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

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

1. 臨床試験一覧 3
2. 個々の試験のまとめ 5
2.1 AC-052-401 5
2.2 AC-052-331 34
2.3 AC-052-333 93
2.4 AC-052-335（投与後 16 週まで） 140
2.5 AC-052-335（投与後 24 週まで） 173
2.6 AC-052-335（投与後 52 週まで） 208

1. 臨床試験一覧

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請適応症の比較対照試験	AC-052-401	5.3.5.1.1	SSc に伴う新規虚血性手指潰瘍の発現数に対するボセンタンの予防効果の評価	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	SSc に伴う虚血性手指潰瘍患者	16 週間	完了 最終報告書
				オープンラベル期間 多施設共同 非対照 オープンラベル試験	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	SSc に伴う虚血性手指潰瘍患者	12 週間	完了 最終報告書
申請適応症の比較対照試験	AC-052-331	5.3.5.1.2	活動型虚血性手指潰瘍を有する SSc 患者におけるボセンタンの効果の評価	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 又は 125 mg 1 日 2 回、経口投与	190 例 ボセンタン 100 例 プラセボ 90 例	SSc に伴う活動型虚血性手指潰瘍を有する患者	24 週間（最長 36 週）[1)]	完了 最終報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請適応症の非対照試験	AC-052-333	5.3.5.2.1	虚血性手指潰瘍有するSSc患者におけるボセンタンの長期投与の有効性、忍容性､及び安全性の評価	多施設共同 非対照 オープンラベル試験（AC-052-331試験の継続投与試験）	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又は125 mg 1日2回、経口投与	116例	SScに伴う虚血性手指潰瘍を有する患者	治験依頼者が中止を決定するまで 125.1週間（約2.4年間）	完了 最終報告書
申請適応症の非対照試験	AC-052-335	5.3.5.2.2 [2)] 5.3.5.2.3 [3)] 5.3.5.2.4 [4)]	日本人のSScに伴う手指潰瘍を有する患者に対するボセンタンの安全性及び忍容性の評価	多施設共同 非対照 オープンラベル試験	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又は125 mg 1日2回、経口投与	28例	SScに伴う手指潰瘍を有する患者	16週間 継続投与 [5)]	16週間：完了 継続投与：実施中（52週間完了）

SSc = 全身性強皮症

1) 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、さらにそれぞれ4、8又は12週間、投与期間を延長できるものとした。
2) 評価期間（投与開始から投与後16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24週まで）の総括報告書
4) 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
5) 承認取得時あるいは開発中止時まで

2. 個々の試験のまとめ

2.1 AC-052-401 試験（二重盲検期間、モジュール 5.3.5.1.1）：評価

目次

2. 個々の試験のまとめ 5
2.1 AC-052-401 試験（二重盲検期間、モジュール 5.3.5.1.1）：評価 5
2.1.1 試験方法 6
2.1.2 試験の結果 11
2.1.2.1 二重盲検期間 11
2.1.2.2 オープンラベル期間 22
2.1.3 全般的結論 26
2.1.4 付録 26
2.1.4.1 重篤な有害事象症例の詳細（二重盲検期間） 27
2.1.4.2 重篤な有害事象症例の詳細（オープンラベル期間） 29

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約 — All randomized set 13
表 2 ベースライン時の手指潰瘍の要約 — All randomized population 14
表 3 ベースライン時の SHAQ スコアの要約 — All randomized set 14
表 4 ベースライン時の SHAQ の VAS スコアの要約 — All randomized set 15
表 5 全身性強皮症に関する他の基準値データの要約 — All randomized set 16
表 6 二重盲検期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約 — ITT set 17
表 7 主要評価項目の追加解析結果の要約 — ITT set 17
表 8 二重盲検期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約（補完値修正） — ITT set 18
表 9 ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者において発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約 — ITT set 18
表 10 二重盲検期間中に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）— Safety set 20
表 11 二重盲検期間の中止に至った有害事象の要約— Safety set 21
表 12 オープンラベル期間に発現した主な有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）— Safety set 24
表 13 オープンラベル期間の中止に至った有害事象の要約— Safety set 25

図一覧

図 1 治験デザイン 11
図 2 患者の内訳 12

2.1.1 試験方法

治験の標題	全身性強皮症に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する探索的二重盲検無作為化プラセボ対照試験（RAPIDS-1）		
治験責任医師 / 治験実施施設及び国名	[redacted] London / 英国		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	3b
目的	主要目的 • 16 週の二重盲検期間での新規虚血性手指潰瘍の発現数に対するボセンタンの予防効果を明らかにする。 副次目的 • 既存の手指潰瘍の治癒率（治療効果）、レイノー現象への影響を含めた Quality of life 及び本適応におけるボセンタンの安全性と忍容性を評価する。		
試験デザイン	ボセンタン投与とプラセボ投与の例数を 2 対 1 とする 2 群並行の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 • スクリーニング期間：投与開始前 2 週間 • 二重盲検期間：投与開始後 16 週間 • オープンラベル期間：二重盲検期間後 12 週間 本試験は最寒期に実施した。		
患者数	計画数：90 例 無作為化例数：122 例（ボセンタン群 79 例、プラセボ群 43 例） 解析例数：Intent-to-treat（ITT）集団 121 例（ボセンタン群 78 例、プラセボ群 43 例） オープンラベル治療を受けた例数：88 例（ボセンタン群から 57 例、プラセボ群から 31 例）		
選択基準	(1) 18 歳以上で体重が 40 kg を超える男性又は女性 (2) 過去 1 年以内に全身性強皮症による虚血性手指潰瘍（表皮欠損を伴う幅 1 mm 以上の皮膚深部剥落）の既往を有する者。 進行期の手指潰瘍、手指潰瘍による瘢痕、壊疽 / 切断の既往は許容した。ただし、石灰化部の突出に付随する手指潰瘍患者（特に CREST 症候群の患者）は除外した。 (3) 米国リウマチ学会の基準を用いてレイノー現象及び限局型又はびまん型全身性強皮症と診断された者（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 • 指尖の陥凹性瘢痕：手指虚血の結果指尖に陥凹部があるもの • 両側性肺基底部の線維症：標準肺 X 線像で肺基底部に線状影または線状結節影の両側性の網状模様を明確に認めるもの 限局型全身性強皮症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 (4) 閉経後、外科的不妊処置を受けている、又は不妊状態（年齢が 50 歳を超えていてかつ 1 年以上無月経）で妊娠する可能性がない女性、あるいは妊娠する可能性がある女性の場合は避妊のために以下のいずれかの方法を使用していること ・コンドームやダイアフラムなどのバリア避妊法と殺精子剤の併用、二重バリア法を推奨 ・子宮内避妊具 ・経口避妊薬とバリア避妊法の併用 (5) 同意説明文書に署名した者
除外基準	(1) 全身性強皮症以外による手指潰瘍を有する者 (2) 妊娠中の者 (3) 収縮期血圧が 85 mmHg 未満の低血圧症を有する者 (4) 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者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び / 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超えている者 (6) 重度の臓器不全（肺又は腎）を有する者 (7) ヒト免疫不全ウィルス（HIV）感染又は B/C 型肝炎の既往を有する者 (8) ボセンタン又は治験薬製剤の成分に対して過敏症のある者 (9) 本試験への組み入れ時にグリベンクラミド（グリブリド）、シクロスポリン A、及び / 又はタクロリムスで治療中、あるいは本試験期間中にそのいずれかの投与を受けることが予測される者 (10)本試験参加前 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誘導体）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者 (11)本試験参加前 1 ヵ月以内に併用薬剤を大きく変えた者

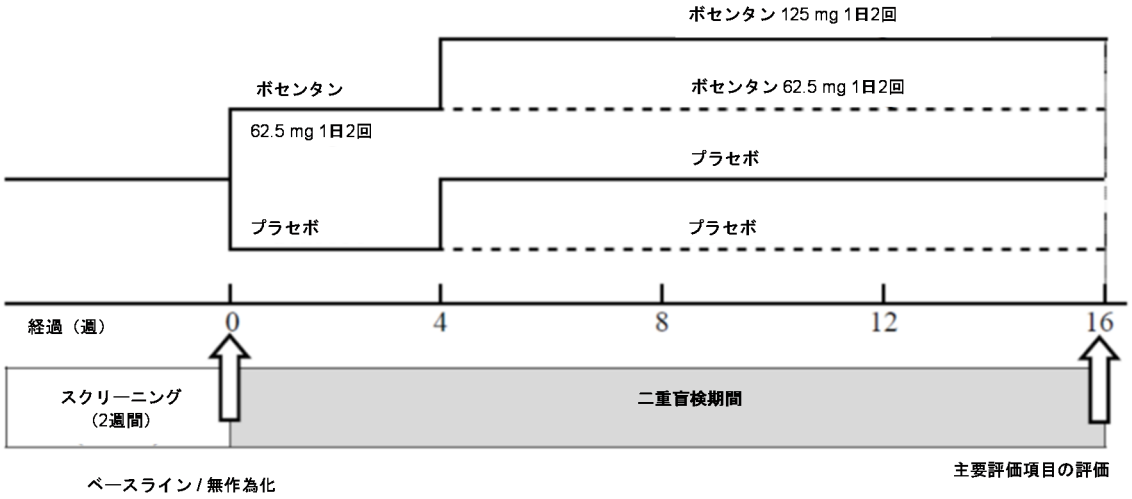
	(12)本試験参加前 2 週間以内に手指潰瘍の感染に対して抗菌薬の全身性投与を受けた者 (13)スクリーニング検査前 1 ヵ月以内に他の治験薬投与を受けた者あるいは本試験期間中にボセンタン以外の治験薬投与を受けることが予測される者
治験薬 / ロット番号 / 使用期限	ボセンタン（Ro 47-0203）62.5 mg 錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月 ボセンタン（Ro 47-0203）125 mg 錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月
比較対照薬 / ロット番号 / 使用期限	ボセンタン 62.5 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 ボセンタン 125 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験薬の用量 / 投与経路 / 投与期間	二重盲検期間： ボセンタン 62.5 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回 4 週間経口投与し、その後ボセンタン 125 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回 12 週間経口投与した。なお、投与は食事の有無に関わらず、午前中及びそのおよそ 12 時間後に行った。 オープンラベル期間： 二重盲検期間の投与内容を開示せず、全患者にボセンタン 62.5 mg 錠を 1 日 2 回 4 週間投与した後ボセンタン 125 mg 錠を 1 日 2 回 8 週間投与した。また、忍容性に関して問題が生じた場合はいつでも 62.5 mg 錠 1 日 2 回に減量すること又は 62.5 mg 錠 1 日 2 回を維持することを可能とした。
有効性評価基準：	**主要評価項目：** • 二重盲検期間中の新規虚血性手指潰瘍の発現数 **副次評価項目：** • 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（%） • 二重盲検期間中新規手指潰瘍が発現するまでの期間 • 二重盲検期間中の手指潰瘍表面積の変化 • ベースライン時から投与後 16 週までに手指潰瘍が完治又は部分的に治癒した患者の割合（%） • ベースライン時から二重盲検期間中に既存の手指潰瘍が完治するまでの期間 **探索的評価項目：** • ベースライン時から投与後 16 週までの手指潰瘍総数の変化 • 二重盲検期間中に治験薬投与を中止するまでの期間及びその

	理由 • ベースライン時から投与後 16 週までの痛み及びレイノー現象の visual analog scale（VAS）スコアの変化 • ベースライン時から投与後 16 週までの SHAQ（Scleroderma Health Assessment Questionnaire）の機能障害指数の変化 • 二重盲検期間中の SHAQ の手指機能スコアの変化 **オープンラベル期間の探索的評価項目：** • 12 週間のオープンラベル期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数 • ベースライン時からオープンラベル投与後 12 週までに新規手指潰瘍を発現した患者の割合（%） • ベースライン時からオープンラベル投与後 12 週までに手指潰瘍が完全治癒又は部分的に治癒した患者の割合（%） • ベースライン時からオープンラベル期間中に既存の手指潰瘍が完全治癒又は部分的に治癒するまでの期間 • ベースライン時からオープンラベル投与後 12 週までの手指潰瘍数の変化 • ベースライン時からオープンラベル投与後 12 週までの痛み及びレイノー現象の VAS スコアの変化 • ベースライン時からオープンラベル投与後 12 週までの SHAQ の HAQ-DI、手の機能指数、及び個々のコンポーネントの変化
安全性評価基準：	有害事象、重篤な有害事象、入院、死亡、併用治療、臨床検査、バイタルサイン、体重、及び治験薬投与中止
統計手法：	計画した目標症例数は、新規手指潰瘍の全般的発現率がボセンタン群で 20%及びプラセボ群で 50%になるために要する 0、1、2、及び 3 ヵ所の新規手指潰瘍を発現する患者の期待分布に基づいた。 Mann-Whitney-Wilcoxon 2 標本検定（両側 $\alpha = 0.05$）を用いて検出力 80%で差を検出するにはボセンタン群 60 例、プラセボ群 30 例、計 90 例を必要とした。 主要評価項目は 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ポアソン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ブロックで層別化した置換検定を用いて解析した。二重盲検期間中の新規虚血性手指潰瘍の発現数は前もって決めておいた置換ルールにより 95%信頼限界（CI）を算出した。また、標準（PP）及び全無作為化（All-randomized）集団を対象にした解析も行った。追加解析は ITT 集団及びそのうちベース

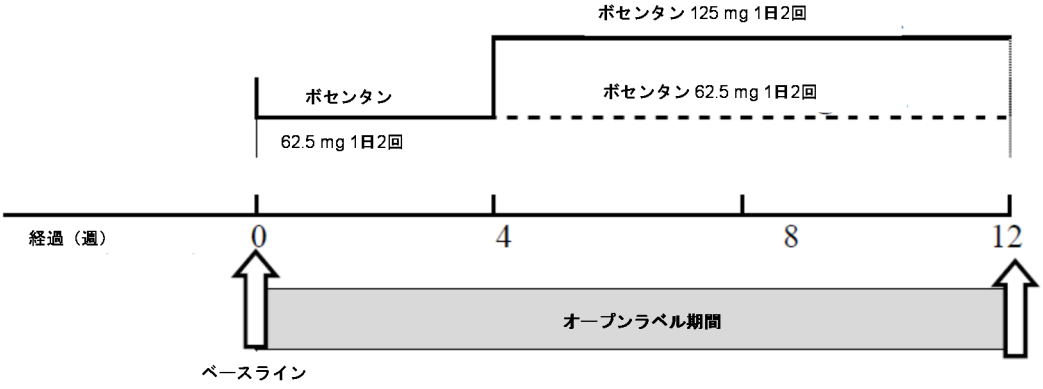
	ライン時に手指潰瘍を有していた患者を対象により保守的な置換ルールにより行った。 副次及び探索的評価項目は、ITT 集団及びそのうちのベースライン時に手指潰瘍を有していた患者を対象に算出した頻度及び割合の 95% CI 又は平均値と中央値を記述的に要約した。統計学的検定は探索的な目的であり、比較するための正式な仮説検定は計画しなかった。ベースライン時から 8 週目及び 16 週目までの手指潰瘍の表面積の変化は、ベースライン時の表面積を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。事象パラメータが起こるまでの期間は割合及び 95% CI の Kaplan-Meier 推定による生存法を用いて評価し、群間差の検出には log-rank 検定を用いた。8 週目及び 16 週目の VAS スコアの解析にはベースライン時の VAS スコアを共変量とする ANCOVA を用いた。SHAQ の HAQ-DI の変化は Bowker の対称性検定により解析した。SHAQ の着衣と身繕い、衛生、及び握力については要約統計量を用いて個々及びまとめて解析し、 Mann-Whitney U 検定を用いて群間差を探索した。手指潰瘍総数の変化は ITT 集団を対象として無作為化ブロックの層別による置換検定により解析した。 人口統計学的データ、基準値特性、及び安全性データに関しては、その連続変数は要約統計量を、カテゴリー変数は度数を記述的にまとめた。 オープンラベル期間のデータはすべて記述的に解析し、事象発現までの期間は Kaplan-Meier 法により解析し 95% CI で表した。

図 1　治験デザイン

二重盲検期間



オープンラベル期間



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 1、14

2.1.2 試験の結果

2.1.2.1 二重盲検期間

2.1.2.1.1 症例の内訳及びベースライン特性

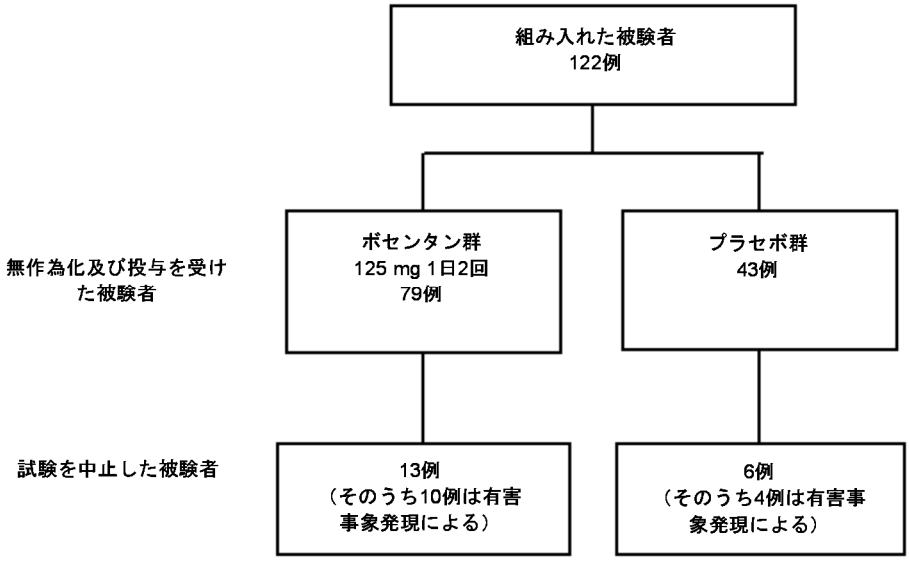
(1) 症例の内訳

患者 122 例が本治験に参加し、そのうち 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（患者番号 13/50037）は手指潰瘍の投与開始後評価を受けないまま中止したため、ITT 集団から除外した。さらに 3 例の患者が組み入れ基準違反により Per protocol（PP）集団から除外した。よって ITT 集団はボセンタン群 78 例とプラセボ群 43 例の計 121 例、PP 集団はボセンタン群 76 例とプラセボ群 42 例の計 118 例であった。安全性解析は All randomized

集団 122 例を対象とした。

二重盲検期間にボセンタン群の患者 13 例及びプラセボ群の 6 例、計 19 例が治験を中止した。その主な理由は有害事象の発現であった。

図 2　患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.1.1 図 3

(2) ベースライン特性

人口統計学的特性を表 1 に示した。また、ベースライン時の手指潰瘍の要約、SHAQ スコア及びその他の基準値データを表 2～表 5 に要約した。

本試験に参加した患者はほとんどが白人女性であった。年齢は 22～78 歳、体重は 42～116 kg で、患者のおよそ 25%が米国、75%が欧州とカナダで本試験に参加した。

ボセンタン群のおよそ 67%及びプラセボ群の 56%の患者がベースライン時に 1 つ以上の手指潰瘍を有していた。1 例あたりの平均手指潰瘍数はおよそ 2 ヵ所であったが、最も多かった手指潰瘍数は 12 ヵ所、最大面積は 784 mm^2 であった。ま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。SHAQ の HAQ-DI、手の機能指数及び VAS スコア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。

両群ともにびまん皮膚硬化型（dcSSc）より限局皮膚硬化型（lcSSc）が多かったが、lcSSc が占める割合はプラセボ群よりボセンタン群で大きかった。全身性強皮症や手指潰瘍の診断を受けてから本試験に無作為化されるまでの期間は 0.7～497.8 ヵ月であり、個体間でのばらつきが大きかった。その平均期間でみると、全般的に SSc の診断が手指潰瘍より先行していた。lcSSc 及び手指潰瘍の診断から無作為化までの平均期間はプラセボ群よりボセンタン群のほうが 2～3 年長かった。

表 1　人口統計学的特性の要約 — All randomized set

		プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=79
性別			
	例数	43	79
	男性	6 14.0%	20 25.3%
	女性	37 86.0%	59 74.7%
年齢			
	例数	43	79
	平均値	48.0	53.9
	標準偏差	12.2	12.8
	中央値	50.0	55.0
	最小，最大	22.0 , 71.0	24.0 , 78.0
年齢			
	例数	43	79
	18 – 40 歳	12 27.9%	15 19.0%
	41 – 60 歳	22 51.2%	36 45.6%
	> 60 歳	9 20.9%	28 35.4%
体重 (kg)			
	例数	43	79
	平均値	64.5	67.2
	標準偏差	11.3	13.4
	中央値	65.0	67.1
	最小，最大	42.0 , 97.0	43.0 , 116.0
身長 (cm)			
	例数	43	79
	平均値	162.9	165.8
	標準偏差	7.1	9.6
	中央値	162.0	165.1
	最小，最大	149.9 , 177.8	147.0 , 195.6
人種			
	例数	43	79
	白人	37 86.0%	78 98.7%
	黒人	2 4.7%	1 1.3%
	その他	4 9.3%	-
地域			
	例数	43	79
	米国	11 25.6%	20 25.3%
	米国以外	32 74.4%	59 74.7%

出典：モジュール 5.3.5.1.1　表 5

表 2　ベースライン時の手指潰瘍の要約 — All randomized population

	プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=79
患者 1 例あたりの手指潰瘍数		
例数	43	79
平均値	2.2	1.9
標準偏差	2.9	2.1
中央値	1.0	1.0
最小，最大	0.0 , 12.0	0.0 , 9.0
患者 1 例あたりの手指潰瘍総数		
例数	43	79
なし	19 44.2%	26 32.9%
1 ヵ所以上	24 55.8%	53 67.1%
手指潰瘍の合計面積 (mm^2)		
例数	43	79
平均値	50.7	61.7
標準偏差	103.7	123.8
中央値	9.0	22.0
最小，最大	0.0 , 564.0	0.0 , 784.0

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 6

表 3　ベースライン時の SHAQ スコアの要約 — All randomized set

	プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=79
HAQ-DI		
例数	43	79
平均値	0.9	0.8
標準偏差	0.7	0.6
中央値	0.8	0.6
最小，最大	0.0 , 2.9	0.0 , 2.8
手の機能*		
例数	43	79
平均値	1.0	0.9
標準偏差	0.8	0.7
中央値	0.7	0.7
最小，最大	0.0 , 3.0	0.0 , 2.7

*：着衣と見繕い、衛生、及び握力に対する個々の評価の合計
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 7

表 4　ベースライン時の SHAQ の VAS スコアの要約 — All randomized set

	プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=79
疼痛		
例数	43	79
平均値	6.6	6.6
標準偏差	4.7	3.9
中央値	7.8	5.6
最小，最大	0.0，14.6	0.0，14.0
レイノー現象		
例数	43	79
平均値	6.3	5.3
標準偏差	4.7	3.9
中央値	6.4	4.2
最小，最大	0.0，14.4	0.0，14.0
潰瘍		
例数	43	79
平均値	6.3	5.3
標準偏差	5.1	4.2
中央値	6.4	4.6
最小，最大	0.0，14.8	0.0，14.2
全体		
例数	43	79
平均値	6.4	6.2
標準偏差	4.3	3.8
中央値	6.2	6.0
最小，最大	0.0，14.6	0.0，15.0
消化管		
例数	43	79
平均値	2.2	2.3
標準偏差	3.1	2.7
中央値	0.8	1.0
最小，最大	0.0，13.3	0.0，9.0
呼吸		
例数	43	79
平均値	3.5	3.5
標準偏差	3.6	3.9
中央値	2.0	1.8
最小，最大	0.0，11.7	0.0，15.0

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 6

表 5　全身性強皮症に関する他の基準値データの要約 — All randomized set

	プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=79
全身性強皮症		
例数	43	79
びまん皮膚硬化型（dcSSc）	20　46.5%	26　32.9%
限局皮膚硬化型（lcSSc）	23　53.5%	53　67.1%
全身性強皮症との診断を受けてから無作為化されるまでの期間（月）		
例数	43	79
平均値	91.5	119.5
標準偏差	72.3	81.9
中央値	74.7	102.6
最小，最大	3.9，302.6	1.6，366.0
手指潰瘍との初回診断から無作為化されるまでの期間（月）		
例数	43	79
平均値	64.5	98.1
標準偏差	55.7	93.1
中央値	54.5	73.9
最小，最大	0.7，229.3	1.2，497.8

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 8

(3) 曝露量

ボセンタン群の患者 79.7%（63/79 例）及びプラセボ群の患者 74.4%（32/43 例）が 16 週間投与を受けた。

投与期間はボセンタン群で 15.1 ± 4.3 週間（平均値 ± 標準偏差；中央値：16.3 週間）、プラセボ群で 15.3 ± 4.0 週間（中央値：16.4 週間）であった。1 日投与量はボセンタン群で 201.5 ± 32.5 mg（中央値：218.2 mg）、プラセボ群で 206.2 ± 30.7 mg（中央値：218.8 mg）；総投与量はボセンタン群で 21.9 ± 7.2 g（中央値：24.8 g）、プラセボ群で 22.8 ± 6.8 g（中央値：25.2 g）であった。
投与期間及び投与量は両群間で類似していた。

2.1.2.1.2 有効性

(1) 主要評価項目（新規手指潰瘍発現数）

16 週間の二重盲検期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約統計量を表 6 にまとめた。発現した新規虚血性手指潰瘍の平均個数はボセンタン群で 1.4 ヵ所、プラセボ群で 2.7 ヵ所であった。この両群間における平均個数の差を Mann-Whitney U 検定によって解析したところ、有意ではなく（p = 0.1748）、PP 集団及び All randomized 集団でも同様な結果となった。一方、Poisson 回帰では有意差が得られ（p = 0.0083）、PP 集団及び All randomized 集団でも同様な結果となった。これは、虚血性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を調整することによると考えられた。しかし Poisson 回帰が検出した群間の有意差は投与以外の因子による可能性を否定できない。そこで、このようなデー

タに最も適切である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、発現した新規虚血性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低い（p = 0.0042）という結果になった。同様な結果が PP 集団及び All randomized 集団においても得られた。

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、この ITT 集団における結果の頑健性を調べた（表 7）。その結果、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（p = 0.0047、p = 0.0176）が認められた。

表 6　二重盲検期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約 — ITT set

	プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=78
新規手指潰瘍数		
例数	43	78
平均値	2.7	1.4
標準偏差	3.5	1.9
平均値に対する 95% CI	1.6 , 3.8	1.0 , 1.9
中央値	1.0	1.0
中央値に対する 95% CI	0.0 , 3.0	0.0 , 1.0
最小値，最大値	0.0 , 13.0	0.0 , 9.0
治療効果（p 値）		
Mann-Whitney U-test		0.1748
Poisson 回帰		0.0083
無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定		0.0042

CI：信頼限界
出典：モジュール 5.3.5.1.1　表 9

表 7　主要評価項目の追加解析結果の要約 — ITT set

	欠測値の置換法*	
	Trend carried forward	Last observed value carried forward
新規手指潰瘍数 (mean ± SD)		
ボセンタン群 (n = 78)	1.4 ± 1.9	1.4 ± 1.9
プラセボ群 (n = 43)	2.7 ± 3.4	2.3 ± 2.9
治療群間の差に対する p 値		
Mann-Whitney U-test	0.1748	0.2240
Poisson 回帰	0.0094	0.0507
無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定	0.0047	0.0176

*：評価「worst」は適用せず
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 10

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虚血性手指潰瘍数はプラセボ群 3.0 ± 3.8 ヵ所、ボセンタン群 1.6 ± 2.3 ヵ所で、ボセンタン群で有意に少ない結果が示され（無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定、p=0.0112（表 8）、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。

表 8　二重盲検期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約（補完値修正） — ITT set

	プラセボ群 n=43	ボセンタン群 n=78
新規手指潰瘍数		
例数	43	78
平均値	3.0	1.6
標準偏差	3.8	2.3
平均値に対する 95% CI	1.8 , 4.2	1.1 , 2.1
中央値	1.0	1.0
中央値に対する 95% CI	0.0 , 3.0	0.0 , 1.2
最小値，最大値	0.0 , 13.0	0.0 , 13.0
治療効果（p 値）		
Mann-Whitney U-test		0.1321
Poisson 回帰		0.0111
無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定		0.0112

CI：信頼限界
追跡不能で早期中止した 2 例（50505、50614）は、本来ならば最悪値で補完すべきところ、時間調整した last observed value carried forward 法を用いて補完していたため、事後解析では治験実施計画書で規定されたとおり最悪値で補完した。
出典：モジュール 5.3.5.1.1　表 9 改編

ITT 集団のうちベースライン時に手指潰瘍を有する患者を対象にサブグループ解析を行ったところ、新規虚血性手指潰瘍数の平均個数はボセンタン群（52 例）で 1.8 ヵ所、プラセボ群（24 例）で 3.6 ヵ所であり、その差は ITT 集団全体より大きく、統計学的に有意であった（表 9）。

表 9　ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者において発現した新規虚血性手指潰瘍数の要約 — ITT set

	プラセボ群 n=24	ボセンタン群 n=52
新規手指潰瘍数		
例数	24	52
平均値	3.6	1.8
標準偏差	3.3	2.2
平均値に対する 95% CI	2.2 , 5.0	1.2 , 2.4

中央値	2.3	1.0
中央値に対する 95% CI	1.0，6.0	1.0，2.0
最小，最大	0.0，11.2	0.0，9.0
治療効果（p 値）		
Mann-Whitney U-test		0.0344
Poisson 回帰		0.0075
無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定		0.0391

出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 11

(2) 副次評価項目

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期間は、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）。

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。

(3) 探索的評価項目

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、ボセンタン群が減少したのに比べプラセボ群は増加し、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）。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 の手の機能指数はプラセボ群–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）。

2.1.2.1.3 安全性

(1) 有害事象

16 週間の二重盲検期間中にボセンタン群で 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 10 にまとめた。二重盲検期間中、ボセンタン群では患者の 89.9%（71/79 例）に、プラセボ群では 93.0%（40/43 例）に有害事象が発現した。最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛で、その発現頻度はボセンタン群で 17.7%（14/79 例）、プラセボ群で 16.3%（7/43 例）であった。下痢、便秘、胃食道逆流性疾患又はその悪化などの胃腸障害及び臨床検査値異常、特に ALT 及び AST の上昇の発現頻度はプラセボ群よりボセンタン群で高かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、重度の有害事象がボセンタン群の患者 11.4%（9/79 例）及びプラセボ群の 16.3%（7/43 例）にみられた。ボセンタン群の複数の患者に発現した重度の有害事象は頭痛（2/79 例）及び下痢（3/79 例）であった。

