 Pool1

Pool1 の投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象を表 41 に示した。

重篤な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 6.3%（11/175 例）であった。

ボセンタン群で発現した重症筋無力症は、治験薬との因果関係ありとされた。当該有害事象はデータベースロック後に治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

表 41　投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety set）：Pool1

基本語	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	18	13.5%	11	6.3%
重篤な有害事象件数	30		20	
呼吸困難	1	0.8%	2	1.1%
肺炎	-		2	1.1%
心室性頻脈	-		2	1.1%
皮膚潰瘍 - 疾患進行	1	0.8%	1	0.6%
貧血	-		1	0.6%
心房細動	-		1	0.6%
乳房新生物	-		1	0.6%
サイトメガロウイルス感染	-		1	0.6%
インスリン依存性糖尿病	-		1	0.6%
鉄欠乏性貧血	-		1	0.6%
重症筋無力症	-		1	0.6%
末梢性浮腫	-		1	0.6%
骨粗鬆症予防	-		1	0.6%
動悸	-		1	0.6%
上室性頻脈	-		1	0.6%
頭位性回転性めまい	-		1	0.6%
体重減少	-		1	0.6%
入院	4	3.0%	1	0.6%
末梢性虚血	4	3.0%	-	
四肢壊死	2	1.5%	-	
脳血管発作	1	0.8%	-	
頚部脊柱管狭窄症	1	0.8%	-	
胸痛	1	0.8%	-	
うつ病	1	0.8%	-	
呼吸困難増悪	1	0.8%	-	
食中毒	1	0.8%	-	
胃腸炎	1	0.8%	-	
ヘモグロビン減少	1	0.8%	-	
心拍数増加	1	0.8%	-	
埋込み部位感染	1	0.8%	-	
肺障害	1	0.8%	-	
食道炎	1	0.8%	-	
肺水腫	1	0.8%	-	
発熱	1	0.8%	-	
敗血症	1	0.8%	-	
全身性硬化症	1	0.8%	-	
嘔吐	1	0.8%	-	

基本語	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
全血輸血	1	0.8%	-	

治験責任医師から報告された有害事象名に入院という言葉を含んでいた場合、当該有害事象を PT に読み替え、更に入院も PT として読み替えた。
出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 11

2.1.4.2 Pool2

Pool2 の投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象を表 42 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 9.2%（19/206 例）であった。Pool2 で 3 例以上に発現した重篤な有害事象は呼吸困難 1.5%（3/206 例）のみであった。

表 42　投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety set）：Pool2

基本語	ボセンタン N=206	
	No.	%
重篤な有害事象発現例数	19	9.2%
重篤な有害事象件数	29	
呼吸困難	3	1.5%
感染性皮膚潰瘍	2	1.0%
肺炎	2	1.0%
心室性頻脈	2	1.0%
貧血	1	0.5%
心房細動	1	0.5%
完全房室ブロック	1	0.5%
乳房新生物	1	0.5%
サイトメガロウイルス感染	1	0.5%
インスリン依存性糖尿病	1	0.5%
下痢	1	0.5%
入院	1	0.5%
感染性嚢腫	1	0.5%
鉄欠乏性貧血	1	0.5%
重症筋無力症	1	0.5%
末梢性浮腫	1	0.5%
骨粗鬆症予防	1	0.5%
動悸	1	0.5%
末梢性虚血 - 疾患進行	1	0.5%
直腸脱	1	0.5%
皮膚潰瘍 - 疾患進行	1	0.5%
上室性頻脈	1	0.5%
頭位性回転性めまい	1	0.5%
体重減少	1	0.5%

治験責任医師から報告された有害事象名に入院という言葉を含んでいた場合、当該有害事象を PT に読み替え、更に入院も PT として読み替えた。
出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 12

2.1.4.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の投与終了 28 日後までに 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 43 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 38.8%（45/116 例）であった。3 例以上に発現し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。

表 43　投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象（2 例以上）（Safety set）: AC-052-333 試験

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
重篤な有害事象発現例数	45	38.8%
重篤な有害事象発現件数	131	
呼吸困難	6	5.2%
肺炎	6	5.2%
皮膚潰瘍	5	4.3%
感染性皮膚潰瘍	4	3.4%
末梢性虚血	4	3.4%
腹痛	2	1.7%
医薬品副作用	2	1.7%
貧血	2	1.7%
うっ血性心不全	2	1.7%
蜂巣炎	2	1.7%
胸痛	2	1.7%
医療機器関連感染	2	1.7%
椎間板突出	2	1.7%
肺線維症	2	1.7%
肺高血圧症	2	1.7%
強皮症	2	1.7%
強皮症腎クリーゼ	2	1.7%
敗血症	2	1.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 22

2.1.4.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の重篤な有害事象を表 44 に示した。

(1)　AC-052-335 試験（24 週）

重篤な有害事象の発現割合は 25.0%（7/28 例）であった。重篤な有害事象はそれぞれ 1 例のみに発現しており、重篤な有害事象のうち体液貯留及び肝機能異常は治験責任医師により治験

薬との因果関係が否定できないと判断された。

（2） AC-052-335 試験（52 週）

重篤な有害事象の発現割合は 28.6%（8/28 例）であった。投与 24 週以降に発現した重篤な有害事象は肝性脳症及び黄斑円孔で、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。また、投与終了（中止）1 日後までに発現した有害事象を集計したところマイコプラズマ肺炎は投与 1 日後以降に発現していた。

表 44　重篤な有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験

基本語	0～24 週 1) ボセンタン N=28		0～52 週 1) ボセンタン N=28		0～52 週 2) ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	7	25.0%	8	28.6%	8	28.6%
有害事象発現件数	9		11		10	
脱水	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
大腿骨骨折	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
体液貯留	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
肝機能異常	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
帯状疱疹	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
末梢性浮腫	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
マイコプラズマ性肺炎	1	3.6%	1	3.6%	-	
皮膚壊死	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
全身性エリテマトーデス	1	3.6%	1	3.6%	1	3.6%
肝性脳症	-		1	3.6%	1	3.6%
黄斑円孔	-		1	3.6%	1	3.6%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 25、モジュール 5.3.5.2.4 表 25、モジュール 5.3.5.2.4 第 16.2.7.1 項のデータを再集計

1) 投与中止した場合、投与 30 日後までの有害事象を集計した。

2) 投与中止した場合、投与 1 日後までの有害事象を集計した。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1 Pool1

Pool1 の投与中止に至った有害事象を表 45 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 11.3%（15/133 例）、ボセンタン群で 14.3%（25/175 例）であった。ボセンタン群では肝機能検査値と関連する有害事象が多かった。

ボセンタン群で最も発現割合が高い投与中止に至った有害事象は肝機能検査異常 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、ALT 増加、AST 増加及び胃食道逆流性疾患（胃食道逆流性疾患及び胃食道逆流性疾患 - 疾患進行）であった。

表 45　投与中止に至った有害事象（Safety set）：Pool1

基本語	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
投与中止に至った有害事象発現例数	15	11.%	25	(14.3)
有害事象発現件数	19		38	
肝機能検査異常	-		5	2.9%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		4	2.3%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		4	2.3%
皮膚潰瘍 － 疾患進行	2	1.5%	2	1.1%
胃食道逆流性疾患 － 疾患進行	-		2	1.1%
末梢性浮腫	-		2	1.1%
交感神経切除	-		2	1.1%
悪心	2	1.5%	1	0.6%
末梢性虚血	2	1.5%	1	0.6%
頭痛	1	0.8%	1	0.6%
無力症	-		1	0.6%
浮動性めまい	-		1	0.6%
呼吸困難	-		1	0.6%
眼瞼浮腫	-		1	0.6%
疲労	-		1	0.6%
指切断	-		1	0.6%
胃食道逆流性疾患	-		1	0.6%
C 型肝炎	-		1	0.6%
易刺激性	-		1	0.6%
重症筋無力症			1	0.6%
四肢痛	-		1	0.6%
浮腫（圧痕浮腫）	-		1	0.6%
肺炎	-		1	0.6%
トランスアミナーゼ上昇	-		1	0.6%
四肢壊死	2	1.5%	-	
脳血管発作	1	0.8%	-	
頚部脊柱管狭窄症	1	0.8%	-	
皮膚炎	1	0.8%	-	
下痢	1	0.8%	-	
疲労 － 疾患進行	1	0.8%	-	
ヘモグロビン減少	1	0.8%	-	
入院	1	0.8%	-	
感染性皮膚潰瘍	1	0.8%	-	
嘔吐	1	0.8%	-	
全血輸血	1	0.8%	-	

治験責任医師から報告された有害事象名に入院という言葉を含んでいた場合、当該有害事象を PT に読み替え、更に入院も PT として読み替えた。
出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 13

2.1.5.1.2 Pool2

Pool2 の投与中止に至った有害事象を表 46 に示した。

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。最も発現割合の高い投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 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。

表 46　投与中止に至った有害事象（Safety set）：Pool2

基本語	ボセンタン群 N=206	
	No.	%
投与中止に至った有害事象発現例数	32	15.5%
有害事象発現件数	50	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	2.4%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.4%
肝機能検査異常	5	2.4%
胃食道逆流性疾患 - 疾患進行	2	1.0%
頭痛	2	1.0%
末梢性浮腫	2	1.0%
皮膚潰瘍 - 疾患進行	2	1.0%
交感神経切除	2	1.0%
腹痛	1	0.5%
無力症	1	0.5%
抱合ビリルビン増加	1	0.5%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.5%
浮動性めまい	1	0.5%
消化不良	1	0.5%
消化不良 - 疾患進行	1	0.5%
呼吸困難	1	0.5%
眼瞼浮腫	1	0.5%
疲労	1	0.5%
指切断	1	0.5%
胃炎	1	0.5%
胃食道逆流性疾患	1	0.5%
C型肝炎	1	0.5%
易刺激性	1	0.5%
重症筋無力症	1	0.5%
悪心	1	0.5%
四肢痛	1	0.5%
末梢性虚血	1	0.5%
末梢性虚血 - 疾患進行	1	0.5%
浮腫（圧痕浮腫）	1	0.5%
肺炎	1	0.5%
中毒性皮疹	1	0.5%
トランスアミナーゼ上昇	1	0.5%
嘔吐	1	0.5%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 48

2.1.5.1.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験で投与中止に至った有害事象を表 47 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 31%（36/116 例）で、肝機能検査異常、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加及び B 型肝炎などの肝臓と関連する有害事象が多かった。発現割合の高い投与中止に至った有害事象は、肝機能検査異常 7.8%（9/116 例）、ALT 増加及び AST 増加 3.4%（4/116 例）、肝酵素増加 2.6%（3/116 例）であった。

表 47　投与中止に至った有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
投与中止に至った有害事象発現例数	36	31.0%
有害事象発現件数	45	
肝機能検査異常	9	7.8%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	3.4%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3.4%
肝酵素上昇	3	2.6%
呼吸困難	2	1.7%
末梢性浮腫	2	1.7%
肺線維症	2	1.7%
トランスアミナーゼ上昇	2	1.7%
アルコール乱用	1	0.9%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.9%
血中ビリルビン増加	1	0.9%
脳血管発作	1	0.9%
下痢	1	0.9%
全身性浮腫	1	0.9%
頭痛	1	0.9%
B 型肝炎	1	0.9%
肺移植	1	0.9%
動悸	1	0.9%
肺動脈性肺高血圧症	1	0.9%
肺高血圧症	1	0.9%
強皮症	1	0.9%
敗血症	1	0.9%
皮膚潰瘍	1	0.9%
治療中断	1	0.9%
移植血管閉塞	1	0.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 23

2.1.5.1.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の投与中止に至った有害事象を表 48 に示した。

（1） AC-052-335 試験（24 週）

投与中止に至った有害事象の発現割合は 17.9%（5/28 例）であった。投与中止に至った有害事象は､肝機能検査値の上昇を伴った肝機能異常及び肝機能検査異常がそれぞれ 1 例であった。他に体液貯留、末梢性浮腫、及び全身性エリテマトーデスがそれぞれ 1 例であった。

(2)　AC-052-335 試験（52 週）

投与中止に至った有害事象の発現割合は 21.4%（6/28 例）であった。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肝機能検査異常 1 例であった。

表 48　投与中止に至った有害事象（Safety set）: AC-052-335 試験

基本語	0～24 週 ボセンタン N=28		0～52 週 ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	5	17.9%	6	21.4%
有害事象発現件数	5		6	
体液貯留	1	3.6%	1	3.6%
肝機能異常	1	3.6%	1	3.6%
肝機能検査異常	1	3.6%	2	7.1%
末梢性浮腫	1	3.6%	1	3.6%
全身性エリテマトーデス	1	3.6%	1	3.6%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 26、モジュール 5.3.5.2.4 表 26

2.1.5.2 注目すべき有害事象

ボセンタンの特徴的な有害事象としてこれまでに報告されている頭痛、浮腫及び肝機能異常に関連する有害事象を注目すべき有害事象とし、各試験においてそれぞれ注目すべき有害事象の集計を行った。

なお、Pool1 及び Pool2 では、治験責任医師から報告された有害事象名に疾患の進行や病状の悪化を示す言葉が含まれていた場合、当該有害事象を PT で読み替え、更に疾患進行を加え、「有害事象（PT）‐疾患進行」として集計している。

2.1.5.2.1 頭痛に関連する有害事象

Pool1､Pool2 及び AC-52-335 試験において､頭痛に関連する有害事象の PT を以下に示した。

- 頭痛に関連する有害事象：頭痛、頭痛‐疾患進行

Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験での頭痛に関連する有害事象を表 49 に示した。

表 49　頭痛に関連する有害事象（Safety set）：Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験

基本語	Pool1[1)]				Pool2[2)]		AC-052-335 試験[3)]		AC-052-335 試験[4)]	
	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175		N=206		0～24 週 N=28		0～52 週 N=28	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
頭痛に関連する有害事象発現例数	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 - 頭痛疾患進行	-		1	0.6%	1	0.5%	-		-	
治験薬との因果関係が否定できない頭痛に関連する有害事象発現例数	9	6.8%	10	5.7%	17	8.3%	1	3.6%	1	3.6%
頭痛	9	6.8%	9	5.1%	16	7.8%	1	3.6%	1	3.6%
頭痛 - 頭痛疾患進行	-		1	0.6%	1	0.5%	-		-	
投与中止に至った頭痛に関連する有害事象発現例数	1	0.8%	1	0.6%	2	1.0%	-		-	
頭痛	1	0.8%	1	0.6%	2	1.0%	-		-	
頭痛 - 頭痛疾患進行	-		-		-		-		-	

1) 出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 24、付録 28、付録 44
2) 出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 32、付録 37、付録 47
3) 出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 42、表 46、表 49
4) 出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 42、表 46、表 49

2.1.5.2.1.1 Pool1

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。また、頭痛に関連する有害事象発現までの期間の解析では、両投与群に大きな違いはなかった（モジュール 5.3.5.3.2 図 6）。

因果関係が否定できない頭痛に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 6.8%（9/133 例）、ボセンタン群で 5.7%（10/175 例）であった。投与中止に至った頭痛に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.8%（1/133 例）、ボセンタン群で 0.6%（1/175 例）であった。

2.1.5.2.1.2 Pool2

Pool2 の頭痛に関連する有害事象の発現割合は 15.5%（32/206 例）であり、Pool2 と Pool1 のボセンタン群の発現割合はおおむね類似していた。

因果関係が否定できない頭痛に関連する有害事象の発現割合は 8.3%（17/206 例）、投与中止に至った頭痛に関連する有害事象の発現割合は 1.0%（2/206 例）であった。

2.1.5.2.1.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験（24 週）及び AC-052-335 試験（52 週）ともに頭痛に関連する有害事象の発現割合は 3.6%（1/28 例）、因果関係が否定できない頭痛に関連する有害事象の発現割合は 3.6%（1/28 例）、投与中止に至った頭痛に関連する有害事象はなかった。

2.1.5.2.2 浮腫に関連する有害事象

Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験において、浮腫に関連する有害事象の PT を以下に示した。

- 浮腫に関連する有害事象：末梢性浮腫、末梢性浮腫 - 疾患進行、浮腫（圧痕浮腫）、顔面浮腫、浮腫、眼瞼浮腫、体液貯留、体液貯留 - 疾患進行

Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験での浮腫に関連する有害事象を表 50 に示した。

表 50　浮腫に関連する有害事象（Safety set）：Pool1、Pool2 及び AC-052-335 試験

基本語	Pool1[1)] プラセボ群 N=133		Pool1[1)] ボセンタン群 N=175		Pool2[2)] N=206		AC-052-335 試験[3)] 0～24 週 N=28		AC-052-335 試験[4)] 0～52 週 N=28	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
浮腫に関連する有害事象発現例数	8	6.0%	31	17.7%	36	17.5%	5	17.9%	5	17.9%
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%	-		-	
治験薬との因果関係が否定できない浮腫に関連する有害事象発現例数	2	1.5%	19	10.9%	22	10.7%	4	14.3%	4	14.3%
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%	-		-	
浮腫（圧痕浮腫）	1	0.8%	2	1.1%	2	1.0%	-		-	
顔面浮腫	-		2	1.1%	2	1.0%	-		-	
浮腫	-		2	1.1%	2	1.0%	-		-	
眼瞼浮腫	-		1	0.6%	1	0.5%	-		-	
体液貯留	-		-		-		1	3.6%	1	3.6%
体液貯留 - 疾患進行	1	0.8%	-		1	0.5%	-		-	
投与中止に至った浮腫に関連する有害事象発現例数	-		2	1.1%	2	1.0%	2	7.1%	2	7.1%
末梢性浮腫	-		2	1.1%	2	1.0%	1	3.6%	1	3.6%
末梢性浮腫 - 疾患進行	-		-		-		-		-	

浮腫（圧痕浮腫）	-	1	0.6%	1	0.5%	-		-	
顔面浮腫	-	-		-		-		-	
浮腫	-	-		-		-		-	
眼瞼浮腫	-	1	0.6%	1	0.5%	-		-	
体液貯留	-	-		-		1	3.6%	1	3.6%
体液貯留 - 疾患進行	-	-		-		-		-	

1) 出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 25、付録 29、付録 46
2) 出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 33、付録 36、付録 50
3) 出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 42、表 46、表 49
4) 出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 42、表 46、表 49

2.1.5.2.2.1 Pool1

Pool1 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）であった。

末梢性浮腫（末梢性浮腫及び末梢性浮腫 - 疾患進行含む）の発現はボセンタン投与開始から 5～7 週間が多く、それ以後は新規の末梢性浮腫の発症例は少なかった。これに対して、プラセボ群では、末梢性浮腫は投与期間中を通じて発生していた（モジュール 5.3.5.3.2 図 7）。ボセンタン投与により初期に発現する末梢性浮腫は、投与初期に認められる体重増加（4.1.2.1 項を参照）と同時期であり、体液貯留に関連したものと考えられる。

因果関係が否定できない浮腫に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.5%（2/133 例）、ボセンタン群で 10.9%（19/175 例）であった。投与中止に至った浮腫に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で発現はなく、ボセンタン群で 1.1%（2/175 例）であった。

2.1.5.2.2.2 Pool2

Pool2 の浮腫に関連する有害事象の発現割合は 17.5%（36/206 例）であり、Pool2 と Pool1 のボセンタン群の発現割合はおおむね類似していた。

因果関係が否定できない浮腫に関連する有害事象の発現割合は 10.7%（22/206 例）、投与中止に至った浮腫に関連する有害事象の発現割合は 1.0%（2/206 例）であった。

2.1.5.2.2.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験（24 週）及び AC-052-335 試験（52 週）ともに浮腫に関連する有害事象の発現割合は 17.9%（5/28 例）であり、Poo11 のボセンタン群及び Pool2 の発現割合とおおむね類似していた。

因果関係が否定できない浮腫に関連する有害事象の発現割合は 14.3%（4/28 例）、投与中止に至った浮腫に関連する有害事象の発現割合は 7.1%（2/28 例）であった。

2.1.5.2.3 肝機能異常に関連する有害事象

Pool1 及び Pool2 において、肝機能異常に関連する有害事象の PT を以下に示した。

- 肝機能異常に関連する有害事象：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝機能検査異常 - 疾患進行、トランスアミナーゼ上昇

Pool1 及び Pool2 の肝機能異常に関連する有害事象を表 51 に示した。

表 51　肝機能異常に関連する有害事象（Safety set）：Pool1 及び Pool2

基本語	Pool1[1)] プラセボ群 N=133		Pool1[1)] ボセンタン群 N=175		Pool2[2)] N=206	
	No.	%	No.	%	No.	%
肝機能異常に関連する有害事象発現例数	2	1.5%	21	12.0%	22	10.7%
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%
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%
肝機能検査異常	-		8	4.6%	8	3.9%
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%
治験薬との因果関係が否定できない	1	0.8%	17	9.7%	18	8.7%
肝機能異常に関連する有害事象発現例数						
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%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		10	5.7%	11	5.3%
肝機能検査異常	-		6	3.4%	6	2.9%
肝機能検査異常 - 疾患進行	-		-		-	
トランスアミナーゼ上昇	-		1	0.6%	1	0.5%
投与中止に至った	-		10	5.7%	11	5.3%
肝機能異常に関連する有害事象発現例数						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		4	2.3%	5	2.4%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		4	2.3%	5	2.4%
肝機能検査異常	-		5	2.9%	5	2.4%
肝機能検査異常 - 疾患進行	-		-		-	
トランスアミナーゼ上昇	-		1	0.6%	1	0.5%

1) 出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 25、付録 29、付録 46
2) 出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 33、付録 36、付録 50

2.1.5.2.3.1 Pool1

Pool1 の肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.5%（2/133 例）、ボセンタン群で 12.0%（21/175 例）であった。

因果関係が否定できない肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.8%（1/133 例）、ボセンタン群で 9.7%（17/175 例）であり、肝機能異常に関連する有害事象の多くが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。投与中止に至った肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は 5.7%（10/175 例）であった。

アミノトランスフェラーゼの増加（AST 増加又は ALT 増加）については、臨床検査データの評価（3.1.1 項）に詳細を記載した。

2.1.5.2.3.2 Pool2

Pool2 の肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は 10.7%（22/206 例）で、発現割合は Pool1 のボセンタン群より低かった。

因果関係が否定できない肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は 8.7%（18/206）、投与中止に至った肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は 5.3%（11/206 例）であった。

2.1.5.2.4 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験では肝臓に関連する有害事象として、以下の PT を集計した。

- 肝臓に関連する有害事象：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、B 型肝炎

肝臓に関連する有害事象の概要を表 52 に示した。

肝臓に関連する有害事象の発現割合は 29.3%（34/116 例）であった。

表 52 肝臓に関連する有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
有害事象発現例数	34	29.3%
有害事象発現件数	47	
肝機能検査異常	12	10.3%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	9.5%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	6.0%
肝酵素上昇	6	5.2%
トランスアミナーゼ上昇	5	4.3%
血中アルカリホスファターゼ増加	3	2.6%
血中ビリルビン増加	1	0.9%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.9%
B 型肝炎	1	0.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 19

2.1.5.2.5 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験では肝機能検査値異常に関連する有害事象として、以下の PT を集計した。

- 肝機能検査値異常に関連する有害事象：肝機能検査異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、血中アルカリフォス

ファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

肝機能検査値異常に関連する有害事象を表 53 に示した。

AC-052-335 試験（24 週）及び AC-052-335 試験（52 週）ともに肝機能検査値異常に関連する有害事象の発現割合は 46.4%（13/28 例）で、肝機能検査異常 28.6%（8/28 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 10.7%（3/28 例）、肝機能異常及び血中アルカリフォスファターゼ増加がそれぞれ 7.1%（2/28 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 3.6%（1/28 例）であった。

表 53　肝機能検査値異常に関連する有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験

基本語	0～24 週 ボセンタン N=28		0～52 週 ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	13	46.4%	13	46.4%
有害事象発現件数	17		23	
肝機能検査異常	8	28.6%	8	28.6%
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%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3.6%	1	3.6%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.6%	1	3.6%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 23、モジュール 5.3.5.2.4 表 23

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.6.1 Pool1

Pool1 の SOC 別の有害事象を表 54 に示した。

プラセボ群とボセンタン群で発現割合に 5%以上の差がみられた SOC は、「臨床検査」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「血管障害」であった。「臨床検査」の発現割合は、プラセボ群で 6.0%（8/133 例）、ボセンタン群で 16.6%（29/175 例）であり、ボセンタン群で肝機能検査と関連する有害事象の発現が多かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は、プラセボ群で 21.8%（29/133 例）、ボセンタン群で 27.4%（48/175 例）、「血管障害」の発現割合は、プラセボ群で 12.0%（16/133 例）、ボセンタン群で 6.9%（12/175 例）であった。

表 54 SOC 別有害事象（Safety set）：Pool1

器官別大分類	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	116	87.2%	154	88.0%
有害事象発現件数	415		585	
感染症および寄生虫症	51	38.3%	74	42.3%
胃腸障害	43	32.3%	53	30.3%
筋骨格系および結合組織障害	35	26.3%	49	28.0%
一般・全身障害および投与部位の状態	29	21.8%	48	27.4%
皮膚および皮下組織障害	30	22.6%	35	20.0%
神経系障害	29	21.8%	31	17.7%
臨床検査	8	6.0%	29	16.6%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	14.3%	29	16.6%
血管障害	16	12.0%	12	6.9%
眼障害	2	1.5%	11	6.3%
傷害、中毒および処置合併症	11	8.3%	11	6.3%
精神障害	5	3.8%	11	6.3%
心臓障害	4	3.0%	9	5.1%
血液およびリンパ系障害	1	0.8%	8	4.6%
外科および内科処置	9	6.8%	7	4.0%
代謝および栄養障害	4	3.0%	6	3.4%
生殖系および乳房障害	5	3.8%	6	3.4%
免疫系障害	-		4	2.3%
耳および迷路障害	1	0.8%	3	1.7%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.8%	2	1.1%
社会環境	-		1	0.6%
内分泌障害	1	0.8%	-	
腎および尿路障害	1	0.8%	-	

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 22

2.1.6.2 Pool2

Pool2 の SOC 別の有害事象を表 55 に示した。

Pool1 のボセンタン群より 2%以上発現割合の高い SOC は、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「神経系障害」であった。

表 55 SOC 別有害事象（Safety set）：Pool2

器官別大分類	ボセンタン群 N=206	
	No.	%
有害事象発現例数	180	87.4%
有害事象発現件数	745	
感染症および寄生虫症	87	42.2%
胃腸障害	68	33.0%
筋骨格系および結合組織障害	61	29.6%
一般・全身障害および投与部位の状態	56	27.2%
神経系障害	42	20.4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39	18.9%
皮膚および皮下組織障害	39	18.9%
臨床検査	35	17.0%
血管障害	17	8.3%
傷害、中毒および処置合併症	16	7.8%
精神障害	14	6.8%
血液およびリンパ系障害	11	5.3%
心臓障害	11	5.3%
眼障害	11	5.3%
外科および内科処置	8	3.9%
代謝および栄養障害	7	3.4%
免疫系障害	6	2.9%
生殖系および乳房障害	6	2.9%
耳および迷路障害	4	1.9%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	1.5%
腎および尿路障害	3	1.5%
社会環境	1	0.5%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 30

2.1.6.3 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験の SOC 別の有害事象を表 56 に示した。

発現割合の高い SOC は、「感染症および寄生虫症」70.7%（82/116 例）、「筋骨格系および結合組織障害」54.3%（63/116 例）であった。AC-052-333 試験で「感染症および寄生虫症」の発現割合は Pool1 及び Pool2 より高かったが、本試験では平均投与期間は 125.1 週間であり、試験期間が他の試験より長かったためと考えられた。

表 56　SOC 別有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験

器官別大分類	ボセンタン N=116	
	No.	%
有害事象発現例数	111	95.7%
有害事象発現件数	1087	
感染症および寄生虫症	82	70.7%
筋骨格系および結合組織障害	63	54.3%
臨床検査	58	50.0%
胃腸障害	56	48.3%
皮膚および皮下組織障害	55	47.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	51	44.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50	43.1%
神経系障害	44	37.9%
傷害、中毒および処置合併症	25	21.6%
血管障害	24	20.7%
精神障害	19	16.4%
心臓障害	17	14.7%
代謝および栄養障害	17	14.7%
血液およびリンパ系障害	15	12.9%
外科および内科処置	14	12.1%
生殖系および乳房障害	11	9.5%
眼障害	10	8.6%
免疫系障害	9	7.8%
良性､悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	8	6.9%
耳および迷路障害	6	5.2%
内分泌障害	5	4.3%
腎および尿路障害	5	4.3%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 40

2.1.6.4 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の SOC 別の有害事象を表 57 に示した。

(1)　AC-052-335 試験（24 週）

発現割合の高い SOC は、「感染症および寄生虫症」46.4%（13/28 例）、次いで「臨床検査」42.9%（12/28 例）であった。

(2)　AC-052-335 試験（52 週）

発現割合の高い SOC は、「感染症および寄生虫症」64.3%（18/28 例）、次いで「皮膚および皮下組織障害」46.4%（13/28 例）であった。投与 24 週までの有害事象より 10%以上発現割合の増えた有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

表 57　SOC 別有害事象（Safety set）：AC-052-335 試験

器官別大分類	0～24 週 ボセンタン N=28		0～52 週 ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	24	85.7%	28	100.0%
有害事象発現件数	91		143	
感染症および寄生虫症	13	46.4%	18	64.3%
臨床検査	12	42.9%	12	42.9%
皮膚および皮下組織障害	10	35.7%	13	46.4%
胃腸障害	6	21.4%	10	35.7%
一般・全身障害および投与部位の状態	6	21.4%	8	28.6%
血液およびリンパ系障害	5	17.9%	5	17.9%
筋骨格系および結合組織障害	5	17.9%	7	25.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	14.3%	5	17.9%
眼障害	3	10.7%	4	14.3%
代謝および栄養障害	2	7.1%	2	7.1%
肝胆道系障害	2	7.1%	3	10.7%
傷害、中毒および処置合併症	2	7.1%	5	17.9%
心臓障害	1	3.6%	1	3.6%
神経系障害	1	3.6%	2	7.1%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-		1	3.6%
精神障害	-		1	3.6%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 43、モジュール 5.3.5.2.4 表 43