表 10　二重盲検期間中に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）— Safety set

基本語（PT）	プラセボ群 n=43		ボセンタン群 n=79	
	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	40	93.0%	71	89.9%
有害事象発現件数	131		246	
頭痛	7	16.3%	14	17.7%
下痢	2	4.7%	10	12.7%
上気道感染	5	11.6%	7	8.9%
嘔吐	5	11.6%	6	7.6%
感染性皮膚潰瘍	2	4.7%	6	7.6%
末梢性浮腫	2	4.7%	6	7.6%
鼻咽頭炎	3	7.0%	5	6.3%
関節痛	7	16.3%	4	5.1%
疲労	3	7.0%	4	5.1%
四肢痛	3	7.0%	4	5.1%
潮紅	1	2.3%	4	5.1%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		4	5.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		4	5.1%
便秘	-		4	5.1%
胃食道逆流性疾患 — 疾患進行	-		4	5.1%
その他	32	74.4%	65	82.3%

MedDRA/J ver 17.0
ボセンタン群で 5%以上に発現した有害事象を集計した。
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 21

(2) 死亡、その他重篤な有害事象

二重盲検期間において死亡例は認めなかった。その他の重篤な有害事象は二重盲検期間にボセンタン群の患者 2.5%（2/79 例）、プラセボ群の患者 7.0%（3/43 例）に認められた。ボセンタン群の患者 1 例では心室性頻脈、他 1 例では呼吸困難、誤嚥性肺炎、心室性頻脈、及び動悸が発現した。これらの事象は、それぞれの基礎疾患である肺動脈性肺高血圧症及び心疾患に関連したものと考えられた。

(3) 投与の中止に至った有害事象

二重盲検期間に患者 14 例（ボセンタン群 10 例、プラセボ群 4 例）が有害事象発現により治験薬投与を中止した（表 11）。ボセンタン群の患者 5 例は ALT 増加や AST 増加などの肝機能検査異常、2 例は胃食道逆流性疾患により試験を中止した。

表 11　二重盲検期間の中止に至った有害事象の要約— Safety set

基本語	プラセボ群 n=43		ボセンタン群 n=79	
	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	4	9.3%	10	12.7%
有害事象発現件数	5		12	
肝機能検査異常	-		3	3.8%
胃食道逆流性疾患－疾患進行	-		2	2.5%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		1	1.3%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		1	1.3%
呼吸困難	-		1	1.3%
C 型肝炎	-		1	1.3%
易刺激性	-		1	1.3%
四肢痛	-		1	1.3%
トランスアミナーゼ上昇	-		1	1.3%
下痢	1	2.3%	-	
頭痛	1	2.3%	-	
感染性皮膚潰瘍	1	2.3%	-	
悪心	1	2.3%	-	
皮膚潰瘍－疾患進行	1	2.3%	-	

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 23

(4) 臨床検査値

ボセンタン群及びプラセボ群での二重盲検期間終了時の血液学的検査値の平均はベースライン時よりわずかに減少したが、両群間に臨床的に意味のある差はなかった。血液生化学的検査値の変化もほとんどが小さく臨床的に意味のあるものではなかった。しかし、ALT、AST、及びアルカリホスファターゼの平均値はボセンタン群でそれぞれ上昇し、プラセボ群では上昇しなかった。ボセンタン群では患者の 11.5%（9/78 例）に AST 上昇、14.1%（11/78 例）に ALT 上昇、9.0%（7/78 例）にアルカリホスファターゼの上昇がみられた。ボセンタン群の患者 11 例では ALT 及び / 又は AST の上昇が基準値上限の 3 倍を超えていた。また、ボセンタン群の患者 2 例（患者番号 3/50305、9/50628）ではアルカリホスファターゼだけが上昇し（基準値上限の 3 倍未満）、ボセンタン群とプラセボ群の患者各 1 例では ALT のみが上昇した（基準値上限の 3 倍未満）。ボセンタン群にみられた、これら肝酵素の上昇は無症候性で、ボセンタン投与の中止、中断、減量により低下した。

(5) 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

二重盲検期間にボセンタン群の患者の収縮期平均血圧は 3.0 mmHg、拡張期平均血圧は 2.6 mmHg 低下し、プラセボ群でも同様な低下がみられた（収縮期–3.9 mmHg、拡張期–3.1 mmHg）。両群とも、脈拍数に意味のある変化はみられなかった。ボセンタン群で投与後 4 週にみられた血圧低下は、その後安定するか、ベースライン値に戻り、低血圧症又は起立性低血圧症に関連する

ものではなかった。

2.1.2.1.4 二重盲検期間の結論

ボセンタン投与を受けた患者は、プラセボ投与を受けた患者に比較して、新規手指潰瘍数及び総潰瘍数が減少し、SHAQ で評価した手指機能が改善した。しかし、ベースライン時に存在していた手指潰瘍の治癒率に改善はみられなかった。

ボセンタン投与に対する忍容性は全般的に良好で、安全性プロファイルは他の適応症を対象とした臨床試験でみられたものと類似していた。死亡例はなく、その他の重篤な有害事象の発現も少なかった。

2.1.2.2 オープンラベル期間

2.1.2.2.1 症例の内訳

(1) 症例の内訳

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。

(2) 曝露量

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。

2.1.2.2.2 有効性

12 週間のオープンラベル期間に発現した新規虚血性手指潰瘍数の平均個数は 0.7（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）であり、3 ヵ所以上の手指潰瘍を発現した患者は 7 例のみであった（モジュール 5.3.5.1.1 表 35）。

オープンラベル期間前に活動性手指潰瘍（表皮が剥落した潰瘍）を有していた患者（53 例）と有していなかった患者（35 例）で、オープンラベル期間中の新規手指潰瘍の発現数及び新規手指潰瘍を発現しなかった患者割合を比較した。活動性手指潰瘍を有していた患者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、有していなかった患者は 0.3 ヵ所で、活動性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）。新規手指潰瘍を発現しなかった患者割合は、活動性手指潰瘍を有していた患者の 56.6%（30/53 例）に対し、有していなかった患者では 77.1%（27/35 例）であり、活動性手指潰瘍を有していた患者の方が低かった（モジュール 5.3.5.1.1 表 116）。また、オープンラベル期間前に手指潰瘍を有していた患者の 56.6% 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と類似し

ていた（モジュール 5.3.5.1.1 表 36）。12 週間のオープンラベル期間後、患者 1 例あたりの手指潰瘍の平均個数はわずかに減少した（–0.5 ヵ所）（モジュール 5.3.5.1.1 表 37）。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、及び手指機能を評価する SHAQ の統合スコアの平均値は減少しており、Quality of life の改善を示唆した（モジュール 5.3.5.1.1 第 14.5.5 項）。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群を投与していた患者で優れていることが多かった。しかし、プラセボ群の患者は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。

2.1.2.2.3 安全性

(1) 有害事象

オープンラベル期間に発現頻度の高かった有害事象を表 12 にまとめた。オープンラベル期間に最も高い頻度で発現した有害事象は頭痛で、その発現頻度は二重盲検期間のプラセボ群から移行した患者で 12.9%（4/31 例）、二重盲検期間から継続してボセンタン投与を受けていた患者で 8.8%（5/57 例）であった。頭痛などの血管拡張性事象及び悪心は二重盲検期間のプラセボ群から移行した患者での発現頻度が高かった。また、二重盲検期間から継続してボセンタン投与を受けていた患者で発現頻度が高かったものは関節痛、呼吸困難の悪化、感染性皮膚潰瘍、及び末梢性浮腫であった。頭痛は 1 例を除きすべてボセンタン投与との関連性があると考えられた。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。複数例にみられ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（2 例）であった。

表 12　オープンラベル期間に発現した主な有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）— Safety set

基本語	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		全患者 n=88	
	No.	%	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	24	77.4%	41	71.9%	65	73.9%
有害事象発現件数	56		109		165	
頭痛	4	12.9%	5	8.8%	9	10.2%
下痢	3	9.7%	3	5.3%	6	6.8%
関節痛	-		5	8.8%	5	5.7%
限局性感染	1	3.2%	4	7.0%	5	5.7%
呼吸困難増悪	-		4	7.0%	4	4.5%
感染性皮膚潰瘍	-		4	7.0%	4	4.5%
四肢痛	1	3.2%	3	5.3%	4	4.5%
末梢性浮腫	-		3	5.3%	3	3.4%
その他	22	71.0%	36	63.2%	58	65.9%

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.1　表 43

(2) 死亡、その他重篤な有害事象

オープンラベル期間において死亡例は認めなかった。その他の重篤な有害事象は 12.5%（11/88 例）の患者に認められた。複数例にみられた重篤な有害事象は感染性皮膚潰瘍（2 例）及び末梢性虚血 / 疾患進行（2 例）で、これらは基礎疾患に関連する事象であった。他にも基礎疾患に関連する事象として筋炎や皮膚潰瘍などが発現したが、ボセンタン投与に関連すると考えられる重篤な有害事象はなかった。

(3) 投与の中止に至った有害事象

オープンラベル期間に患者の 8.0%（7/88 例）が有害事象発現により治験薬投与を中止した（表 13）。この中には治療効果が認められないため中止した患者 1 例（患者番号 9/50619）を含む。複数例の患者の投与中止の原因になった事象は消化不良（2 例）のみであったが、ほとんどの事象がボセンタン投与と関連するものと考えられた。

表 13　オープンラベル期間の中止に至った有害事象の要約― Safety set

基本語	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		全患者 n=88	
	No.	%	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	2	6.5%	5	8.8%	7	8.0%
有害事象発現件数	2		10		12	
腹痛	-		1	1.8%	1	1.1%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		1	1.8%	1	1.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		1	1.8%	1	1.1%
抱合ビリルビン増加	-		1	1.8%	1	1.1%
血中アルカリホスファターゼ増加	-		1	1.8%	1	1.1%
消化不良	-		1	1.8%	1	1.1%
消化不良－疾患進行	-		1	1.8%	1	1.1%
胃炎	-		1	1.8%	1	1.1%
頭痛	-		1	1.8%	1	1.1%
末梢性虚血－疾患進行	1	3.2%	-		1	1.1%
中毒性皮疹	1	3.2%	-		1	1.1%
嘔吐	-		1	1.8%	1	1.1%

MedDRA/J ver17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.1 表 45

(4) 臨床検査値

オープンラベル期間においては患者 2 例に ALT、AST、及びアルカリホスファターゼの著しい上昇（基準値上限の 3 倍超）がみられた。これら 2 例はボセンタン投与を中止したが、14 日又は 30 日以内に基準値まで低下した。

(5) 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

オープンラベル期間でも収縮期及び拡張期血圧のわずかな低下（–1.9 mmHg 及び–1.6 mmHg）がみられたが、低血圧症に関連するものではなかった。心拍数及び体重に臨床的に意味のある変化はなかった。

2.1.2.2.4 オープンラベル期間の結論

二重盲検期間中にボセンタン投与又はプラセボ投与のどちらを受けたかに関わらず、オープンラベル期間中ほとんどの患者で新規手指潰瘍は発現しなかった。また、新規手指潰瘍が発現しても、ほとんどが単発であり、新規手指潰瘍が複数発現した患者は少なかった。オープンラベル期間開始時に活動性手指潰瘍を有していた患者は、そうでない患者に比べて新規手指潰瘍数の発現が多い傾向にあった。手指潰瘍が完治又は部分的に治癒した患者の割合は、二重盲検期間中にボセンタン投与又はプラセボ投与のどちらを受けたかに関わらず類似していた。

オープンラベル期間中 12 週間のボセンタン投与に対する忍容性は良好であった。二重盲検期間から引き続き 28 週間のボセンタン投与を受けた患者においても安全性に関する新たな所見はみられなかった。死亡例はなく、その他の重篤な有害事象又は有害事象による中止例は少なかった。基準値上限の 3 倍を超える肝酵素上昇が患者 2 例にみられたがボセンタンの投与中止により正常値に回復した。ヘモグロビン濃度の顕著な異常もなかった。平均血圧にはわずかな低下がみられたが低血圧症に繋がるものではなかった。

2.1.3 全般的結論

- 全身性強皮症に関連した手指潰瘍の既往のある患者又は手指潰瘍が発現している患者において、ボセンタンの投与はプラセボに比較して新規手指潰瘍の発現数を有意に減少させた。
- その発現数の減少は、ベースライン時に活動性手指潰瘍を有していた患者で大きく、ボセンタンの投与は多発性手指潰瘍の発現を予防又は遅延させる効果があった。
- ボセンタンが既存の手指潰瘍の治癒を促進するか否かについて結論を出すことはできなかった。
- 手指の機能が大幅に改善され、そのことが潰瘍による負荷を軽減し患者の Quality of life の改善につながったものと考えられる。
- 二重盲検期間中のボセンタン投与に対する忍容性は良好であり、安全性プロファイルは肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験でみられたものと類似していた。
- オープンラベル期間に得られた結果も二重盲検期間に得られたものと同等であった。
- 今回得られた結果は、エンドセリンが手指潰瘍の発現に関わっていること、エンドセリン受容体の働きを抑えることが全身性強皮症に伴う手指潰瘍において新規手指潰瘍の発現を予防し、潰瘍による患者の負荷を軽減する有効な治療となりうることを示唆している。

2.1.4 付録

投与中止 28 日後までに発現した重篤な有害事象例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.1.1 第 12.3.5 項、第 14.6.4.4 項）。

2.1.4.1 重篤な有害事象症例の詳細（二重盲検期間）

Patient 1/50217
Patient 7/50408
Patient 5/50334
Patient 9/50619
Patient 14/50015

2.1.4.2 重篤な有害事象症例の詳細（オープンラベル期間）

Patient 2/50208
Patient 3/50305
Patient 4/50307
Patient 9/50603

Patient 9/50620
Patient 12/50002
Patient 12/50005
Patient 5/50315
Patient 9/50601
Patient 9/50619
Patient 15/50020

2.1.4.1 重篤な有害事象症例の詳細（二重盲検期間）

2.1.4.1.1 ボセンタン群

Patient 1/50217（ボセンタン群）：心室性頻脈、動悸、呼吸困難、誤嚥性肺炎
この4[redacted]歳白人女性患者はびまん型全身性硬化症で、AC-052-401試験に登録され、[redacted]年2月4日にボセンタン62.5 mg 1日2回投与群に無作為割付されて、治験実施計画書に従い*同年 3月5日（30日目）に125 mg 1日2回に増量された。既往歴としては、心房中隔欠損修復（*16年前）、レイノー現象、肺高血圧症、間質性肺疾患、食道運動障害、消化不良及びうつ病があった。併用薬としては、ナプロキセン、オメプラゾール、フロセミド、パロキセチン、Oxycocet（オキシコドン/パラセタモール）、ジルチアゼム及びリシノプリルがあった。
*同年 3月5日（30日目）の定期的来院時に、この患者が間欠的動悸と頭部ふらふら感を報告。症状がみられたためホルター心電計が*同年 2月27日（24日目）から装着されていた。ホルター心電図により単形性心室頻脈が確認されたため、再度モニタリングを行うために*同年 3月7日（32日目）入院。心室性不整脈はみられず、*同年 3月10日（35日目）に退院し、メトプロロール12.5 mg 1日2回投与をその後も継続。治験責任医師は、この事象が被験薬に関連したものか患者の既往歴によるものか不明と報告した。
上記事象のほか、*同年 2月26日（23日目）から呼吸困難が増悪し、それにより被験薬の投与が*同年 3月19日（44日目）に中止された。この時点の胸部X線像で、肺炎や気管支炎の徴候なし。*同年 4月6日（ボセンタン投与中止18日後）、呼吸困難で救急治療室を受診し、翌日（*同年 4月7日）入院。呼吸困難増悪は誤嚥性肺炎によるものと判明し、LevaquinとFlagylにより治療。膿性喀痰の産生と息切れは徐々に改善されたが、補助的酸素投与は依然として必要。*同年 4月17日（ボセンタン投与中止29日後）、酸素投与継続下で退院。治験責任医師はこの呼吸困難/誤嚥性肺炎を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
試験中の肝機能検査結果は正常範囲内であったが、試験終了時来院（*同年 3月27日、52日目、ボセンタン投与中止8日後）の臨床検査では、肝アミノトランスフェラーゼの著明な増加を確認（AST：105 U/L、ALT：172 U/L、アルカリホスファターゼとビリルビンは正常）。これら増加は有害事象として報告され、試験終了時において未消失であり、治験責任医師はボセンタン投与との関連性なしと判定した。
患者はその後、重度の肺高血圧症で*同年 6月4日（ボセンタン投与中止77日後）に死亡。この死亡は28日間の追跡期間経過後に発生したものであるため、試験の一覧表には含まれていない。治験責任医師はこの死亡を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。

Patient 7/50408（ボセンタン群）：心室性頻脈
この2[redacted]歳男性患者はびまん型全身性硬化症で、[redacted]年1月22日にボセンタン62.5 mg 1日2回投与群に無作為割付され、治験実施計画書に従い*同年 2月27日に125 mg 1日2回に増量された。併用薬としては、パントプラゾールのほかニトレンジピンとニトログリセリンがあったが、これらの投与は無作為割付時（*同年 1月22日）に中止された。
*同年 2月5日、この患者が無症候性心室性頻脈により受診し、*同年 2月7日から*同年 2月16日ま

*新薬承認情報提供時に置き換えた

で入院。アミオダロン経口投与により治療され、この不整脈は *同年 2月16日に消失したが、その後 *同年 4月30日に除細動器を挿入。被験薬の投与は試験終了時まで継続。治験責任医師はこの事象を、被験薬投与との関連性なしと判定した。この事象は心臓の基礎疾患によるものと考えられ、除細動器挿入が必要となった。

2.1.4.1.2 プラセボ群

Patient 5/50334（プラセボ群）：食道炎、嘔吐

この3[redacted]歳女性患者は限局型強皮症で、[redacted]年1月28日にプラセボ群に無作為割付された。既往歴としては消化不良があり、併用薬としては、ナフチドロフリル、トリメブチン、シサプリド、パントプラゾール、エチニルエストラジオール/ノルエチステロン、パラセタモール及びアルギン酸ナトリウム、水酸化アルミニウム及び重炭酸ナトリウムの合剤があった。

*同年 4月8日、この患者が嘔吐で受診し、胃内視鏡検査のため入院。検査の結果、びらん性食道炎と確認。その他の検査は行われず、その時点の治療も変更なし。状態改善により翌日退院し、被験薬の投与は試験終了時まで継続。胃腸障害に対する併用薬の投与を継続する以外、追加の治療もなかった。治験責任医師はこの事象を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

Patient 9/50619（プラセボ群）：末梢性虚血
（元プラセボ群）：末梢性虚血、疾患進行

この5[redacted]歳白人女性患者はびまん型全身性硬化症で、[redacted]年1月11日にプラセボ群に無作為割付された。既往歴としては、レイノー現象、嚥下障害、高血圧（systemic hypertension）、サルコイドーシス、逆流性食道炎、骨粗鬆症、左側坐骨神経痛、心雑音及び肺線維症があった。併用薬としては、ドンペリドン、プレドニゾロン、アザチオプリン、ロサルタン、ジルチアゼム、カルシウム＋ビタミンD_3、オメプラゾール、セレコキシブ、アスコルビン酸及びトコフェロールがあった。

*同年 4月（正確な日付不明）、この患者で右示指の冷感としびれ感が発現。1～2週間後に皮膚が潰瘍化し始め、予定された試験終了時来院（*同年 5月2日に予定）の5日前から重度の疼痛が発現。二重盲検段階を *同年 5月2日（112日目）に終了し、*同年 5月3日にリウマチ科を緊急受診。壊疽防止を目的としたイロプロスト静脈内投与のため入院。感染に対して抗生物質（フルクロキサシリン、アモキシシリン）、疼痛に対してトラマドールとモルヒネを投与。この患者は、事象が消失しないまま *同年 5月8日に退院。治験責任医師はこの指虚血を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

試験治療（プラセボ）は二重盲検段階終了時（*同年 5月2日、112日目）に一時的に中止され、*同年 5月30日（OL 1日目）にオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mgが1日2回投与された。オープンラベル段階の併用薬としては、ドンペリドン、プレドニゾロン、アザチオプリン、ロサルタン、炭酸カルシウム、カルシフェロール、セレコキシブ、アスコルビン酸、トコフェロール、オメプラゾール、メトクロプラミド、モルヒネ及びエストロゲンがあった。*同年 6月5日（OL 7日目）、イロプロストによる以前の治療にもかかわらず指虚血が増悪し、極めて強い疼痛を伴ったため再入院。治験責任医師は、別の実験的治療（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）を開始し交感神経切除の可能性も考慮するため、この患者の試験中止を決定（*同年 6月6日、OL 8日目）。治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。

*結論：*この5[redacted]歳女性患者は、二重盲検段階のプラセボ投与終了1日後に指虚血増悪のため入院し、ボセンタン62.5 mg 1日2回7日間オープンラベル投与後に再入院した。この患者は別の実験的治療を開始するため試験から脱落し、この事象は未消失であった。治験責任医師は、いずれの事象も被験薬との関連性なしと判定した。

Patient 14/50015（プラセボ群）：呼吸困難増悪、肺水腫

この6[redacted]歳女性患者は限局型全身性硬化症で、[redacted]年12月24日にプラセボ投与が開始された。既往

*新薬承認情報提供時に置き換えた

歴としては、間質性線維症及び軽度拘束性肺疾患、併用薬としては、オメプラゾールとイスラジピンがあった。
この患者では、休暇でのスキー中に息切れが5日間発現。地域の救急治療室を*翌年 2月28日に受診し、胸部X線像で高地性肺水腫と確認。酸素投与とアセタゾラミドにより治療するも状態は改善せず、*翌年 3月1日に再度撮像した胸部X線像で左上葉の浸潤と両側肺全体のびまん性のもやもやした線条を確認。低地の病院に移送。CTスキャンにより広範囲にわたる肺線維症、広範囲にわたるリンパ節症及び気管支拡張症を確認。高地性肺水腫の診断が確認され、強皮症、間質性肺疾患及びクラスIの肺動脈性肺高血圧症がその発症の一因と判断された。
補助的酸素投与、ベッドでの安静及び高度を下げたことにより症状は消失し、*翌年 3月2日に退院。被験薬の投与は試験終了時まで継続。治験責任医師はこの事象を、被験薬投与との関連性ありと判定した。

2.1.4.2 重篤な有害事象症例の詳細（オープンラベル期間）

Patient 2/50208（元ボセンタン群）：完全房室（AV）ブロック
この5[redacted]歳白人女性患者はびまん型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年11月21日にボセンタン群に無作為割付された。既往歴としては、下痢、肺線維症及び胃食道逆流があった。併用薬としては、Cuprimine、アセチルサリチル酸、ニフェジピン、テトラサイクリン、メトトレキサート、葉酸、オメプラゾール、ドンペリドン及びエルゴカルシフェロールがあった。この患者は二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が *翌年 3月13日に開始され、*翌年 4月10日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。
*翌年 4月10日（OL 29日目）の試験来院時に、この患者から、呼吸困難と、ときに浮動性めまいがあらわれるとの報告あり。心拍数減少もみられ、心電図で第三度AVブロックと判明。入院し、*翌年 4月12日（OL 31日目）に永久ペースメーカーを問題なく植え込んだ。状態改善により翌日退院し、被験薬の投与は継続。治験責任医師はこの事象を被験薬との関連性なしと判定し、被験薬投与は*翌年 6月7日（OL 87日目）のオープンラベル段階終了まで継続した。
*結論：*この6[redacted]歳女性患者は第三度AVブロックで受診し、永久ペースメーカー植え込みにより問題なく治療された。

Patient 3/50305（元ボセンタン群）：末梢性虚血、皮膚潰瘍、疾患進行
この7[redacted]歳白人女性患者は限局型全身性硬化症で、数年間にわたる治療抵抗性指潰瘍の既往歴があり、RAPIDS-1試験において[redacted]年11月12日にボセンタン群に無作為割付された。共存症として、甲状腺機能低下症、慢性鼻炎、肺線維症、閉塞性気道障害、消化不良、石灰沈着症及び不安もあった。併用薬としては、テオフィリン、L-チロキシン、soja and avocate、ブロマゼパム、アムホテリシンB及びアジスロマイシンがあった。この患者は二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が *翌年 3月25日に開始され、*翌年 4月22日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。
この患者は12週間のオープンラベル段階を終了し、ボセンタン投与が*翌年 6月18日（OL 86日目）に中止された。1週間後の*翌年 6月26日（OL 94日目）に、重度の指虚血と指潰瘍箇所増加及び疼痛増強により入院。治療（デキストランによる血液希釈）を5日間施行。*翌年 7月1日（OL 99日目）、事象未消失のまま退院。治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
*結論：*この7[redacted]歳女性患者は、オープンラベル段階終了1週間後に、重度の指虚血と指潰瘍箇所増加及び疼痛のため入院した。デキストラン投与による血液希釈が施行されたが、事象は消失しなかった。この事象は被験薬との関連性なしと考えられ、疾患に直接関連したものと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

Patient 4/50307（元ボセンタン群）：下痢、入院
この5[redacted]歳白人女性患者は限局型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年11月19日にボセンタン群に無作為割付された。この患者は閉経後で、共存症として慢性下痢、関節痛及び不安もあった。
併用薬としては、ヒドロキシクロロキン、アムロジピン、コルヒチン、ブロマゼパム、プロゲステロン及び17β-エストラジオールがあった。この患者は二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が*翌年 4月8日に開始され、*翌年 5月6日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。
既往歴として、試験登録前の*同年 7月から慢性下痢あり。*翌年 6月12日（OL 66日目）、腹部CTスキャン及び嚥下障害に関する呼吸検査のため入院。腹部CTスキャンで胆管嚢胞、合併症のないS状結腸憩室症及び血管腫が確認されたが、それ以外は正常。血行動態は安定しており、下痢に対する治療は施行されていなかった（下痢は、全身性硬化症によるものと判断）。*翌年 6月14日（OL 68日目）の退院時も、下痢は未消失のままであった。ボセンタン投与はオープンラベル段階終了まで継続。治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
*結論：*この5[redacted]歳女性患者は、試験登録前から持続していた慢性下痢のため2日間入院した。この下痢は未消失であったが、下痢は全身性硬化症の高頻度の合併症であるため基礎疾患である全身性硬化症によるものと考えられ、被験薬との関連性なしと判定された。

Patient 9/50603（元ボセンタン群）：感染性皮膚潰瘍
この5[redacted]歳白人男性患者はびまん型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年11月30日にボセンタン群に無作為割付された。共存症としてレイノー現象、逆流性食道炎及び本態性高血圧症もあった。
併用薬としては、ランソプラゾール、ニフェジピン、ジクロフェナク、フロセミド、カプトプリル及びドキサゾシンがあった。この患者は*翌年 3月25日の二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が開始され、*翌年 4月22日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。
この患者には、オープンラベル段階開始時において活動性指潰瘍が2ヵ所あった。*翌年 4月15日（OL 22日目）、この患者が指潰瘍の感染により受診し、フルクロキサシリン投与を*翌年 5月7日（OL 44日目）に開始。3日後（*翌年 5月10日、OL 47日目）、この感染は増悪し、発赤、腫脹及び滲出を伴う感染性指潰瘍のため入院。フルクロキサシリン及びフェノキシメチルペニシリンによる治療が施行され、*翌年 5月13日（OL 50日目）に退院。被験薬の投与は継続され、オープンラベル段階を*翌年 6月17日（OL 85日目）に終了した。抗生物質投与は*翌年 6月16日に終了したが、潰瘍は持続した。治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
*結論：*この5[redacted]歳男性患者は指潰瘍感染のため入院し、抗生物質により治療された。指潰瘍の感染は、指潰瘍の高頻度の合併症である。治験責任医師はこの事象を、被験薬との関連性なしと判定した。

Patient 9/50620（元ボセンタン群）：感染性皮膚潰瘍
この5[redacted]歳白人女性患者は限局型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年1月18日にボセンタン群に無作為割付された。共存症として末梢性浮腫、静脈瘤、便秘及びレイノー現象もあった。
併用薬としては、ロサルタン、パロキセチン及びエストラジオール/ノルエチステロンがあった。この患者は二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が*同年 5月9日に開始され、*同年 6月6日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。
この患者の12週間のオープンラベル段階は*同年 7月25日（OL 78日目）に終了し、ボセンタン投与が中止された。*同年 7月26日（OL 79日目）、この患者が感染性指潰瘍持続のため入院し、カルシトニン遺伝子関連ペプチド療法と抗生物質による治療を受けた。治療は奏効し、抗生物質経

*新薬承認情報提供時に置き換えた

口投与下で7日後に退院。全ての症状が*同年 8月15日（OL 99日目）までに消失した。治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
*結論：*この5[redacted]歳女性患者は感染性指潰瘍のため入院し、治療により改善した。抗生物質経口投与下で7日後に退院し、全ての症状が2週間後に消失した。指潰瘍の感染は指潰瘍の高頻度の合併症であり、被験薬に関連したものではない。

Patient 12/50002（元ボセンタン群）：直腸脱
この7[redacted]歳白人女性患者は限局型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年11月20日にボセンタン群に無作為割付された。既往歴としては、甲状腺機能低下症、不眠症、シェーグレン症候群、レイノー現象、過角化、大動脈弁硬化症、下肢浮腫、呼吸困難及び肺高血圧症、聴覚障害、テトラサイクリンに対する紅斑性皮疹及び薬物過敏症、消化不良、逆流性食道炎及び*46年前 からの長期にわたる痔核と間欠的直腸脱があった。併用薬としては、ニフェジピン、エストロゲン、ラニチジン、コルヒチン、スクラルファート、レボチロキシン及びフロセミドがあった。この患者は*翌年 3月18日の二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が開始され、*翌年 4月17日（OL 31日目）に125 mg 1日2回に増量された。
この患者では、*翌年 1月に直腸脱が続いた後、*翌年 5月6日（OL 50日目）に待機的手術が施行された。これには会陰ブロック下での会陰的直腸S状結腸切除と肛門挙筋形成術が含まれ、翌日に合併症なく退院。治験責任医師はこの事象を被験薬与との関連性なしと判定し、被験薬の投与は*翌年 7月3日（OL 108日目）のオープンラベル段階終了時まで継続された。
*結論：*この7[redacted]歳女性患者は、長期にわたる痔核で生じた直腸脱に対する待機的手術のため入院した。この事象は消失し、治験責任医師はこの事象を被験薬との関連性なしと判定した。

Patient 12/50005（元ボセンタン群）：関節痛、筋力低下、筋炎、疾患進行
この6[redacted]歳白人女性患者は限局型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年12月6日にボセンタン群に無作為割付された。既往歴としては、筋炎、レイノー症候群、指潰瘍、間欠性高血圧、乳癌、乳房切除、喘息、湿疹、肺小結節、慢性咳嗽、嚥下障害、消化不良、骨減少症、右肩骨折、頸部手術及び静脈瘤手術があった。併用薬としては、プレドニゾン、アザチオプリン、メトトレキサート、リシノプリル、葉酸、ニフェジピン、ワルファリン、フルチカゾン、サルメテロール及びオキシコドンがあった。この患者は*翌年 4月8日の二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が開始され、*翌年 5月1日（OL 24日目）に125 mg 1日2回に増量された。
*翌年 7月2日（OL 86日目）のオープンラベル段階終了後、この患者ではActelion Access Programを通じてボセンタン投与が継続され、その後 *翌年 8月2日に市販のトラクリア®（ボセンタン）に切り替えられた。
*翌年 7月28日（試験治療終了26日後）、この患者が両側股関節痛と臀部筋力低下及び歩行不能により入院。股関節と骨盤部のX線像で、両側の全般的な関節変性疾患と外科用ステープルを確認。軟骨下硬化症、嚢胞形成、骨折、溶解性異常及び芽球性異常は否定。臨床検査でクレアチンキナーゼが高値（540 U/L、非黒人女性の正常値：25～145 U/L）を示したが、心筋損傷の所見なし。ドブタミン負荷心エコーで心筋虚血所見がなかったため、心筋梗塞は否定。*翌年 7月30日（試験治療終了28日後）、MRI画像により左股関節内転筋の信号増強と臀部及び大腿部の萎縮が判明。心電図で非特異的なST変化がみられ、トロポニンが増加しており（別の検査で2.8及び2.2 μg/L）、炎症による所見と判断。クレアチンキナーゼは初期に改善を示したのちさらに605 U/Lに増加。全身性硬化症に伴う多発性筋炎と診断。オキシコドン、プレドニゾン、Phenergan及びモルヒネ静脈内投与により治療。*翌年 8月2日（試験治療終了31日後）にプレドニゾロン投与下で退院し、この事象は後遺症を残さず消失した。筋炎は全身性硬化症で起こりえる病象の1つであるため、治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
*結論：*この6[redacted]歳女性患者は両側股関節痛で入院し、全身性硬化症に関連した多発性筋炎と診断さ

れた。この事象は消失し、治験責任医師はこの事象を被験薬との関連性なしと判定した。

Patient 5/50315（元プラセボ群）：多発性硬化症
この2[redacted]歳白人女性患者はびまん型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年10月18日にプラセボ群に無作為割付された。共存症として多発性硬化症、下肢痛及び食道運動障害もあった。併用薬としては、オメプラゾール、ブフロメジル、アセチルサリチル酸、カルシトリオール、プレドニゾロン及びロサルタンがあった。この患者はこの試験の二重盲検段階を*翌年 2月18日に終了したが、管理上の理由で*翌年 4月4日までオープンラベル段階に登録されず、*翌年 4月4日にボセンタン62.5 mg 1日2回投与が開始され、*翌年 5月7日（OL 34日目）に125 mg 1日2回に増量された。
この患者は12週間のオープンラベル段階を終了し、ボセンタン投与が *翌年 7月1日（OL 89日目）に中止された。*翌年 7月22日（オープンラベル投与終了21日後）、多発性硬化症クリーゼ（左下肢脱力、歩行不能、 疲労、尿意切迫等）のため入院し、メチルプレドニゾロン1 g/day投与により3日間治療。症状が消失したため *翌年 7月24日（オープンラベル投与終了23日後）に退院し、プレドニゾロン7.5 mg/dayを処方。患者が妊娠を希望したためインターフェロンβによる治療は延期。治験責任医師はこの事象を、ボセンタン投与との関連性なしと判定した。
*結論：*この2[redacted]歳女性患者は、本試験のオープンラベル段階終了後に多発性硬化症クリーゼのため入院した。症状は消失し、多発性硬化症に対する治療下で退院した。

Patient 9/50601（元プラセボ群）：感染性嚢腫
この4[redacted]歳白人女性患者はびまん型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年11月21日にプラセボ群に無作為割付された。既往歴としては、肺線維症、気管支拡張症、レイノー現象、逆流性食道炎、筋炎、関節痛、口腔内潰瘍形成及び不眠症があった。併用薬としては、ランソプラゾール、プレドニゾロン、エストラジオール、アミトリプチリン、ブプレノルフィン、ベンザルコニウム/クロルヘキシジン/イソプロピルローション、ジヒドロコデイン/パラセタモール、エチドロン酸、セチルピリジン、ロサルタン及びジルチアゼムがあった。この患者は*翌年 3月11日の二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が開始され、*翌年 4月8日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。この患者は*翌年 2月（RAPIDS-1試験の二重盲検期間中）、右踵部の潰瘍形成と疼痛により受診。これは当初、石灰沈着症の疑いと診断され、重篤でない有害事象と報告された。*翌年 5月20日（OL 71日目）、この足部潰瘍が感染に至り、アモキシシリン経口投与で治癒せず。*翌年 5月23日（OL 74日目）、感染性嚢腫の外科的切除のため入院し、*翌年 5月29日（OL 80日目）に退院。この事象は、創が外来での継続的ケアを要するものであったため、後遺症を残して消失と判定された。被験薬の投与は継続され、オープンラベル段階を*翌年 6月6日（OL 88日目）に終了。治験責任医師はこの事象を、被験薬との関連性なしと判定した。
*結論：*この4[redacted]歳女性患者は感染性嚢腫のため入院し、外科的切除を受けた。治験責任医師はこの事象を、被験薬との関連性なしと判定した。

Patient 9/50619（元プラセボ群）：末梢性虚血、疾患進行
「2.1.4.1 重篤な有害事象症例の詳細（二重盲検期間）」参照

Patient 15/50020（元プラセボ群）：呼吸困難
この5[redacted]歳白人女性患者はびまん型全身性硬化症で、RAPIDS-1試験において[redacted]年1月28日にボセンタン群に無作為割付された。既往歴としては、皮膚血管炎、胃食道逆流症候群及び肺線維症があった。併用薬としては、アムロジピン、ペントキシフィリン、オメプラゾール、Darvocet（アセトアミノフェン/プロポキシフェン）及びVicodinがあった。この患者は*同年 6月3日の二重盲検段階終了時に、二重盲検の開鍵がなされないままオープンラベル段階に進み、ボセンタン62.5 mg 1日2回オープンラベル投与が開始され、*同年 7月1日（OL 29日目）に125 mg 1日2回に増量された。

この患者は*同年 7月16日（OL 44日目）、息切れ、胸部うっ血及び感冒症状で受診し、入院したが、肺炎は否定。この事象は後遺症を残さず消失し、2日後の*同年 7月18日（OL 46日目）に退院。被験薬の投与は継続され、オープンラベル段階を終了。治験責任医師はこの事象を、被験薬との関連性なしと判定した。
結論：この5[redacted]歳女性患者は呼吸困難、胸部うっ血及び感冒症状で受診したが、これらは2日間入院後に消失した。治験責任医師はこの事象を、被験薬との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.2 AC-052-331 試験（モジュール 5.3.5.1.2）：評価

目次

2.2 AC-052-331 試験（モジュール 5.3.5.1.2）：評価 34
2.2.1 試験方法 36
2.2.2 試験の結果 42
2.2.2.1 症例の内訳及びベースライン特性 42
2.2.2.2 有効性 46
2.2.2.3 安全性 53
2.2.3 結論 59
2.2.4 付録 59

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約 — All treated set 44
表 2 他の基準値特性の要約 — All treated set 45
表 3 ベースライン時の手指潰瘍数 — All treated set 46
表 4 投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数の要約 — All treated set 47
表 5 投与後 12 週までに発現した新規手指潰瘍数の要約 — All treated set 47
表 6 投与 24 週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合— All treated set 49
表 7 投与後 24 週の時点ですべての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全に治癒していた患者の割合 — All treated set 49
表 8 ベースライン時から投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化量 — All treated set 50
表 9 投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍の個数ごとの患者の割合— All treated set 51
表 10 1 ヵ所目～5 ヵ所目の新規手指潰瘍がそれぞれ発現するまでの経過時間の解析結果の要約 — All treated set 52
表 11 154 日以上治験薬を服用した患者を対象とした追跡 4 週来院時での各患者の新規手指潰瘍数の要約統計量 — All treated set 52
表 12 154 日以上治験薬を服用した患者を対象とした追跡 8 週来院時での各患者の新規手指潰瘍数の要約統計量 — All treated set 53
表 13 治験薬投与期間中及びその終了翌日までに 5%以上の頻度で発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む） 54
表 14 治験薬投与期間中及びその終了翌日までに発現した重篤な有害事象の要約 55
表 15 追跡調査期間中に発現した重篤な有害事象の要約 56
表 16 治験薬投与の中止に至った有害事象の要約 57
表 17 治験薬投与終了 56 日後までに発現した特に著しい検査値異常 58

図一覧

図 1 治験デザイン 42
図 2 患者の内訳 43
図 3 投与後 24 週までで CU が完全治癒するのに要する時間の Kaplan-Meier 推定 ― All treated set 48

2.2.1 試験方法

治験の標題	全身性強皮症患者に発現する虚血性手指潰瘍の治癒及び予防に関するボセンタンの効果を評価する多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験（RAPIDS-2）		
治験責任医師 / 治験実施施設及び国名	James Seibold、 MD、 Professor and Director / University of Michigan Scleroderma Program、 Ann Arbor、 MI / 米国　他、全 9 か国 42 施設		
治験期間	2003 年 10 月 31 日～2005 年 5 月 2 日	臨床フェーズ	3a
目的	全身性強皮症によって起こる血管損傷マーカーとなる虚血性手指潰瘍に及ぼすボセンタンの影響を検討する。 主要目的 • 活動型虚血性手指潰瘍を有する全身性強皮症患者における虚血性手指潰瘍の治癒及び新規虚血性手指潰瘍の予防に関するボセンタンの効果を評価する。 副次目的 • 活動型虚血性手指潰瘍を有する全身性強皮症患者におけるボセンタンの安全性と忍容性に加えて、手指の機能及び痛みに及ぼすボセンタンの影響を評価する。		
試験デザイン	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 • スクリーニング期間：投与開始前 2 週間 • 二重盲検期間：投与開始後 24 週間 • 追跡調査期間：二重盲検期間終了後 8 週間		
患者数	計画数：180 例 無作為化例数：188 例（ボセンタン群 98 例、プラセボ群 90 例） 解析例数：All treated set 188 例（ボセンタン群 98 例、プラセボ群 90 例）、Safety set 186 例（ボセンタン群 96 例、プラセボ群 90 例）、Per-protocol set 181 例（ボセンタン群 94 例、プラセボ群 87 例）		
選択基準	(1) 米国リウマチ学会の分類基準に従って、以下の大基準又は小基準 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 • 指尖の陥凹性瘢痕：手指虚血の結果、指尖に陥凹部がある		

	もの • 両側性肺基底部の線維症 : 標準肺 X 線像で肺基底部に線状影または線状結節影の両側性の網状模様を明確に認めるもの 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）びまん型全身性強皮症；手首より近位の皮膚肥厚を有する場合もびまん型全身性強皮症とする • 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限局性全身性強皮症 上記によって分類不能な患者は本試験に組み入れない (2) 無作為化 3 ヵ月前から 1 週前までに発現し、指標潰瘍（CU）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（定義は以下参照） 手指潰瘍：視覚的に識別可能な被蓋表皮の陥凹及び欠損のある疼痛領域で、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。 指標潰瘍（CU）：近位指節間関節から遠位で、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。その大きさは 2 mm 以上であり、明らかな陥凹によって上皮がないもの（表皮及び真皮欠損）。CU 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医師が選別すること。複数の手指潰瘍がある場合は、その患者にとって最も大きい又は痛みが強い潰瘍 1 件のみを、治験責任医師が CU として同定する。 手指潰瘍の発症リスクが高いと思える全身性強皮症患者はスクリーニングは可能であるが、CU の発現が認められるまでは試験に組み入れないこと。 (3) 18 歳以上の男性又は女性 • 妊娠する可能性がある女性は投与開始前の妊娠検査の結果が陰性であること、及び治験薬投与期間中と治験薬投与終了後

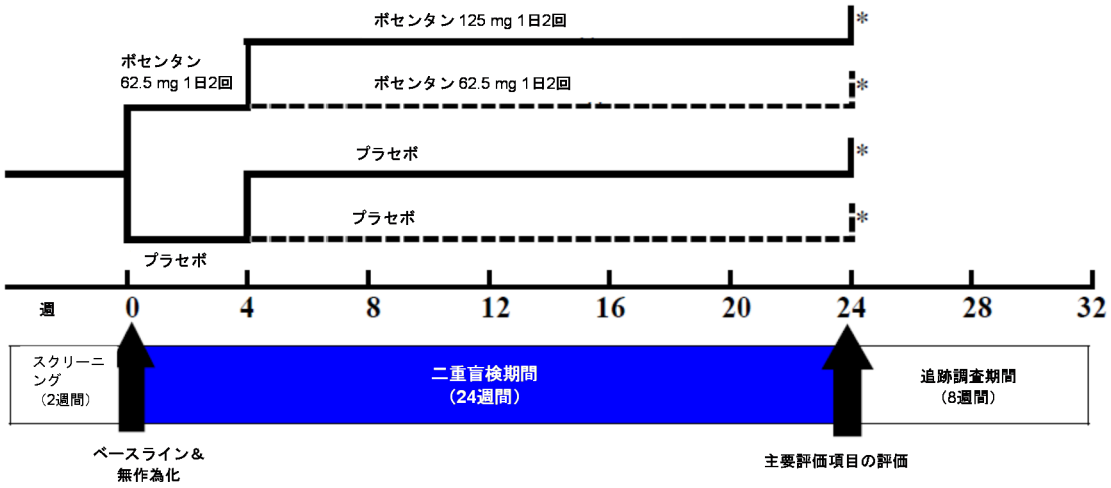
	3 ヵ月間以上信頼できる避妊法を用いること。 • 信頼できると考えられる避妊法はバリア避妊器具（女性コンドーム、ダイアフラム、避妊用スポンジなど）と殺精子剤の併用、子宮内避妊具、及び経口、注射、又はインプラント避妊薬とバリア避妊法の併用である。 • 禁欲、周期避妊法、及びパートナーひとりだけの避妊は受け入れ難い避妊法であり、ホルモン系避妊薬のみは、その投与経路に関わらず信頼できる避妊法ではない。 • 妊娠する可能性がない女性は閉経後（すなわち 1 年以上月経がない）女性あるいは外科的処置により又は自然に不妊状態にある女性とする。 (4) 同意説明文書に署名した者
除外基準	(1) 全身性強皮症以外による手指潰瘍を有する者 (2) 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 (3) 収縮期血圧が 85 mmHg 未満の者 (4) ヘモグロビンが基準値下限の 75%未満の者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び / 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍を超えている者 (6) 中等度～重度の肝障害、すなわち Child-Pugh B 又は C の者 (7) 最近 6 ヵ月間で体重が意図的ではなく 15%を超えて減少する重度の吸収不良を起こしている者又は重度の臓器不全（肺、腎など）や生命を脅かす状態にある者 (8) 妊娠中及び授乳中の者 (9) 以前にボセンタンの投与を受けた者 (10)無作為化前 1 週以内にグリベンクラミド（グリブリド）、フルコナゾール、シクロスポリン A、タクロリムス、又は他のカルシニューリン阻害薬による治療を受けた者 (11)無作為化前 1 ヵ月以内に指にボツリヌス毒素の局所注射を受けた者 (12)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アナログ）による治療を受けた者 (13)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者 (14)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

	与を受けた者 (15)勃起不全に対する断続的な治療を除き、シルデナフィルなどのホスホジエステラーゼ阻害薬による治療を受けた者 (16)体重が 40 kg 未満の者 (17)治験実施計画書の遵守又は治療の遵守を妨げる状態にある者 (18)スクリーニング検査前 1 ヵ月以内に他の治験薬投与を受けた者 (19)ボセンタン又は賦形剤に対して過敏症のある者
治験薬 / ロット番号 / 使用期限	ボセンタン（Ro 47-0203）62.5 mg 錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月 ボセンタン（Ro 47-0203）125 mg 錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月
比較対照薬 / ロット番号 / 使用期限	ボセンタン 62.5 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted]年 [redacted]月 ボセンタン 125 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験薬の用量 / 投与経路用法/ 投与期間	ボセンタン 62.5 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回 4 週間経口投与し、その後ボセンタン 125 mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回 24～36 週間経口投与した。 なお、食事の有無とは関係なく、午前中及びそのおよそ 12 時間後に服用した。 また、忍容性に関して問題が生じた場合はいつでも 62.5 mg 錠 1 日 2 回に減量すること又は 62.5 mg 錠 1 日 2 回を維持することを可能とした。
有効性評価基準：	**主要評価項目：** • 投与後 24 週までの患者 1 例あたりの新規手指潰瘍の発現数 • 投与後 24 週までで CU が完全治癒するのに要した時間、評価対象はその CU の治癒状態が 12 週間持続した患者とする **副次評価項目：** • 投与後 24 週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合 • 投与後 4 週から投与後 24 週までの間に新規手指潰瘍が発現しなかった患者の割合 • 投与後 24 週の時点ですべての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全に治癒していた患者の割合 • 投与後 24 週までにベースライン時の手指潰瘍が完全治癒するまでのベースラインからの経過時間 • ベースライン時から投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化量

	• 投与後 12 週及び 24 週に visual analog scale（VAS）で評価した全般的な手の痛みのベースラインからの変化量 • 投与後 12 週及び 24 週に SHAQ（Scleroderma Health Assessment Questionnaire）で評価した手の機能障害指数（着衣 / 身繕い、握力、及び衛生）のベースラインからの変化量 **探索的評価項目：** • 投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数ごとの患者の割合 • 投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した時点（第 1、2、3、4 番目…）のベースラインからの経過時間 • 投与後 24 週までで新規手指潰瘍の完全治癒までのベースラインからの経過時間 • 投与後 24 週までの潰瘍の実質的な負荷量（投与 4 週から 24 週までの各来院時点での手指潰瘍の総数の合計からベースライン時の手指潰瘍数を引いたもの） • 追跡 4 及び 8 週来院時での各患者の新規手指潰瘍の総数 • 投与後の不奏功率（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、又は外科的介入を要した手指潰瘍の悪化） • 投与後 24 週時での CU の痛み（VAS）のベースラインからの変化量 • 投与後 12 週及び 24 週時での全般的 SHAQ 及び UK SSc Functional Score（UKFS）のベースラインからの変化量
安全性評価基準：	• 基準値上限の 8 倍を超える肝アミノトランスフェラーゼ（ALT、AST）の上昇 • アミノトランスフェラーゼ上昇を伴った総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の上昇 • 入院、肝移植、又は死亡に至った臨床的肝外傷 有害事象及び臨床検査値（治験薬投与終了後 24 時間まで）、顕著な臨床検査値異常及び重篤な有害事象（治験薬投与終了後 8 週間まで）、バイタルサイン、体重、併用治療、及び治験薬投与中止
統計手法：	2 つの主要評価項目に関する検出力計算を行った。患者 1 例あたりに発現する新規潰瘍の個数がプラセボ群で 5.4 ヵ所、ボセンタン群で 3.24 ヵ所と期待して、ボセンタン群で潰瘍の発現が 40%減少すれば臨床的に意味があると考えた。直接的な検出力計算はできない。上述のパラメータと分散パラメータ値 0.70 による負の二項分布から得られたデータを用いた 10、000 シミュレーションから検出力推定は 93%であった。CU の治癒までの時間については、両側 $\alpha = 0.05$、

	1：1 無作為化、指数分布、臨床的に意味のある改善は月間治癒率がプラセボ群で 20%、ボセンタン群で 33%、及び Log-rank 検定を行うとして、投与患者数 180 例（90 例／群）を必要とした。2 つの主要評価項目に関する仮説検定による検出力は最悪でも 86%であった（すなわち 2 つのタイプ 2 エラーの和）。 2 つの主要評価項目の主要解析は All treated set を対象とし、計画した来院時に治験責任医師により観察され記録した手指潰瘍のみを考慮しあらかじめ定めた主な置換ルールを適用して行った。投与 24 週までに発現した新規手指潰瘍の個数は 95%両側信頼限界（CI）を求め、治療効果は非層別データを用いた 2 つの独立サンプルに対する 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（Poisson）に従って分布した反応変数による一般化線形モデルを使った補足検定を行った。あらかじめ選択した因子一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。CU 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一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。補足解析は All randomized set 及び Per protocol set でも行い結果の頑健性を評価した。3 つの補足置換ルールの各々に適用して All treated set を対象に感度分析を行った。 副次評価項目及び探索的評価項目は All treated set を対象に、連続変数については位置及び尺度統計量、カテゴリー変数については頻度及び割合、並びに時間－事象変数については Kaplan-Meier 推定と Cox モデルのハザード比を記述的に要約した。群間差の統計学的検定は探索的に行うこととし、これらの比較についての正式な仮説検定は計画せず、ベースラインからの変化量については Pitman の並べ替え検定と Wilcoxon の 2 標本検定、割合については Fisher の直接検定、時間－事象パラメータについては Log-rank 検定を行った。多重検定の補正は行わず、得られた p 値を標準的な値（名目上 0.05、両側）と比較した。 人口統計学的データ、基準値特性、及び安全性データに関しては、その連続変数は要約統計量を、カテゴリー変数は度数を記述的にまとめた。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.1.2 図 1

2.2.2 試験の結果

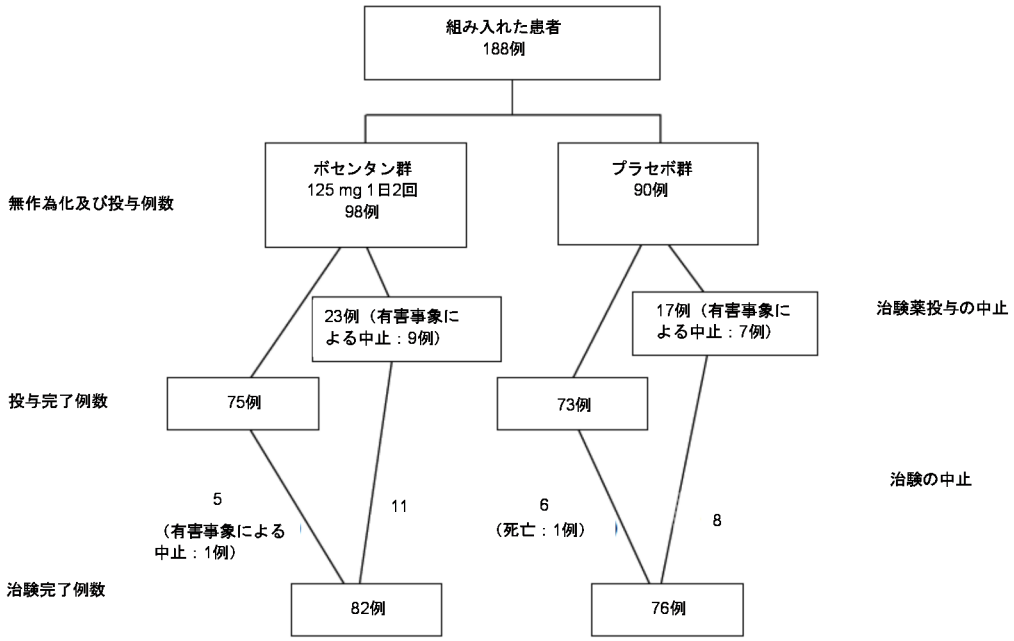
2.2.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.2.2.1.1 症例の内訳

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り付けた。本試験は欧州及び北米の 42 医療機関で実施し、各施設で患者 1～10 例を組み入れたが、北米の 1 施設（組み入れ例数 2 例）が試験関連文書及びデータの取り扱いに関し、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。二重盲検期間を完了しなかった患者のうちボセンタン群の 9 例及びプラセボ群の 7 例は有害事象発現により治験薬投与を中止した。また、二重盲検期間の途中で治験薬投与を中止した患者も投与 24 週時の手指潰瘍の評価を実施することにしていたが、ボセンタン群の 11 例及びプラセボ群の 8 例はその評価を実施しなかった。二重盲検期間に続く 8 週間の追跡調査期間では、ボセンタン群の 5 例及びプラセボ群の 6 例が中止し、そのうちボセンタン群の 1 例は有害事象発現、プラセボ群の 1 例は死亡によるものであった。その結果、最終的に本試験を完了した患者はボセンタン群 82 例及びプラセボ群 76 例であった。

解析対象集団の例数は、All randomized set 及び All treated set がいずれもボセンタン群 98 例とプラセボ群 90 例、Safety set がボセンタン群 96 例とプラセボ群 90 例、Per protocol set がボセンタン群 94 例とプラセボ群 87 例であった。

図 2 患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.1.2 図 3

2.2.2.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性及び他の基準値特性の要約をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。またベースライン時の手指潰瘍数を表 3 に要約した。

本試験に参加した患者はほとんどが白人女性であった。ボセンタン群の患者の平均年齢は 48.4 歳、平均体重は 64.7 kg で、患者のおよそ 86.7%が白人であった。プラセボ群の患者の平均年齢は 50.7 歳、平均体重は 66.5 kg で、患者のおよそ 83.3%が白人であった。

全身性強皮症と診断されてから本試験に無作為化されるまでの期間は、ボセンタン群で平均 8.7 年（範囲：0.0～30.7 年）、プラセボ群で平均 8.7 年（範囲：0.0～34.4 年）であった。手指潰瘍の初回診断を受けてから本試験に無作為化されるまでの期間は、ボセンタン群で平均 7.4 年（範囲：0.1～42.0 年）、プラセボ群で平均 6.4 年（範囲：0.0～36.7 年）であった。

人口統計学的特性及び他の基準値特性のほとんど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。しかし、手指潰瘍の最大個数はボセンタン群で 35 ヵ所、プラセボ群で 17 ヵ所であり違いが認められた。また、プラセボ群では喫煙者の割合が多く 21.6%（ボセンタン群では 12.8%）、ボセンタン群では喫煙経験がない患者の割合が多く 63.8%（プラセボ群では 55.7%）であった。

表 1 人口統計学的特性の要約 — All treated set

		プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
性別 [n (%)]			
	例数	90	98
	男性	18 20.0%	22 22.4%
	女性	72 80.0%	76 77.6%
年齢（歳）			
	例数	90	98
	平均値	50.7	48.4
	標準偏差	12.0	12.9
	標準誤差	1.3	1.3
	中央値	51.0	48.0
	Q1 、 Q3	43.0 、 58.0	39.0 、 57.0
	最小、最大	24.0 、 84.0	23.0 、 80.0
体重（kg）			
	例数	90	98
	平均値	66.5	64.7
	標準偏差	15.8	13.6
	標準誤差	1.7	1.4
	中央値	63.3	63.7
	Q1 、 Q3	54.4 、 75.3	56.0 、 73.9
	最小、最大	35.5 、 113.4	34.2 、 97.0
身長（cm）			
	例数	87	97
	平均値	164.6	164.4
	標準偏差	8.8	8.5
	標準誤差	0.9	0.9
	中央値	164.0	164.3
	Q1 、 Q3	158.0 、 170.2	157.5 、 170.2
	最小、最大	137.0 、 183.0	137.2 、 184.0
人種 [n (%)]			
	例数	90	98
	白人	75 83.3%	85 86.7%
	黒人	5 5.6%	7 7.1%
	アジア人	4 4.4%	2 2.0%
	ヒスパニック	2 2.2%	3 3.1%
	その他	4 4.4%	1 1.0%

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 9

表 2 他の基準値特性の要約 — All treated set

	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
全身性強皮症の分類		
例数	90	98
びまん皮膚硬化型 (dcSSc)	38 42.2%	39 39.8%
限局皮膚硬化型 (lcSSc)	52 57.8%	59 60.2%
全身性強皮症との診断を受けてから無作為化されるまでの期間（年）		
例数	90	98
平均値	8.7	8.7
標準偏差	7.7	8.4
標準誤差	0.8	0.8
中央値	6.9	5.5
Q1 、 Q3	2.9 、 12.6	2.2 、 13.9
最小、最大	0.0 、 34.4	0.0 、 30.7
手指潰瘍と初回に診断されてから無作為化されるまでの期間（年）		
例数	89	98
平均値	6.4	7.4
標準偏差	7.1	8.7
標準誤差	0.8	0.9
中央値	4.0	4.0
Q1 、 Q3	1.5 、 8.2	1.4 、 10.7
最小、最大	0.0 、 36.7	0.1 、 42.0
ベースライン時点の喫煙習慣		
例数	88	94
喫煙歴なし	49 55.7%	60 63.8%
喫煙歴あり	20 22.7%	22 23.4%
喫煙者	19 21.6%	12 12.8%

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 10

表 3 ベースライン時の手指潰瘍数 — All treated set

	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
ベースライン時の手指潰瘍数		
例数	90	98
平均値	3.6	3.7
標準偏差	3.3	4.4
標準誤差	0.4	0.4
中央値	2.0	3.0
Q1 、 Q3	1.0 、 4.0	1.0 、 4.0
最小、最大	1.0 、 17.0	1.0 、 35.0

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 11

2.2.2.1.3 曝露量

治験薬の投与期間はボセンタン群で 22.7 ± 8.6 週間（平均値 ± 標準偏差；中央値：24.3 週間）、プラセボ群で 24.5 ± 8.1 週間（中央値：25.0 週間）であった。治験薬投与を 24 週間以上受けた患者の割合はボセンタン群で 66.3%（65/98 例）、プラセボ群で 76.7%（69/90 例）、28 週間以上受けた患者の割合はボセンタン群で 20.4%（20/98 例）、プラセボ群で 22.2%（20/90 例）、32 週間以上受けた患者の割合はボセンタン群で 11.2%（11/98 例）、プラセボ群で 17.8%（16/90 例）、36 週間以上受けた患者の割合はボセンタン群で 5.1%（5/98 例）、プラセボ群で 10.0%（9/90 例）であった。

2.2.2.2 有効性

2.2.2.2.1 主要評価項目

投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数の要約統計量を表 4 にまとめた。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 ヵ所であった。この両群間における平均個数を Pitman の並べ替え検定によって解析したところ統計学的な有意差が認められた（p = 0.0351）。両群間における統計学的な有意差は一般化線形モデルを使った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数の要約統計量を表 5 にまとめた。投与 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 の並べ替え検定）、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。

Per protocol set を対象とした解析においても、発現した新規手指潰瘍の平均個数はボセンタン群で 1.8 ヵ所、プラセボ群で 2.8 ヵ所であり両群間に統計学的な有意差が認められた（p = 0.0237 ; Pitman の並べ替え検定）。欠測値の補完に関する補足置換ルールを用いて All treated set を対象に再度解析した結果、群間クロス法（乱数表を用いて 1 群の欠測データを他群で得られたデータで補う方法）及び最善結果法（両群の欠測値をすべて最良のデータで補う方法）ではボセンタン群の

新規手指潰瘍数はプラセボ群より少なかったが統計学的な有意差は認められなかった。

表 4 投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数の要約 — All treated set

	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
新規手指潰瘍数		
例数	89	95
平均値	2.7	1.9
標準偏差	3.3	2.2
標準誤差	0.3	0.2
平均値の 95% CI	2.0 、 3.4	1.4 、 2.3
中央値	1.4	1.0
中央値の 95% CI	1.0 、 2.0	1.0 、 2.0
最小、最大	0.0 、 16.0	0.0 、 10.3
治療効果（p-値）		
Pitman の並べ替え検定		0.0351
Wilcoxon の正確検定		0.1791
Poisson 回帰		0.0001