2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別報告は治験総括報告書［AC-052-401 試験（モジュール 5.3.5.1.1）、AC-052-331 試験（モジュール 5.3.5.1.2）、AC-052-333 試験（モジュール 5.3.5.2.1）、AC-052-335 試験（24 週）（モジュール 5.3.5.2.3）、AC-052-335 試験（52 週）（モジュール 5.3.5.2.4）］に記載した。

3. 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査データの評価

ボセンタンの特徴的な有害事象としてアミノトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少が報告されていることから、SSc に伴う手指潰瘍患者を対象とした試験でも、アミノトランスフェラーゼ及びヘモグロビンの集計を行った。

3.1.1 アミノトランスフェラーゼ

3.1.1.1 Pool1 及び Pool2

Pool1 のアミノトランスフェラーゼ増加を表 58、Poo2 のアミノトランスフェラーゼ増加を表 59 に示した。

Pool1 の「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、ボセンタン群で 11.3%（19 /168 例）であった。このうち 4 例は「基準値上限の 8 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加」、8 例は「基準値上限の 5～8 倍の ALT 及び/又は AST の増加」、7 例は「基準値上限の 5 倍までの ALT 及び/又は AST の増加」であった。ALT と AST の両方が増加した患者数は 19 例中 17 例で、うち 1 例は臨床症状として疲労を併発したが、残り 16 例は無症状であった。19 例中、基準値上限の 2.5 倍を超えるビリルビン増加の併発は 1 例のみで、アルカリホスファターゼ増加の併発は 5 例であった（モジュール 5.3.5.3.2 第 3.3.3.3 項）。

Pool2 の「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、10.1%（20/198 例）であった。20 例のうち 1 例はボセンタンの継続投与下で回復し、それ以外は、ボセンタンの減量又は中断・中止により、消失又は軽快した。すべての「基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加」は最終観察時に 2×基準値上限未満であった。

表 58　注目すべき ALT/AST 異常（Safety set）：Pool1

臨床検査異常	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
ALT＞3×ULN	0 /129	0.0%	19 /168	11.3%
AST＞3×ULN	1/129	0.8%	16 /168	9.5%
ALT 又は AST＞3×ULN	1/129	0.8%	19 /168	11.3%
ALT 又は AST≧5×ULN	0/129	0.0%	12 /168	7.1%
ALT 又は AST≧8×ULN	0/129	0.0%	4/168	2.4%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 16

表 59　注目すべき ALT/AST 異常（Safety set）：Pool2

臨床検査異常	ボセンタン群 N=206	
	No.	%
ALT＞3×ULN	20 /198	10.1%
AST＞3×ULN	16 /198	8.1%
ALT 又は AST＞3×ULN	20 /198	10.1%
ALT 又は AST≧5×ULN	12 /198	6.1%
ALT 又は AST≧8×ULN	4 /198	2.0%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 17

3.1.1.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験では臨床検査値を収集していないため､アミノトランスフェラーゼの集計を行っていない。有害事象として報告されたアミノトランスフェラーゼ増加については、注目すべき有害事象として 2.1.5.2.4 項に記載した。

3.1.1.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験のアミノトランスフェラーゼ増加を表 60 に示した。

(1)　AC-052-335 試験（24 週）

「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 7.1%（2/28 例）であった。2 例とも投与 16 週までに ALT 及び AST 上昇が基準値上限の 8 倍を上回ったが、総ビリルビンは基準値上限の 2 倍を超えなかった。ALT 及び AST は治験薬の投与中止後に低下した。

(2)　AC-052-335 試験（52 週）

「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 14.3%（4/28 例）であった。投与 24 週以降に AST/ALT の上昇がみられた 2 例は、総ビリルビンは基準値上限の 2 倍を超えず、また臨床症状は認められなかった。1 例は治験薬の投与中止後、もう 1 例は治験薬の休薬後に ALT 及び AST は低下した。

表 60　注目すべき ALT/AST 異常（Safety set）：AC-052-335 試験

	0～24 週 ボセンタン N=28		0～52 週 ボセンタン N=28	
	No.	%	No.	%
ALT 又は AST ＞3×ULN	2	7.1%	4	14.3%
ALT ＞3×ULN	2	7.1%	4	14.3%
ALT ＞3×ULN, ≤5×ULN	0	0.0%	1	3.6%
ALT ＞5×ULN, ≤8×ULN	0	0.0%	0	0.0%
ALT ＞8×ULN	2	7.1%	3	10.7%
AST ＞3×ULN	2	7.1%	4	14.3%
AST ＞3×ULN, ≤5×ULN	0	0.0%	0	0.0%
AST ＞5×ULN, ≤8×ULN	0	0.0%	2	7.1%
AST ＞8×ULN	2	7.1%	2	7.1%
ALT＞3×ULN 及び TB＞2×ULN	0	0.0%	0	0.0%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 28、モジュール 5.3.5.2.4 表 28

3.1.2 ヘモグロビン

3.1.2.1 Pool1 及び Pool2

Pool1 及び Pool2 では「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」を集計し、Pool1 の結果を表 61、Pool2 の結果を表 62 に示した。

Pool1 の「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」の発現割合は、プラセボ群で 3.1% (4/129 例)、ボセンタン群で 4.2% (7/167 例) であった。ボセンタン群では、投与中止に至ったヘモグロビン減少は発現しなかったが、プラセボ群では 1 例に投与中止に至ったヘモグロビン減少が発現した。ボセンタン群では減量が 2 例、鉄剤投与、シアノコバラミン注射及び赤血球濃厚液輸血がそれぞれ 1 例、プラセボ群では輸血が 1 例であった。

Pool2 の「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」の発現割合は、4.6%（9 /197）であった。

表 61　ヘモグロビン減少（Safety set）：Pool1

臨床検査異常	プラセボ群 N=133		ボセンタン群 N=175	
	No.	%	No.	%
ヘモグロビン＜10g/dL かつベースラインから 15%を超える減少	4/129	3.1%	7/167	4.2%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 16

表 62　ヘモグロビン減少（Safety set）：Pool2

臨床検査異常	ボセンタン群 N=206	
	No.	%
ヘモグロビン＜10g/dL かつベースラインから 15%を超える減少	9 /197	4.6%

出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 17

3.1.2.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験では臨床検査値を収集していないため、「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」は集計していない。ヘモグロビン減少に関連する有害事象として貧血、ヘモグロビン減少及び鉄欠乏性貧血を集計し、結果を表 63 に示した。

ヘモグロビン減少に関連する有害事象の発現割合は 16.4%（19/116 例）であった。多くの場合、重症度は軽度で治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した。19 例中 1 例がボセンタン投与の中断に至った。

表 63　ヘモグロビン減少に関連する有害事象（Safety set）：AC-052-333 試験

基本語	ボセンタン N=116	
	No.	%
ヘモグロビン減少に関連する有害事象例数	19	16.4%
ヘモグロビン減少に関連する有害事象件数	20	
貧血	12	10.3%
ヘモグロビン減少	6	5.2%
鉄欠乏性貧血	2	1.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 20

3.1.2.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験の「10 g/dL 未満のヘモグロビン減少」及び「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」を集計し、結果を表 64 に示した。

(1)　AC-052-335 試験（24 週）

「10 g/dL 未満のヘモグロビン減少」の発現割合は 10.7%（3/28 例）で、「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」は 3.6%（1/28 例）であった。この 1 例は、投与 16 週の時点で 10 g/dL を下回り、かつベースラインから 15%を超える減少が認められたが、月経過多による貧血のため治験薬との因果関係は否定された。

(2)　AC-052-335 試験（52 週）

「10 g/dL 未満のヘモグロビン減少」の発現割合は 10.7%（3/28 例）で、「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」は 10.7%（3/28 例）であった。投与 24 週以降に 2 例が 10 g/dL を下回り、かつベースラインから 15%を超える減少が認められた。このうち 1 例は合併症の貧血が治験薬投与後に悪化していることから治験責任医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

表 64　ヘモグロビン減少（Safety set）：AC-052-335 試験

		0～24 週 ボセンタン N=28		0～52 週 ボセンタン N=28	
		No.	%		
ヘモグロビン	≤10 g/dL	3	10.7%	3	10.7%
	≤10 g/dL かつ ベースラインから 15%を超える減少	1	3.6%	3	10.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 28、モジュール 5.3.5.2.4 表 28

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタイルサイン

4.1.1 脈拍及び血圧

4.1.1.1 Pool1 及び Pool2

Pool1 及び Pool2 の投与終了時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化を表 65 に、Pool1 の 24 週間投与が行われた患者の脈拍及び血圧の変化を図 11 及び図 12 に示した。

Pool1 の投与終了時では、脈拍のベースラインからの変化（± 標準偏差）は、プラセボ群で−0.8（± 9.7）bpm、ボセンタン群で−1.5（± 9.0）bpm であり、わずかな低下が認められた。Pool1 の脈拍は、ボセンタン群では 4 週目にベースラインから低下したが、それ以後はほぼ一定であった。プラセボ群では 4 週後に増加し、その後徐々にベースライン付近まで低下した。

Pool2 の投与終了時では、脈拍のベースラインからの変化（± 標準偏差）は−1.2（± 9.2）bpm で、Pool1 の減少と同程度であった。

Pool1 の投与終了時では、血圧のベースラインからの変化（± 標準偏差）は、収縮期血圧はプラセボ群で−1.8（± 15.4）mmHg、ボセンタン群で−3.0（± 13.4 ）mmHg、拡張期血圧はプラセボ群で−1.6（± 10.2）mmHg、ボセンタン群で−2.5（± 10.1）mmHg であり、ベースラインからわずかな低下が認められた。プラセボ群及びボセンタン群の両群で投与開始 4 週後、収縮期血圧及び拡張期血圧がベースラインから低下し、低下はボセンタン群が大きかった。4 週以降は、ボセンタン群の収縮期血圧及び拡張期血圧は比較的安定であった。

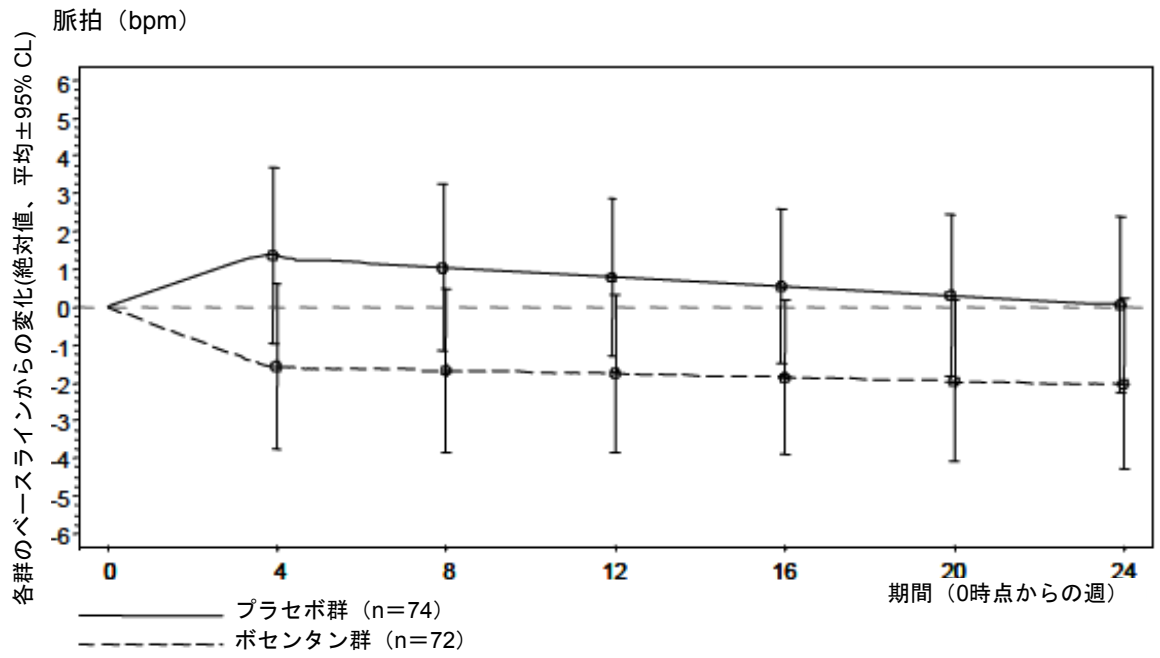
Pool2 の血圧の変動は Pool1 のボセンタン群と同様であった（モジュール 5.3.5.3.2 付録 60、付録 62）。

表 65　投与終了時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化（Safety set）：Pool1 及び Pool2

	Pool1		Pool2
	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175	N=206
脈拍（bpm）			
n	129	166	194
ベースライン	78.2 ± 11.2	77.1 ± 10.8	76.8 ± 10.8
ベースラインからの変化	−0.8 ± 9.7	−1.5 ± 9.0	−1.2 ± 9.2
収縮期血圧（mmHg）			
n	129	166	194
ベースライン	119.0 ± 18.2	119.8 ± 16.5	118.8 ± 17.3
ベースラインからの変化	−1.8 ± 15.4	−3.0 ± 13.4	−3.3 ± 13.1
拡張期血圧（mmHg）			
n	129	166	194
ベースライン	72.0 ± 10.5	70.9 ± 8.8	70.7 ± 9.9
ベースラインからの変化	−1.6 ± 10.2	−2.5 ± 10.1	−2.8 ± 9.8