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 13

表 5 投与後 12 週までに発現した新規手指潰瘍数の要約 — All treated set

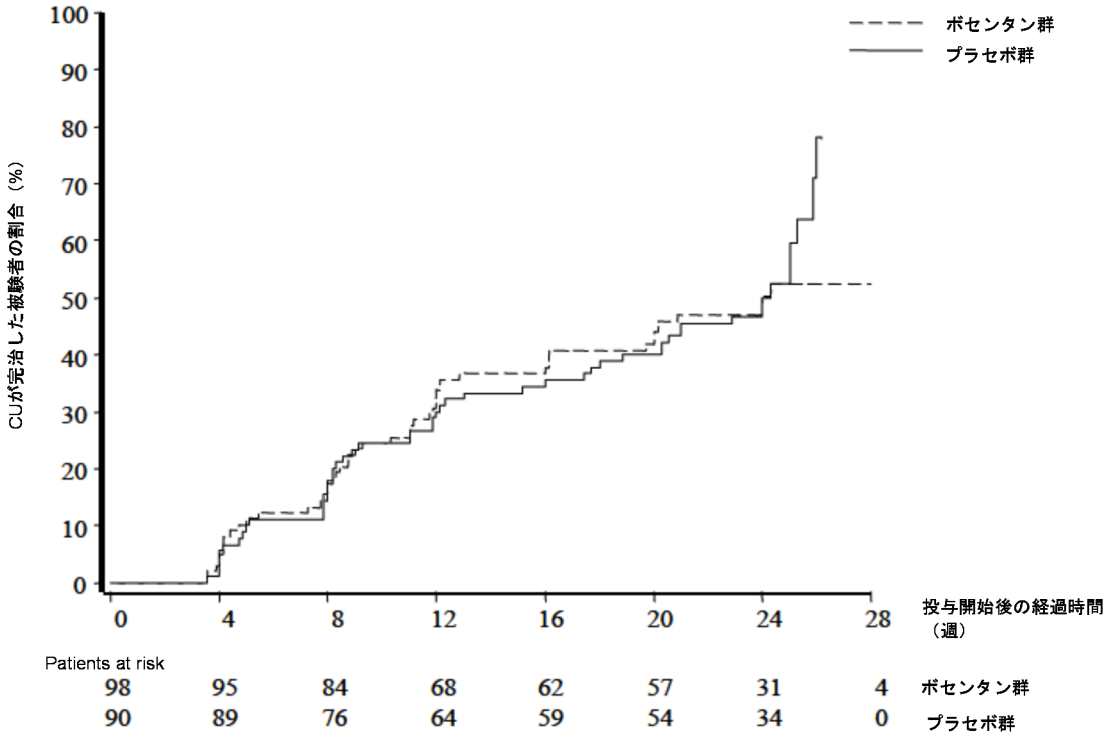
	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
新規手指潰瘍数		
例数	89	93
平均値	1.3	0.8
標準偏差	1.9	1.1
標準誤差	0.2	0.1
平均値の 95% CI	0.9 、 1.7	0.6 、 1.0
中央値	1.0	0.0
中央値の 95% CI	0.0 、 1.0	0.0 、 1.0
最小、最大	0.0 、 9.0	0.0 、 5.2
治療効果（p-値）		
Pitman の並べ替え検定		0.0479
Wilcoxon の正確検定		0.2750

注：欠測値は欠測時期の補正により補完した。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 15

CU の治癒状態が 12 週間持続した患者を対象として投与後 24 週までで CU が完全治癒するのに要する時間を Kaplan-Meier 法により解析した（図 3）。その結果、両群とも 50%を超える患者の CU が投与後 24 週までに完全治癒すると推定され、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 3 投与後 24 週までで CU が完全治癒するのに要する時間の Kaplan-Meier 推定 — All treated set



出典：モジュール 5.3.5.1.2 図 7

2.2.2.2.2 副次評価項目

投与後 24 週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合（%）はプラセボ群 29.2%（26/89 例）に比べ、ボセンタン群 33.7%（32/95 例）と高かったが、差はわずかであった（表 6）。投与後 4 週から 24 週までの間に新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合はボセンタン群で 33.7%（31/92 例）、プラセボ群で 35.3%（30/85 例）であり両群間に差はなかった。

表 6 投与 24 週までに新規手指潰瘍を発現しなかった患者の割合— All treated set

	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
例数	89	95
新規手指潰瘍が発現しなかった患者数	26 (29.2%)	32 (33.7%)
95% CI	20.1% 、 39.8%	24.3% 、 44.1%
治療効果：		
相対リスク		1.15
95% CI		0.75 、 1.77
p-値 Fisher 直接法		0.5298

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 16

投与後 24 週の時点ですべての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全に治癒していた患者の割合はボセンタン群で 36.8%（35/95 例）、プラセボ群で 39.3%（35/89 例）であり両群間に差はなかった（表 7）。

表 7 投与後 24 週の時点ですべての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合 — All treated set

	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
例数	89	95
完全治癒した患者の割合	35 (39.3%)	35 (36.8%)
95% CI	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
p-値 Fisher 直接法		0.7627

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 20

投与後 24 週までに既存の手指潰瘍が完全治癒するのに要する時間はボセンタン群がプラセボ群よりわずかに短かったが、統計学的な有意差はなかった。また、投与後 24 週までに新規手指潰瘍が完全治癒するのに要する時間も両群間に統計学的な有意差はなかった。

ベースライン時から投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化量の要約統計量を表 8 にまとめた。手指潰瘍の総数は両群ともに減少し、ボセンタン群で平均–1.7 ヵ所、プラセボ群で–1.5 ヵ所と違いはなかった。

表 8 ベースライン時から投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化量 — All treated set

	プラセボ群 n=90	ボセンタン群 n=98
手指潰瘍総数の変化		
例数	89	95
平均値	–1.5	–1.7
標準偏差	3.6	3.2
標準誤差	0.4	0.3
平均値の 95% CI	–2.3 、 –0.7	–2.3 、 –1.0
中央値	–1.0	–1.0
中央値の 95% CI	–2.0 、 –1.0	–2.0 、 –1.0
最小、最大	–13.0 、 9.2	–19.0 、 7.0
治療効果（p-値）		
Pitman の並べ替え検定		0.7615
Wilcoxon の正確検定		0.8158

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 21

投与後 12 週時に VAS で評価した全般的な手の痛みのベースラインからの変化量はボセンタン群で–26、プラセボ群で–17 であり両群ともに改善が認められたが統計学的な有意差はみられなかった。投与後 24 週時の評価でも同様に両群で改善が認められたが、統計学的に有意差はなかった。

投与後 12 週時に SHAQ で評価した手の機能指数（着衣 / 身繕い、握力、及び衛生）のベースラインからの変化量はボセンタン群で–0.22、プラセボ群で–0.11 であり、ボセンタン群での改善がプラセボ群より大きかったが、統計学的な有意差はなかった。投与後 24 週時の評価でも同様に両群で改善が認められた。

2.2.2.2.3 探索的評価項目

投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍の個数ごとの患者の割合を表 9 にまとめた。ボセンタン群で新規手指潰瘍が発現した患者の割合はプラセボ群より小さかった（66.3% vs. 70.8%）。新規手指潰瘍が 2 つ以上発現した患者の割合はボセンタン群で 43.2%（41/95 例）、プラセボ群で 49.4%（44/89 例）、5 つ以上発現した患者の割合はボセンタン群で 10.5%（10/95 例）、プラセボ群で 25.8%（23/89 例）であり、ボセンタン群の患者 1 例あたりに発現した手指潰瘍数はプラセボ群より少なかった。

表 9 投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍の個数ごとの患者の割合— All treated set

	プラセボ群 n=89		ボセンタン群 n=95	
	No.	%	No.	%
新規手指潰瘍が発現しなかった患者				
例数	26	29.2%	32	33.7%
新規手指潰瘍が発現した患者				
1 ヵ所以上	63	70.8%	63	66.3%
2 ヵ所以上	44	49.4%	41	43.2%
3 ヵ所以上	32	36.0%	29	30.5%
4 ヵ所以上	26	29.2%	18	18.9%
5 ヵ所以上	23	25.8%	10	10.5%
6 ヵ所以上	16	18.0%	6	6.3%
7 ヵ所以上	9	10.1%	3	3.2%
8 ヵ所以上	8	9.0%	2	2.1%
9 ヵ所以上	6	6.7%	2	2.1%
10 ヵ所以上	4	4.5%	2	2.1%
11 ヵ所以上	3	3.4%	-	
12 ヵ所以上	2	2.2%	-	
13 ヵ所以上	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%	-	

少数近似値による補完値は、四捨五入して整数にした。
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 17

投与後 24 週までの新規手指潰瘍が発現するまでの経過時間の解析結果を、発現した潰瘍の個数別に表 10 にまとめた。プラセボ群と比較してボセンタン群で新規の手指潰瘍発現のハザード比は 1 未満であり、ボセンタン群の手指潰瘍発現までの時間はプラセボ群より長く手指潰瘍数も少なかった。5 ヵ所目の手指潰瘍発現リスクのハザード比は 0.452 であり両群間に統計学的な有意差が認められた（p = 0.0314；Log-rank 検定）。

表 10 1 ヵ所目～5 ヵ所目の新規手指潰瘍がそれぞれ発現するまでの経過時間の解析結果の要約 — All treated set

新規手指潰瘍	ハザード比	95% CI	p 値（Log-rank）
1 ヵ所目	0.938	0.660、 1.333	0.7194
2 ヵ所目	0.901	0.588、 1.380	0.6306
3 ヵ所目	0.875	0.526、 1.456	0.6047
4 ヵ所目	0.621	0.337、 1.145	0.1227
5 ヵ所目	0.452	0.215、 0.951	0.0314

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 18

投与 24 週間の潰瘍の実質的な負荷量（投与後 4 週から 24 週までの各来院時点での手指潰瘍の総数からベースライン時の手指潰瘍数を引いたもの）の減少はプラセボ群に比較してボセンタン群でわずかに大きいだけで統計学的な有意差はみられなかった。

154 日以上治験薬を服用した患者（ボセンタン群 77 例、プラセボ群 76 例）を対象とした追跡 4 及び 8 週来院時での各患者の新規手指潰瘍数の要約統計量を表 11 及び表 12 にまとめた。追跡 4 週時及び 8 週時のいずれにおいても、ボセンタン群で発現した新規手指潰瘍数はプラセボ群よりわずかに多かった。その差は統計学的に有意ではなかった。

表 11 154 日以上治験薬を服用した患者を対象とした追跡 4 週来院時での各患者の新規手指潰瘍数の要約統計量 — All treated set

	プラセボ群 n=76	ボセンタン群 n=77
4 週間の追跡調査期間中に発現した新規手指潰瘍数		
例数	72	72
平均値	0.6	0.9
標準偏差	1.0	1.9
標準誤差	0.1	0.2
平均値の 95% CI	0.3 、 0.8	0.4 、 1.3
中央値	0.0	0.0
中央値の 95% CI	0.0 、 0.0	0.0 、 0.0
最小、最大	0.0 、 5.0	0.0 、 13.0
治療効果（p-値）		
Pitman の並べ替え検定		0.2381
Wilcoxon の正確検定		0.5468

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 23

表 12 154 日以上治験薬を服用した患者を対象とした追跡 8 週来院時での各患者の新規手指潰瘍数の要約統計量 — All treated set

	プラセボ群 n=76	ボセンタン群 n=77
8 週間の追跡調査期間中に発現した新規手指潰瘍数		
例数	68	69
平均値	1.2	1.6
標準偏差	1.7	2.6
標準誤差	0.2	0.3
平均値の 95% CI	0.8 、 1.6	1.0 、 2.2
中央値	0.5	1.0
中央値の 95% CI	0.0 、 1.0	0.0 、 1.0
最小、最大	0.0 、 7.0	0.0 、 18.0
治療効果（p-値）		
Pitman の並べ替え検定		0.2778
Wilcoxon の正確検定		0.3704

出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 24

154 日以上治験薬を服用した患者での投与後の不奏効率（非経口プロスタグランジン製剤の使用、頚部交感神経切除術の施行、又は外科的介入を要した手指潰瘍の悪化）はボセンタン群で 1.3%（1/77 例）、プラセボ群で 0.0%であった。

投与後 24 週時での CU の痛み（VAS）のベースラインからの変化量はボセンタン群で–32、プラセボ群で–30 であり両群ともに改善が認められたが、統計学的な有意差はみられなかった。
投与後 12 週時での全般的 SHAQ のベースラインからの変化量はボセンタン群で–0.11、プラセボ群で–0.05 であり、ボセンタン群での改善がプラセボ群より大きかったが、統計学的な有意差はなかった。24 週目の評価においても同様に両群で改善が認められた。
投与後 12 週及び 24 週時での UKFS のベースラインからの変化量はボセンタン群とプラセボ群で同等であった。

2.2.2.3 安全性

2.2.2.3.1 有害事象

治験薬投与開始後から投与終了翌日までに発現した有害事象を収集した。5%以上の頻度で発現した有害事象を表 13 にまとめた。有害事象の発現頻度はボセンタン群で 86.5%、プラセボ群では 84.4%であった。ボセンタン群で発現頻度が高かった有害事象は末梢性浮腫 18.8%（18/96 例）及び関節痛 10.4%（10/96 例）であった。プラセボ群よりボセンタン群で発現頻度が高かった有害事象は、末梢性浮腫（18.8% vs. 4.4%）、関節痛（10.4% vs. 6.7%）、及びアミノトランスフェラーゼ増加（12.5% vs. 2.2%）などであった。

重度の有害事象の発現頻度はボセンタン群で 19.8%（19/96 例）、プラセボ群では 22.2%（20/90 例）であった。ボセンタン群の複数の患者に発現した重度の有害事象は頭痛（2 例）及び皮膚潰瘍（2 例）であった。

表 13 治験薬投与期間中及びその終了翌日までに 5%以上の頻度で発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）

基本語（PT）	プラセボ群 n=90		ボセンタン群 n=96	
	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	76	84.4%	83	86.5%
有害事象発現件数	284		339	
末梢性浮腫	4	4.4%	18	18.8%
関節痛	6	6.7%	10	10.4%
頭痛	11	12.2%	9	9.4%
感染性皮膚潰瘍	6	6.7%	9	9.4%
上気道感染	7	7.8%	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	2.2%	7	7.3%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.1%	7	7.3%
下痢	8	8.9%	6	6.3%
四肢痛	4	4.4%	6	6.3%
悪心	11	12.2%	5	5.2%
皮膚潰瘍－疾患進行	7	7.8%	5	5.2%
尿路感染	3	3.3%	5	5.2%
皮膚炎	2	2.2%	5	5.2%
肝機能検査異常	-		5	5.2%
その他	70	77.8%	78	81.3%

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 42

2.2.2.3.2 死亡、その他重篤な有害事象

治験薬（プラセボ）投与終了 36 日後に、患者 1 例（患者番号 960/1265）が急性呼吸窮迫症候群により死亡した。

その他の重篤な有害事象はボセンタン群の患者 9.4%（9/96 例）、プラセボ群の患者 16.7%（15/90 例）に認められボセンタン群での発現頻度はプラセボ群より低かった。治験薬投与期間中及びその終了翌日までに発現した重篤な有害事象を表 14 にまとめた。ボセンタン群の複数の患者に発現した重篤な有害事象は肺炎（2 例）であった。またボセンタン群の患者各 1 例に発現した重篤な有害事象は呼吸困難、皮膚潰瘍－疾患進行、貧血、心房細動、乳房新生物、サイトメガロウィルス感染、インスリン依存性糖尿病、鉄欠乏性貧血、重症筋無力症、末梢性浮腫、骨粗鬆症予防、

上室性頻脈、頭位性回転性めまい、及び体重減少であった。

表 14 治験薬投与期間中及びその終了翌日までに発現した重篤な有害事象の要約

基本語（PT）	プラセボ群 n=90		ボセンタン群 n=96	
	No.	%	No.	%
1 件以上の重篤な有害事象発現例数	15	16.7%	9	9.4%
重篤な有害事象発現件数	25		16	
肺炎	-		2	2.1%
呼吸困難	1	1.1%	1	1.0%
皮膚潰瘍－疾患進行	1	1.1%	1	1.0%
貧血	-		1	1.0%
心房細動	-		1	1.0%
乳房新生物	-		1	1.0%
サイトメガロウイルス感染	-		1	1.0%
インスリン依存性糖尿病	-		1	1.0%
鉄欠乏性貧血	-		1	1.0%
重症筋無力症	-		1	1.0%
末梢性浮腫	-		1	1.0%
骨粗鬆症予防	-		1	1.0%
上室性頻脈	-		1	1.0%
頭位性回転性めまい	-		1	1.0%
体重減少	-		1	1.0%
入院	4	4.4%	-	
末梢性虚血	3	3.3%	-	
四肢壊死	2	2.2%	-	
脳血管発作	1	1.1%	-	
頚部脊柱管狭窄症	1	1.1%	-	
胸痛	1	1.1%	-	
うつ病	1	1.1%	-	
食中毒	1	1.1%	-	
胃腸炎	1	1.1%	-	
ヘモグロビン減少	1	1.1%	-	
心拍数増加	1	1.1%	-	
埋込み部位感染	1	1.1%	-	
肺障害	1	1.1%	-	
発熱	1	1.1%	-	
敗血症	1	1.1%	-	
全身性硬化症	1	1.1%	-	
全血輸血	1	1.1%	-	

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 43

治験薬投与終了後 56 日間の追跡調査期間中に発現した重篤な有害事象を表 15 にまとめた。ボセンタン群の患者 4.2%（4/96 例）及びプラセボ群の患者 4.4%（4/90 例）に、それぞれ 1 件以上の重篤な有害事象が発現したが、複数の患者に発現した同一事象はなかった。ボセンタン群の患者各 1 例に発現した重篤な有害事象は、胸痛、状態悪化、呼吸困難、肺腺癌、リンパ節症、末梢性虚血、及び皮膚潰瘍であった。

表 15 追跡調査期間中に発現した重篤な有害事象の要約

基本語（PT）	プラセボ群 n=90		ボセンタン群 n=96	
	No.	%	No.	%
1 件以上の重篤な有害事象発現例数	4	4.4%	4	4.2%
重篤な有害事象発現件数	5		7	
胸痛	-		1	1.0%
状態悪化	-		1	1.0%
呼吸困難	-		1	1.0%
肺腺癌	-		1	1.0%
リンパ節症	-		1	1.0%
末梢性虚血	-		1	1.0%
皮膚潰瘍	-		1	1.0%
急性呼吸窮迫症候群	1	1.1%	-	
呼吸困難増悪	1	1.1%	-	
四肢壊死	1	1.1%	-	
強皮症腎クリーゼ	1	1.1%	-	
上部消化管出血	1	1.1%	-	

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 44

2.2.2.3.3 投与の中止に至った有害事象

患者 26 例（ボセンタン群 15 例、プラセボ群 11 例）が有害事象発現により治験薬投与を中止した（表 16）。ボセンタン群で最もよく発現した有害事象は ALT 増加及び AST 増加を含めた肝機能検査異常であったが、これらはプラセボ群では認められなかった（5.2% vs. 0.0%）。プラセボ群で中止に至った最もよく発現した有害事象は血管障害に関連した事象（末梢性虚血、四肢壊死）であった（4.4% vs. ボセンタン群 1.0%）。

表 16 治験薬投与の中止に至った有害事象の要約

基本語（PT）	プラセボ群 n=90 No.	%	ボセンタン群 n=96 No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	11	12.2%	15	15.6%
有害事象発現件数	14		26	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		3	3.1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		3	3.1%
皮膚潰瘍－疾患進行	1	1.1%	2	2.1%
肝機能検査異常	-		2	2.1%
末梢性浮腫	-		2	2.1%
交感神経切除	-		2	2.1%
末梢性虚血	2	2.2%	1	1.0%
悪心	1	1.1%	1	1.0%
無力症	-		1	1.0%
浮動性めまい	-		1	1.0%
眼瞼浮腫	-		1	1.0%
疲労	-		1	1.0%
指切断	-		1	1.0%
胃食道逆流性疾患	-		1	1.0%
頭痛	-		1	1.0%
重症筋無力症	-		1	1.0%
圧痕浮腫	-		1	1.0%
肺炎	-		1	1.0%
四肢壊死	2	2.2%	-	
脳血管発作	1	1.1%	-	
頚部脊柱管狭窄症	1	1.1%	-	
皮膚炎	1	1.1%	-	
疲労－疾患進行	1	1.1%	-	
ヘモグロビン減少	1	1.1%	-	
入院	1	1.1%	-	
嘔吐	1	1.1%	-	
全血輸血	1	1.1%	-	

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 45

2.2.2.3.4 臨床検査値

ボセンタン群及びプラセボ群において血液学的検査値の平均がわずかに減少したが臨床的に意味のある変動はほとんどなかった。ヘモグロビン濃度減少（–0.6 g/dL）、白血球減少（$–0.8 \times 10^9$/L）、

及び好中球減少（–0.78 × 10^9/L）はボセンタン群でのみ認められた。血液生化学的検査値の変化は臨床的に意味のあるものではなかった。しかし、ALT、AST、及びアルカリホスファターゼの平均値はボセンタン群でそれぞれ増加（11、7、及び 5 U/L）し、プラセボ群ではわずかしか上昇しなかった（1 U/L 以下）。

治験薬投与期間中及び投与終了後の追跡調査期間中にボセンタン群の患者 10.5%（10/95 例）に ALT 及び / 又は AST の著しい増加（基準値上限の 3 倍超）が発現した（表 17）。そのうちの 5 例は基準値上限の 3 倍超 5 倍以下、4 例は 5 倍超 8 倍以下、1 例（患者番号 967/1293）は 8 倍超の増加であった。10 例中 9 例の患者に発現したこれらの増加は無症候性であったが、残りの 1 例（患者番号 751/1076）は疲労を伴っていた。また基準値上限の 2 倍以上のビリルビン増加、入院、肝移植、又は死亡に至るものはなかった。このアミノトランスフェラーゼの増加は投与期間中の一過性のものが 1 例、ボセンタンの減量によって管理できたものが 2 例、ボセンタン投与の一時中断によって管理できたものが 2 例で、残りの 5 例ではボセンタン投与の中止理由となった。なお、アミノトランスフェラーゼの増加はすべて 6～88 日以内に基準値上限の 2 倍未満になった。患者 1 例（患者番号 953/1236）では ALT 及び AST の中等度増加（基準値上限の 5 倍未満）に伴いアルカリホスファターゼが基準値上限の 5 倍を超えて増加したが、ボセンタン投与の一時中断により、これら 3 つの検査値はすべて基準値範囲内に回復した。

表 17 治験薬投与終了 56 日後までに発現した特に著しい検査値異常

臨床検査異常	プラセボ群 n=90		ボセンタン群 n=96	
	No.	%	No.	%
ALT >基準値上限の 3 倍	0 / 88		10 / 95	10.5%
AST >基準値上限の 3 倍	1 / 88	1.1%	9 / 95	9.5%
ALT 又は AST >基準値上限の 3 倍	1 / 88	1.1%	10 / 95	10.5%
ヘモグロビン <10 g/dL 及び LL ベースラインからの減少を伴う	4 / 88	4.5%	7 / 95	7.4%

表中の値は 1 件以上の検査値異常を発現した患者数 / 患者数（%）
HH：基準値を著しく上回る臨床的に意味のある変化、LL：基準値を著しく下回る臨床的に意味のある変化
出典：モジュール 5.3.5.1.2 表 48

ヘモグロビンが 10 g/dL 未満となる著しいヘモグロビン減少がボセンタン群の患者 7.4%（7/95 例）及びプラセボ群の患者 4.5%（4/88 例）に発現した。ボセンタン群では投与の中止を必要とするヘモグロビン減少は認められなかったが、貧血のためボセンタンの減量と鉄剤投与を必要とした患者は 7 例中 2 例（患者番号 210/1098 及び 756/1021）おり、そのうちの 1 例（患者番号 756/1021）はさらに輸血を要した。他 1 例（患者番号 969/1177）はボセンタン投与終了 12 日後にシアノコバラミン注射を開始した。残りの 4 例は貧血に対する処置を必要としなかった。なお、貧血の要因としてはベースライン時からの貧血併発（患者番号 969/1274 及び 971/1303）、過多月経（患者番号 971/1303）、及び鉄欠乏（患者番号 210/1098）が考えられた。

2.2.2.3.5 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

ボセンタン群の患者の収縮期平均血圧は 3.0 mmHg、拡張期平均血圧は 2.4 mmHg 低下したが、プラセボ群での低下はわずかであった（収縮期–0.9 mmHg、拡張期–0.9 mmHg）。両群とも、脈拍数に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

ボセンタン群の患者の体重は平均で 0.5 kg 増加したが、プラセボ群の患者の体重は平均で 0.1 kg 減少した。

2.2.3 結論

- 全身性強皮症に伴う活動性の手指潰瘍が発現している患者では、ボセンタンの投与はプラセボに比較して新規手指潰瘍の発現個数を統計学的に有意に減少させた。
- その予防効果はベースライン時に有する手指潰瘍の個数が多い患者ほど、及び潰瘍の負荷量が大きい患者ほど大きかった。この結果は、より重症な患者ほど有益性が大きいことを示した。
- 手指潰瘍に対する治癒効果はなかった。
- 手指の機能及び痛みが改善されたことから、新規手指潰瘍の発現を抑えることが患者の Quality of life の改善につながったものと考えられる。
- ボセンタン投与に対する忍容性は良好であり、ボセンタンの安全性プロファイルは他の疾患を有する患者集団でみられたものと類似していた。
- 今回得られた結果は、手指潰瘍患者を対象とした過去の試験結果と一致しており、ボセンタンによる治療が新規手指潰瘍の発現を抑えること及び全身性強皮症に伴う手指潰瘍の治療に効果的であることを示した。

2.2.4 付録

投与中止 28 日後までに発現した死亡例及び重篤な有害事象例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.1.2 第 16.2.7.2 項、第 16.2.7.3 項）。

2.2.4.1 死亡例の詳細

Patient 960 1265

2.2.4.2 重篤な有害事象例の詳細

2.2.4.2.1 プラセボ群

Patient 152 1042
Patient 205 1384
Patient 206 1049
Patient 209 1094
Patient 451 1019
Patient 452 1101
Patient 806 1006

Patient 955 1188
Patient 956 1330
Patient 960 1217
Patient 960 1220
Patient 960 1265
Patient 969 1179
Patient 969 1180
Patient 971 1302
Patient 972 1221
Patient 973 1237

2.2.4.2.2 ボセンタン群

Patient 155 1027
Patient 205 1382
Patient 206 1050
Patient 208 1089
Patient 210 1098
Patient 210 1129
Patient 652 1061
Patient 751 1071
Patient 756 1021
Patient 969 1177

2.2.4.1 死亡例の詳細

施設番号 患者番号	960　1265		治療薬	プラセボ	
死因 / 基本語	ARDS / 急性呼吸窮迫症候群				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	57.8
投与開始日	[redacted]年 1 月 23 日	投与終了日	*同年　7 月 7 日	投与期間（日）	167
死亡日	*同年 8 月 12 日	投与開始から死亡までの日数	203	無投与期間（日）	36
治験依頼者のコメント					

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted]歳白人女性患者。プラセボ群に *同年 1 月 20 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*19年前 11 月になされ、レイノー病には*25年前 2 月から、指潰瘍には*18年前12 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、多発性筋炎、一過性脳虚血発作、高血圧、肺線維症、肺高血圧症、甲状腺－肝－腎嚢胞、虚血性大腸炎、食道疾患、片頭痛、骨粗鬆症及び子宮摘出があった。併用薬としては、メチルプレドニゾロン、エタネルセプト、メトプロロール、ベンゾナテート、エソメプラゾール、アレンドロン酸、アミトリプチリン及び抱合エストロゲンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で*同年 1 月 23 日（4 日目）に開始され、39 日目に増量されて、治験実施計画書に従い *同年 7 月 7 日（170 日目）に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：咳嗽増加、紅斑性皮疹、腰痛、関節痛増強、右外側部胸痛、多発性筋炎の増悪（後遺症を残さず消失）、及びレイノー現象増強（未消失）。

AST 増加（88 日目において 56 U/l、116 日目において 72 U/l）が、治験責任医師により臨床的に著明でない事象として報告され、試験治療の用量は変更されなかった。

*同年 4 月 3 日（75 日目）以降、関節痛が増強。*同年 4 月 5 日、CPK が 345 U/l（ULN 165）。*同年 5 月 15 日、レイノー現象も増悪。*同年 5 月 18 日（120 日目）、CPK が 989 U/l。*同年 6 月 10 日、CPK 上昇と脱力増強の訴えにより、メチルプレドニゾロンが 2 mg 1 日 1 回から 8 mg 1 日 2 回に増量。*同年 6 月 29 日（162 日目）、右手第 2 指の指尖に虚血領域が発現。被験薬の投与は、治験実施計画書に従い *同年 7 月 7 日に中止。*同年 7 月 16 日、数指の指虚血と進行性壊疽のため入院。鎮痛薬、シルデナフィル及びレボフロキサシンを投与。

*同年 7 月 19 日、両側上肢動脈造影により、右尺骨動脈狭小により右手への血流のほぼ全量が橈骨動脈によるものであることが判明。左腕では、遠位尺骨及び橈骨動脈の閉塞を確認。血栓症が懸念されたため全身抗凝固療法をヘパリンで開始し、その後ワルファリンに変更。CPK は入院中に改善され、*同年 7 月 24 日において 134 U/l。同日、患者は安定な状態で退院したが、指虚血は依然として未消失。治験責任医師は、ステロイドが強皮症による血管疾患を増悪させることが知られているとし、メチルプレドニゾロンを原因として疑い、指虚血を被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年 7 月 29 日（被験薬の投与は *同年 7 月 7 日に中止）、吐血と喀血により入院。*同年 7 月 30 日、一連の消化器検査では、小規模な裂孔ヘルニア以外に所見なし。さらに検査した結果、胃食道接合部のマロリー・ワイス裂傷が判明。ワルファリン投与を中止。*同年 7 月 31 日の夜、低酸素症が発現。*同年 8 月 4 日、家族の希望により転院。ニューモシスティスカリニ肺炎の疑いにより抗生物質が投与され、サイトメガロウイルス感染の疑いに対してガンシクロビルの投与を開始。*同年 8 月 11 日、急性呼吸窮迫症候群が発現し挿管を要したが、挿管後も無反応のままであった。家族の希望で抜管され、呼吸不全により *同年 8 月 12 日に死亡。解剖は非実施。治験責任医師の見解として、患者の死因は、長期にわたる強皮症に続発した既知の肺線維症（O_2 飽和度：30～50%）と重度血管疾患の進行性増悪であった。治験責任医師はこの上部消化管出血を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.2.4.2 重篤な有害事象例の詳細

2.2.4.2.1 プラセボ群

施設番号 患者番号	152　1042		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	多因子肺機能障害、入院－全身性硬化症の活動性 / 肺障害、入院、全身性硬化症				
年齢（歳）	6[redacted]	性別	女性	体重（kg）	59.4
投与開始日	[redacted]年5月18日	投与終了日	*同年 11月11日	投与期間（日）	178
発現日	*同年 6月19日	投与開始から発現までの日数	33		
転帰日	*翌年 1月（日付不明）	投与開始から転帰までの日数	259	継続期間（日）	227
重症度	重度	処置	なし		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった6[redacted]歳白人女性患者。プラセボ群に *同年 5月18日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*17年前になされ、レイノー病には*17年前から、指潰瘍には *5年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、腎機能不全、血液透析、胃食道逆流性疾患、悪心、高血圧、狭心症、結核及び甲状腺機能低下症があった。併用薬としては、プレドニゾン、フォシノプリル、オメプラゾール、ニトログリセリン、レボチロキシン及びアザチオプリンがあった。プラセボ投与は62.5 mg 1日2回で*同年5月18日（1日目）に開始され、33日目に増量されて、治験実施計画書に従い178日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が2件発現した：全身性硬化症の活動性増強（関節炎、後遺症を残さず消失）及びヘモグロビン減少。

*同年 7月8日（52日目）、ヘモグロビン減少が発現（Hb 7.9 g/dl）。ベースラインのヘモグロビンは12.1 g/dl。この事象は後遺症を残さず *同年 8月3日（78日目）に消失し、消失時のヘモグロビンは9.1 g/dl（78日目）及び11.4 g/dl（115日目）。このヘモグロビン減少は、非重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定された。

2件の有害事象が重篤と報告された：

*同年 6月19日（33日目）、呼吸困難と喀血を伴う全身性硬化症増悪により入院。無力症、関節炎、胞隔炎及び軽度の発熱も発現。検査の結果、炎症性症候群（CRP：42、単位の提示なし）及び感染が判明し、白血球数は12.6×10^9/Lであった。舌の真菌症も認めた。透析中に体温が40℃に上昇し、アモキシシリンとアムホテリシンBの投与を開始。プレドニゾンをデキサメタゾンに変更。肺症状は改善され、*同年 6月29日に退院し、事象は消失。しかしながら同じ事象が再発し（日付の報告なし）、*同年 11月10日の時点の転帰は、増悪した全身性硬化症の後遺症を残した消失であった。治験責任医師はこの事象を、重度かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年 10月5日（141日目）、指潰瘍の増悪と骨炎が発現。入院（日付の報告なし）により左手第3指の指骨1個を切断。 *翌年 12月7日、この事象（指潰瘍の増悪）は後遺症を残し消失。報告者はこの事象を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

医師記載語 / 基本語	指潰瘍の増悪 / 疾患進行、皮膚潰瘍				
発現日	*同年 10月5日	投与開始から発現までの日数	141		
転帰日	*同年 12月7日	投与開始から転帰までの日数	204	継続期間（日）	64
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	205　1384		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	脳血管発作 / 脳血管発作				
年齢（歳）	6[redacted]	性別	女性	体重（kg）	75.0
投与開始日	[redacted]年 6 月 28 日	投与終了日	*同年　10 月 21 日	投与期間（日）	116
発現日	*同年 10 月 22 日	投与開始から発現までの日数	117		
転帰日	*同年 11 月 15 日	投与開始から転帰までの日数	141	継続期間（日）	25
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	あり	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 6[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　6 月 28 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*14年前になされ、レイノー病には*14年前から、指潰瘍には*10年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、ペニシリンアレルギー、食道ジスキネジア、骨粗鬆症、出血性卒中、片頭痛、足首浮腫、リンパ浮腫、僧帽弁狭窄症、大動脈狭窄、肺線維症及び肺高血圧症があった。併用薬としては、アセチルサリチル酸、ロサルタン、カルシウム、コレカルシフェロール及びジヒドロコデインがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　6 月 28 日（1 日目）に開始され、31 日目に増量されて、AE（脳血管発作）のため 116 日目に中止された。被験薬投与中、これ以外に重篤でない有害事象は発現しなかった。
この患者は、*同年　10 月 22 日（117 日目）に、左中大脳動脈閉塞による重度の脳血管発作により入院し、感覚運動性失語症が残った。神経・血管超音波検査で内頸動脈のプラークがいくつか判明したが、外科的介入の必要はなかった。膀胱炎も発現し、シプロフロキサシンにより治療。意思疎通不能のため、この患者は試験から脱落した。報告者はこの脳血管発作を、「被験薬投与との関連性の疑いあり、ただし既存疾患多数のためその可能性は非常に低い」と報告した。この事象（脳血管発作）の転帰は、*同年　11 月 15 日において、後遺症（右半身症状）を残して消失であった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	209　1049		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	呼吸困難増悪 / 呼吸困難増悪				
年齢（歳）	7[redacted]	性別	女性	体重（kg）	75.0
投与開始日	[redacted]年 3 月 4 日	投与終了日	*同年　10 月 27 日	投与期間（日）	238
発現日	*同年　11 月 10 日	投与開始から発現までの日数	252		
転帰日	持続中	投与開始から転帰までの日数	—	継続期間（日）	—
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	未消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 7[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　3 月 4 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*24年前になされ、レイノー病には*24年前から、指潰瘍には*24年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、腎無形成、甲状腺機能低下症、不整脈、僧帽弁閉鎖不全、逆流性食道炎、足部潰瘍及び複合アレルギーがあった。併用薬としては、レボチロキシン、パントプラゾール、トラマドール及びイブプロフェンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　3 月 4 日（1 日目）に開始され、35 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 238 日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 1 件発現した：足部潰瘍の疼痛増悪。これは未消失であった。

*同年　11 月 10 日（252 日目、被験薬投与中止 14 日後）、全身性硬化症に伴う既存の呼吸困難がわずかに増悪し、*同年 11 月 10 日に入院。検査の結果、全身性硬化症の全身症状増悪は認められず、*同年　12 月 2 日に疾患管理の変更なく退院。*同年　12 月 13 日の時点で、呼吸困難増悪は未消失。治験責任医師はこの事象を、中等度かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	209　1094		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	指壊死 / 四肢壊死				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	83.0
投与開始日	[redacted]年 2 月 25 日	投与終了日	*同年　5 月 19 日	投与期間（日）	85
発現日	*同年 5 月 （日付不明）	投与開始から発現までの日数	67		
転帰日	*同年　8 月 （日付不明）	投与開始から転帰までの日数	189	継続期間（日）	123
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	あり	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年 2 月 25 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*12年前6 月になされ、レイノー病には*12年前から、指潰瘍には*5年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、扁桃摘出、右腕骨折、右足首骨折、乳房美容外科手術、不妊手術、腰椎椎間板ヘルニア、ペニシリンアレルギー、肺線維症、胃食道逆流性疾患、毛細血管拡張症、後天性小口症、甲状腺機能低下症及びうつ病があった。併用薬としては、アスパラギン酸亜鉛、亜セレン酸ナトリウム、ジクロフェナク、ドキサゾシン、アセチルサリチル酸、セルトラリン、ミルタザピン、エソメプラゾール、レボチロキシン、プラゾシン、ジヒドララジン及びエストロゲンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で*同年 2 月 25 日（1 日目）に開始され、34 日目に増量されて、治療不成功のため 85 日目（*同年 5 月 19 日）に中止された。被験薬投与中、これ以外に重篤でない有害事象は発現しなかった。

*同年 5 月初めから右手第 2 指の疼痛が増強し、青変して壊死を呈した。プロスタノイド点滴投与のため入院し、被験薬投与は *同年 5 月 19 日（85 日目）に中止。治験責任医師はこの指壊死を、重度かつ被験薬投与との関連性ありと判定した。*同年 8 月、この事象（指壊死）は後遺症を残さず消失した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	451　1019		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	心拍数増加 / 心拍数増加				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	女性	体重（kg）	55.0
投与開始日	[redacted]年 5 月 12 日	投与終了日	*翌年 2 月 6 日	投与期間（日）	271
発現日	*同年　9 月 16 日	投与開始から発現までの日数	128		
転帰日	*同年 9 月 17 日	投与開始から転帰までの日数	129	継続期間（日）	2
重症度	中等度	処置	投与中断		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					
限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　5 月 11 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*3年前 になされ、レイノー病には*12年前から、指潰瘍には*同年　3 月から罹患していた。試験登録時、著明な既往歴の報告はなかった。併用薬としては、水酸化アルミニウム/マグネシウム及びパントプラゾールがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　5 月 12 日（2 日目）に開始され、37 日目に増量されて、AE のため 129 日目から 155 日目まで一時的に中断され、治験実施計画書に従い 272 日目に中止された。 *同年　9 月 16 日（129 日目）、中等度の心拍数増加のため入院。頻脈と診断され、ベラパミルとアセチルサリチル酸による治療開始。この事象は後遺症を残さず消失し、*同年　9 月 17 日に退院。被験薬の投与は *同年　9 月 16 日（129 日目）に一時的に中断され、155 日目に再開。この事象は、被験薬投与との関連性なしと判定された。					

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	452　1101		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	重症指虚血 / 末梢性虚血				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	77.0
投与開始日	[redacted]年 4 月 29 日	投与終了日	*同年　5 月 19 日	投与期間（日）	21
発現日	*同年　5 月 18 日	投与開始から発現までの日数	20		
転帰日	*同年　6 月 11 日	投与開始から転帰までの日数	44	継続期間（日）	25
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　4 月 29 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*17年前になされ、レイノー病には*28年前から、指潰瘍には*17年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、腸チフス熱、肺線維症、甲状腺炎、食道炎、変形性関節症、慢性 B 型肝炎及び卵巣結核があった。併用薬としては、チクロピジン、アセチルサリチル酸、ニフェジピン、プレドニゾン、レフルノミド、フルバスタチン及びランソプラゾールがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 4 月 29 日（1 日目）に開始され、治療不成功のため *同年　5 月 19 日（21 日目）に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 1 件発現した：軟部組織感染、後遺症を残さず消失。

*同年 5 月 18 日（20 日目）、右手第 2 指に重度の局所疼痛を伴う重症指虚血が発現。翌日入院し、プロスタノイド点滴により治療したところ奏効し、虚血は消失。被験薬投与は *同年　5 月 19 日（21 日目）に中止。*同年　6 月 11 日に退院し、この事象は後遺症を残さず消失。報告医はこの重症指虚血を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	806　1006		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	末梢性虚血 / 末梢性虚血				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	52.0
投与開始日	[redacted]年 7 月 14 日	投与終了日	*同年　8 月 5 日	投与期間（日）	23
発現日	*同年　8 月 2 日	投与開始から発現までの日数	20		
転帰日	*同年　8 月 13 日	投与開始から転帰までの日数	31	継続期間（日）	12
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に*同年　7 月 14 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*13年前 1 月になされ、レイノー病には*23年前から、指潰瘍には*同年　5 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、脳血管炎及び高血圧があった。併用薬としては、レボチロキシン、ペニシラミン、アセチルサリチル酸、ラロキシフェン、エナラプリル及びニフェジピンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　7 月 14 日（1 日目）に開始され、SAE（末梢性虚血）のため 23 日目に中止された。

*同年 8 月 2 日（20 日目）、右脚に錯感覚、冷感及び蒼白を伴う急性疼痛が発現。*同年　8 月 5 日（23 日目）、蒼白及び冷感は持続。右脚の超音波ドプラ検査により、ステージ IIB の慢性虚血と診断。被験薬の投与は *同年　8 月 5 日（23 日目）に永続的に中止。

*同年 8 月 8 日（26 日目）に入院し、イロプロスト静脈内投与により治療。治療の結果、右脚の血行が再開し、後脛骨動脈の脈が回復。この事象は後遺症を残さず消失し、患者は *同年　9 月 13 日（62 日目）に退院。治験責任医師はこの重度の動脈虚血を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	955　1188		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	うつ病ー入院 / うつ病、入院				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	女性	体重（kg）	60.6
投与開始日	[redacted]年 3 月 26 日	投与終了日	*同年 9 月 13 日	投与期間（日）	172
発現日	*同年 4 月 27 日	投与開始から発現までの日数	33		
転帰日	*同年 4 月 30 日	投与開始から転帰までの日数	36	継続期間（日）	4
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted]歳白人女性患者。プラセボ群に *同年 3 月 26 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は *前年 11 月になされ、レイノー病には*4年前 10 月から、指潰瘍には *前年 6 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、筋炎、胃食道逆流性疾患、食道運動障害、多発性関節炎、慢性疲労症候群、線維筋痛、間質性肺疾患、うつ病、尿素増加及び好中球数増加を伴う白血球数増加があった。併用薬としては、DHEA、アミトリプチリン、リチウム、オランザピン、ジルチアゼム、エリスロマイシン、グルコサミン/コンドロイチン硫酸、ヒドロクロロキン、コエンザイム Q、オキシコドンーパラセタモール、メトクロプラミド、プレドニゾン、パントプラゾール、総合ビタミン剤・トコフェロール、カルシウム及びアンフェブタモンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 3 月 26 日（1 日目）に開始され、28 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 172 日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 3 件発現した。これらは上気道感染、膣ヘルペス及び乳汁漏出症で、全て後遺症を残さず消失した。

*同年 4 月 27 日（33 日目）、うつ病増悪により入院。リスペリドンによる治療が開始され、オランザピンの投与は中止され、アンフェブタモンが増量。*同年 4 月 30 日（36 日目）に退院し、この事象は後遺症を残さず消失。治験責任医師はこの事象（うつ病）を、中等度かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	956　1330		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	指壊疽 / 四肢壊死				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	女性	体重（kg）	66.7
投与開始日	[redacted]年 7 月 21 日	投与終了日	*同年　10 月 25 日	投与期間（日）	97
発現日	*同年　10 月 26 日	投与開始から発現までの日数	98		
転帰日	*同年 10 月 30 日	投与開始から転帰までの日数	102	継続期間（日）	5
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	なし	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					
びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted] 歳ネイティブアメリカン女性患者。プラセボ群に *同年　7 月 21 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*2年前　2 月になされ、レイノー病には*25年前7 月から、指潰瘍には*3年前　6 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎に伴う頭痛及び片頭痛、過敏性腸症候群、吸収不良、下痢、胃食道逆流性疾患、関節痛、貧血及びうつ病があった。併用薬としては、ロサルタン、アムロジピン、フマル酸第一鉄、アスコルビン酸、葉酸、ラベプラゾール、シロスタゾール、プレドニゾン、ジクロフェナク/ミソプロストール、ヒドロコドン、ニトログリセリン、アセチルサリチル酸、サルブタモール、イプラトロピウム、ムピロシン、リドカイン及びエスシタロプラムがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　7 月 21 日（1 日目）に開始され、31 日目に増量されて、治療不成功のため 97 日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 3 件発現した：自動車事故による膝擦過傷と月経周期延長（後遺症を残さず消失）、及び歯の疼痛及び脱落（後遺症を残し消失）。 *同年　10 月 26 日（98 日目）、指の壊疽が発現し入院。モルヒネ、プロメタジン及びリドカインゲルにより治療。エポプロステノールの投与が開始され、維持用量（6 ng/kg/min）まで増量されて、この用量が 72 時間投与された。この点滴投与にもかかわらず疼痛は持続し、指の温存は不可能と考えられた。*同年　10 月 29 日、左示指尖部（PIP 関節より遠位）を切断。回復は良好で疼痛は大きく軽減。*同年　10 月 30 日に退院。この事象は後遺症を残し消失した。報告医はこの手指壊疽を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。					

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	960　1217		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	輸血のための入院を要するヘモグロビン減少 / ヘモグロビン減少、入院、全血輸血				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	68.2
投与開始日	[redacted]年 11 月 26 日	投与終了日	*翌年　5 月 3 日	投与期間（日）	160
発現日	*翌年　5 月 4 日	投与開始から発現までの日数	161		
転帰日	*翌年　5 月 7 日	投与開始から転帰までの日数	164	継続期間（日）	4
重症度	中等度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	あり	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　11 月 26 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*7年前 12 月になされ、レイノー病には*9年前 12 月から、指潰瘍には *5年前 12 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、僧帽弁逸脱、筋炎、関節痛、変形性膝関節症、椎間板ヘルニア、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、強皮症の腸及び食道病変、及び動悸があった。併用薬としては、ソタロール、レボチロキシン、ジルチアゼム、鉄、ジクロフェナク、アトルバスタチン、シロスタゾール及びカルシウムがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　11 月 26 日（1 日目）に開始され、34 日目に増量されて、AE（ヘモグロビン減少）のため *翌年　5 月 3 日（160 日目）に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：下痢（後遺症を残さず消失）、ヘモグロビン減少（後遺症を残さず消失）、体液貯留（後遺症を残さず消失）、食道炎（未消失）及び便秘（未消失）。

ベースラインのヘモグロビンは 10.1 g/dl であったが、34 日目（最初の有害事象の日付）に最初の低下（7.9 g/dl）がみられ、83 日目に後遺症を残さず消失（9.4 d/dl）。

*翌年　5 月 4 日（161 日目）、進行性鉄欠乏性貧血と急性の息切れ及び動悸のため入院。*翌年　5 月 3 日の臨床検査では、ヘモグロビンが 7.3 g/dl、MCV が 74 fl。*翌年　5 月 4 日に赤血球濃厚液が 2 単位投与され、ヘモグロビンは 10.5 g/dl に増加。入院中に結腸鏡検査、内視鏡検査及びバリウム注腸による X 線検査を実施。バリウム注腸による X 線検査では、狭窄や陰影欠損の所見なし。結腸鏡検査では上行結腸に狭窄領域がみられたが、腫瘤の所見なし。横行結腸と上行結腸から得た生検試料では、著明な急性潰瘍と異物型 joint cells を伴う肉芽組織を認めた。これは、多少の慢性間質炎症と慢性肉芽組織形成及び巣状急性陰窩炎の像とも考えられた。輸血後、患者は著明に改善。

患者は *翌年 5 月 7 日（164 日目）に退院し、この事象（ヘモグロビン減少）は後遺症を残さず消失。ヘモグロビンは *翌年　5 月 12 日（169 日目）において 11.6 g/dl。

被験薬の投与は、この有害事象のため一時的に *翌年 5 月 3 日（160 日目）に中断され、再開されなかった。治験責任医師はこのヘモグロビン減少を、被験薬投与との関連性ありと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	960　1220		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	頸部狭窄症 / 頸部脊柱管狭窄症				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	女性	体重（kg）	50.3
投与開始日	[redacted]年 1 月 8 日	投与終了日	*同年 4 月 27 日	投与期間（日）	111
発現日	*同年 4 月 11 日	投与開始から発現までの日数	95		
転帰日	*同年　6 月 24 日	投与開始から転帰までの日数	169	継続期間（日）	75
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年 1 月 8 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*10年前4 月になされ、レイノー病には*11年前12 月から、指潰瘍には *11年前12 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、高血圧、閉経後症候群、不眠症、労作性呼吸困難、筋骨格痛、関節拘縮、胃食道逆流性疾患・運動障害、関節固定術、尿路感染、卵管結紮、石灰沈着症及び鼻出血があった。併用薬としては、トラマドール、リシノプリル、ロラゼパム、ナプロキセン、オメプラゾール、抱合エストロゲン及びデキストロプロポキシフェン/パラセタモールがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 1 月 8 日（1 日目）に開始され、28 日目に増量されて、AE（頸部狭窄症）のため *同年　4 月 27 日（111 日目）に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 2 件発現した：左手第 2 指と右手母指の感染性石灰沈着症（いずれも後遺症を残さず消失）。

*同年 4 月 11 日（95 日目）、右側の脱力・しびれ感・ピリピリ感と左側の脱力及び重い感覚が発現。*同年 4 月 20 日、検査により右大腿内側のしびれ感、筋力正常及び深部腱反射正常を確認。他の神経症状は認められなかった。*同年　4 月 20 日の血液検査では異常値なし。*同年　4 月 23 日に脳の MRI と頸椎及び腰椎の X 線検査を施行。*同年　4 月 27 日に入手された MRI 検査報告では、複数の脳室周囲白質、脳梁、境界領域及び深部白質病変の印象あり（適切な臨床状況では、これらは脱髄性疾患/多発性硬化症の臨床診断に一致する）。活動性脱髄、シフト及び出血の所見なし。頸椎と腰椎の X 線検査では多少の変性性変化がみられたが、患者の年齢から正常と判断された。

投与は *同年 4 月 27 日（111 日目）に中止。*同年 5 月 14 日、神経科医が診察。MRI でグレード II の頸椎（C4-C5）前方すべり症及び脊髄の著明な平坦化がみられ、重度の脊柱管狭窄症と診断。*同年　6 月 17 日に手術が施行され、*同年 6 月 24 日（169 日目）にリハビリテーション施設に転院。この事象は、後遺症を残さず消失し被験薬投与との関連性なしと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	960　1265		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	指虚血 / 末梢性虚血				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	57.8
投与開始日	[redacted]年 1 月 23 日	投与終了日	*同年 7 月 7 日	投与期間（日）	167
発現日	*同年 6 月 29 日	投与開始から発現までの日数	159		
転帰日	持続中	投与開始から転帰までの日数	—	継続期間（日）	—
重症度	重度	処置	なし		
転帰	未消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年 1 月 20 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*19年前 11 月になされ、レイノー病には*25年前 2 月から、指潰瘍には*18年前 12 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、多発性筋炎、一過性脳虚血発作、高血圧、肺線維症、肺高血圧症、甲状腺－肝－腎嚢胞、虚血性大腸炎、食道疾患、片頭痛、骨粗鬆症及び子宮摘出があった。併用薬としては、メチルプレドニゾロン、エタネルセプト、メトプロロール、ベンゾナテート、エソメプラゾール、アレンドロン酸、アミトリプチリン及び抱合エストロゲンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で*同年 1 月 23 日（4 日目）に開始され、39 日目に増量されて、治験実施計画書に従い *同年 7 月 7 日（170 日目）に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：咳嗽増加、紅斑性皮疹、腰痛、関節痛増強、右外側部胸痛、多発性筋炎の増悪（後遺症を残さず消失）、及びレイノー現象増強（未消失）。

AST 増加（88 日目において 56 U/l、116 日目において 72 U/l）が、治験責任医師により臨床的に著明でない事象として報告され、試験治療の用量は変更されなかった。

*同年 4 月 3 日（75 日目）以降、関節痛が増強。*同年 4 月 5 日、CPK が 345 U/l（ULN 165）。*同年 5 月 15 日、レイノー現象も増悪。*同年 5 月 18 日（120 日目）、CPK が 989 U/l。*同年 6 月 10 日、CPK 上昇と脱力増強の訴えにより、メチルプレドニゾロンが 2 mg 1 日 1 回から 8 mg 1 日 2 回に増量。*同年 6 月 29 日（162 日目）、右手第 2 指の指尖に虚血領域が発現。被験薬の投与は、治験実施計画書に従い *同年 7 月 7 日に中止。*同年 7 月 16 日、数指の指虚血と進行性壊疽のため入院。鎮痛薬、シルデナフィル及びレボフロキサシンを投与。*同年 7 月 19 日、両側上肢動脈造影により、右尺骨動脈狭小により右手への血流のほぼ全量が橈骨動脈によるものであることが判明。左腕では、遠位尺骨及び橈骨動脈の閉塞を確認。血栓症が懸念されたため全身抗凝固療法をヘパリンで開始し、その後ワルファリンに変更。CPK は入院中に改善され、*同年 7 月 24 日において 134 U/l。同日、患者は安定な状態で退院したが、指虚血は依然として未消失。治験責任医師は、ステロイドが強皮症による血管疾患を増悪させることが知られているとし、メチルプレドニゾロンを原因として疑い、指虚血を被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年 7 月 29 日（被験薬の投与は *同年 7 月 7 日に中止）、吐血と喀血により入院。*同年 7 月 30 日、一連の消化器検査では、小規模な裂孔ヘルニア以外に所見なし。さらに検査した結果、胃食道接合部のマロリー・ワイス裂傷が判明。ワルファリン投与を中止。*同年 7 月 31 日の夜、低酸素症が発現。*同年 8 月 4 日、家族の希望により転院。ニューモシスティスカリニ肺炎の疑いにより抗生物質が投与され、サイトメガロウイルス感染の疑いに対してガンシクロビルの投与を開始。*同年 8 月 11 日、急性呼吸窮迫症候群が発現し挿管を要したが、挿管後も無反応のままであった。家族の希望で抜管され、呼吸不全により *同年 8 月 12 日に死亡。解剖は非実施。治験責任医師の見解として、患者の死因は、長期にわたる強皮症に続発した既知の肺線維症（O_2 飽和度：30～50%）と重度血管疾患の進行性増悪であった。治験責任医師はこの上部消化管出血を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	969　1179		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	息切れ / 呼吸困難				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	男性	体重（kg）	105.2
投与開始日	[redacted]年 1 月 13 日	投与終了日	*同年　1 月 29 日	投与期間（日）	169
発現日	*同年　4 月 28 日	投与開始から発現までの日数	107		
転帰日	*同年　5 月 1 日	投与開始から転帰までの日数	110	継続期間（日）	4
重症度	重度	処置	投与中断		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	969　1180		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	入院、敗血症、発熱 / 入院、発熱、敗血症				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	73.5
投与開始日	[redacted]年 1 月 28 日	投与終了日	*同年　7 月 19 日	投与期間（日）	174
発現日	*同年　1 月 30 日	投与開始から発現までの日数	3		
転帰日	*同年　2 月 12 日	投与開始から転帰までの日数	16	継続期間（日）	14
重症度	重度	処置	投与中断		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　1 月 28 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*16年前になされ、レイノー病には*36年前から、指潰瘍には*13年前1月1日から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、軽度の肺高血圧症、拘束性肺疾患、肺線維症、高血圧、線維筋痛、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、変形性関節症、アレルギー性鼻炎、食道ジスキネジア・狭窄、逆流性食道炎、貧血、乾燥症候群、冠動脈疾患、手根管症候群、再発性口腔内潰瘍、ラクトース不耐性、軽度の腸管麻痺、結腸ポリープ、胆嚢切除、子宮摘出、鼻茸、ヘリコバクター・ピロリ性胃腸炎、帯状疱疹及び石灰沈着症があった。併用薬としては、ピロカルピン、カプトプリル、ベンラフェキシン、オメプラゾール、セチリジン、ニフェジピン、トコフェロール、ビタミン B、ゾルピデム、オキシコドン/パラセタモール、アルプラゾラム、アミトリプチリン、イプラトロピウム、サルブタモール及びベクロメタゾンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で　*同年 1 月 28 日（1 日目）に開始され、22 日目に増量されて、治験実施計画書に従い *同年　7 月 19 日（174 日目）に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 1 件発現した：副鼻腔感染（後遺症を残さず消失）。

*同年 4 月 23 日（87 日目）、軽度貧血であることも判明（Hb 10.5 g/dl、鉄-29）。硫酸第一鉄の投与を開始。ヘモグロビンはベースラインが 12.6 g/dl で、174 日目に正常値（13.3 g/dl）に回復。

2 件の感染性有害事象が重篤と報告された：

*同年　1 月 30 日（3 日目）に発熱があらわれ、*同年　1 月 31 日に高熱となり、嘔吐と悪寒も発現。*同年　2 月 2 日、敗血症のため入院。レボフロキサシン静脈内投与（Infuse-a-Port 使用）を開始し、*同年　2 月 3 日にキヌプリスチンとダルホプリスチンの静脈内投与を追加して、被験薬の投与を *同年　2 月 2 日（6 日目）から*同年　2 月 11 日（15 日目）まで一時的に中断。*同年　2 月 10 日、状態が改善されたため退院し、外来での抗生物質静脈内投与を継続。この事象（敗血症）は、*同年　2 月 12 日（16 日目）に後遺症を残さず消失。治験責任医師はこの敗血症を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年　7 月 1 日（156 日目）、発熱（101.4 F）、悪心、嘔吐及び下痢が発現し、翌日入院。腹部検査で軽度の麻痺性イレウスが判明し、絶食により改善。食道狭窄が認められ、拡張を施行。血液培養検査で Staphylococcus hemolyticus による菌血症と敗血症を確認。Infuse-a-Port 取り付けと敗血症の既往があったことから、Infuse-a-Port を取り外し、バンコマイシン静脈内投与を開始。*同年　7 月 8 日に退院し、バンコマイシン投与はさらに 2 週間継続。この感染は、*同年　7 月 15 日（170 日目）までに後遺症を残さず消失。治験責任医師はこの事象を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

医師記載語 / 基本語	ポート感染 / 埋込み部位感染				
発現日	*同年　7 月 1 日	投与開始から発現までの日数	156		
転帰日	*同年　7 月 15 日	投与開始から転帰までの日数	170	継続期間（日）	15
重症度	重度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	971　1302		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	胸痛 / 胸痛				
年齢（歳）	8[redacted]	性別	女性	体重（kg）	48.1
投与開始日	[redacted]年 3 月 23 日	投与終了日	*同年　12 月 2 日	投与期間（日）	255
発現日	*同年　5 月 6 日	投与開始から発現までの日数	45		
転帰日	*同年　5 月 14 日	投与開始から転帰までの日数	53	継続期間（日）	9
重症度	重度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 8[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　3 月 23 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は *同年　2 月 20 日になされ、レイノー病には *4年前から、指潰瘍には *2年前 2 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、胃食道逆流性疾患、食道狭窄、肺線維症、骨粗鬆症、環境アレルギー、頸動脈狭窄、冠動脈疾患、帯状疱疹及び単純ヘルペスウイルス 2 型感染、過敏性腸症候群、不安、浮動性めまい、高血圧、肩回旋筋腱板症候群及びペースメーカー挿入があった。併用薬としては、アレンドロン酸、アザチオプリン、ペントキシフィリン、バラシクロビル、グアイフェネシン、ベンゾナテート、チザニジン、メクロジン、ブクリジン、シクリジン、ジサイクロミン、シアノコバラミン、ピリドキシン、葉酸、パントプラゾール、アルプラゾラム、パラセタモール/コデイン及びオキシコドン/パラセタモールがあった。

プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　3 月 23 日（1 日目）に開始され、24 日目に増量されて、治験実施計画書に従い *同年　12 月 2 日（255 日目）に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：脂漏性角化症（後遺症を残さず消失）、悪心（未消失）、腹部疝痛増悪（未消失）、動悸（後遺症を残さず消失）及び霧視（未消失）。

*同年　5 月 6 日（45 日目）、全身脱力と背面に放散する左上部胸痛のため救急治療室を受診。胸部 X 線像（左肋骨の細部を含む）では所見を認めず、肺や胸膜の急性疾患なし。両側底部の網状間質陰影は不変。胸部 CT スキャンでは肺塞栓症の所見はなく、両側のびまん性間質性肺疾患を確認。同日入院し、慎重な水分補給とメチルプレドニゾロン静脈内投与により治療したところ、全般的機能が著明に改善。メチルプレドニゾロン静脈内投与を漸減し、プレドニゾン経口投与に変更。*同年　5 月 14 日（53 日目）に退院し、これら事象は後遺症を残さず消失。治験責任医師はこれら事象を、被験薬投与との関連性なしと判定。

Hb が、*同年　9 月 14 日（176 日目）に 10.1 g/dL、10 月 28 日（220 日目）に 10.9 g/dL に減少。ヘモグロビンのベースライン値は 12 g/dL。