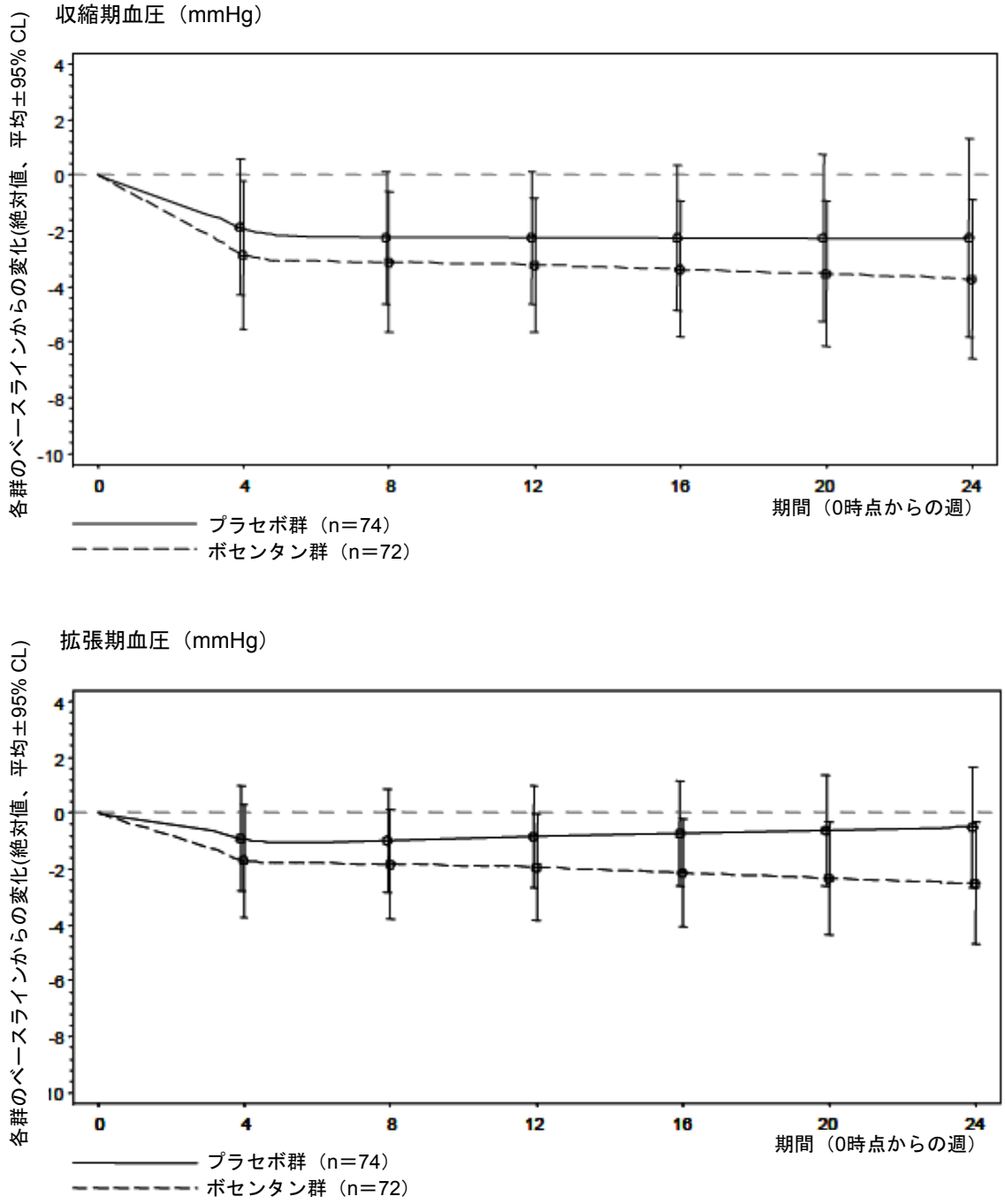
［平均 ± 標準偏差］
出典：モジュール 5.3.5.3.2 表 18

図 11　脈拍のベースラインからの変化（24 週間投与された群）（Safety set）：Pool1



出典：モジュール 5.3.5.3.2 図 9

図 12　血圧のベースラインからの変化（24 週間投与された群）（Safety set）：Pool1



出典：モジュール 5.3.5.3.2 図 10

4.1.1.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験のベースライン及び投与終了時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧を表 66 に示した。

投与終了時の脈拍のベースラインからの変化（± 標準偏差）は–0.6（± 13.4）bpm であり、わずかに低下がみられた。

投与終了時の血圧のベースラインの変化（± 標準偏差）は、収縮期血圧が–1.8（± 13.7）mmHg で、拡張期血圧が–2.9（± 10.3）mmHg であり、変化は小さかった。

表 66　ベースライン及び投与終了時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧（Safety set）：AC-052-333 試験

	ボセンタン N=116
脈拍（bpm）	
n	105
ベースライン	78.3 ± 11.3
投与終了時	77.7 ± 13.9
ベースラインからの変化	–0.6 ± 13.4
収縮期血圧（mmHg）	
n	111
ベースライン	115.8 ± 14.2
投与終了時	114.0 ± 14.3
ベースラインからの変化	–1.8 ± 13.7
拡張期血圧（mmHg）	
n	106
ベースライン	70.4 ± 9.0
投与終了時	67.5 ± 9.8
ベースラインからの変化	–2.9 ± 10.3

［平均 ± 標準偏差］
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 24

4.1.1.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験のベースライン、投与 24 週時及び投与 52 週時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧を表 67 に示した。

(1)　AC-052-335 試験（24 週）

ベースラインからの変化（± 標準偏差）は、脈拍が–0.4（± 8.0）bpm、収縮期血圧が–2.2（± 11.3）mmHg、拡張期血圧が–2.7（± 10.4）mmHg であり、脈拍及び血圧ともに変化は小さく、臨床的に問題のある変化はなかった。

(2)　AC-052-335 試験（52 週）

ベースラインからの変化（± 標準偏差）は、脈拍が 0.3（± 9.5）bpm、収縮期血圧が–2.5（± 13.4）mmHg、拡張期血圧が–3.5（± 12.9）mmHg であり、脈拍及び血圧ともに変化は小さく、臨床的に問題のある変化はなかった。

表 67　ベースライン、投与 24 週時及び投与 52 週時の脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧（Safety set）：AC-052-335 試験

	0～24 週 ボセンタン N=28	0～52 週 ボセンタン N=28
脈拍（bpm）		
n	22	19
ベースライン	81.4 ± 9.7	82.2 ± 8.9
測定時	81.0 ± 12.1	82.5 ± 12.1
ベースラインからの変化	–0.4 ± 8.0	0.3 ± 9.5
収縮期血圧（mmHg）		
n	22	19
ベースライン	110.8 ± 15.0	111.1 ± 16.0
測定時	108.6 ± 13.0	108.6 ± 14.6
ベースラインからの変化	–2.2 ± 11.3	–2.5 ± 13.4
拡張期血圧（mmHg）		
n	22	19
ベースライン	63.3 ± 11.9	62.4 ± 11.8
測定時	60.6 ± 8.7	58.9 ± 5.1
ベースラインからの変化	–2.7 ± 10.4	–3.5 ± 12.9

［平均 ± 標準偏差］
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 29、モジュール 5.3.5.2.4 表 29

4.1.2 体重

4.1.2.1 Pool1 及び Pool2

Pool1 及び Pool2 のベースライン及び投与終了時の体重を表 68 に示した。

Pool1 の投与終了時では、体重のベースラインからの変化（± 標準偏差）は、プラセボ群で 0.1（± 2.5）kg、ボセンタン群で 0.4（± 2.4）kg であった。4 週目に増加が認められるが、それ以後は 12 週間安定であった（モジュール 5.3.5.3.2 付録 63）。

Pool2 の体重の変化は、Pool1 と同様であった（モジュール 5.3.5.3.2 付録 64）。

表 68　ベースライン及び投与終了時の体重（Safety set）：Poo1 及び Pool2

	Pool1		Pool2 N=206
	プラセボ群 N=133	ボセンタン群 N=175	
体重（kg）			
n	128	167	194
ベースライン	65.6 ± 14.5	66.0 ± 13.4	65.8 ± 12.9
投与終了時	65.7 ± 14.9	66.5 ± 13.8	65.8 ± 13.1
ベースラインからの変化	0.1 ± 2.5	0.4 ± 2.4	0.0 ± 2.6

［平均 ± 標準偏差］

出典：モジュール 5.3.5.3.2 付録 55、付録 56

4.1.2.2 AC-052-333 試験（RAPIDS-2 継続試験）

AC-052-333 試験のベースライン及び投与終了時の体重を表 69 に示した。

投与終了時の体重のベースラインからの変化（± 標準偏差）は–0.9（± 5.1）kg で、変化は小さく、臨床的に問題のある変化はなかった。

表 69　ベースライン及び投与終了時の体重（Safety set）：AC-052-333 試験

	ボセンタン N=116
体重（kg）	
n	106
ベースライン	65.9 ± 14.2
投与終了時	65.1 ± 14.3
ベースラインからの変化	–0.9 ± 5.1

［平均 ± 標準偏差］
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 24

4.1.2.3 AC-052-335 試験

AC-052-335 試験のベースライン、投与 24 週時及び投与 48 週時の体重を表 70 に示した。

体重のベースラインからの変化（± 標準偏差）は、24 週時で 0.17（± 2.15）kg、48 週時で–0.32（± 1.83 ）kg と変化は小さく、臨床的に問題のある変化はなかった。

表 70　ベースライン、投与 24 週時及び投与 48 週時の体重（Safety set）：AC-052-335 試験

	0～24 週 ボセンタン N=28	0～48 週 ボセンタン N=28
体重（kg）		
n	22	20
ベースライン	49.55 ± 9.82	49.55 ± 9.82
測定時	50.27 ± 11.31	50.79 ± 10.30
ベースラインからの変化	0.17 ± 2.15	–0.32 ± 1.83

［平均 ± 標準偏差］
1) 出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 52

4.2 心電図

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験及び AC-052-333 試験において心電図検査は行わなかった。

AC-052-335 試験は投与 16 週までの心電図の評価を行った。投与 16 週の QT、QTc（Fridericia 法で補正した QTc）、QRS、PR 及び心拍数のベースラインからの変化を表 71 に示した。投与 16 週で、ベースラインからの変化はほとんどなかった。

投与 16 週までの各時点の QTc が 500 ms を超えている症例はなかった。投与 16 週に QTc

が 450 ms を超えている症例は 3 例いたが、うち 2 例はベースライン時から 450 ms を超えており、残り 1 例はベースライン時が 434 ms で、投与 16 週では 454 ms とベースラインから 20 ms の延長であった（表 72）。また、投与 16 週で、ベースライン時からの QTc 変化量 が 30 ms を超えて延長している症例はなく（モジュール 5.3.5.2.3 表 32）、QTc の最大変化量は 29 ms であった。QTc の延長を示唆する変化はなかった。

投与 16 週以降は、心電図の評価は行わなかった。

表 71　ベースラインから投与 16 週の心電図の変化（Safety set）：AC-052-335 試験

		ベースライン	16 週時	ベースラインからの変化	p 値 1) p 値 2)
QT（ms）	平均値（SD）	393.6 （27.9）	394.2 （22.6）	0.6 （20.8）	0.8911
N=22	Q1,中央値, Q3	376.0, 389.0, 420.0	376.0, 391.5, 410.0	–12.0, 1.0, 16.0	0.8874
	95%CI	（ 381.2, 406.0 ）	（ 384.2, 404.3 ）	（ –8.6, 9.9 ）	
QRS（ms）	平均値（SD）	88.5 （8.9）	88.1 （9.0）	–0.5 （3.7）	0.9995
N=22	Q1,中央値, Q3	80.0, 89.0, 95.0	82.0, 85.0, 94.0	-2.0, 0.0, 2.0	0.5745
	95%CI	（ 84.6, 92.5 ）	（ 84.1, 92.1 ）	（ –2.1, 1.2 ）	
PR（ms）	平均値（SD）	152.4 （16.7）	152.0 （16.2）	–0.4 （7.1）	0.8762
N=22	Q1,中央値, Q3	140.0 150.5 156.0	140.0 149.5 160.0	–4.0 0.0 4.0	0.7908
	95%CI	（ 145.0, 159.8 ）	（ 144.8, 159.1 ）	（ –3.6, 2.8 ）	
RR（ms）	平均値（SD）	854.3 （113.1）	840.8 （110.5）	–13.5 （97.4）	0.6381
N=22	Q1,中央値, Q3	779.0, 822.0, 923.0	759.0, 805.5, 952.0	–69.0, –17.0, 31.0	0.5225
	95%CI	（ 804.2, 904.4 ）	（ 791.8, 889.8 ）	（ –56.7, 29.7 ）	
心拍数（bpm）	平均値（SD）	71.4 （9.0）	72.5 （9.2）	1.2 （7.6）	0.6016
N=22	Q1,中央値, Q3	65.0, 73.0, 77.0	63.0, 74.5, 79.0	–4.0, 1.5, 4.0	0.4746
	95%CI	（ 67.4, 75.3 ）	（ 68.5, 76.6 ）	（ –2.2, 4.6 ）	
QTcF（ms）	平均値（SD）	424.8 （18.6）	427.9 （14.6）	3.1 （13.4）	0.3425
N=22	Q1,中央値, Q3	411.0, 427.0, 435.0	413.0, 428.5, 438.0	–4.0, 1.5, 11.0	0.2835
	95%CI	（ 416.5, 433.0 ）	（ 421.4, 434.4 ）	（ –2.8, 9.1 ）	

信頼区間（CI）、標準偏差（SD）
1) Wilcoxon の符号付き順位検定
2) 対応のある t 検定
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 30

表 72　投与 16 週のベースライン時からの QTc（Safety set）：AC-052-335 試験

	最大値			
ベースライン	≤450	450< ≤480	480< ≤500	500<
≤450	20	-	-	-
450< ≤480	-	2	-	-
480< ≤500	-	-	-	-
500<	-	-	-	-

N=22（6 例中止）
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 31

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

5.1.1.1 Pool1

Pool1 では年齢群別の解析を、50 歳未満、50～74 歳及び 74 歳超と、65 歳未満及び 65 歳以上の 2 とおりで行った。年齢群別の有害事象をモジュール 5.3.5.3.2 付録 66 に示した。

74 歳超の患者数はプラセボ群で 1.5%（2/133 例）、ボセンタン群で 3.43%（6/175 例）と非常に少なく、また、65 歳以上の患者数もプラセボ群で 12.8%（17/133 例）、ボセンタン群で 14.3%（25/175 例）と少なかった。

頭痛の発現割合は、ボセンタン群の 50 歳未満で 20.8%（16/77 例）、50～74 歳で 7.6%（7/92 例）、74 歳超で発現はなかった。末梢性浮腫の発現割合は、ボセンタン群の 50 歳未満で 15.6%（12/77 例）、50～74 歳で 13.0%（12/92 例）、74 歳超で発現はなかった。頭痛と末梢性浮腫は、ボセンタン群では年齢が低い患者群で発現割合が高かった。

ボセンタン群の「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、50 歳未満で 6.7%（5/75 例）、50～74 歳で 14.9%（13/87 例）、74 歳超で 16.7%（1/6 例）であり、ボセンタン群では年齢が高い患者群で発現割合が高かった。ボセンタン群の「基準値上限の 5 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加」はこの傾向は認められなかった。

「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」の発現割合は、プラセボ群の 50 歳未満で 1.5%（1/65 例）、50～74 歳で 4.8%（3/62 例）、74 歳超で発現はなく、ボセンタン群の 50 歳未満で 4.0%（3/75 例）、50～74 歳で 2.3%（2/86 例）、74 歳超で 33.3%（2/6 例）であり、プラセボ群及びボセンタン群のいずれの投与群でも、年齢が高い患者群で発現割合は高かった。

ボセンタン投与によるアミノトランスフェラーゼ増加のリスクは高齢患者が高いと考えられるが、その他の有害事象は、非高齢患者よりも高齢者で増加する可能性は低いと考えられた。

5.1.2 性別

5.1.2.1 Pool1

Pool1 の性別の有害事象をモジュール 5.3.5.3.2 付録 65 に示した。

男性はプラセボ群で 24 例、ボセンタン群で 42 例、女性はプラセボ群で 109 例、ボセンタン群で 133 例であり、女性が多かった。

有害事象の発現割合は、プラセボ群の男性で 87.5%（21/24 例）、女性で 87.2%（95/109 例）、ボセンタン群の男性で 85.7%（36/42 例）、女性で 88.7%（118/133 例）であった。多くの有害事象の発現割合は男性より女性が高かったが、プラセボ群でも同様の発現傾向であり、ボセンタン投与との関連性はないと考えられた。

末梢性浮腫の発現割合は、ボセンタン群の男性で 23.8%（10/42 例）、女性で 10.5%（14/133、プラセボ群の男性で 4.2%（1/24 例）、女性で 4.6%（5/109 例）であった。

「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、ボセンタン群の男性で 7.5%（3/40 例）で、女性で 12.5%（16/128 例）であった。

「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超えるヘモグロビン減少」の発現割合は、プラセボ群の男性で 4.2%（1/24 例）、女性で 2.9%（3/105 例）、ボセンタン群の男性で発現はなく、女性で 5.5%（7/127 例）であった。