*翌年　2 月 2 日（317 日目、被験薬投与中止 62 日後）、腹痛、悪心及び嘔吐で入院。入院中に、代謝性アシドーシスと WBC 増加（18,300、基準値と単位の提示なし）及び左方移動が発現。*翌年　2 月 2 日の LFT は増加しており、ALT が 56.3×ULN（1690 U/L、ULN を 30 と仮定）、AST が 43.3×ULN（1300 U/L、ULN を 30 と仮定）。腸間膜血管造影により、acute versus chronic 腸間膜虚血と腹腔動脈及び上腸間膜動脈の閉塞、CT スキャンにより小腸係蹄拡張、肝腫瘤及び脾臓梗塞を確認。この患者は手術の適応にならないと考えられたため保存的に管理。うっ血性心不全に対する治療も施行。*翌年　2 月 10 日（被験薬投与中止 10 週後）、腸間膜虚血性梗塞のため死亡。この事象は、被験薬投与との関連性なしと判定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	972　1221		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	食中毒の疑いに続発した胃腸炎 / 食中毒、胃腸炎				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	47.7
投与開始日	[redacted]年 4 月 5 日	投与終了日	*同年　10 月 27 日	投与期間（日）	206
発現日	*同年　4 月 26 日	投与開始から発現までの日数	22		
転帰日	*同年 4 月 30 日	投与開始から転帰までの日数	26	継続期間（日）	5
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳アジア人女性患者。プラセボ群に*同年　4 月 5 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*14年前になされ、レイノー病には*16年前から、指潰瘍には *同年 2 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、胃食道逆流性疾患、指感染、肺線維症、胃腸出血、ヘモグロビン及びヘマトクリット減少、低音性連続性ラ音及び毛髪脱落があった。併用薬としては、ロフェコキシブ、シプロフロキサシン、オメプラゾール及び総合ビタミン剤があった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 4 月 5 日（1 日目）に開始され、29 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 206 日目に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：気管支炎（後遺症を残さず消失）。

*同年　4 月 26 日（22 日目）、汚染の疑いがあった食事後に悪心、嘔吐及び脱水が発現し、 *同年 4 月 29 日に入院。生理食塩液の静脈内投与により治療。被験薬の投与は *同年 4 月 29 日（25 日目）から *同年　5 月 3 日（29 日目）まで中断。この事象は、*同年　4 月 30 日（26 日目）に後遺症を残さず消失と報告。治験責任医師は、食中毒の疑いに続発したこの脱水を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	973　1237		治療薬	プラセボ	
医師記載語 / 基本語	強皮症腎クリーゼ / 強皮症腎クリーゼ				
年齢（歳）	7[redacted]	性別	女性	体重（kg）	68.4
投与開始日	[redacted]年 1 月 12 日	投与終了日	*同年　7 月 12 日	投与期間（日）	183
発現日	*同年　7 月 15 日	投与開始から発現までの日数	186		
転帰日	*同年　7 月 22 日	投与開始から転帰までの日数	193	継続期間（日）	8
重症度	重度	処置	－		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 7[redacted] 歳白人女性患者。プラセボ群に *同年　1 月 12 日に無作為割付された。全身性硬化症の診断は*8年前 11 月 4 日になされ、レイノー病には*8年前 から、指潰瘍には *4年前 から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、関節痛、関節硬直、高血圧、高コレステロール血症、睡眠時無呼吸、副鼻腔炎、肺気腫、間質性肺疾患、深部静脈血栓症、胃食道逆流性疾患、坐骨神経痛及び変形性関節症があった。併用薬としては、デスロラタジン、ニフェジピン、ロフェコキシブ、カリソプロドール、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、オキシコドン/パラセタモール及びグルコサミンがあった。プラセボ投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　1 月 12 日（1 日目）に開始され、33 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 183 日目に中止された。

*同年 7 月 13 日（184 日目）、採血の結果クレアチニン増加（205 μmol/L）及びクレアチニン・クリアランス減少（24 ml/min）が判明。検査結果は治験責任医師に *同年　7 月 15 日（186 日目）に報告。患者に連絡し、重度の強皮症関連腎クリーゼのため *同年　7 月 16 日（187 日目）に入院し、*同年　7 月 22 日（193 日目）に退院。この事象は後遺症を残して消失したが、クレアチニンは 233 日目において増加が持続（203 mmol/L）。治験責任医師はこの事象を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.2.4.2.2 ボセンタン群

施設番号 患者番号	155　1027		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	主要指潰瘍増悪 / 疾患進行、皮膚潰瘍				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	94.0
投与開始日	[redacted]年 7 月 13 日	投与終了日	*同年　7 月 30 日	投与期間（日）	18
発現日	*同年　7 月 30 日	投与開始から発現までの日数	18		
転帰日	*同年　9 月 16 日	投与開始から転帰までの日数	66	継続期間（日）	49
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	なし	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。ボセンタン群に *同年　7 月 13 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*22年前 になされ、レイノー病には*44年前 から、指潰瘍には*22年前 から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、眼乾燥症候群及びうつ病があった。併用薬としては、ブフロメジル、ペントキシフィリン、ピロカルピン、オランザピン、フルオキセチン及びデキストロプロポキシフェン/パラセタモールがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　7 月 13 日（1 日目）に開始され、AE のため 18 日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 1 件発現した：浮腫が治験責任医師により「先端点状浮腫」と記述され、未消失であった。

2 件の有害事象が重篤と報告された：

*同年　7 月 24 日目（12 日目）、両手の浮腫が判明し、右側の方が著明であった。ケトプロフェンとパントプラゾールを処方。この浮腫はその後数日間で増悪し、下肢にも発現。*同年　8 月 16 日の時点で、この事象「上下肢浮腫」は後遺症を残さず消失。治験責任医師によれば、この患者はこれら事象のため試験から脱落。治験責任医師はこの上下肢浮腫を、被験薬投与との関連性ありと判定した。

*同年　7 月 30 日（18 日目）、主要な指潰瘍が増悪。治験責任医師によれば、指潰瘍増悪による治療不成功のため、被験薬の投与は *同年　7 月 30 日（18 日目）に中止。患者は *同年　8 月 4 日に入院。同日、ケトプロフェンとパントプラゾールの投与が中止され、イロプロスト静脈内投与を開始。潰瘍は改善を示し、浮腫は入院 2 日目に徐々に軽減。*同年　8 月 16 日に退院するも、この事象は消失せず。

*同年　8 月 27 日（46 日目、被験薬投与中止 28 日後）、右手第 3 指の壊死増悪のため再入院。CRP は 29 mg/l、前回の結果（*同年　8 月 23 日）は 15 mg/l。指の X 線検査で骨溶解を確認。指先端切断を *同年　9 月 16 日（66 日目）に施行。組織培養により Pseudomonas aeruginosa と Staphylococcus aureus を確認。シプロフロキサシン、クリンダマイシン及びアムホテリシン B を術後 3 週間投与。入院中、右肺基部の肺疾患も発現したが、アモキシシリン/クラブラン酸が奏効。*同年　9 月 23 日（73 日目）に退院。治験責任医師は *同年　12 月 20 日、この事象（主要指潰瘍増悪）を、重度、後遺症を残して消失、及び被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	205　1382		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	発作性良性回転性めまい / 頭位性回転性めまい				
年齢（歳）	6[redacted]	性別	女性	体重（kg）	56.0
投与開始日	[redacted]年 6 月 2 日	投与終了日	*同年　11 月 16 日	投与期間（日）	168
発現日	*同年　7 月 8 日	投与開始から発現までの日数	37		
転帰日	*同年　7 月 16 日	投与開始から転帰までの日数	45	継続期間（日）	9
重症度	重度	処置	－		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	あり	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 6[redacted] 歳白人女性患者。ボセンタン群に *同年　6 月 1 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*6年前 になされ、レイノー病には*49年前から、指潰瘍には*6年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、クレスト症候群、肺塞栓症、胃炎、ビタミン B12 欠乏、股関節形成、腰部関節症（lumbarthrosis）及び低ホスファターゼ症があった。併用薬としては、パントプラゾール、ジルチアゼム、フェンプロクモン及びノルフロキサシンがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 6 月 2 日（2 日目）に開始され、113 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 169 日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 3 件発現した：嘔吐及び回転性めまい（21 日目から 28 日目まで。これにより 29 日目から 33 日目まで投与中止、後遺症を残さず消失）、膀胱炎（後遺症を残さず消失）及び頸部湿疹（未消失）。*同年　7 月 8 日（38 日目）、姿勢変化後に回転性めまいが再発し、1～4 時間持続。同日、入院。検査で頭蓋内出血、脳血管事象及び頭蓋内腫瘍は否定。重度の発作性良性回転性めまいと診断。この事象は消失し、患者は *同年 7 月 16 日（46 日目）に退院。報告者は、原因として他の 4 種類の併用薬（パントプラゾール、ジルチアゼム、フェンプロクモン及びノルフロキサシン）も疑わしいとしている。この事象は後遺症を残し消失。治験責任医師は、この事象を被験薬投与との関連性ありと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	206　1050		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	呼吸困難増悪 / 呼吸困難増悪				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	女性	体重（kg）	50.0
投与開始日	[redacted]年 4 月 27 日	投与終了日	*同年　9 月 12 日	投与期間（日）	139
発現日	*同年　11 月 18 日	投与開始から発現までの日数	206		
転帰日	持続中	投与開始から転帰までの日数	－	継続期間（日）	－
重症度	重度	処置	－		
転帰	未消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人女性患者。ボセンタン群に *同年　4 月 27 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は *前年　になされ、レイノー病には *前年　3 月から、指潰瘍には *前年　10 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、肺線維症、心嚢液貯留、多発ニューロパチー、手根管症候群、鉄欠乏性貧血、胃食道逆流症状及び不整脈があった。併用薬としては、プロパフェノン、ファモチジン、鉄及びアザチオプリンがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　4 月 27 日（1 日目）に開始され、AE のため 30 日目から 98 日目まで中断され、119 日目に増量されて、139 日目（来院 7 の 6 日後）に中止（治験責任医師によれば理由は不明）。その後の来院 8、9 及び 10 では治験実施計画書に従い診察、評価。来院 8 において、治験責任医師より臨床的意義のない白血球数減少（2.6×10^9/L）の報告。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 1 件発現したが（皮膚の炎症）、後遺症を残さず消失し、それにより被験薬の投与が一時的に*同年　5 月 26 日（30 日目）から *同年　8 月 2 日（98 日目）まで中断された。

*同年 11 月 18 日（206 日目、被験薬投与中止 67 日後）、数ヶ月前から発現していた呼吸困難の増悪のため入院。肺機能検査の病的所見により精密検査と集中的管理を実施。*同年　11 月 23 日退院。*同年　12 月 13 日の時点でこの事象は未消失。治験責任医師はこの呼吸困難増悪を、重度かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	208　1089		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	両眼の重症筋無力症 / 重症筋無力症				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	男性	体重（kg）	70.0
投与開始日	[redacted]年 1 月 13 日	投与終了日	*同年　4 月 7 日	投与期間（日）	86
発現日	*同年　4 月 4 日	投与開始から発現までの日数	83		
転帰日	*同年　8 月 26 日	投与開始から転帰までの日数	227	継続期間（日）	145
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	あり	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted] 歳白人男性患者。ボセンタン群に *同年　1 月 12 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*13年前になされ、レイノー病には*13年前から、指潰瘍には13年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、不整脈、味覚消失、反応性うつ病、肺線維症、胃食道逆流性疾患、食道硬化症、毛細血管拡張症、近位筋力低下、関節痛、高血圧及び甲状腺腫があった。併用薬としては、メトプロロール、プレドニゾロン、ラミプリル、ミルタザピン、パントプラゾール、カルシウム、シクロホスファミド、メスナ、ドンペリドン及び亜鉛があった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で*同年　1 月 13 日（2 日目）に開始され、32 日目に増量されて、87 日目に AE（両眼の重症筋無力症）のため中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 5 件発現した：鼻咽頭炎、筋痙縮、外傷後潰瘍形成及び下腿浮腫（全て後遺症を残さず消失）及び血管炎（未消失）。

*同年　4 月 4 日（84 日目）、像が二重に見える視覚障害（複視）が発現。*同年　4 月 7 日に入院し、複視の原因として微小斜視の代償不全と診断。被験薬の投与は *同年　4 月 7 日（87 日目）に永続的に中止。この患者には、既往歴として小児期から左眼の極度の低視力あり。両目の奥に軽度の疼痛があり、左眼を閉じると複視が消失すると報告。全身性硬化症での眼の筋肉の影響が疑われたため、入院中に頭部 MRI を実施するも、病的所見なし。症状の軽度改善が報告され、*同年　4 月 8 日に退院。*同年　4 月 16 日、アセチルコリン受容体に対する自己抗体についての RIA 実施により、自己抗体増加（0.96 nmol/L）が判明。筋無力症が疑われるも、診断には至らず。*同年　4 月 29 日の検査で、CK 増加（4.88 µkat/l）を確認。

疑われた両眼の重症筋無力症の診断は治験責任医師により確認され、AchR は 1.41 nmol/L（正常値：0.3 nmol/L 未満）。この事象は *同年　8 月 26 日に後遺症を残さず消失と報告。

微小斜視の代償不全は重度と判定。報告医はこの事象を、被験薬投与との関連性ありと判定。この症例は、重篤で関連性のある予測できなかった事象（SUSAR：Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction）の基準を満たし、保健当局に報告された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	210　1098		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	サイトメガロウイルス感染 / サイトメガロウイルス感染				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	女性	体重（kg）	44.0
投与開始日	[redacted]年 3 月 10 日	投与終了日	*同年　10 月 25 日	投与期間（日）	230
発現日	*同年　3 月 19 日	投与開始から発現までの日数	10		
転帰日	*同年，3 月 29 日	投与開始から転帰までの日数	20	継続期間（日）	11
重症度	中等度	処置	投与中断		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted] 歳白人女性患者。ボセンタン群に *同年　3 月 9 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*21年前になされ、レイノー病には*21年前から、指潰瘍には*15年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、頻脈、肝酵素増加の持続、心嚢液貯留、胸水、呼吸困難、腎機能障害、胃食道逆流性疾患、下痢、浮動性めまい、錯感覚、筋肉痛、関節痛、骨粗鬆症、胃腸出血、睡眠障害及び指切断があった。併用薬としては、プレドニゾロン、アムロジピン、カルシウム、コレカルシフェロール、ロサルタン、パントプラゾール、ロルメタゼパム、ペニシラミン及びパミドロン酸があった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で　*同年　3 月 10 日（2 日目）に開始され、AE（サイトメガロウイルス感染、トランスアミナーゼ増加）のため 11 日目から 22 日目まで中断され、52 日目に増量され、122 日目に AE（貧血）のため 62.5 mg 1 日 2 回に減量され、治験実施計画書に従い 231 日目に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：顔面、手及び足部腫脹、AST、ALT、アルカリホスファターゼ及び GGT 増加、浮腫、発熱、関節炎及び腹痛（全て後遺症を残さず消失）及び食道逆流増悪（転帰不明/フォローアップ不能）。

この患者で、次の SAE が発現した：

*同年　3 月 19 日（11 日目）、発熱を伴うサイトメガロウイルス感染のため入院が延長。*同年　3 月 29 日（21 日目）、この事象（サイトメガロウイルス感染）は後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと報告。

*同年　3 月 20 日実施の臨床検査で肝機能検査値増加が判明：ALT 10.1×ULN（355 U/l、ULN：35）、AST 7.2×ULN（252 U/l、ULN：35）。同日、発熱は消失。*同年　3 月 29 日（21 日目）、トランスアミナーゼが正常化：ALT 1.5×ULN（54 U/l）、AST 正常（32 U/l）、AP 1.8×ULN（211 U/l、ULN：120）、GGT 5.0×ULN（193 U/l、ULN：39）。肝機能検査値増加は関連性ありと報告され、後遺症を残さず消失。被験薬の投与は 11 日目から 22 日目まで一時的に中断。

*同年　6 月 21 日（105 日目）、貧血のため入院（ただし、貧血は *同年　5 月 27 日（79 日目）に AE として報告済、Hb：7.4 g/dl）。サイトメガロウイルス感染による前回入院時の Hb は 7.9 g/dl（24 日目）。腹痛、嚥下障害及び臥位での胸やけの訴えあり。さらに、疲労、関節の疼痛及び腫脹が発現。腹部検査で心窩部に圧痛あり。入院中の検査結果は Hb が 6.7 g/dl（ベースラインの Hb：10.9 g/dl）、RBC が 3.54 Mio/µl、ヘマトクリットが 23.4%、鉄が 2 µmol/ L（正常範囲：11～25）、フェリチンが 1 µg/L（正常範囲：13～148）。*同年　6 月 30 日（114 日目）の退院時に、著明な鉄欠乏性貧血と重度の逆流性食道炎と診断。この貧血は、治験責任医師により被験薬投与との関連性ありと判定され、*同年　7 月 26 日（140 日目）に後遺症を残さず消失。貧血のため、被験薬の用量が *同年 7 月 8 日（122 日目）に 62.5 mg 1 日 2 回に減量。

*同年 10 月 11 日（217 日目）、骨粗鬆症に対するビスホスホネート系薬剤の静脈内投与のため入院し、*同年 10 月 13 日退院。この事象は後遺症を残さず消失し、治験責任医師により被験薬投与との関連性なしと報告された。

*同年　12 月 20 日（ *同年 10 月 25 日の被験薬投与中止から 56 日後）、潰瘍と疼痛の増悪が発現。足指と足底の新たな潰瘍とチアノーゼのため *同年 12 月 20 日に入院し、*同年　12 月 22 日に退院。この事象の転帰は不明/フォローアップ不能であった。治験責任医師はこの潰瘍増悪を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

医師記載語 / 基本語	鉄欠乏性貧血 / 鉄欠乏性貧血				
発現日	*同年 5 月 27 日	投与開始から発現までの日数	79		
転帰日	*同年 7 月 26 日	投与開始から転帰までの日数	139	継続期間（日）	61
重症度	重度	処置	減量		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	あり	重篤度	重篤

医師記載語 / 基本語	骨粗鬆症予防/ 骨粗鬆症予防				
発現日	*同年 10 月 11 日	投与開始から発現までの日数	216		
転帰日	*同年 10 月 13 日	投与開始から転帰までの日数	218	継続期間（日）	3
重症度	軽度	処置	投与中断		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

医師記載語 / 基本語	潰瘍増悪（指潰瘍） / 皮膚潰瘍、疾患進行				
発現日	*同年 12 月 20 日	投与開始から発現までの日数	286		
転帰日	継続中	投与開始から転帰までの日数	—	継続期間（日）	—
重症度	—	処置	—		
転帰	不明/追跡不能	因果関係	なし	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	210　1129		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	肺炎 / 肺炎				
年齢（歳）	7[redacted]	性別	男性	体重（kg）	65.0
投与開始日	[redacted]年 8 月 24 日	投与終了日	*同年　10 月 5 日	投与期間（日）	43
発現日	*同年　10 月 5 日	投与開始から発現までの日数	43		
転帰日	*同年　11 月 5 日	投与開始から転帰までの日数	74	継続期間（日）	32
重症度	重度	処置	投与中止		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

びまん型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 7[redacted] 歳白人男性患者。ボセンタン群に *同年　8 月 24 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*2年前 2 月になされ、レイノー病には*2年前　11 月から、指潰瘍には *同年　6 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、肺線維症、高血圧、僧帽弁閉鎖不全、第一度房室ブロック、食道ジスキネジア、黄斑変性、耳鳴、回転性めまい及び反応性うつ病があった。併用薬としては、プレドニゾロン、ベタメタゾン、ジゴキシン、ヒドロクロロチアジド、カリウム、カンデサルタン、ヘパリン、葉酸、メトトレキサート、ジルチアゼム、アセチルサリチル酸、パラセタモール、トラマドール、炭酸カルシウム及びコレカルシフェロールがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　8 月 24 日（1 日目）に開始され、25 日目に増量されて、43 日目に AE（肺炎）のため中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：心代償不全（未消失）、パーキンソン症候群（未消失）、指潰瘍による疼痛（未消失）、気管支炎（不明）、良性前立腺肥大症（未消失）、下痢（後遺症を残し消失）、AST 及び ALT 増加（後遺症を残さず消失）及び CRP 増加（未消失）。

ベースラインにおける肝酵素は ULN を上回っていた：AST 31 U/l/ALT 51 U/l。*同年　9 月 6 日（14 日目）に肝酵素が中等度増加：AST 48 U/l/ALT 102 U/l。この事象は、被験薬の投与を中断しないまま、*同年　9 月 14 日（22 日目）に後遺症を残さず消失。消失時の肝酵素は AST 23 U/l/ALT 47 U/l。この事象は被験薬投与との関連性ありと判定された。

*同年　10 月 5 日（43 日目）、左肺下部の浸潤を伴う肺炎のため入院。発熱と呼吸不全が発現し、急性期医療施設に移送。被験薬の投与は　*同年 10 月 5 日（43 日目）に永続的に中止。 *同年　10 月 9 日、検査の結果、白血球増加（1.5×ULN、15.15×10^9/L、ULN：10.0×10^9/L）、好中球増加（94.6%、ULN：75.2%）、クレアチニン増加（1.82 mg/dl、＜1.1 mg/dl）、GGT 増加（1.4×ULN、92 U/l、ULN：66）、AP 軽度増加（135 U/l、ULN：129）及び CRP 増加（83.6 mg/l、＜8 mg/l）が判明。アザチオプリン投与下での一過性無顆粒球症と腎不全が発現したが（日付の報告なし）、いずれの事象も *同年　11 月 5 日までに消失。同日、肺炎は後遺症を残さず消失したとみなされた（ただし患者の全身状態悪化は持続）。治験責任医師はこの肺炎を、重度かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年　11 月 7 日（76 日目、 *同年　10 月 5 日の被験薬投与中止から 33 日後）、左胸郭痛と呼吸困難により入院延長。血圧は 100/60 mmHg。検査の結果、トロポニン T は陽性（＋）であったが、CK には特に所見なく、心電図では直前の虚血性変化の所見なし。急性心筋梗塞は否定できた。エノキサパリンとニトログリセリンで保守的に治療。この胸郭痛と呼吸困難は *同年　11 月 8 日に消失。*同年　11 月 11 日（80 日目、被験薬投与中止 37 日後）、白血球数が 18.6×10^9/L に増加し、アルブミンが低値（22.4 g/L）。*同年　11 月 23 日に退院。治験責任医師はこの胸郭痛と呼吸困難を、被験薬投与との関連性なしと判定。

この患者は、全身状態悪化（日付不明）により、*同年　12 月 2 日（101 日目、被験薬投与中止 58 日後）に死亡。報告者はこの事象を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

医師記載語 / 基本語	全身状態悪化 / 全身健康状態低下				
発現日	*同年 11 月 （日付不明）	投与開始から発現までの日数	70		
転帰日	*同年 12 月 2 日	投与開始から転帰までの日数	101	継続期間（日）	32
重症度	重度	処置	---		
転帰	死亡	因果関係	なし	重篤度	重篤

医師記載語 / 基本語	左胸部痛、呼吸困難 / 胸痛、呼吸困難				
発現日	*同年 11 月 7 日	投与開始から発現までの日数	76		
転帰日	*同年 11 月 8 日	投与開始から転帰までの日数	77	継続期間（日）	2
重症度	重度	処置	—		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	652　1061		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	乳房腫瘍 / 乳房新生物				
年齢（歳）	4[redacted]	性別	男性	体重（kg）	61.0
投与開始日	[redacted]年 7 月 1 日	投与終了日	*同年　12 月 17 日	投与期間（日）	170
発現日	*同年　9 月 19 日	投与開始から発現までの日数	81		
転帰日	*同年　10 月 15 日	投与開始から転帰までの日数	107	継続期間（日）	27
重症度	－	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 4[redacted] 歳白人男性患者。ボセンタン群に *同年　7 月 1 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*6年前　12 月 8 日になされ、レイノー病には*6年前　10 月から、指潰瘍には*6年前　11 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、血管炎、胃食道逆流性疾患、指切断、高脂血症、尿路感染、痙攣発作、高血圧、肺炎、慢性膵炎、急性腎不全、慢性腎機能不全、鉄欠乏性及び腎性貧血があった。併用薬としては、プレドニゾロン、ロサルタン、パンクレアチン、ミノキシジル、フロセミド、カルシトニン、パントプラゾール、フルバスタチン、エリスロポエチン、リシノプリル、カルシトリオール及び重炭酸ナトリウムがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で（1 日目）に開始され、28 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 170 日目に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 2 件発現した：関節炎及び前立腺肥大症（いずれも未消失）。

この患者は、4 件の SAE で受診した。

*同年 9 月 19 日（81 日目）、患者が左乳房に腫瘤を触知。マンモグラフィーと超音波検査が施行され、X 線撮影により 3×0.8 cm の腫瘍を乳頭後の位置に確認。*同年　10 月 6 日に入院し、生検を計画。*同年　10 月 15 日に良性腫瘍切除のため皮下両側乳房切除術が施行され、*同年　10 月 19 日に退院。この事象の転帰は、後遺症を残さず消失であった。報告医はこの乳腺腫瘍を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年 10 月 15 日、乳房切除術施行中に、上室性頻脈が短時間発現。*同年　12 月 15 日、上室性頻脈/房室結節性リエントリー性頻脈の治療を目的とした、電気生理学的心臓カテーテル法による選択的遅伝導路アブレーションのため入院。 *同年　12 月 16 日に退院。この事象（上室性頻脈/房室結節性リエントリー性頻脈）は後遺症を残さず消失し、報告医はこの事象を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*同年　11 月 4 日（127 日目）、疲労と低血圧が発現し、入院が必要となった。検査の結果、血中ブドウ糖が 519 mg/dl、HbA1c が 9.6%。インスリン依存性糖尿病の新たな発症と診断され、インスリン投与を開始。この事象は消失せず、被験薬の投与は継続。治験責任医師はこの IDDM を、被験薬投与との関連性なしと判定し、慢性膵炎及び過去の膵臓手術（ステント移植）の後遺症と考えた。

*翌年　1 月 14 日（198 日目、 *同年　12 月 17 日（170 日目）の被験薬投与中止から 1 ヵ月後）、、高分解能 CT スキャンによる肺の定期健診時にリンパ節症を発見。気管支鏡検査により、右下葉の腫瘍が判明。造影剤を使用する CT スキャンをさらに施行するため *翌年　2 月 1 日に入院。腎機能不全のため、入院下での準備とフォローアップが必要であった。生検及び組織診により、肺の中分化型腺癌と判明。*翌年　3 月 4 日、右中葉と下葉の肺葉切除術を施行。組織診により、右下葉の中分化型～高分化型浸潤性末梢性腺癌（G2 pT2 pN1 pMx）と判明。所属リンパ節 1 つに影響がみられるも胸膜及び血管への浸潤なし。化学療法は必要なしと判断され、*翌年　3 月 21 日に退院。この事象の転帰は、後遺症を残し消失であった。報告医はこの事象を、重篤かつ被験薬投与との関連性なしと判定した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

医師記載語 / 基本語	上室性頻脈/ 上室性頻脈				
発現日	*同年 10 月 15 日	投与開始から発現までの日数	107		
転帰日	*同年 10 月 15 日	投与開始から転帰までの日数	107	継続期間（日）	1
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

医師記載語 / 基本語	糖尿病（DDM） / インスリン依存性糖尿病				
発現日	*同年 11 月 4 日	投与開始から発現までの日数	127		
転帰日	—	投与開始から転帰までの日数	—	継続期間（日）	—
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	未回復	因果関係	なし	重篤度	重篤

医師記載語 / 基本語	リンパ節症/ リンパ節症				
発現日	*翌年 1 月 14 日	投与開始から発現までの日数	198		
転帰日	*翌年 4 月 4 日	投与開始から転帰までの日数	247	継続期間（日）	50
重症度	—	処置	—		
転帰	後遺症を残して消失	因果関係	—	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	751　1071		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	体重減少 / 体重減少				
年齢（歳）	5[redacted]	性別	男性	体重（kg）	64.0
投与開始日	[redacted]年 1 月 21 日	投与終了日	*同年 9 月 6 日	投与期間（日）	230
発現日	*同年 4 月 （日付不明）	投与開始から発現までの日数	72		
転帰日	－	投与開始から転帰までの日数	－	継続期間（日）	－
重症度	重度	処置	なし		
転帰	未消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 5[redacted] 歳白人男性患者。ボセンタン群に *同年 1 月 21 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*7年前 11 月になされ、レイノー病には*15年前から、指潰瘍には *前年 6 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、高コレステロール血症、末梢動脈疾患、動脈ステント挿入、喫煙関連肺疾患、伝音難聴、勃起不全、肺気腫、細気管支炎、変形性頸椎症、胃炎及び十二指腸潰瘍、肛門周囲痛及び慢性下痢があった。併用薬としては、ジクロフェナク/ミソプロストール、ニフェジピン、シンバスタチン、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、ラミプリル、ロペラミド及びトラマドールがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 1 月 21 日（1 日目）に開始され、28 日目に増量されて、治験実施計画書に従い 230 日目に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：そう痒症、嚥下障害、アルカリホスファターゼ増加、石灰沈着症、三叉神経ニューロパチー、頭痛及び口内乾燥（未消失）、及び浮動性めまい、リンパ節症、多尿及び肝酵素増加（後遺症を残さず消失）。

*同年 4 月 21 日（92 日目）、アルカリホスファターゼの軽度増加が発現し（135 U/l）、試験終了時において未消失。アルカリホスファターゼはベースラインにおいて 81 U/l、281 日目（8 週後のフォローアップ）において 121 U/l。この事象は、被験薬投与との関連性ありと判定された。

*同年 5 月 13 日（114 日目）、肝 AST と ALT の中等度増加が発現（それぞれ 26 U/l 及び 32 U/l）。これらはいずれも 149 日目に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なし。肝酵素はベースラインにおいて AST が 13 Ul、ALT が 12 U/l、増加の消失時において AST が 17 U/l、ALT が 21 U/l。

この患者で、次の SAE が発現した。

*同年 4 月、体重が減少し始めた。右顔面のしびれ感、頭痛、浮動性めまい、口内乾燥、多飲症、嗅覚変化、味覚消失及び尿量増加が 2 週間続き、*同年 8 月に受診。 *同年 9 月 7 日（231 日目）、精密検査のため入院。血中ナトリウムが低値（128 mmol/L）。*同年 9 月（日付の報告なし）に退院。外来で胸部、腹部及び骨盤部の CT スキャン（正常、悪性疾患の所見なし）、脳と頸椎の MRI スキャン（正常）及び腫瘍マーカーとバリウムがゆ（正常）が施行されたのち、*同年 9 月 20 日にさらに検査のため再入院し、*同年 9 月 29 日に退院。治験責任医師はこの重度体重減少を、強皮症でときにみられる三叉神経痛によるものであって被験薬投与との関連性なしと判定。この事象は未消失であった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	756　1021		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	貧血 / 貧血				
年齢（歳）	7[redacted]	性別	女性	体重（kg）	68.2
投与開始日	[redacted]年 12 月 15 日	投与終了日	*翌年　9 月 2 日	投与期間（日）	263
発現日	*翌年　5 月 14 日	投与開始から発現までの日数	152		
転帰日	*翌年 6 月 21 日	投与開始から転帰までの日数	190	継続期間（日）	39
重症度	重度	処置	用量減量		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	あり	重篤度	重篤

治験依頼者のコメント

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 7[redacted] 歳白人女性患者。ボセンタン群に *同年 12 月 15 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*3年前 11 月 9 日になされ、レイノー病には*3年前 から、指潰瘍には *前年 7 月から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、末梢血管疾患、蜂巣炎、心筋梗塞、狭心症、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、変形性関節症及び関節形成があった。併用薬としては、硝酸イソソルビド、カルシウム、トラマドール、パラセタモール、アミトリプチリン、シンバスタチン、フロセミド、ペリンドプリル、アムロジピン、ランソプラゾール、シクロホスファミド、メチルプレドニゾロン、ニトログリセリンスプレー、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン、ワルファリン及びアレンドロン酸があった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年 12 月 15 日（1 日目）に開始され、29 日目に増量され、SAE（貧血）のため 183 日目に 62.5 mg 1 日 2 回に減量され、治験実施計画書に従い 263 日目に中止された。被験薬投与中、次の重篤でない有害事象が発現した：蜂巣炎、頭部ふらふら感、労作時息切れ、右足踵部潰瘍、貧血（下記）、胸部感染（全て後遺症を残さず消失）、及び肺 CT スキャンでのリンパ節症（未消失）。

3 件の SAE が発現した：

貧血（Hb：8.1 g/dl、ベースライン時 10.0 g/dl）が最初は重篤でない AE として *翌年 2 月 13 日（61 日目）に報告され、*翌年 2 月 20 日（68 日目）に消失。

*翌年 5 月 14 日（152 日目）、貧血で入院。ヘモグロビンは 4.9 g/dl、ヘマトクリットは 0.24 で、4 単位を輸血。疲労、蒼白及び息切れが入院 1 週間前に発現したとの報告あり。アセチルサリチル酸とアレンドロン酸の投与を中止し、プレドニゾロンを減量。それ以上の検査は保留。この貧血は報告時点で未消失であり、患者はまだ入院していた。治験責任医師は、ワルファリン、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン及びアレンドロン酸も原因として疑わしいと判断し、この貧血を重度かつ被験薬投与との関連性ありと判定した。

*翌年 5 月 18 日（156 日目）、肺炎が発現し、高体温と呼吸困難を随伴。臨床検査で CRP 増加を確認。シプロフロキサシン経口投与を開始するも奏効せず、クラリスロマイシンとセフロキシム静脈内投与に切り替え酸素投与を併用。体温は落ち着き、入院期間は長期にわたったが肺炎は *翌年 7 月 7 日（206 日目）に後遺症を残さず消失。治験責任医師はこの肺炎を、被験薬投与との関連性なしと判定した。

*翌年 5 月 21 日（159 日目）、心房細動と悪心及び頭部ふらふら感が発現。一時的にジゴキシンが投与され、その後ネビボロールによる治療を開始。アセチルサリチル酸の投与が再開され、入院が継続。治験責任医師はこの心房細動を、 *翌年 5 月 22 日に後遺症を残さず消失と報告。治験責任医師の見解として、この事象は被験薬投与との関連性なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

医師記載語 / 基本語	肺炎 / 肺炎				
発現日	*翌年　5 月 18 日	投与開始から発現までの日数	156		
転帰日	*翌年　7 月 7 日	投与開始から転帰までの日数	206	継続期間（日）	51
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

医師記載語 / 基本語	心房細動 / 心房細動				
発現日	*翌年，5 月 21 日	投与開始から発現までの日数	159		
転帰日	*翌年　5 月 22 日	投与開始から転帰までの日数	160	継続期間（日）	2
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	なし	重篤度	重篤

*新薬承認情報提供時に置き換えた

施設番号 患者番号	969　1177		治療薬	ボセンタン	
医師記載語 / 基本語	息切れ / 呼吸困難				
年齢（歳）	7[redacted]	性別	女性	体重（kg）	71.0
投与開始日	[redacted]年 12 月 4 日	投与終了日	*翌年　7 月 7 日	投与期間（日）	217
発現日	*翌年　2 月 22 日	投与開始から発現までの日数	81		
転帰日	*翌年　3 月 19 日	投与開始から転帰までの日数	107	継続期間（日）	27
重症度	中等度	処置	なし		
転帰	後遺症を残さず消失	因果関係	あり	重篤度	重篤
治験依頼者のコメント					

限局型全身性硬化症に続発した虚血性指潰瘍であった 7[redacted] 歳白人女性患者。ボセンタン群に *同年　12 月 4 日に無作為割り付けされた。全身性硬化症の診断は*15年前になされ、レイノー病には*16年前から、指潰瘍には*14年前から罹患していた。試験登録時の既往歴としては、高血圧、心房細動、S/P ペースメーカー装着、腎結石症、膀胱性尿失禁、結腸癌、胃食道逆流性疾患、末梢血管疾患、高コレステロール血症、うつ病、変形性関節症、乾燥症状、企図振戦及び心嚢液貯留があった。併用薬としては、ランソプラゾール、ジゴキシン、ワルファリン、パラセタモール/フェニルトロキサミン、ニフェジピン、アトルバスタチン、フロセミド、シタロプラム、スピロノラクトン、グルコサミン、炭酸カルシウム、プリミドン、メロキシカム及びパラセタモール/ヒドロコドンがあった。ボセンタン投与は 62.5 mg 1 日 2 回で *同年　12 月 4 日（1 日目）に開始され、34 日目に増量され、治験実施計画書に従い *翌年. 7 月 7 日（217 日目）に中止された。被験薬投与中、重篤でない有害事象が 4 件発現した：上気道感染（後遺症を残さず消失）、右足第 3 指の爪囲炎（後遺症を残さず消失）、尿路感染（後遺症を残さず消失）及び左眼の視力悪化（未消失））。ヘモグロビン減少（124 日目の 10.1 g/dl から 163 日目の 9.5 g/dl 及び投与終了時（217 日目）の 9.3 g/dl に減少）とヘマトクリット低値（163 日目において 0.36）が治験責任医師により臨床的に著明でない事象として報告され、被験薬の用量は変更されなかった。

*翌年. 2 月 22 日（81 日目）、安静時に中等度の息切れ（労作時に増悪）が発現。検査の結果、BNP（B 型ナトリウム利尿ペプチド）が 81（単位と正常範囲の提示なし）。うっ血性心不全の所見なし。 *翌年　2 月 25 日の心エコーで、左室と右室のサイズ及び収縮機能正常、左房拡大及び少量の心嚢液を確認。フロセミド投与が必要時に 40 mg から 40 mg 1 日 2 回経口投与に変更され、症状は改善。治験責任医師はこの息切れを、被験薬投与との関連性ありと判定。この事象（息切れ）は、*翌年. 3 月 19 日（107 日目）に後遺症を残さず消失。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.3 AC-052-333 試験（モジュール 5.3.5.2.1）：評価

目次

2.3 AC-052-333 試験（モジュール 5.3.5.2.1）：評価 93
2.3.1 試験の結果 97
2.3.1.1 症例の内訳及びベースライン特性 97
2.3.1.2 有効性 101
2.3.1.3 安全性 110
2.3.2 結論 117
2.3.3 付録 117
2.3.3.1 死亡例の詳細 118
2.3.3.2 重篤な有害事象症例の詳細 122

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約 — All enrolled set 99
表 2 他の基準値特性の要約 — All enrolled set 100
表 3 各来院日間隔で新規手指潰瘍が発現した患者の割合及びその手指潰瘍数の要約 — All enrolled set 102
表 4 ボセンタン投与開始後 16 週ごとに集計した各患者の手指潰瘍総数（既存及び新規）のベースラインからの変化 — All enrolled set 103
表 5 ボセンタン投与開始後 80 週で評価した SHAQ スコアのベースラインからの平均の変化 — All enrolled set 104
表 6 ボセンタン投与開始後 16 週に評価した SHAQ の VAS のベースラインからの平均の変化 — All enrolled set 105
表 7 ボセンタン投与開始後 16 週に評価した全般的な手の痛みのベースラインからの平均の変化 — All enrolled set 106
表 8 ボセンタン投与開始後 16 週に評価した UKFS のベースラインからの平均の変化 — All enrolled set 108
表 9 治験薬投与期間中に 5%以上の頻度で発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む） － All enrolled set 110
表 10 肝障害関連有害事象の要約 － All enrolled set 112
表 11 治験薬投与期間中及びその終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象の要約 － All enrolled set 113
表 12 治験薬投与の中止に至った有害事象の要約 － All enrolled set 116

図一覧

図 1 治験デザイン 97
図 2 患者の内訳 98

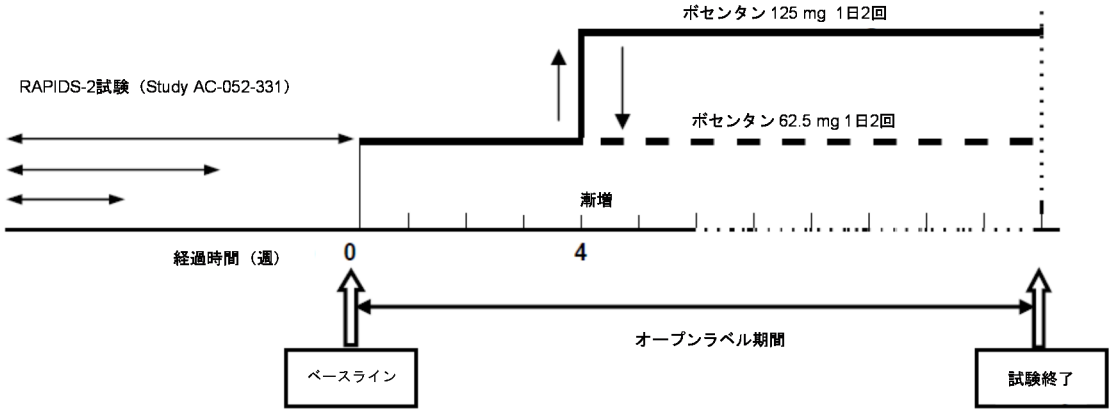
試験方法

治験の標題	虚血性手指潰瘍を伴う全身性強皮症患者を対象とした RAPIDS-2 試験のボセンタンオープンラベル長期拡大投与試験（RAPIDS-2 OL）		
治験責任医師 / 治験実施施設及び国名	[redacted], CT / 米国　他、全[redacted]か国 33 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	3b
目的	虚血性手指潰瘍を患った全身性強皮症患者におけるボセンタンの長期投与の有効性、忍容性、及び安全性データを収集することを目的とする。		
試験デザイン	プロスペクティブ、多施設共同、非比較、オープンラベル延長試験 • オープンラベル投与期間：治験依頼者が治験終了を判断するまで • 追跡調査期間：治療期終了後 28 日間		
患者数	AC-052-331（RAPIDS-2）試験で無作為割付けした患者 190 例のうち 116 例を本試験に組み入れた。 解析例数：All enrolled set、Safety set、及び All treated set ともに 116 例		
選択基準	(1) RAPIDS-2 試験の 24～36 週治療期及び治療期終了後 8 週間の追跡調査期間を完了した者 (2) RAPIDS-2 試験の終了時に手指潰瘍を有しているか、その後治験責任医師に RAPIDS-2 試験の結果を公開するまでに新規手指潰瘍を発現した者（RAPIDS-2 試験結果の公開後まで延長し、不奏功又はプラセボ群であれば有害事象によって RAPIDS-2 試験を中止し、手指潰瘍を有する患者も追加）。RAPIDS-2 試験で中止の原因となった不奏効とは、非経口プロスタサイクリン製剤の投与、手指又は頸部交感神経切除術、あるいは不可逆的手指虚血や切迫 / 活動性手指梗塞に対してその他の外科的介入を行う結果となった手指潰瘍の悪化とした。 (3) 18 歳以上の男性又は女性 – 妊娠する可能性がある女性は投与開始前の妊娠検査の結果が陰性であること、及び治験薬投与期間中と治験薬投与終了後 3 ヵ月間以上信頼できる避妊法を用いること。 – 妊娠する可能性がない女性は閉経後（すなわち 1 年以上月経がない）女性あるいは外科的処置により又は自然に不妊状態にある女性とする。 (4) 本試験を開始する前に同意説明文書に署名した者		
除外基準	(1) 収縮期血圧が 85 mmHg 未満の者 (2) ヘモグロビンが基準値下限の 75%未満の者		

	(3) ベースラインのアミノトランスフェラーゼ、すなわちアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び / 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超えている者 (4) 妊婦又は授乳婦 (5) 体重が 40 kg 未満の者 (6) スクリーニング検査前一 1 ヵ月以内になんらかの治験薬投与を受けた者 (7) 治験実施計画書の遵守又は治療の遵守が困難な者 (8) 中等度～重度の肝障害、すなわち Child-Pugh B 又は C の者 (9) ボセンタン又は賦形剤に対して過敏症のある者 (10)ボセンタン投与前 1 週以内にグリベンクラミド（グリブリド）、フルコナゾール、シクロスポリン A、タクロリムス、又は他のカルシニューリン阻害剤による治療を受けた者
治験薬 / ロット番号	ボセンタン（Ro 47-0203）62.5 mg 錠 • ロット番号 [redacted] ボセンタン（Ro 47-0203）125 mg 錠 • ロット番号 [redacted]
比較対照薬	なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 / 投与期間	ボセンタン 62.5 mg 錠を 1 日 2 回 4 週間経口投与し、その後ボセンタン 125 mg 錠を 1 日 2 回経口投与した。投与期間は治験依頼者が治験終了を判断するまでとした。 なお、投与は食事の有無に関わらず、午前中及びそのおよそ 12 時間後に行った。 また、忍容性に関して問題が生じた場合はいつでも 62.5 mg 錠 1 日 2 回に減量すること又は 62.5 mg 錠 1 日 2 回を維持すること、その後で 125 mg 錠 1 日 2 回に増量することを可能とした。
有効性評価基準：	**探索的評価項目：** • 予定来院日に治験責任医師が認めた患者 1 例あたりの新規手指潰瘍数及び患者日誌に記録された患者 1 例あたりの新規一過性手指潰瘍数 • 予定来院日に治験責任医師が認めた患者 1 例あたりの全手指潰瘍数及び患者日誌に記録された患者 1 例あたりの全手指潰瘍数 • 16 週ごとに評価した以下の項目のベースラインからの変化： − Scleroderma Health Assessment Questionnaire（SHAQ）の評価項目（各ドメイン、全般的機能障害指数、手指の障害度、

	及び visual analog scale [VAS]） – 手指潰瘍に関連した全般的な手の痛み – United Kingdom Scleroderma Functional Score（UKFS）
安全性評価基準：	• 治験薬投与期間中及び投与終了 1 日後までに発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE） • 治験薬投与期間中及び投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与を中止する原因となった有害事象 • 治験薬投与終了時のバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量
統計手法：	本試験はオープンラベルであることから、仮説検定は計画せず、目標症例数も算出しなかった。有効性評価項目は 80 週目までのデータ及び結果を解釈するにあたって十分な例数（組み入れ例数のおよそ 75%）が得られている時点のデータを用いて解析した。データは全期間を通して予定来院日ごとに全試験集団についてまとめた。安全性は試験の全期間を通して得られたデータを用いて評価した。 有効性、安全性、及び他のデータのうち、連続変数は平均値、標準偏差、標準誤差、平均値の 95%信頼区間（CI）、中央値、中央値の 95% CI、最小値、及び最大値を、離散変数は頻度及び割合を記述的に要約した。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 1

2.3.1 試験の結果

2.3.1.1 症例の内訳及びベースライン特性

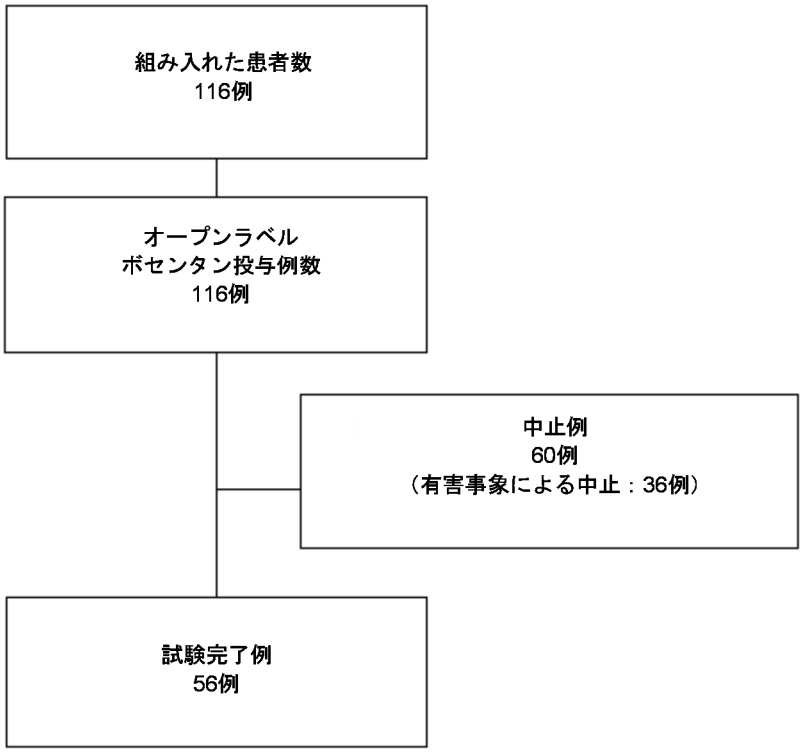
2.3.1.1.1 症例の内訳

AC-052-331（RAPIDS-2）に参加した患者 190 例のうち 116 例を本試験に組み入れた。本試験はカナダ 4 施設、フランス 2 施設、ドイツ 3 施設、イタリア 3 施設、スイス 1 施設、英国 3 施設、及び米国 17 施設、合計 33 施設で実施した。

本試験に組み入れた 116 例のうち 60 例は途中で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させるまでボセンタン治療を継続した。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。

解析対象集団の例数は、All enrolled set、Safety set、及び All treated set ともに 116 例（100%）であった。

図 2 患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.2.1 図 3

2.3.1.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性及び他の基準値特性の要約をそれぞれ表 1 及び表 2 に示した。

なお、オープンラベル投与開始日を含め、それまでに評価又は測定した最新の値をベースラインとした。患者の生年月日、人種、身長、性別、全身性強皮症の分類、全身性強皮症と診断された日、初めて手指潰瘍と診断された日のデータは RAPIDS-2 試験への組み入れ時にとったものを利用した。

本試験に参加した患者はほとんどが白人女性であった。患者の平均年齢は 49.3 歳、平均体重は 66.5 kg で、患者の 85.3%が白人であった。また、喫煙歴は喫煙経験がない患者の割合が多く 59.5%（69/116 例）、以前に喫煙経験がある患者が 19.8%（23/116 例）、現在喫煙している患者が 20.7%（24/116 例）であった。

全身性強皮症と診断されてから本試験でボセンタン治療を開始するまでの期間は、平均 9.1 年（範囲：0.7～31.6 年）、手指潰瘍の初回診断を受けてから本試験でボセンタン治療を開始するまでの期間は、平均 7.6 年（範囲：0.8～42.6 年）であった。

ベースライン時の手指潰瘍の平均個数は 3.6 ヵ所で、手指潰瘍 1 ヵ所の患者が 27.0%（31/115 例）、2 ヵ所の患者が 22.6%（26/115 例）、3 ヵ所の患者が 11.3%（13/115 例）、4 ヵ所の患者が 10.4%（12/115 例）であった。

表 1 人口統計学的特性の要約 — All enrolled set

		オープンラベル n=116
性別 [n (%)]		
	例数	116
	男性	29 25.0%
	女性	87 75.0%
年齢（歳）		
	例数	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、最大	24.0 、 79.0
体重（kg）		
	例数	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、最大	34.1 、 112.5
身長（cm）		
	例数	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、最大	137.0 、 184.0
人種 [n (%)]		
	例数	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 2 他の基準値特性の要約 — All enrolled set

	オープンラベル n=116
全身性強皮症の分類 [1)]	
例数	116
びまん皮膚硬化型 (dcSSc)	54 46.6%
限局皮膚硬化型 (lcSSc)	62 53.4%
全身性強皮症 [1)]との診断を受けてからベースラインまでの期間（年）	
例数	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、最大	0.7 、 31.6
手指潰瘍 [1)]と初回に診断されてからベースラインまでの期間（年）	
例数	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、最大	0.8 、 42.6
喫煙習慣 [1)]	
例数	116
喫煙歴なし	69 59.5%
喫煙歴あり	23 19.8%
喫煙者	24 20.7%
ベースライン時点の手指潰瘍数	
例数	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、最大	1.0 、 17.0

1) 二重盲検試験（AC-052-331）のベースラインの値
2) 患者番号 1050 の手指潰瘍データは欠測
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 7

表 2 他の基準値特性の要約 — All enrolled set（続き）

	オープンラベル n=116
手指潰瘍を有する患者 [n (%)]	
例数	115[2)]
潰瘍 1 ヵ所	31 27.0%
潰瘍 2 ヵ所	26 22.6%
潰瘍 3 ヵ所	13 11.3%
潰瘍 4 ヵ所	12 10.4%
潰瘍 5 ヵ所	8 7.0%
潰瘍 6 ヵ所	6 5.2%
潰瘍 7 ヵ所	9 7.8%
潰瘍 8 ヵ所	3 2.6%
潰瘍 9 ヵ所	3 2.6%
潰瘍 10 ヵ所以上	4 3.5%

1) 二重盲検試験（AC-052-331）のベースラインの値
2) 患者番号 1050 の手指潰瘍データは欠測
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 7

2.3.1.1.3 曝露量

ボセンタンの平均投与期間は 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）がボセンタン投与を 72 週間（約 1.4 年間）以上受けた。

なお、患者の 50%（58/116 例）は先行の RAPIDS-2 試験でボセンタン投与を 36 週間受けていた。

2.3.1.2 有効性

2.3.1.2.1 新規手指潰瘍発現数

各来院日間隔で新たに発現した手指潰瘍数を表 3 にまとめた。その個数は来院日に治験責任医師が認めたもの及び患者日誌に記録された新たな一過性のものの合計とした。

ベースラインの時点で全患者が 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）であった。

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。

また、新規手指潰瘍の発現数の中央値はいずれの期間中も 0.0 ヵ所であり（平均値 : 0.6～1.2）、このことは多くの患者で手指潰瘍が発現しなかったことを意味している。

表 3 各来院日間隔で新規手指潰瘍が発現した患者の割合及びその手指潰瘍数の要約 — All enrolled set

	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%

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

2.3.1.2.2 手指潰瘍総数

各患者における手指潰瘍総数の変化を 16 週間隔で集計した結果を表 4 に示した。ベースライン時に手指潰瘍が 1～3 ヵ所あり 16 週間で 4 ヵ所以上に増えた患者の割合は 3.7%(2/54 例)～9.5%（6/63 例）とわずかであった。ベースライン時に手指潰瘍が 4 ヵ所以上あり 16 週間で 3 ヵ所以下に減らなかった患者は 32.1%（9/28 例）～50.0%（19/38 例）であった。

表 4 ボセンタン投与開始後 16 週ごとに集計した各患者の手指潰瘍総数（既存及び新規）のベースラインからの変化 — All enrolled set

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.	%	手指潰瘍数 1-3 ヵ所 No.	%	手指潰瘍数 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)

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 9

ベースライン時の患者の平均手指潰瘍数は 3.6 ヵ所であったが、4 週目には 0.4 ヵ所、8 週目には 1.0 ヵ所減少し、その後も 1.3～1.8 ヵ所減少した。ベースライン時の手指潰瘍数の中央値は 3.0 ヵ所であったが、その変化量の中央値は 4 及び 8 週目で 0.0 ヵ所であり、その後は–1.0 ヵ所であった。

2.3.1.2.3 Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

80 週目で評価した SHAQ の各ドメインのベースラインからの変化を表 5 に、16 週ごとに評価した SHAQ 全般 VAS のベースラインからの変化を表 6 にまとめた。

ベースライン時の SHAQ の各ドメインの平均値は 0.5～1.5 であり、各行動に対する困難度はほとんどないか、わずかであった。80 週目での平均変化量も–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 つのドメインでいずれも 0.0 と一定していた。

全般的機能障害指数及び手指の障害度についても、各評価時点におけるベースラインからの変化量はごくわずかで、変化量の中央値はいずれの時点でも 0.0 であった。

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。

表 5 ボセンタン投与開始後 80 週で評価した SHAQ スコアのベースラインからの平均の変化 — All enrolled set

	オープンラベル n=116
着衣 / 身繕い	
例数	78
ベースライン	1.3 ± 0.9
投与開始後 80 週	1.3 ± 0.9
ベースラインからの変化	–0.1 ± 0.7
起立	
例数	78
ベースライン	0.5 ± 0.8
投与開始後 80 週	0.7 ± 0.9
ベースラインからの変化	0.1 ± 0.6
食事	
例数	78
ベースライン	1.5 ± 1.0
投与開始後 80 週	1.5 ± 1.0
ベースラインからの変化	–0.1 ± 0.7
歩行	
例数	78
ベースライン	0.5 ± 0.7
投与開始後 80 週	0.6 ± 0.8
ベースラインからの変化	0.1 ± 0.8
衛生	
例数	78
ベースライン	0.9 ± 1.0
投与開始後 80 週	1.1 ± 1.1
ベースラインからの変化	0.2 ± 0.8
動作	
例数	78
ベースライン	1.1 ± 0.9
投与開始後 80 週	1.1 ± 1.0
ベースラインからの変化	0.0 ± 0.7
握力	
例数	78
ベースライン	1.1 ± 0.8
投与開始後 80 週	1.0 ± 0.8
ベースラインからの変化	–0.1 ± 0.7
その他の活動	
例数	78
ベースライン	1.0 ± 0.9
投与開始後 80 週	1.0 ± 1.0
ベースラインからの変化	–0.1 ± 0.6

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 10

表 6 ボセンタン投与開始後 16 週に評価した SHAQ の VAS のベースラインからの平均の変化 — All enrolled set

	オープンラベル n=116
ベースライン時の VAS スコア	
例数	112
平均値	1.55
標準偏差	0.85
標準誤差	0.08
平均値の 95% CI	1.39 、 1.71
中央値	1.56
中央値の 95% CI	1.42 、 1.82
最小、最大	0.00 、 3.00
ベースラインからの変化；投与開始後 16 週	
例数	94
平均値	–0.28
標準偏差	0.66
標準誤差	0.07
平均値の 95% CI	–0.41 、 –0.14
中央値	–0.19
中央値の 95% CI	–0.28 、 –0.06
最小、最大	–2.44 、 1.52
ベースラインからの変化；投与開始後 32 週	
例数	91
平均値	–0.41
標準偏差	0.74
標準誤差	0.08
平均値の 95% CI	–0.56 、 –0.25
中央値	–0.24
中央値の 95% CI	–0.42 、 –0.08
最小、最大	–2.76 、 1.04
ベースラインからの変化；投与開始後 48 週	
例数	84
平均値	–0.33
標準偏差	0.89
標準誤差	0.10
平均値の 95% CI	–0.53 、 –0.14
中央値	–0.24
中央値の 95% CI	–0.48 、 –0.10
最小、最大	–2.66 、 2.46

	オープンラベル n=116
ベースラインからの変化；投与開始後 64 週	
例数	78
平均値	–0.32
標準偏差	0.89
標準誤差	0.10
平均値の 95% CI	–0.52 、 –0.12
中央値	–0.20
中央値の 95% CI	–0.42 、 0.02
最小、最大	–2.36 、 1.30
ベースラインからの変化；投与開始後 80 週	
例数	74
平均値	–0.28
標準偏差	0.81
標準誤差	0.09
平均値の 95% CI	–0.47 、 –0.10
中央値	–0.15
中央値の 95% CI	–0.40 、 0.06
最小、最大	–2.62 、 1.94

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 11

2.3.1.2.4 全般的な手の痛み

ボセンタン投与開始後 16 週ごとに評価した全般的な手の痛みのベースラインからの平均の変化を表 7 にまとめた。

ベースライン時の手指潰瘍に関連した全般的な手の痛みの平均スコアは 58.62、中央値は 62.50 と中等度の範囲であった（フルスケール：0～100）が、その変化量の平均値と中央値は 16 週目にはそれぞれ–21.59 及び–16.50 となり、その後 80 週目までその値を維持した。

表 7 ボセンタン投与開始後 16 週に評価した全般的な手の痛みのベースラインからの平均の変化 — All enrolled set

	オープンラベル n=116
ベースライン時の全般的な手の痛み	
例数	110
平均値	58.62
標準偏差	29.80
標準誤差	2.84
平均値の 95% CI	52.99 、 64.25
中央値	62.50
中央値の 95% CI	51.00 、 71.00
最小、最大	0.00 、 100.00

	オープンラベル n=116
ベースラインからの変化；投与開始後 16 週	
例数	94
平均値	–21.59
標準偏差	28.02
標準誤差	2.89
平均値の 95% CI	–27.32 、 –15.85
中央値	–16.50
中央値の 95% CI	–26.00 、 –12.00
最小、最大	–90.00 、 63.00
ベースラインからの変化；投与開始後 32 週	
例数	89
平均値	–28.16
標準偏差	32.64
標準誤差	3.46
平均値の 95% CI	–35.03 、 –21.28
中央値	–25.00
中央値の 95% CI	–33.00 、 –13.00
最小、最大	–97.00 、 58.00
ベースラインからの変化；投与開始後 48 週	
例数	81
平均値	–21.90
標準偏差	32.09
標準誤差	3.57
平均値の 95% CI	–29.00 、 –14.81
中央値	–15.00
中央値の 95% CI	–31.00 、 –9.00
最小、最大	–95.00 、 63.00
ベースラインからの変化；投与開始後 64 週	
例数	76
平均値	–22.96
標準偏差	33.27
標準誤差	3.82
平均値の 95% CI	–30.56 、 –15.36
中央値	–18.50
中央値の 95% CI	–29.00 、 –7.00
最小、最大	–100.00 、 50.00

	オープンラベル n=116
ベースラインからの変化；投与開始後 80 週	
例数	73
平均値	–24.29
標準偏差	36.55
標準誤差	4.28
平均値の 95% CI	–32.82 、 –15.76
中央値	–16.00
中央値の 95% CI	–30.00 、 –5.00
最小、最大	–98.00 、 44.00

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 12

2.3.1.2.5 United Kingdom Scleroderma Functional Score (UKFS)

ボセンタン投与開始後 16 週ごとに評価した UKFS のベースラインからの平均の変化を表 8 にまとめた。ベースライン時の UKFS は平均値が 11.06、中央値が 11.00 で、中等度の範囲より良好であった（フルスケール：0～32）。ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は 16 週目でそれぞれ–1.37 及び–1.0 とわずかな改善がみられ、その後は平均値が–0.45～–1.25、中央値が 0.0～–1.00 とより小さな変化を示した。