ボセンタン群では女性は男性よりもアミノトランスフェラーゼ増加とヘモグロビン減少の発現割合が高く、男性は女性よりも末梢性浮腫の発現割合が高かった。しかし、この結果はこれまでに実施されたボセンタンの臨床試験での男女別の有害事象の発現傾向と同様であった。

5.1.3 体重

5.1.3.1 Pool1

Pool1 の体重群別の有害事象をモジュール 5.3.5.3.2 付録 67 に示した。体重群を「64 kg 未満」と「64 kg 以上」とした。

64 kg 未満の患者数はプラセボ群で 67 例、ボセンタン群で 81 例、64 kg 以上の患者数はプラセボ群で 66 例、ボセンタン群で 94 例であった。有害事象の発現割合は、64 kg 未満では、プラセボ群で 85.1%（57/67 例）、ボセンタン群で 85.2%（69/81 例）、64 kg 以上では、プラセボ群で 89.4%（59/66 例）、ボセンタン群で 90.4%（85/94 例）であった。有害事象の発現割合は 64kg 以上で高かったが、64 kg 以上のプラセボ群及びボセンタン群での有害事象の発現割合は同程度であり、ボセンタンとの関連性はないと考えられた。

5.1.4 人種

5.1.4.1 Pool1

Pool1 の人種の構成は、白人がプラセボ群で 84.2%（112/133 例）、ボセンタン群で 92.0%（161/175 例）であった。白人以外の人種は少なかったため、人種別による解析は行わなかった。

5.1.5 SSc 分類

5.1.5.1 Pool1

Pool1 のベースライン時の SSc 分類別の有害事象をモジュール 5.3.5.3.2 付録 69 に示した。

有害事象の発現割合は、dcSSc ではプラセボ群で 89.7%（52/58 例）、ボセンタン群で 92.1%（58/63 例）、lcSSc ではプラセボ群で 85.3%（64/75 例）、ボセンタン群で 85.7%（96/112 例）であった。有害事象の発現割合は lcSSc より dcSSc が高かったが、プラセボ群でも同様の発現傾向であり、ボセンタン投与との関連性はないと考えられた。

アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、プラセボ群では dcSSc 及び lcSSc で同程度であり、ボセンタン群では lcSSc が高かった。ヘモグロビン減少の発現割合は、dcSSc 及び lcSSc で類似していた。

5.2 外因性要因

5.2.1 地域

5.2.1.1 Pool1

Pool1 では地域を米国と米国以外に層別した。地域別の有害事象をモジュール 5.3.5.3.2 付録 68 に示した。

米国以外の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 86.3%（63/73 例）、ボセンタン群で 86.7%（91/105 例）で、米国の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 88.3%（53/60 例）、ボセンタン群で 90.0%（63/70 例）であり、米国の有害事象の発現割合は米国以外よりも高かったが、プラセボ群とボセンタン群で有害事象の発現割合に大きな違いはなく、ボセンタン投与との関連性はないと考えられた。ただし、頭痛の発現割合は、米国のボセンタン群で 5.7%（4/70 例）で、米国以外のボセンタン群で 18.1%（19/105 例）であり、米国よりも高い頻度で報告された。

アミノトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少の発現割合は、いずれの地域でも大きな違いはなかった。

5.3 薬物相互作用

ボセンタンの血中濃度に影響を及ぼすと考えられる薬剤との併用に関する臨床薬理試験の結果は、これまでに既に報告している（既承認時提出資料へ項）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験において、妊娠及び授乳時の使用に関する報告はなかった。エンドセリン受容体拮抗薬では、動物実験で催奇形性が報告されており、既承認添付文書の記載と同様に手指潰瘍患者に対してもボセンタン投与中の妊娠は避ける必要があると考える。

5.5 過量投与

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験において、過量投与の報告はなかった。既承認添付文書の記載と同様に手指潰瘍患者においても、過量投与は重度の血圧低下を起こす可能性があるため注意する必要がある。

5.6 薬物乱用

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験において、該当する報告はなく、本剤の作用機序及び肺動脈性肺高血圧症（PAH）を適応とした承認取得以降にも薬物乱用の報告はないことから、手指潰瘍患者においても薬物乱用の可能性は低いと考える。

5.7 離脱症状及び反跳現象

AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験において、離脱症状及び反跳現象に関連する新たな安全性情報は得られておらず、PAH 患者と同様、離脱症状及び反跳現象に対する懸念は低いと推測される。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまで本剤は自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関わる安全性情報は得られておらず、AC-052-401 試験、AC-052-331 試験、AC-052-333 試験及び AC-052-335 試験においても新たな安全性情報は得られなかった。

6. 市販後データ

ボセンタン長期使用の安全性及び忍容性は、さまざまな適応症を対象とした国内外の臨床試験及び製造販売後調査から得られており、添付文書に記載されている。

ボセンタン承認後の国内外の市販後データを以下に要約した。

6.1 安全性定期報告（第 12 回、調査単位期間：2013 年 5 月 20 日～2014 年 5 月 19 日）

ボセンタンは、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。2012 年 11 月 21 日に「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II）」の適応が追加された。

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、肝障害など）15.24%（777/5100 例）1206 件、「血液関連の副作用」（血小板数減少、貧血、白血球数減少、ヘモグロビン減少など）3.92%（200/5100 例）300 件であった。「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 4.84%（247/5100 例）337 件に発現した。

今回の調査単位期間に報告された副作用状況［副作用発現症例率 13.71%（191/1393 例）262 件］は、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。

6.2 定期的安全性最新報告（PSUR、第 19 回、調査単位期間：2012 年 11 月 20 日～2013 年 11 月 19 日）

Actelion 社が作成した最新の定期的安全性最新報告書（PSUR；Periodic Safety Update Report, 第 19 回、作成日 2014 年 1 月 15 日）の概要を示した。

ボセンタンは 2001 年 11 月 20 日に米国で PAH の治療薬として初めて承認された。また、EU で 2002 年 5 月 15 日、日本で 2005 年 4 月 11 日にそれぞれ PAH の治療薬として承認された。

本 PSUR において、国際誕生日である 2001 年 11 月 20 日から 2013 年 11 月 19 日までの 12 年間に、本剤はおよそ 134500 例に使用されたと推定されている。

今回の調査単位期間中、61000 例に使用され、うち 7250 例は手指潰瘍/全身性強皮症に使用された。新たな有害事象は 11684 件報告され、最も報告割合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。

これらの有害事象分布は、全体として前回の PSUR 対象期間（調査対象期間：2011 年 11 月 20 日～2012 年 11 月 19 日）と同様であった。

6.3 市販後データの結論

国内外の安全性情報の集計結果から、現時点では使用上の注意の改訂などのさらなる安全対策は不要と考えられた。

7. 付録

7.1 一覧表

7.1.1 死亡症例一覧

AC-052-331 試験の死亡症例一覧を表 73 に、AC-052-333 試験の死亡症例一覧を表 74 に示した。AC-052-401 験及び AC-052-335 試験では死亡はなかった。

表 73　死亡症例一覧：AC-052-331 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
プラセボ（N=1）	1265	白人	－	女性	57	咳嗽・疾患進行	14 日目	75 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						紅斑性皮疹	26 日目	142 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						背部痛	72 日目	38 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節痛・疾患進行	72 日目	38 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						胸痛	109 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						レイノー現象・疾患進行	114 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・多発性筋炎	117 日目	70 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	159 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						急性呼吸窮迫症候群 4)	202 日目	1 日間	なし	－	重篤	該当せず	死亡
ボセンタン（N=1）	1129	白人	250 mg/日	男性	79	皮膚潰瘍・皮膚疼痛	1 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						心不全	5 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						パーキンソン病	9 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加･アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 日目	9 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を記載した。

4) ARGUS データベースの情報を記載

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N=1）	1129（続き）	白人	250 mg/日	男性	79	C–反応性蛋白増加	14 日目	–	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						下痢	15 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	29 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	追跡不能
						良性前立腺肥大症	39 日目	–	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						肺炎	43 日目	32 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復
						全身健康状態低下	70 日目	32 日間	なし	重度	重篤	該当せず	死亡
						胸痛・呼吸困難	76 日目	2 日間	なし	重度	重篤	該当せず	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を記載した。

4) ARGUS データベースの情報を記載

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

表 74　死亡症例一覧：AC-052-333 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N=6）	1021	白人	250 mg/日	女性	71	感染性皮膚潰瘍	27 日目	323 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛・皮膚変色	71 日目	279 日間	なし	中等度	重篤	増量	回復
						皮膚潰瘍	152 日目	228 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	202 日目	57 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮下組織膿瘍	247 日目	23 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						眼感染	259 日目	58 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						下気道感染	308 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺炎	357 日目	10 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						限局性感染	367 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	393 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	434 日目	62 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	553 日目	30 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	559 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						帯状疱疹	570 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						体重減少	582 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						椎間板突出・筋力低下	620 日目	60 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。

3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。

5) 情報の未入手

出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N=6）	1021（続き）	白人	250 mg/日	女性	71	皮膚潰瘍	640 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	640 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	640 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						褥瘡性潰瘍	640 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						体位性めまい	661 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						敗血症	669 日目	6 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
						呼吸困難	669 日目	－	なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
						低血圧	669 日目	－	あり	中等度	重篤	投与中断	未回復
	1185	白人	250 mg/日	女性	62	疾患進行・労作性呼吸困難	362 日目	756 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						動物咬傷・裂傷	503 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						食欲減退	666 日目	452 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	666 日目	75 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						外骨腫	788 日目	191 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	796 日目	17 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	862 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	911 日目	25 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						外陰部癌	942 日目	99 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脳血管発作	1109 日目	9 日間	あり	重度	重篤	投与中止	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。

3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。

5) 情報の未入手

出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N=6）	1213	白人	250 mg/日	女性	48	貧血・ヘモグロビン減少	111 日目	394 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ビタミンB12 減少	154 日目	638 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						血中鉄減少	154 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						胸水	272 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						心嚢液貯留	274 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						トロポニン T 増加	274 日目	153 日間	なし	該当せず	非重篤	なし	回復
						胸痛	274 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						低血圧	274 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						心筋炎	278 日目	549 日間	なし	中等度	重篤	なし	死亡
						リンパ節症	278 日目	171 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						背部痛	281 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						骨粗鬆症	342 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						関節腫脹	414 日目	325 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	468 日目	32 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	544 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						貧血	791 日目	－	なし	－5)	非重篤	なし	未回復
						トロポニン T 増加	791 日目	27 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。

3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。

5) 情報の未入手

出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N=6）	1213（続き）	白人	250 mg/日	女性	48	呼吸困難	791 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						甲状腺機能低下症	807 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						食道炎	810 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						食欲減退	810 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						白血球増加症	818 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						気管支肺炎	819 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・強皮症	819 日目	8 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	1278	白人	250 mg/日	女性	58	感染性皮膚潰瘍	22 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						口腔内痛	107 日目	36 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						陰部ヘルペス	270 日目	6 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔内痛	272 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						喘息・疾患進行	334 日目	292 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						眼感染	500 日目	57 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	826 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・皮膚潰瘍	897 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						失神	988 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛	1008 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症	1117 日目	84 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。

3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。

5) 情報の未入手

出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N=6）	1281	アジア人	250 mg/日	女性	50	感染性皮膚潰瘍	29 日目	145 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						低血圧	33 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	34 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						低酸素症	34 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱	34 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						失神	35 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						眼充血	50 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腋窩痛	83 日目	505 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						咳嗽	105 日目	483 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿路感染	105 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	126 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肋骨骨折	210 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脂肪腫	225 日目	363 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						下痢	247 日目	20 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性心膜炎	264 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。

3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。

5) 情報の未入手

出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N=6）	1281（続き）	アジア人	250 mg/日	女性	50	失神	332 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						抜歯	335 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	378 日目	210 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	378 日目	210 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						インフルエンザ	389 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	426 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						腹痛・呼吸困難	452 日目	4 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						疾患進行・口腔内潰瘍形成・皮膚潰瘍	479 日目	109 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						末梢性浮腫	555 日目	33 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚のつっぱり感	555 日目	33 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・肺線維症	565 日目	23 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	1226	白人	250 mg/日	男性	42	副鼻腔炎	38 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	追跡不能
						呼吸困難	41 日目	－	なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
						心停止	42 日目	1 日間	なし	重度	重篤	該当せず	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。

3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。

5) 情報の未入手

出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

7.1.2 重篤な有害事象

表 75　重篤な有害事象症例一覧：AC-052-401 試験（二重盲検期間）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰 [2)]
プラセボ（N = 3）	50334	白人	－	女性	32	頭痛	3 日目	28 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						頭痛	30 日目	32 日間	あり	重度	非重篤	減量	回復
						浮動性めまい	30 日目	32 日間	あり	軽度	非重篤	減量	回復
						嘔吐・食道炎	71 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	50619	白人	－	女性	54	皮膚潰瘍	36 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						末梢性浮腫	68 日目	11 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						浮腫	81 日目	－	あり	重度	非重篤	なし	未回復
						末梢性虚血	81 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
	50015	白人	－	女性	61	歯痛	21 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	66 日目	2 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						呼吸困難・肺水腫	67 日目	3 日間	あり	重度	重篤	なし	回復
						蕁麻疹・そう痒症	75 日目	6 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	82 日目	7 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 16.2.4、付録 18.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰 2)
ボセンタン（N= 2）	50217	白人	250 mg/日	女性	40	呼吸困難	23 日目	－	なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
						上気道感染	23 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						動悸・心室性頻脈	24 日目	11 日間	あり	軽度	重篤	なし	回復
						浮動性めまい	24 日目	31 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚乾燥	25 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						喉頭炎	29 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						頭痛	30 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						顎痛	31 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						耳痛	31 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						筋骨格痛	45 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						咽喉乾燥	46 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						肝機能検査異常	52 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						誤嚥性肺炎	63 日目	11 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
	50408	白人	250 mg/日	男性	26	心室性頻脈	15 日目	12 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 16.2.4、付録 18.2.7

表 76　重篤な有害事象症例一覧：AC-052-401 試験（オープンラベル期間）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰 [2)]
プラセボ/ボセンタン [3)]（N = 4）	50315	白人	250 mg/日	女性	26	嚥下障害	–15 日目	―	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						腰椎穿刺後症候群・処置による嘔吐	20 日目	7 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						頭痛	35 日目	54 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						多発性硬化症	110 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	50601	白人	250 mg/日	女性	47	下痢	22 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ヘモグロビン減少	22 日目	91 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性嚢腫	71 日目	10 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
	50619	白人	125 mg/日	女性	55	悪心	1 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						便秘	1 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血・疾患進行	7 日目	―	なし	重度	重篤	投与中止	未回復
	50020	白人	250 mg/日	女性	51	呼吸困難	44 日目	3 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						片頭痛	64 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-401 試験（二重盲検期間）で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
3) 二重盲検期間の投与群 / 継続投与期間の投与群
出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 18.3.4、付録 18.3.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰 2)
ボセンタン（N = 7）	50208	白人	250 mg/日	女性	56	完全房室ブロック	29 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						関節痛	87 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	50305	白人	250 mg/日	女性	72	頭痛	4 日目	4 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血・皮膚潰瘍・疾患進行	94 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
	50307	白人	250 mg/日	女性	56	便失禁	1 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						嚥下障害	1 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						放屁	1 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						下痢・入院	55 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						骨粗鬆症	74 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	50603	白人	250 mg/日	男性	55	関節痛	8 日目	91 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	22 日目	77 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
	50620	白人	250 mg/日	女性	55	四肢痛	24 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						昆虫咬傷感染	54 日目	62 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	54 日目	62 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
	50002	白人	250 mg/日	女性	72	限局性感染・石炭沈着症	17 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						直腸脱	50 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						血尿	89 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						呼吸困難	100 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-401 試験（二重盲検期間）で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
3) 二重盲検期間の投与群 / 継続投与期間の投与群
出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 18.3.4、付録 18.3.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰 [2)]
ボセンタン（N = 7）	50005	白人	250 mg/日	女性	68	労作性呼吸困難・呼吸困難	24 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						咳嗽	24 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						頭痛	49 日目	24 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症・疾患進行	51 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						皮膚嚢腫	52 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	57 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						関節痛	112 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						筋力低下	112 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						筋炎・疾患進行	112 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-401 試験（二重盲検期間）で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
3) 二重盲検期間の投与群 / 継続投与期間の投与群
出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 18.3.4、付録 18.3.7

表 77　重篤な有害事象症例一覧：AC-052-331 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
プラセボ（N = 17）	1042	白人	－	女性	66	関節炎・変形性関節症・全身性硬化症・疾患進行	27 日目	115 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺障害・入院・全身性硬化症	33 日目	227 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						ヘモグロビン減少	52 日目	27 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・皮膚潰瘍	141 日目	64 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
	1384	白人	－	女性	67	脳血管発作	117 日目	25 日間	あり	重度	重篤	投与中止	回復（後遺症あり）
	1049	白人	－	女性	71	疾患進行・皮膚潰瘍・皮膚疼痛	59 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						呼吸困難	252 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
	1094	白人	－	女性	53	四肢壊死	67 日目	123 日間	あり	重度	重篤	投与中止	回復
	1019	白人	－	女性	45	心拍数増加	128 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
	1101	白人	－	女性	58	軟部組織感染	1 日目	33 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	20 日目	25 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復
	1006	白人	－	女性	52	末梢性虚血	20 日目	12 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復
	1188	白人	－	女性	46	うつ病・入院	33 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						乳汁漏出症	68 日目	162 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
プラセボ（N = 17）	1188 (続き)	白人	－	女性	46	上気道感染	83 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						単純ヘルペス	96 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1330	その他	－	女性	46	希発月経	5 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						歯の脱落・歯痛	19 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						擦過傷・交通事故	27 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						四肢壊死	98 日目	5 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復（後遺症あり）
	1217	白人	－	女性	58	下痢	21 日目	4 日目	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ヘモグロビン減少	34 日目	50 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						便秘	68 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						食道炎	132 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・体液貯留	142 日目	36 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						ヘモグロビン減少・入院・全血輸血	161 日目	4 日間	あり	中等度	重篤	投与中止	回復
	1220	白人	－	女性	49	石灰沈着症・軟部組織感染	26 日目	13 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						石灰沈着症・皮膚感染	56 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						頚部脊柱管狭窄症	95 日目	75 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
プラセボ（N= 17）	1265	白人	－	女性	57	咳嗽・疾患進行	14 日目	75 日目	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						紅斑性皮疹	26 日目	142 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						背部痛	72 日目	38 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節痛・疾患進行	72 日目	38 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						胸痛	109 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						レイノー現象・疾患進行	114 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・多発性筋炎	117 日目	70 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	159 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
	1179	白人	－	男性	44	頭痛	1 日目	53 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	107 日目	4 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復（後遺症あり）
						労作性呼吸困難	148 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	169 日目	－	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
	1180	白人	－	女性	52	入院・発熱・敗血症	3 日目	14 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						副鼻腔炎	65 日目	10 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						埋込み部位感染	156 日目	15 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [2)]	転帰 [3)]
プラセボ（N = 17）	1302	白人	－	女性	84	胸痛	45 日目	9 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						動悸	45 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						悪心	45 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						霧視	173 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚乳頭腫	176 日目	39 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛・疾患進行	206 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1221	アジア人	－	女性	57	食中毒・胃腸炎	22 日目	5 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						食中毒・胃腸炎・悪心	25 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脱水・胃腸炎・頭痛	25 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胃食道逆流性疾患	25 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	60 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	266 日目	26 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	1237	白人	－	女性	70	強皮症腎クリーゼ	186 日目	8 日間	なし	重度	重篤	該当せず	回復（後遺症あり）
						強皮症腎クリーゼ	193 日目	－	なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [2]	転帰 [3]
ボセンタン（N = 10）	1027	白人	125 mg/日	女性	56	末梢性浮腫	12 日目	24 日間	あり	中等度	重篤	投与中止	回復
						浮腫	18 日目	－	あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復
						疾患進行・皮膚潰瘍	18 日目	49 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復（後遺症あり）
	1382	白人	250 mg/日	女性	60	回転性めまい・嘔吐	20 日目	8 日間	あり	重度	非重篤	投与中断	回復
						膀胱炎	21 日目	9 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						頭位性回転性めまい	37 日目	9 日間	あり	重度	重篤	該当せず	回復（後遺症あり）
						湿疹	153 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1050	白人	250 mg/日	女性	55	皮膚炎	9 日目	88 日間	あり	重度	非重篤	投与中断	回復
						呼吸困難	206 日目	－	なし	重度	重篤	該当なし	未回復
	1089	白人	250 mg/日	男性	42	鼻咽頭炎	30 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	30 日目	29 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						外傷性潰瘍	30 日目	50 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	49 日目	10 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						血管炎	65 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						重症筋無力症 [4]	83 日目	145 日間	あり	重度	重篤	投与中止	回復
	1098	白人	250 mg/日	女性	45	顔面浮腫・末梢性浮腫	2 日目	3 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

4) データベースロック後に治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 10）	1098 (続き)	白人	250 mg/日	女性	45	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加･アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加･血中アルカリホスファターゼ増加・γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 日目	12 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	回復
						サイトメガロウイルス感染	10 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
						発熱	10 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	投与中断	回復
						鉄欠乏性貧血	79 日目	61 日間	あり	重度	重篤	減量	回復
						浮腫	79 日目	35 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節炎	79 日目	32 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛	84 日目	61 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胃食道逆流性疾患･疾患進行	176 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	追跡不能
						骨粗鬆症予防	216 日目	3 日間	なし	軽度	重篤	投与中断	回復
						皮膚潰瘍・疾患進行	286 日目	－	なし	該当せず	重篤	該当せず	追跡不能
	1129	白人	250 mg/日	男性	79	皮膚潰瘍・皮膚疼痛	1 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						心不全	5 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						パーキンソン病	9 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

4) データベースロック後に治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 10）	1129 (続き)	白人	250 mg/日	男性	79	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 日目	9 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						C-反応性蛋白増加	14 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						下痢	15 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	29 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	追跡不能
						良性前立性肥大症	39 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						肺炎	43 日目	32 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復
						全身健康状態低下	70 日目	32 日間	なし	重度	重篤	該当せず	死亡
						胸痛・呼吸困難	76 日目	2 日間	なし	重度	重篤	該当せず	回復
	1061	白人	250 mg/日	男性	43	良性前立性肥大症	15 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						変形性関節症	61 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						乳房新生物	81 日目	27 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復
						上室性頻脈	107 日目	1 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						インスリン依存性糖尿病	127 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						リンパ節症	198 日目	50 日間	－	該当せず	重篤	該当せず	回復（後遺症あり）

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

4) データベースロック後に治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 10）	1071	白人	250 mg/日	男性	54	体重減少	72 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						そう痒症	74 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						血中アルカリホスファターゼ増加	92 日目	－	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						嚥下障害	96 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						石灰沈着症	102 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	114 日目	36 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	114 日目	36 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						浮動性めまい・疾患進行	133 日目	100 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						リンパ節症	177 日目	55 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口内乾燥	216 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿量増加	216 日目	38 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						感覚鈍麻・三叉神経障害	216 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						頭痛	225 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1021	白人	250 mg/日	女性	70	蜂巣炎	26 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						浮動性めまい	40 日目	22 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						咳嗽・労作性呼吸困難	54 日目	15 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

4) データベースロック後に治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 10）	1021 (続き)	白人	250 mg/日	女性	70	貧血・ヘモグロビン減少	61 日目	8 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛	68 日目	76 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						下気道感染	135 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						貧血	152 日目	39 日間	あり	重度	重篤	減量	回復
						肺炎	156 日目	51 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						心房細動	159 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						リンパ節症	184 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1177	白人	250 mg/日	女性	78	上気道感染	19 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						爪囲炎	57 日目	63 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	81 日目	27 日間	あり	中等度	重篤	なし	回復
						視力障害	181 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿路感染	200 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

2) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載

3) 治験薬投与終了後 56 日間追跡した結果を示した。

4) データベースロック後に治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2.4、付録 16.2.7

表 78　重篤な有害事象症例一覧：AC-052-333 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1]	持続期間 [2]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン（N= 45）	1040	白人	250 mg/日	男性	40	無力症	23 日目	275 日間	なし	軽度	非重篤	減量	回復
						食道炎	325 日目	10 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						心筋梗塞	371 日目	6 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						トランスアミナーゼ上昇	449 日目	153 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						急性冠動脈症候群	458 日目	7 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						嚥下障害	1038 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1381	白人	250 mg/日	女性	24	上部消化管内視鏡検査	43 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						貧血	63 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						肺炎	155 日目	14 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						ビタミン D 欠乏	379 日目	51 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ビタミン D 欠乏	514 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						爪真菌症	722 日目	33 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発疹	725 日目	6 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	1382	白人	250 mg/日	女性	61	貧血	29 日目	－	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						貧血	29 日目	253 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嚥下障害	169 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1382 (続き)	白人	250 mg/日	女性	61	上顆炎	224 日目	226 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						胃食道逆流性疾患	227 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						上部消化管内視鏡検査	253 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						貧血	402 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						咳嗽	652 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						背部痛	657 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						口腔内潰瘍形成	666 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						湿疹	736 日目	13 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						椎間板突出	863 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
	1383	白人	250 mg/日	女性	62	限局性感染	–39 日目	58 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						褥瘡性潰瘍	29 日目	141 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						頭痛	147 日目	45 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						嚥下障害	218 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						嘔吐	359 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	359 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肩回旋筋腱版症候群	724 日目	27 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						爪囲炎	897 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	1090	白人	250 mg/日	男性	38	全身健康状態低下	23 日目	20 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						アレルギー性結膜炎	28 日目	46 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N= 45）	1090 (続き)	白人	250 mg/日	男性	38	皮膚潰瘍	42 日目	41 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						インフルエンザ様疾患	255 日目	31 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						突発難聴	299 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						関節損傷	387 日目	10 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						浮動性めまい・潮紅	575 日目	77 日間	あり	軽度	非重篤	減量	回復
						関節痛・関節腫脹	575 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						悪心	576 日目	76 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1091	白人	250 mg/日	女性	56	拡張機能障害	–9 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						帯状疱疹	30 日目	19 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復
						錯覚感	145 日目	87 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						無力症	174 日目	58 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	252 日目	36 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						結膜炎	342 日目	84 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肩甲骨骨折	473 日目	54 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						湿疹	610 日目	78 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						鼻炎	687 日目	21 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発声障害	913 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間 [2)]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（N = 45）	1091 (続き)	白人	250 mg/日	女性	56	背部痛	918 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性胃腸炎	923 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						頻脈	944 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1092	白人	250 mg/日	男性	46	疾患進行・皮膚潰瘍	144 日目	15 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復
						疾患進行・関節硬直	201 日目	29 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	227 日目	212 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						アルコール精神病	241 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
						腱鞘炎	405 日目	16 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						疾患進行・皮膚潰瘍	405 日目	16 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						感染性皮膚潰瘍	463 日目	224 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						蜂巣炎	482 日目	205 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	575 日目	549 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						出血性静脈瘤	646 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						出血性静脈瘤	687 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・皮膚潰瘍	743 日目	18 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						出血性静脈瘤	849 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1092 (続き)	白人	250 mg/日	男性	46	疾患進行・皮膚潰瘍	881 日目	14 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						貧血	881 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						味覚消失	899 日目	47 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	1047 日目	17 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
	1105	白人	250 mg/日	女性	63	関節炎	225 日目	280 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢壊死	260 日目	34 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						拡張機能障害	277 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						全身健康状態低下	365 日目	191 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						食欲減退・体重減少	395 日目	161 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						咳嗽	400 日目	44 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						貧血	421 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						左室肥大	654 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						頸動脈狭窄	654 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						基底細胞癌	685 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・関節痛	747 日目	131 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						体重減少	849 日目	85 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻出血	919 日目	134 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚嚢腫	1052 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間 [2)]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（N = 45）	1093	白人	250 mg/日	女性	73	発疹	1 日目	120 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発疹	30 日目	275 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発疹	213 日目	92 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	305 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肝酵素上昇	427 日目	204 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						白内障手術	476 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						外傷性潰瘍	958 日目	168 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	999 日目	157 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	999 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	1022 日目	25 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						筋炎	1035 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
	1094	白人	250 mg/日	女性	54	限局性感染	34 日目	92 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発声障害	126 日目	120 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肝酵素上昇	207 日目	21 日間	あり	軽度	重篤	投与中断	回復
						そう痒症	491 日目	90 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	584 日目	7 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						皮膚潰瘍	620 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	662 日目	5 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1094 (続き)	白人	250 mg/日	女性	54	変形性関節症	794 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						治癒不良	812 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						疾患進行・全身性硬化症	831 日目	169 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						関節リウマチ	856 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
	1095	白人	250 mg/日	女性	65	鼻咽頭炎	3 日目	35 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						アレルギー性皮膚炎	62 日目	37 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						水疱	99 日目	122 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	252 日目	30 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	252 日目	426 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔内出血	313 日目	90 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						指切断	357 日目	168 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						副鼻腔炎	694 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						多発ニューロパチー	1195 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1096	白人	250 mg/日	女性	41	皮膚壊死	584 日目	8 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						尿路感染	709 日目	28 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腱鞘炎	768 日目	91 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						膀胱炎	892 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間 [2)]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（N = 45）	1096 (続き)	白人	250 mg/日	女性	41	麦粒腫	955 日目	88 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	1041 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	1092 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1057	白人	250 mg/日	男性	35	不眠症	189 日目	43 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺炎	214 日目	8 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						腹痛	328 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋肉痛	357 日目	300 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節痛	399 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						嚥下障害	455 日目	132 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						結膜炎	698 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						霰粒腫	718 日目	12 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	814 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						血圧上昇	872 日目	18 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						強皮症腎クリーゼ	917 日目	9 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
	1021	白人	250 mg/日	女性	71	感染性皮膚潰瘍	27 日目	323 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛・皮膚変色	71 日目	279 日間	なし	中等度	重篤	増量	回復
						皮膚潰瘍	152 日目	228 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	202 日目	57 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1021	白人	250 mg/日	女性	71	皮下組織膿瘍	247 日目	23 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						眼感染	259 日目	58 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						下気道感染	308 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺炎	357 日目	10 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						限局性感染	367 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	393 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	434 日目	62 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	553 日目	30 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	559 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						帯状疱疹	570 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						体重減少	582 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	640 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	640 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	640 日目	29 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						褥瘡性潰瘍	640 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						体位性めまい	661 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						敗血症	669 日目	6 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
						呼吸困難	669 日目	－	なし	中等度	重篤	投与中断	未回復
						低血圧	669 日目	－	あり	中等度	重篤	投与中断	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1022	白人	250 mg/日	女性	56	貧血	26 日目	24 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	71 日目	103 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・血中アルカリフォスファターゼ増加	82 日目	74 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	101 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	203 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・末梢性浮腫・皮膚のつっぱり感	203 日目	34 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						便習慣変化	306 日目	312 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						消化不良	306 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	398 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						胃食道逆流性疾患	495 日目	75 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						下腹部痛・恥骨上痛	558 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						腸憩室	596 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						尿路感染	613 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	678 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	722 日目	57 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間 [2)]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（N = 45）	1022 (続き)	白人	250 mg/日	女性	56	疾患進行・四肢痛・筋骨格障害	809 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						耳感染	809 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						耳感染	816 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	841 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	871 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿路感染	874 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	874 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	888 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胸痛	1059 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						鼻咽頭炎	1092 日目	22 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胸膜炎	1124 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						体液貯留	1205 日目	86 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						胸痛	1234 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						蜂巣炎・転倒・関節損傷・擦過傷	1291 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						咳嗽	1343 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						四肢痛	1363 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1109	白人	125 mg/日	女性	59	便秘・疾患進行	47 日目	44 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						寝汗	48 日目	239 日間	－	中等度	非重篤	なし	回復
						悪心・腹部不快感	142 日目	27 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						そう痒症	142 日目	145 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						うつ病	264 日目	130 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嚥下障害	265 日目	101 日間	なし	－	非重篤	なし	回復
						体重減少	309 日目	85 日間	－	軽度	非重篤	投与中断	回復
						インフルエンザ	345 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	－	回復
						尿路感染	358 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ヘモグロビン減少	449 日目	194 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔内潰瘍形成	459 日目	52 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔咽頭痛	459 日目	52 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						不眠症	534 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						口腔内潰瘍形成	538 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						関節痛	569 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						筋骨格系胸痛	569 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						ヘモグロビン減少	670 日目	621 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						下気道感染	778 日目	12 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1234	ヒスパニック	250 mg/日	女性	59	慢性膵炎	821 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						末梢性虚血	845 日目	20 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						外陰部膣カンジダ症	854 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	858 日目	6 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						抑うつ気分	1020 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	1328 日目	9 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						ヘモグロビン減少	1401 日目	－	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						帯状疱疹	91 日目	47 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						蜂巣炎・自傷性皮膚症	199 日目	86 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						爪真菌症	284 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						外耳痛	383 日目	-273 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						滑液包炎	444 日目	730 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						うつ病	812 日目	7 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						感覚鈍麻	1174 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・頭痛・歯ぎしり	1174 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						医薬品副作用	1234 日目	92 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	1185	白人	250 mg/日	女性	62	疾患進行・労作性呼吸困難	362 日目	756 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						動物咬傷・裂傷	503 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1185 (続き)	白人	250 mg/日	女性	62	食欲減退	666 日目	452 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	666 日目	75 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						外骨腫	788 日目	191 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	796 日目	17 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	862 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	911 日目	25 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						外陰部癌	942 日目	99 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脳血管発作	1109 日目	9 日間	あり	重度	重篤	投与中止	死亡
	1188	白人	250 mg/日	女性	48	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加･アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 日目	191 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・関節痛	75 日目	92 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・四肢痛	79 日目	208 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	105 日目	51 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋炎	116 日目	21 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	167 日目	59 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1188 (続き)	白人	250 mg/日	女性	48	処置による疼痛・肩回旋筋腱版修復	495 日目	65 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ヘモグロビン減少	508 日目	26 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						B 型肝炎	620 日目	－	なし	重度	重篤	投与中止	未回復
	1305	白人	250 mg/日	女性	40	皮膚潰瘍	56 日目	92 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔うっ血	87 日目	301 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節硬直	99 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	106 日目	42 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						食欲減退	146 日目	518 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ヘモグロビン減少	249 日目	－	なし	該当せず	非重篤	なし	未回復
						皮膚炎	268 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・間質性肺疾患	280 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	328 日目	154 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	387 日目	287 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						インフルエンザ	618 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						咳嗽	817 日目	91 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1178	白人	250 mg/日	女性	54	浮腫	8 日目	37 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	12 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1178 (続き)	白人	250 mg/日	女性	54	感染性皮膚潰瘍	14 日目	79 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						睡眠障害	43 日目	800 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						骨髄炎	72 日目	40 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						気胸	73 日目	8 日間	なし	重度	非重篤	該当せず	回復
						ウイルス性下痢	75 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						蜂巣炎・局所腫脹	105 日目	13 日間	なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
						疾患進行・消化不良	139 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節滲出液	243 日目	432 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						滑液包炎	272 日目	23 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						石灰沈着症・疾患進行	510 日目	50 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復（後遺症あり）
						頭痛	614 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						耳下腺腫大	943 日目	30 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	1139 日目	41 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺炎	1189 日目	19 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						帯状疱疹	1217 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						蜂巣炎・皮膚潰瘍	1253 日目	98 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1329	黒人	250 mg/日	女性	46	上腹部痛	105 日目	19 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肝酵素上昇	142 日目	134 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						感覚鈍麻・錯感覚	364 日目	57 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1329 (続き)	黒人	250 mg/日	女性	46	皮膚病変	366 日目	54 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						気管支炎	385 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛	402 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						高血糖	403 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						歯痛	505 日目	110 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・疼痛	621 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						上気道感染	632 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						足骨折	659 日目	68 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節痛	726 日目	59 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・本態性高血圧症	782 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						疼痛・疾患進行	785 日目	31 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						呼吸困難･肺動脈性肺高血圧症	786 日目	30 日間	なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	1331	白人	250 mg/日	女性	70	うつ病・疾患進行	173 日目	521 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						鉄欠乏性貧血	275 日目	120 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	317 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腱炎	329 日目	365 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						消化管運動障害	334 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
						発熱	337 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1]	持続期間 [2]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン（N = 45）	1331 (続き)	白人	250 mg/日	女性	70	糞塊	630 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
						感染性皮膚潰瘍	746 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行･胃食道逆流性疾患	943 日目	70 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						石灰沈着症・皮膚病変切除	949 日目	64 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						うつ病・疾患進行	1093 日目	80 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						便秘	1187 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	1255 日目	28 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1292	その他	250 mg/日	女性	55	栄養障害	477 日目	93 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						下痢・細菌の過剰増殖	604 日目	31 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						鉄欠乏性貧血・栄養障害	677 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						チアノーゼ	688 日目	95 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発疹	726 日目	25 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						カテーテル留置部位感染･敗血症	743 日目	68 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						肝機能検査異常	751 日目	32 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						筋炎・全身性硬化症	782 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						帯状疱疹	824 日目	45 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						顔面腫脹	895 日目	178 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1292 (続き)	その他	250 mg/日	女性	55	末梢性浮腫	895 日目	178 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	951 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疲労	951 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						肺動脈性肺高血圧症	1022 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1310	白人	250 mg/日	男性	66	慢性リンパ性白血病	708 日目	－	なし	軽度	重篤	なし	未回復
						ヘモグロビン減少	750 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						細菌の過剰増殖	811 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						下痢・便失禁	916 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	1209	白人	250 mg/日	女性	59	悪心	20 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						直腸出血	36 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						舌障害	36 日目	166 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						歯牙損傷	44 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						動悸・頻脈	55 日目	1 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛・疾患進行	59 日目	81 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						細菌の過剰増殖	61 日目	41 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性上気道感染	63 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性上気道感染	81 日目	24 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	82 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						腋窩痛	93 日目	47 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1209 (続き)	白人	250 mg/日	女性	59	筋骨格痛	93 日目	47 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						悪心	114 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						悪心	157 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						抜歯	177 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						浮動性めまい	187 日目	20 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔内潰瘍形成	187 日目	20 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						睡眠障害	187 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						悪心	187 日目	20 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						細菌の過剰増殖	190 日目	－	－	中等度	非重篤	なし	未回復
						腱炎	195 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						筋力低下	226 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						強皮症腎クリーゼ	340 日目	16 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復（後遺症あり）
						肝機能検査異常	346 日目	32 日間	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
						肝機能検査異常	346 日目	33 日間	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
	1211	その他	250 mg/日	女性	38	無月経	9 日目	490 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						咳嗽	40 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						上気道感染	337 日目	4 日間	－	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1]	持続期間 [2]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン（N = 45）	1211	その他	250 mg/日	女性	38	副鼻腔炎	350 日目	24 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	731 日目	13 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復（後遺症あり）
						肝機能検査異常	738 日目	96 日間	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
						発熱・炎症	738 日目	6 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	1263	白人	250 mg/日	女性	62	齲歯	1 日目	413 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						歯の障害	1 日目	491 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						医療機器位置異常	29 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						睡眠時無呼吸症候群	29 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・悪心	37 日目	27 日間	なし	軽度	非重篤	減量	回復
						リンパ節症	86 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						手首関節骨折	90 日目	34 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺炎	92 日目	15 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						貧血	103 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						イレウス	127 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
						発疹	163 日目	20 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						医療機器位置異常	206 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						医薬品副作用・幻視	221 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						帯状疱疹	280 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1263 (続き)	白人	250 mg/日	女性	62	滑液包炎	315 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						急性呼吸不全	325 日目	4 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						裂傷	358 日目	42 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節脱臼	372 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺炎	425 日目	31 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						手根管症候群	478 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						股関節形成	524 日目	－	なし	該当せず	重篤	なし	未回復
						医療機器関連感染	555 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						腹痛	557 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						貧血	639 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						皮膚炎	723 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						大葉性肺炎	759 日目	5 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						急性腎不全	770 日目	4 日間	なし	重度	重篤	減量	回復
						急性腎不全	781 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						創傷感染	868 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						そう痒症	940 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						上気道感染	1137 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1263 (続き)	白人	250 mg/日	女性	62	大腿骨骨折	1227 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						うっ血性心不全	1236 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						貧血	1236 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						慢性閉塞性肺疾患･疾患進行	1299 日目	8 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						慢性閉塞性肺疾患･疾患進行	1398 日目	8 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						うっ血性心不全	1398 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						うっ血性心不全	1413 日目	5 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
	1213	白人	250 mg/日	女性	48	貧血・ヘモグロビン減少	111 日目	394 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ビタミン B12 減少	154 日目	638 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						血中鉄減少	154 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						胸水	272 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						心嚢液貯留	274 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						トロポニン T 増加	274 日目	153 日間	なし	該当せず	非重篤	なし	回復
						胸痛	274 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						低血圧	274 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						心筋炎	278 日目	549 日間	なし	中等度	重篤	なし	死亡
						リンパ節症	278 日目	171 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						背部痛	281 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						骨粗鬆症	342 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1213 (続き)	白人	250 mg/日	女性	48	関節腫脹	414 日目	325 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	468 日目	32 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	544 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						貧血	791 日目	－	なし	－5)	非重篤	なし	未回復
						トロポニン T 増加	791 日目	27 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	791 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						甲状腺機能低下症	807 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						食道炎	810 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						食欲減退	810 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						白血球増加症	818 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						気管支肺炎	819 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・強皮症	819 日目	8 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	1278	白人	250 mg/日	女性	58	感染性皮膚潰瘍	22 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						口腔内痛	107 日目	36 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						陰部ヘルペス	270 日目	6 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔内痛	272 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1278 (続き)	白人	250 mg/日	女性	58	喘息・疾患進行	334 日目	292 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						眼感染	500 日目	57 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	826 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・皮膚潰瘍	897 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						失神	988 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛	1008 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症	1117 日目	84 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	1281	アジア人	250 mg/日	女性	50	感染性皮膚潰瘍	29 日目	145 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						低血圧	33 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	34 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						低酸素症	34 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱	34 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						失神	35 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						眼充血	50 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腋窩痛	83 日目	505 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1281 (続き)	アジア人	250 mg/日	女性	50	咳嗽	105 日目	483 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿路感染	105 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	126 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肋骨骨折	210 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脂肪腫	225 日目	363 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						下痢	247 日目	20 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性心膜炎	264 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						失神	332 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						抜歯	335 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	378 日目	210 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚潰瘍	378 日目	210 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						インフルエンザ	389 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	426 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復（後遺症あり）
						腹痛・呼吸困難	452 日目	4 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						疾患進行・口腔内潰瘍形成・皮膚潰瘍	479 日目	109 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						末梢性浮腫	555 日目	33 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚のつっぱり感	555 日目	33 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・肺線維症	565 日目	23 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1202	黒人	250 mg/日	男性	42	上気道感染	61 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気道感染	125 日目	12 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						副鼻腔炎	155 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・呼吸困難	176 日目	100 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						気胸	503 日目	36 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						気胸	529 日目	10 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						疾患進行・肺線維症・肺移植	541 日目	79 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復（後遺症あり）
						疾患進行・呼吸困難・インフルエンザ	558 日目	9 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
	1177	白人	250 mg/日	女性	79	黄斑浮腫・網膜血管瘤	32 日目	53 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						労作性呼吸困難	75 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						気管支炎	150 日目	34 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復
						季節性アレルギー	185 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						限局性感染	237 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						貧血・出血性食道炎	466 日目	17 日間	なし	重度	重篤	投与中断	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1177 (続き)	白人	250 mg/日	女性	79	うっ血性心不全・疾患進行	480 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						うっ血性心不全・疾患進行	528 日目	14 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						気管支炎	528 日目	14 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						脱水	554 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						脱水	554 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						尿路感染	555 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・本態性振戦	672 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行･高コレステロール血症	692 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						手根管症候群	803 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	854 日目	59 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	1042 日目	10 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						結膜炎	1135 日目	42 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	1135 日目	53 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性胃腸炎	1141 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	1163 日目	25 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	1163 日目	14 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	1194 日目	360 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1180	白人	250 mg/日	女性	53	血中カリウム減少	8 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	78 日目	43 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	103 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性上気道感染	170 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						肩回旋筋腱板症候群	170 日目	306 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						細菌感染・悪寒・発熱	287 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						糖尿病	334 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						頚動脈狭窄	378 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	409 日目	13 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						貧血・疾患進行	415 日目	207 日間	なし	該当せず	非重篤	なし	回復
						尿路感染	476 日目	90 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱	493 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	542 日目	13 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						胃腸炎	745 日目	14 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						貧血・疾患進行	813 日目	33 日間	なし	該当せず	非重篤	なし	回復
						胸痛・疾患進行・呼吸困難	977 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						医薬品副作用	1050 日目	10 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間 [2)]	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（N = 45）	1273	白人	250 mg/日	女性	53	高カリウム血症	–2 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						滑液包炎	21 日目	106 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・椎間板変性症・筋痙縮	90 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						胸痛・医薬品副作用	207 日目	2 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						節足動物刺傷	207 日目	1 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						節足動物刺傷	221 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						頭痛	328 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						体重減少	505 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						顎下腺腫大	775 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	1238	白人	250 mg/日	男性	55	蜂巣炎	232 日目	40 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						四肢膿瘍	253 日目	62 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						限局性感染	615 日目	183 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						骨髄炎	728 日目	70 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症	819 日目	3 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						胸痛	820 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	820 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1238 (続き)	白人	250 mg/日	男性	55	皮膚潰瘍	852 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・皮膚潰瘍	917 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						感染性皮膚潰瘍	942 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						腸閉塞	951 日目	1 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	1027 日目	8 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						胃炎	1205 日目	7 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						壊疽性膿皮症・強皮症	1217 日目	4 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						疾患進行・関節痛	1218 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	1239 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						悪心	1239 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1182	白人	250 mg/日	男性	58	大腿動脈閉塞	218 日目	2 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復
						動脈バイパス手術･処置による疼痛	219 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						痛風	269 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						移植血管閉塞	350 日目	5 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復
						壊疽・足切断	364 日目	2 日間	なし	重度	重篤	該当せず	回復
						下肢切断・壊疽	392 日目	8 日間	なし	重度	重篤	該当せず	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間 2)	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（N = 45）	1183	白人	250 mg/日	男性	61	腰髄神経根障害	–108 日目	505 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	77 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						味覚異常	80 日目	265 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口内乾燥	80 日目	265 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性ニューロパチー	84 日目	686 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	84 日目	705 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	回復
						紅斑・そう痒症	84 日目	1051 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	195 日目	12 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						嗜眠	197 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						錯乱状態	197 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						喉頭炎	206 日目	13 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						季節性アレルギー	210 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						勃起不全	221 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						失見当識	225 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発疹	296 日目	75 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						視力障害	298 日目	39 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						耳鳴	363 日目	-18 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						裂傷	527 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺炎	550 日目	20 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 45）	1183 (続き)	白人	250 mg/日	男性	61	石綿肺症・疾患進行	550 日目	46 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	788 日目	29 日間	あり	該当せず	非重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	788 日目	57 日間	あり	該当せず	非重篤	なし	回復
						胃腸炎	833 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疲労・甲状腺機能低下症	952 日目	183 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						不眠症	1013 日目	366 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	1168 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	1247 日目	27 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						喉頭炎	1273 日目	36 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・呼吸困難	1317 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	1184	白人	250 mg/日	女性	43	体液貯留	7 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						子宮摘出・発疹	28 日目	32 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						薬剤離脱症候群・悪心・嘔吐	47 日目	7 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						疾患進行・頭痛	121 日目	283 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 45）	1184 (続き)	白人	250 mg/日	女性	43	感染性皮膚潰瘍	284 日目	277 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	394 日目	55 日間	あり	該当せず	非重篤	なし	回復
						血沈亢進	597 日目	118 日間	なし	該当せず	非重篤	なし	回復
						湿性咳嗽	602 日目	463 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	639 日目	426 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嚥下障害	725 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						薬物過敏症	731 日目	59 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						感染性皮膚潰瘍	735 日目	110 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						頭痛	928 日目	25 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・胃食道逆流性疾患	935 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						感染性皮膚潰瘍	935 日目	75 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						蜂巣炎	1164 日目	18 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔うっ血	1255 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [2)]	転帰 [3)]
ボセンタン（N = 45）	1260	黒人	250 mg/日	女性	45	四肢痛	19 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	90 日目	152 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛	90 日目	152 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						虫垂炎	116 日目	2 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						四肢痛	220 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛	272 日目	10 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						鼻閉	368 日目	87 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛	503 日目	232 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	517 日目	70 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	517 日目	218 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						虚血性大腸炎	566 日目	21 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						疲労	566 日目	21 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						筋骨格痛	572 日目	8 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						疼痛	727 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						頭痛	727 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						睡眠障害	727 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						血中クレアチニン増加	790 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						四肢痛	869 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [2)]	転帰 [3)]
ボセンタン（N = 45）	1321	白人	250 mg/日	女性	57	灼熱感	–1 日目	169 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔咽頭痛	11 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎・鼻閉	55 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	98 日目	365 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	249 日目	97 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						灼熱感	249 日目	97 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	249 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						限局性感染	251 日目	93 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						無力症	274 日目	189 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						治癒不良	274 日目	189 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疲労	274 日目	315 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						尿失禁	274 日目	45 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	329 日目	65 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						憩室炎	329 日目	23 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						体重減少	335 日目	65 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						うつ病	343 日目	51 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						クロストリジウム検査・消化管感染	393 日目	58 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 45）	1321 (続き)	白人	250 mg/日	女性	57	悪心	413 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						処置による疼痛	413 日目	2 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						背部痛	452 日目	74 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						筋骨格硬直	480 日目	142 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	480 日目	109 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	482 日目	107 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	603 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						筋骨格硬直	603 日目	86 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						限局性感染	658 日目	84 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	707 日目	400 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	722 日目	432 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	994 日目	160 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	994 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復
						口腔咽頭痛	1072 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	1079 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						上気道感染	1111 日目	50 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	1126 日目	142 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						心房細動	1170 日目	2 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	1277 日目	－	なし	重度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [2)]	転帰 [3)]
ボセンタン（N = 45）	1323	白人	250 mg/日	女性	54	待機的手術・関節固定術・骨折内固定・皮膚潰瘍	14 日目	1380 日間	なし	重度	重篤	なし	回復（後遺症あり）
						皮膚潰瘍	24 日目	190 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						貧血	27 日目	60 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚潰瘍	34 日目	119 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						胃食道逆流性疾患	34 日目	166 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						頭痛	55 日目	2 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	104 日目	49 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	167 日目	49 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						皮下血腫	215 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節痛	229 日目	199 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						炎症	305 日目	159 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						骨痛	442 日目	66 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	467 日目	32 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	611 日目	510 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						食欲減退	809 日目	340 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						不眠症	809 日目	74 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						うつ病	846 日目	37 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N＝45）	1341	白人	250 mg/日	女性	44	関節痛	7 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・レイノー現象	31 日目	144 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行･胃食道逆流性疾患	61 日目	50 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	82 日目	93 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						蕁麻疹・薬物過敏症	97 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						末梢性虚血	121 日目	110 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						肺機能検査値低下	174 日目	288 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	334 日目	43 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						帯状疱疹	359 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	426 日目	21 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・呼吸困難	428 日目	10 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						発熱	428 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						悪寒	428 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺臓炎	428 日目	19 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						頻脈	428 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						関節痛	489 日目	245 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						骨盤低筋力低下	609 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						胃食道逆流性疾患	705 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						腱炎	721 日目	51 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 45）	1341 (続き)	白人	250 mg/日	女性	44	灼熱感	790 日目	67 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道分泌増加・上気道うっ血	790 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚癌	797 日目	94 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋骨格系胸痛	884 日目	99 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1226	白人	250 mg/日	男性	42	副鼻腔炎	38 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	追跡不能
						呼吸困難	41 日目	－	なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
						心停止	42 日目	1 日間	なし	重度	重篤	該当せず	死亡
	1228	ヒスパニック	250 mg/日	男性	46	上気道感染	54 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						耳感染	379 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						そう痒症	472 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						悪心	543 日目	25 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						下痢	544 日目	24 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	548 日目	20 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						白癬感染	686 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						上気道感染	772 日目	66 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						毒性物質曝露	1119 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						頚部痛・斜頚	1177 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						肺炎	1295 日目	12 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。AC-052-331 試験で発現した有害事象は「–（マイナス）」で発現日を示した。
2) 持続期間について未回復の場合で追跡可能な場合は持続期間を明記した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した。
5) 情報未入手
出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2.4、付録 16.2.7

表 79　重篤な有害事象症例一覧：AC-052-335 試験（24 週）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 7）	01-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	7[redacted]	体液貯留	4 日目	45 日間	あり	重度	重篤	投与中止	軽快
						口腔内潰瘍形成	11 日目	16 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						低カリウム血症	16 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						挫傷	35 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	その他	未回復
	01-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	4[redacted]	肺炎	5 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						全身性エリテマトーデス	22 日目	31 日間	なし	重度	重篤	投与中止	未回復
						インフルエンザ	48 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	その他	未回復
	02-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	6[redacted]	関節痛	5 日目	47 日間	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						肝機能異常	13 日目	25 日間	あり	軽度	重篤	投与中止	回復
						鼻閉	14 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						便秘	22 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	その他	回復
	02-[redacted]	日本人	187.5 mg/日	女性	6[redacted]	強皮症関連指潰瘍	41 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						大腿骨骨折	52 日目	120 日間	なし	重度	重篤	なし	軽快
						肝機能検査異常	90 日目	54 日間	あり	軽度	非重篤	減量	回復
						間質性肺疾患	143 日目	29 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	04-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	4[redacted]	皮膚壊死	2 日目	52 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	2 日目	7 日間	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
						マイコプラズマ性肺炎	18 日目	19 日間	なし	中等度	重篤	その他	回復
						肝機能検査異常	26 日目	22 日間	なし	重度	非重篤	その他	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「その他」と記載
3) 治験薬投与終了又は中止後 30 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 7）	08-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	6[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 日目	106 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	36 日目	106 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						血中アルカリホスファターゼ増加	36 日目	106 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 日目	99 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						帯状疱疹	97 日目	7 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	107 日目	35 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						中耳炎	148 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						過角化	169 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
	09-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	7[redacted]	痔核	37 日目	133 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						高尿酸血症	57 日目	113 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						口内炎	104 日目	66 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						背部痛	107 日目	63 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						末梢性浮腫	113 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						脱水	169 日目	1 日間	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						尿路感染	169 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「その他」と記載
3) 治験薬投与終了又は中止後 30 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.4

表 80　重篤な有害事象症例一覧：AC-052-335 試験（52 週）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 7）	01-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	7[redacted]	体液貯留	4 日目	45 日間	あり	重度	重篤	投与中止	軽快
						口腔内潰瘍形成	11 日目	16 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						低カリウム血症	16 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						挫傷	35 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	その他	未回復
	01-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	4[redacted]	肺炎	5 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						全身性エリテマトーデス	22 日目	31 日間	なし	重度	重篤	投与中止	未回復
						インフルエンザ	48 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	その他	未回復
	02-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	6[redacted]	関節痛	5 日目	47 日間	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						肝機能異常	13 日目	25 日間	あり	軽度	重篤	投与中止	回復
						鼻閉	14 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						便秘	22 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	その他	回復
	02-[redacted]	日本人	187.5 mg/日	女性	6[redacted]	強皮症関連指潰瘍	41 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						大腿骨骨折	52 日目	316 日間	なし	重度	重篤	なし	軽快
						肝機能検査異常	90 日目	54 日間	あり	軽度	非重篤	減量	回復
						間質性肺疾患	143 日目	225 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						強皮症関連指潰瘍	199 日目	57 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						幻覚	224 日目	60 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						強皮症関連指潰瘍	367 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「その他」と記載
3) 治験薬投与終了又は中止後 30 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 7）	04-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	4[redacted]	皮膚壊死	2 日目	52 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						末梢性浮腫	2 日目	7 日間	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
						マイコプラズマ性肺炎	18 日目	19 日間	なし	中等度	重篤	その他	回復
						肝機能検査異常	26 日目	22 日間	なし	重度	非重篤	その他	回復
	06-[redacted]	日本人	125mg/日	女性	6[redacted]	上気道の炎症	15 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肝機能検査異常	43 日目	246 日間	あり	軽度	非重篤	減量	回復
						蕁麻疹	136 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	投与中断	回復
						黄斑円孔	166 日目	200 日間	なし	中等度	重篤	なし	軽快
						医療機器不具合	221 日目	89 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						リパーゼ増加	330 日目	36 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						アミラーゼ増加	330 日目	36 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	08-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	6[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 日目	106 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	36 日目	106 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						血中アルカリホスファターゼ増加	36 日目	106 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「その他」と記載
3) 治験薬投与終了又は中止後 30 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰 3)
ボセンタン（N = 7）	08-[redacted]（続き）	日本人	125 mg/日	女性	6[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 日目	99 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						帯状疱疹	97 日目	7 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	107 日目	35 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						中耳炎	148 日目	127 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						過角化	169 日目	148 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						鼻咽頭炎	180 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	222 日目	25 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						血中アルカリホスファターゼ増加	274 日目	15 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	274 日目	15 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	274 日目	15 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	回復
						γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	274 日目	43 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	軽快

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「その他」と記載
3) 治験薬投与終了又は中止後 30 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.7

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [1)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [2)]	転帰 [3)]
ボセンタン（N = 7）	09-[redacted]	日本人	125 mg/日	女性	7[redacted]	痔核	37 日目	161 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						高尿酸血症	57 日目	274 日間	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						口内炎	104 日目	227 日間	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						背部痛	107 日目	224 日間	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						末梢性浮腫	113 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						脱水	169 日目	8 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						尿路感染	169 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						脊椎圧迫骨折	175 日目	156 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						接触性皮膚炎	188 日目	28 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						原発性胆汁性肝硬変	273 日目	58 日間	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						肝性脳症	273 日目	93 日間	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						尿路感染	276 日目	9 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						硬膜下血腫	281 日目	50 日間	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						肛門脱	290 日目	41 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
2) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「その他」と記載
3) 治験薬投与終了又は中止後 30 日間追跡した結果を示した。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.7

7.1.3 中止に至った症例

表 81　中止に至った症例一覧

試験		中止例数								中止理由			
		合計	男性/女性	年齢＞65	人種					有害事象	手指潰瘍悪化	死亡	その他
					白人	黒人	アジア人	ヒスパニック	その他				
AC-052-401[1)] 二重盲検期間	プラセボ N=43	6（14.0）	0（0）/ 6（14.0）	1（2.3）	6（14.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	3（7.0）	0（0）	0（0）	3（7.0）
	ボセンタン N=79	13（16.5）	2（2.5）/ 11（13.9）	2（2.5）	13（16.5）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	9（11.4）	0（0）	0（0）	4（5.1）
AC-052-401[2)] オープンラベル期間	ボセンタン N=88	10（11.4）	2（2.3）/ 8（9.9）	1（1.1）	10（11.4）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	6（6.8）	0（0）	0（0）	4（4.5）
AC-052-331[3)]	プラセボ N=90	17（18.9）	2（2.2）/ 15（16.7）	5（5.6）	13（14.4）	2（2.2）	0（0）	1（1.1）	1（1.1）	7（7.8）	1（1.1）	0（0）	9（10.0）
	ボセンタン N=98	23（23.5）	4（4.1）/ 19（19.4）	2（2.0）	20（20.4）	3（3.1）	0（0）	0（0）	0（0）	9（9.2）	0（0）	0（0）	14（14.3）
AC-052-333[4)]	ボセンタン N=116	60（51.7）	15（12.9）/45（38.8）	3（2.6）	51（44.0）	3（2.6）	1（0.9）	3（2.6）	2（1.7）	36（31.0）	0（0）	0（0）	24（20.7）
AC-052-335 0～24 週[5)]	ボセンタン N=28	6（21.4）	1（3.6）/ 5（17.9）	3（10.7）	0（0）	0（0）	6（21.4）	0（0）	0（0）	4（14.3）	0（0）	0（0）	2（7.1）
AC-052-335 0～52 週[6)]	ボセンタン N=28	8（28.6）	1（3.6）/ 7（25.0）	3（10.7）	0（0）	0（0）	8（28.6）	0（0）	0（0）	5（17.9）	0（0）	0（0）	3（10.7）

［n（%）］

1) 出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 18.2

2) 出典：モジュール 5.3.5.1.1 付録 18.3

3) 出典：モジュール 5.3.5.1.2 付録 16.2

4) 出典：モジュール 5.3.5.2.1 付録 16.2

5) 出典：モジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2

6) 出典：モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2

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）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

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

該当なし