表 8 ボセンタン投与開始後 16 週に評価した UKFS のベースラインからの平均の変化 — All enrolled set

	オープンラベル n=116
ベースライン時の UK 機能スコア	
例数	116
平均値	11.06
標準偏差	7.50
標準誤差	0.70
平均値の 95% CI	9.68 、 12.44
中央値	11.00
中央値の 95% CI	10.00 、 12.00
最小、最大	0.00 、 32.00
ベースラインからの変化；投与開始後 16 週	
例数	98
平均値	–1.37
標準偏差	3.64
標準誤差	0.37
平均値の 95% CI	–2.10 、 –0.64
中央値	–1.00
中央値の 95% CI	–2.00 、 0.00
最小、最大	–13.00 、 10.00

	オープンラベル n=116
ベースラインからの変化；投与開始後 32 週	
例数	93
平均値	–1.25
標準偏差	4.01
標準誤差	0.42
平均値の 95% CI	–2.07 、 –0.42
中央値	–1.00
中央値の 95% CI	–2.00 、 0.00
最小、最大	–13.00 、 9.00
ベースラインからの変化；投与開始後 48 週	
例数	84
平均値	–0.89
標準偏差	4.98
標準誤差	0.54
平均値の 95% CI	–1.97 、 0.19
中央値	–1.00
中央値の 95% CI	–2.00 、 0.00
最小、最大	–16.00 、 17.00
ベースラインからの変化；投与開始後 64 週	
例数	82
平均値	–1.17
標準偏差	4.00
標準誤差	0.44
平均値の 95% CI	–2.05 、 –0.29
中央値	–1.00
中央値の 95% CI	–2.00 、 0.00
最小、最大	–11.00 、 8.00
ベースラインからの変化；投与開始後 80 週	
例数	78
平均値	–0.45
標準偏差	4.66
標準誤差	0.53
平均値の 95% CI	–1.50 、 0.60
中央値	0.00
中央値の 95% CI	–2.00 、 0.00
最小、最大	–15.0 、 15.00

出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 13

2.3.1.3 安全性

2.3.1.3.1 有害事象

治験薬投与期間中に 5%以上の頻度で発現した有害事象を表 9 にまとめた。治験薬投与期間中（最長 4 年間、平均 2.4 年間）に 95.7%（111/116 例）の患者が 1 件以上の有害事象を発現した。発現頻度の高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（70.7%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（54.3%）であった。臨床検査値異常も 50.0%と高く、主に肝機能異常及び貧血に関連するものであった。

最も発現頻度の高かった有害事象は皮膚潰瘍 24.1%（28/116 例）であった。発現頻度が高かった有害事象の多くは手指潰瘍や全身性強皮症に関連するもの（皮膚潰瘍、感染性皮膚潰瘍、下痢、限局性感染、呼吸困難、関節痛、四肢痛、嚥下障害、腱炎）、長期間にわたる試験でよく起こるもの（上気道感染、咳嗽、鼻咽頭炎）、あるいはボセンタン投与と関連して発現することが知られているもの（頭痛、末梢性浮腫、貧血、肝機能検査異常）であった。

頭痛は患者 12.1%（14/116 例）、末梢性浮腫は 11.2%（13/116 例）、ヘモグロビン減少を示す事象は 16.4%（19/116 例）、肝機能異常を示す事象は 29.3%（34/116 例）（表 10）にみられた。

発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。軽度の有害事象は 12.1%（14/116 例）の患者に、中等度の有害事象は 41.4%（48/116 例）に重度の有害事象は 42.2%（49/116 例）にみられた。

表 9 治験薬投与期間中に 5%以上の頻度で発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）－ All enrolled set

基本語（PT）	オープンラベル n=116	
	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%
発疹	14	12.1%

基本語（PT）	オープンラベル n=116 No.	%
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%

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 16

表 10 肝障害関連有害事象の要約 － All enrolled set

基本語（PT）	オープンラベル n=116 No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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

2.3.1.3.2 死亡、その他重篤な有害事象

ボセンタンの投与期間中及び投与終了 28 日後までに患者 6 例が死亡した。そのうちの 1 例は強皮症の悪化及び長期にわたる心筋炎が死因であった。他 5 例は、それぞれ心停止、脳血管発作、肺線維症の悪化、肺高血圧症、及び敗血症によるものであった。また全例ともボセンタンの投与終了後 1～22 日目までに死亡した。脳血管発作による死亡例以外はすべてボセンタン投与との関連性はないとされた。脳血管発作により死亡した患者は動脈性高血圧症の既往があり、またセレコキシブによる治療を受けていたが、ボセンタン投与と関連ありとされた。

ボセンタン投与終了 28 日後までにその他の重篤な有害事象が 38.8%（45/116 例）に認められた（表 11）。最も発現頻度が高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（16.4%）と「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9.5%）であった。これらの器官別大分類に含まれる肺炎、感染性皮膚潰瘍、及び呼吸困難は発現頻度が高かった。その他に皮膚潰瘍及び末梢性虚血も発現頻度が高かった。重篤な有害事象のほとんどは 1 例ずつにみられ報告期間中に消失し、ボセンタン投与との関連性がないものであった。ボセンタン投与との関連性があるとされた重篤な有害事象は肝酵素上昇、低血圧、及び脳血管発作であった。

表 11 治験薬投与期間中及びその終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象の要約 － All enrolled set

基本語（PT）	オープンラベル n=116 No.	%
1 件以上の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%
下腹部痛	1	0.9%
四肢膿瘍	1	0.9%
急性冠動脈症候群	1	0.9%
急性呼吸不全	1	0.9%
アルコール精神病	1	0.9%
虫垂炎	1	0.9%
関節固定術	1	0.9%
石綿肺症	1	0.9%
心房細動	1	0.9%
気管支炎	1	0.9%
心停止	1	0.9%
頚動脈狭窄	1	0.9%
カテーテル留置部位感染	1	0.9%
脳血管発作	1	0.9%

基本語（PT）	オープンラベル n=116 No.	%
慢性リンパ性白血病	1	0.9%
慢性閉塞性肺疾患	1	0.9%
虚血性大腸炎	1	0.9%
脱水	1	0.9%
うつ病	1	0.9%
医療機器位置異常	1	0.9%
憩室炎	1	0.9%
腸憩室	1	0.9%
体位性めまい	1	0.9%
薬剤離脱症候群	1	0.9%
四肢壊死	1	0.9%
糞塊	1	0.9%
大腿動脈閉塞	1	0.9%
指切断	1	0.9%
足切断	1	0.9%
壊疽	1	0.9%
胃炎	1	0.9%
胃腸炎	1	0.9%
消化管運動障害	1	0.9%
肝酵素上昇	1	0.9%
B 型肝炎	1	0.9%
帯状疱疹	1	0.9%
股関節形成	1	0.9%
感覚鈍麻	1	0.9%
低血圧	1	0.9%
イレウス	1	0.9%
治癒不良	1	0.9%
インフルエンザ	1	0.9%
腸閉塞	1	0.9%
鉄欠乏性貧血	1	0.9%
関節損傷	1	0.9%
大葉性肺炎	1	0.9%
限局性感染	1	0.9%
腰髄神経根障害	1	0.9%
肺移植	1	0.9%
栄養障害	1	0.9%
筋力低下	1	0.9%

基本語（PT）	オープンラベル n=116 No.	%
心筋梗塞	1	0.9%
心筋炎	1	0.9%
筋炎	1	0.9%
悪心	1	0.9%
出血性食道炎	1	0.9%
変形性関節症	1	0.9%
骨髄炎	1	0.9%
疼痛	1	0.9%
四肢痛	1	0.9%
錯感覚	1	0.9%
胸水	1	0.9%
肺臓炎	1	0.9%
気胸	1	0.9%
処置による疼痛	1	0.9%
肺動脈性肺高血圧症	1	0.9%
壊疽性膿皮症	1	0.9%
急性腎不全	1	0.9%
内固定修正	1	0.9%
関節リウマチ	1	0.9%
肩回旋筋腱板症候群	1	0.9%
皮膚変色	1	0.9%
皮膚壊死	1	0.9%
恥骨上痛	1	0.9%
全身性硬化症	1	0.9%
腱鞘炎	1	0.9%
移植血管閉塞	1	0.9%
ウイルス性心膜炎	1	0.9%
ウイルス性上気道感染	1	0.9%
嘔吐	1	0.9%

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 22

2.3.1.3.3 投与の中止に至った有害事象

患者の 31.0%（36/116 例）が有害事象発現によりボセンタン投与を中止した（表 12）。そのうちの 19 例は肝機能検査異常、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 型肝炎などの肝関連事象によるものであった。3 例以上の投与中止の原因となった事象はなかった。

表 12 治験薬投与の中止に至った有害事象の要約 － All enrolled set

基本語（PT）	オープンラベル n=116 No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.1 表 23

2.3.1.3.4 臨床検査値

臨床検査の結果は治験責任医師に報告されたが、その詳細は症例報告用紙に記載されず、臨床的に意味のある異常は有害事象として報告された。

2.3.1.3.5 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

ボセンタン投与終了時の収縮期平均血圧はベースラインより 1.8 mmHg（中央値：–2.0 mmHg）低下し、拡張期平均血圧は 2.9 mmHg（中央値：–2.0 mmHg）低下した。脈拍数及び体重もわずかに減少したが、臨床的に意味のある変化ではなかった。

2.3.2 結論

- 1.5 年間の評価結果から、ボセンタン投与を受けたほとんど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。これらの所見は期間中維持されていた。
- オープンラベルのボセンタンを 4 年間という長期にわたり投与して収集した安全性のデータは適応症、試験期間の長さ、及びボセンタン投与によって発現する既知の有害作用によって得られるものと一致しており、安全性や忍容性について予期せぬ問題を提起するものではなかった。

2.3.3 付録

投与中止 28 日後までに発現した死亡例及び重篤な有害事象症例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.2.1 表 47 及び表 50）。

2.3.4.1 死亡例の詳細

Patient 756 1021
Patient 955 1185
Patient 965 1213
Patient 966 1278
Patient 966 1281
Patient 980 1226

2.3.4.2 重篤な有害事象症例の詳細

Patient 152 1040
Patient 205 1381
Patient 205 1382
Patient 205 1383
Patient 208 1090
Patient 208 1091
Patient 208 1092
Patient 208 1105
Patient 209 1093
Patient 209 1094
Patient 209 1095
Patient 209 1096
Patient 456 1057

Patient 756 1021
Patient 756 1022
Patient 759 1109
Patient 953 1234
Patient 955 1185
Patient 955 1188
Patient 955 1305
Patient 956 1178
Patient 956 1329
Patient 956 1331
Patient 957 1292
Patient 957 1310
Patient 958 1209
Patient 958 1211
Patient 962 1263
Patient 965 1213
Patient 966 1278
Patient 966 1281
Patient 970 1202
Patient 971 1177
Patient 971 1180
Patient 971 1273
Patient 973 1238
Patient 974 1182
Patient 974 1183
Patient 974 1184
Patient 977 1260
Patient 977 1321
Patient 977 1323
Patient 977 1341
Patient 980 1226
Patient 980 1228

2.3.3.1 死亡例の詳細

Patient 756 1021
死因：敗血症
SAE：四肢痛/皮膚変色、皮膚潰瘍、肺炎、感染性皮膚潰瘍、椎間板突出/筋力低下、体位性めまい、敗血症、呼吸困難、低血圧
投与中止に至ったAE：敗血症
この7[redacted]歳白人女性患者は限局型SScに続発した虚血性DUで、この長期オープンラベル（OL）拡大試験（AC-052-333）参加中に皮膚感染、肺炎、椎間板突出、低血圧のため繰り返し入院し、敗血症で死亡した。既往歴としては、末梢血管疾患、インスリン非依存性糖尿病、高コレステロール血症、心筋梗塞、アンギナ、高血圧、両脚の関節形成、貧血、リンパ節症、両手の骨粗鬆症、両

脚の変形性関節症と関節形成及び蜂巣炎があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アレンドロン酸、アセチルサリチル酸、アムロジピン、カルシウム、パラセタモール、ワルファリン、トラマドール、プレドニゾロン、フロセミド、硫酸第一鉄、アミトリプチリン、ネビボロール、ニトログリセリンスプレー及びEpadermがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年12月22日（1日目）に開始され、*翌年　3月31日（100日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後　10月23日（671日目）にAEのため中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*翌年3月2日（71日目）：左足小指先端の変色と疼痛のため。エポプロステノール静脈内投与を開始。この事象は、*翌年 12月5日（349日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 5月22日（152日目）：右足上面に発現した有痛性潰瘍のため。エポプロステノール静脈内投与を開始。この事象は、*2年後 1月4日（379日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 12月13日（357日目）：下葉肺炎のため。アモキシシリンとクラリスロマイシンにより治療。この事象は、*翌年 12月22日（366日目）に後遺症を残さず消失。
*2年後 1月18日（393日目）：左示指感染のため。フルクロキサシリン静脈内投与、エポプロステノール静脈内投与及びモルヒネにより治療。Staphylococcus aureusを分離。この事象は、死亡時点で未消失であった。
*2年後 9月2日（620日目）：筋力低下と浮動性めまいのため。脳と脊椎の（cerebral spine）X線検査とスキャンによりわずかな椎間板突出が判明し、フィラデルフィアカラーにより治療。この事象は、*2年後 10月（日付の報告なし）に後遺症を残し消失。
*2年後 10月13日（661日目）：浮動性めまいと体位性低血圧のため。他に疑われた併用薬であるアムロジピンと硝酸イソソルビドの投与を中止。この事象は、死亡時点で未消失であった。
*2年後 10月21日（669日目）：息切れ、低血圧持続及び敗血症のため。血液培養検査でE. coliを分離。セフロキシムとメトロニダゾール静脈内投与を処方。この事象は消失せず、患者は敗血症で*2年後 10月26日（674日目）に死亡。全ての事象が、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 955 1185
死因：脳血管発作
SAE：脳血管発作
投与中止に至ったAE：脳血管発作
この6[redacted]歳白人女性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に脳卒中に至った。既往歴としては、動脈性高血圧、基底細胞癌、関節痛、食道狭窄、GERD、末梢性浮腫及び卵巣嚢胞があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、セレコキシブ、ニフェジピン、トリアムテレン/ヒドロクロロチアジド、セファレキシン及びエソメプラゾールがあった。
被験薬のOL投与は 62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月5日（1日目）に開始され、*同年　12月3日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 11月18日（1109日目）にAEのため中止された。
*3年後 11月18日（1109日目）、失語症と右不全片麻痺のため入院。コンピューター断層撮影（CT）/磁気共鳴画像診断（MRI）により、左後側頭部の亜急性脳血管発作及び左大脳基底核の急性脳血管発作を確認。最初の24時間、組織プラスミノーゲンアクチベーターによる血栓溶解療法を施行するも臨床的に変化なし。被験薬の投与は中止。コンピューター血管造影により、左内頸動脈の90%狭窄と腔内遠位血栓及び脳梗塞の進行が判明。右椎骨動脈にも50%狭窄あり。頸動脈内膜剥離術の適応なし。尿培養検査でE. coliコロニー>100,000が確認され、アンピシリン静脈内投与を開始。この患者は*3年後11月26日（1117日目）に、塞栓性脳卒中に続発した脳内出血により死亡。この事象（脳血管発作による死亡）は、被験薬投与との関連性ありと判定された。

Patient 965 1213
死因：心筋炎、強皮症/疾患進行
SAE：胸水、心筋炎、強皮症/疾患進行
投与中止に至ったAE：強皮症/疾患進行

*新薬承認情報提供時に置き換えた

この4[redacted]歳白人女性患者は、胸水、心筋炎及び強皮症増悪を起こし、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に死亡した。既往歴としては、関節リウマチ、変形性関節症、関節痛、関節硬直、不眠症、消化不良、ほてり、下痢、便秘、クレアチニンキナーゼ増加、膣乾燥及び間質性肺疾患があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、プレドニゾン、アミトリプチリン、エルゴカルシフェロール、葉酸、カルシウム、アセチルサリチル酸、ドクセート、ラクチュロース、車前子親水性粘漿薬、ドンペリドン、ミノサイクリン、アザチオプリン及びエソメプラゾールがあった。
被験薬のOL投与は 62.5 mg 1日2回で[redacted]年7月8日（1日目）に開始され、*同年 8月5日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後 10月7日（822日目）にAEのため中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*翌年 4月5日（272日目）：胸部X線撮影で確認された胸水と心嚢液貯留及び心拡大のため。トロポニンI及びクレアチンキナーゼが増加。
心電図（ECG）により心室性期外収縮と心房性期外収縮を認め、冠動脈造影では冠動脈疾患の所見なし。この事象（胸水）は死亡時点で未消失であった。
*翌年 4月11日（278日目）：びまん性心筋ジスキネジアによる心筋炎の疑い（心嚢液貯留、心筋炎、トロポニン及びクレアチンキナーゼ増加）。フロセミドによる治療が行われ、安定な状態で
*翌年 4月17日（284日目）に退院。この事象（胸水）は、後遺症を残し消失と報告された。
*2年後 10月4日（819日目）：持続する悪心、嘔吐、疲労及び嚥下障害のため。食道線維症に続発した栄養障害が、それらの一因として報告された。
入院時に心筋炎がみられ、それにより末期強皮症に続発した心不全に至った。胸部X線像で右側胸水、左基部の胸膜実質変化及び肺炎を確認。患者は服薬中止と「蘇生不要指示」を希望。この患者は*2年後 10月11日（826日目）に死亡。死因は、末期強皮症に続発した心筋炎とそれによる心不全と報告。解剖報告書によれば、死因は急性誤嚥性肺炎であった。
全ての事象が、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 966 1278
死因：肺高血圧症
SAE：肺高血圧症
投与中止に至ったAE：肺高血圧症
この5[redacted]歳白人女性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に肺高血圧症を発症し、死亡した。既往歴としては、白血球増加、好中球増加、ミオパチー、指切断、うつ病、不眠症、クレアチニン・クリアランス減少、線維筋痛、関節拘縮、喘息、肺線維症、裂孔ヘルニア及び坐骨神経痛があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ロラゼパム、ジフェンヒドラミン、シタロプラム、クリマクテロン、ロサルタン、葉酸、ゾピクロン、オメプラゾール、メトトレキサート、モメタゾン、アミトリプチリン、オキシコドン、プレドニゾン、プロゲステロン、フェロジピン及びパラセタモールがあった。
被験薬のOL投与は 62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月22日（1日目）に開始され、*同年 12月20日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*4年後 3月4日（1199日目）にAEのため中止された。
*3年後 12月13日（1117日目）、この患者が肺高血圧症を発症し、*4年後 3月5日（1200日目）に肺高血圧症増悪のため死亡。この死亡は、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 966 1281
死因：肺線維症/疾患進行
SAE：感染性皮膚潰瘍、ウイルス性心膜炎、腹痛/呼吸困難、肺線維症/疾患進行
投与中止に至ったAE：肺線維症/疾患進行
この5[redacted]歳アジア人女性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に感染性DU、ウイルス性心膜炎及び肺線維症増悪に至り死亡した。既往歴としては、肺線維症、筋骨格痛、嚥下障害、乾燥症候群、裂孔ヘルニア、胃腸ジスキネジア、アレルギー、閉経後、先天性心臓位置異常及び

*新薬承認情報提供時に置き換えた

感染性DUがあった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、レボチロキシン、プレドニゾン、葉酸、エソメプラゾール、ニフェジピン、ドンペリドン、アレンドロン酸、フルチカゾン及びメトトレキサートがあった。
被験薬のOL投与は 62.5 mg 1日2回で[redacted]年12月9日（1日目）に開始され、*翌年 1月6日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後 6月26日（565日目）にAEのため中止された。
この患者は数回入院した。
*翌年 1月6日（29日目）：右手第5指の感染性DU増悪のため。この患者では約3ヵ月前から疼痛があり、セフプロジル、シプロフロキサシン及びペニシリンによる治療が奏効していなかった。プロスタグランジン静脈内投与が開始され、低血圧と失神寸前の状態が数回及び低酸素症が1回発現したが、それらは注入速度を遅くすることにより消失。この事象（感染性DU）は、*翌年 5月30日（173日目）に後遺症を残さず消失した。
*翌年 8月29日（264日目）：2週間前からの胸痛及び息切れのため。心電図で洞性頻脈、胸部CTで心嚢液貯留とわずかな胸水が判明し、ウイルス性心膜炎と診断。この事象は、*翌年 8月31日（266日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 3月5日（452日目）：息切れ及び腹痛のため。血液検査で軽度の肝機能検査値上昇とビリルビン正常を確認。食道胃十二指腸内視鏡検査で、前庭部胃炎と食道拡張及び運動性低下を確認。腹痛は、消化管運動障害による細菌過剰増殖に続発した可能性があると報告された。
これら事象は、*2年後 3月8日（455日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 6月26日（565日目）：呼吸窮迫のため。被験薬の投与は中止された。胸部X線撮影では基礎疾患である肺基部間質性疾患と右側胸水増悪、腹部超音波検査では大きさが正常な結節状の肝臓（肝硬変に一致）と中等度の腹水を確認。末梢循環と肺線維症の改善のため、エポプロステノールを点滴投与。血中ガス分析で呼吸窮迫徴候が示された（動脈血pHが7.05、動脈血 pCO2 が89 mmol/Lに上昇、動脈血pO2 が15 mmHgに低下）。
この患者は、肺線維症増悪のため*2年後7月18日（587日目）に死亡した。
全ての事象が、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 980 1226
死因：心停止
SAE：心停止
投与中止に至ったAE：呼吸困難
この4[redacted]歳白人男性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に心停止で死亡した。既往歴としては、冠動脈疾患、高脂血症、嚥下障害、大動脈弁閉鎖不全症、アルコール乱用、不安及び双極性障害があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アムロジピン、エソメプラゾール、エナラプリル、アトルバスタチン、バルデコキシブ、アセチルサリチル酸、Centrum、ガバペンチン、フルオキセチン及びコデイン/パラセタモールがあった。
ボセンタンのオープンラベル投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月19日（1日目）に開始され、*同年12月17日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*同年 12月29日（41日目）にAEのため中止された。
*同年12月29日（41日目）、この患者は6週目の血液検査のため予定された来院日に来院しなかった。連絡したところ、患者の母親によれば、患者はひどい風邪で抗生物質による治療を受けているとのことであった。患者は翌日受診することに同意した。その晩（*同年 12月29日、41日目）、ベッドで起き上がったときに息切れが発現。母親が患者を救急治療室に連れて行こうとしたが、患者は拒否。翌朝（*同年 12月30日、42日目）患者が来院のため準備しているときに大きな物音がしたため、母親が上階に上がってみると、患者は倒れて死亡していた。救急隊により地域病院に搬送され、搬送先で到着時死亡と確認。解剖は行われなかった。プライマリーケア医が患者を死亡2～3日前に診察したとしており、鼻腔に粘液がみられたため副鼻腔炎と診断し（*同年 12月

*新薬承認情報提供時に置き換えた

29日（41日目）に開始したAEとして報告）、抗生物質を処方したとのことであった。死因は心停止と報告された。この事象は、被験薬投与との関連性なしと判定された。

2.3.3.2 重篤な有害事象症例の詳細

Patient 152 1040
SAE：心筋梗塞、急性冠動脈症候群
この4[redacted]歳白人男性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に急性冠動脈症候群が発現した。既往歴としては、食道障害があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ジルチアゼム及びオメプラゾールがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年3月10日（1日目）に開始され、*同年 4月8日（30日目）に125 mg 1日2回に増量され、*同年 4月に重篤でないAEのため減量され、*3年後 1月11日（1038日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 2月4日（1062日目）に中止された。
*翌年 3月15日（371日目）、冠動脈造影により確認された心筋梗塞のため入院。心電図では特異的変化を認めず、トロポニンは軽度増加（0.8 μg/L）。この事象は*翌年 3月20日（376日目）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*翌年 6月10日（458日目）、急性胸郭痛で別の病院に入院。*翌年 6月16日（464日目）、冠動脈造影が施行され、その後経皮的冠動脈インターベンション及びステント挿入。この事象は消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 205 1381
SAE：肺炎
この2[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に肺炎が発現した。既往歴としては、肺線維症、消化管逆流、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アセチルサリチル酸及びエソメプラゾールがあった。被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年6月28日（1日目）に開始され、*同年 8月9日（43日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後 10月16日（841日目）に中止された。*同年 11月29日（155日目）、呼吸困難、発熱及び咳嗽のため入院し、肺炎と診断（治療の報告なし）。この事象は *同年 12月12日（168日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 205 1382
SAE：椎間板突出
限局型SScに続発した虚血性DUであったこの6[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に椎間板突出が発現した。既往歴としては、肺塞栓症、クレスト症候群、骨端症、乾燥症候群、アルツハイマー病、静脈血栓症、慢性胃炎及び低ホスファターゼ症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、フェンプロクモン、ピロカルピン、チエチルピペラジン及びパントプラゾールがあった。被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年6月14日（1日目）に開始され、*同年 7月12日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後 11月6日（876日目）に中止された。
*2年後 10月24日（863日目）、背部痛及び下肢痛が発現。翌日、椎間板ヘルニアの疑いで入院し、退院するも腰痛と錯感覚の持続により*2年後 11月26日（896日目）に再入院。椎間板ヘルニア（L4/L5）と神経根圧迫（L5）、骨端症及び脊柱管狭窄症を確認。パラセタモール、メタミゾール、チザニジン及びプレドニゾン硬膜外投与により治療。症状は改善。3ヵ月後（最終報告日）においてこの事象は未消失であり、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 205 1383
SAE：限局性感染、肩回旋筋腱板症候群

*新薬承認情報提供時に置き換えた

この6[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に右足第5指の限局性感染と右肩回旋筋腱板断裂が発現した。既往歴としては、椎間板手術、眼乾燥、肺塞栓症、変形性関節症、足底潰瘍、白血球増加症及び肺結核があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、フェンプロクモン、ニフェジピン、プレドニゾン及びオメプラゾールがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年5月10日（1日目）に開始され、*同年 6月7日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後 10月23日（897日目）に中止された。
*同年 4月（日付不明）、被験薬のOL投与開始前に右脚第5指で限局性感染が発現。抗生物質静脈内投与による足指皮膚感染、圧迫潰瘍及び微小血管循環障害治療のため、*同年 5月24日（試験15日目）に入院。この事象は*同年5月28日（19日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*2年後 5月3日（試験724日目）、右肩腱板の変性性断裂と疼痛により入院。診断的関節鏡検査で「修復不能な」回旋筋腱板断裂とそれに伴う外側三角筋欠損及び滑膜炎と判明。全身麻酔下で修復手術を施行。この事象は*2年後 5月29日（750日目）に「後遺症を残さず消失」と報告され、被験薬投与との関連性はなく基礎疾患によるものと判定された。

Patient 208 1090
SAE：関節損傷
この3[redacted]歳白人男性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に左膝関節の複雑な外傷性損傷と左肘挫傷に至った。既往歴としては、指切断、皮膚潰瘍、関節痛、脂肪肝、肝臓血管腫、食道硬化症及び動脈性高血圧があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ジルチアゼム、アセチルサリチル酸、ペントキシフィリン、チリジン、ナロキソン、イブプロフェン、メチルプレドニゾロン及びプレドニカルベートがあった。被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年5月20日（1日目）に開始され、*同年 6月17日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、同意撤回により*2年後 3月1日（651日目）に中止された。
この患者は *翌年6月10日（387日目）、サイクリング中に事故に遭い、病院救急部門に入院。検査の結果、左膝関節の複雑性損傷と左肘の開放創（1 cm）及び肘頭滑液包の外傷性開放と判明。膝のMRIで、前後の両十字靭帯断裂と内外側靭帯の断裂、外傷性半月板損傷、出血性関節症、大腿骨外側顆挫傷と骨軟骨骨折及び脛骨骨頭骨折の疑いを確認。膝穿刺により血性滲出液を23 mL除去。膝は副木で10°に固定。松葉杖により歩行させ、 *翌年6月19日（396日目）に退院。この事象は後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 208 1091
SAE：帯状疱疹
この5[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に帯状疱疹が発現した。既往歴としては、高血圧、心室性期外収縮、上室性期外収縮、肺線維症、骨粗鬆症、季節性アレルギー、高リポ蛋白血症、脂肪肝、甲状腺腫及び子宮平滑筋腫があった。OL段階に進んだ時点での併用薬の報告はなかった。被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年6月2日（1日目）に開始され、*同年 7月1日（30日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 6月19日（1114日目）に中止された。
*同年 7月1日（30日目）、帯状疱疹（区域：L1左）が発現し、左側腹部にそう痒を伴う小水疱の症状あり。 *同年 7月14日に入院し、アシクロビルと局所療法により治療。この事象は *同年 7月19日（48日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 208 1092
SAE：皮膚潰瘍/疾患進行、アルコール精神病、腱鞘炎、感染性皮膚潰瘍、蜂巣炎、呼吸困難
この4[redacted]歳白人男性は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、主として指尖潰瘍及びアルコール精神病のため繰り返し入院した。既往歴としては、脂肪肝、歯の発育遅延、不整脈、関節障害、筋力低下、静脈瘤、味覚消失及び肢端硬化症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬と

*新薬承認情報提供時に置き換えた

しては、プレドニゾロン、シクロホスファミド、メスナ、メトプロロール、パントプラゾール、スピロノラクトン、亜鉛及び高カロリー飲料があった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年5月20日（1日目）に開始され、*同年 6月17日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 6月12日（1120日目）に中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*同年 10月10日（144日目）：進行性全身性硬化症及びそれに伴う進行性潰瘍、両手の指尖壊死、顔面及び体幹の複数の毛細血管拡張症及び小口症のため。アルプロスタジル静脈内投与を開始。この事象は *同年 10月24日（158日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 1月15日（241日目）：一過性器質性アルコール精神病及びアルコール依存症候群のため。血中アルコール濃度は3.11‰。入院中の合併症なし。この事象は *翌年 1月23日（249日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 6月28日（405日目）：左第3指のDU進行のため。左手のMRIで、著明な腱鞘炎と左掌の腱鞘に沿った体液蓄積を確認。アルプロスタジル静脈内投与を開始。これら事象は *翌年 7月13日（420日目）に後遺症を残して消失。
*翌年 8月25日（463日目）：左手第5指のDUの重感染のため。切開及びデブリードマンを施行。Staphylococcus aureusを分離。この事象は*2年後 4月5日（686日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 9月13日（482日目）：左指の蜂巣炎のため。セフロキシム、アルプロスタジル及びシルデナフィルの投与を開始。この事象は*2年後 4月5日（686日目）に後遺症を残さず消失。
*2年後 6月1日（743日目）：左足首の既存潰瘍の増悪及び左耳の新たな潰瘍発現のため。アルプロスタジル静脈内投与を開始。この事象は*2年後 6月18日（760日目）に後遺症を残して消失。
*2年後 10月17日（881日目）：重度疼痛を伴う指尖潰瘍増悪（入院2週前より）のため。指尖及び左下肢の多房性潰瘍とともに強皮症の典型的徴候が存在。アルプロスタジル点滴投与を開始。この事象は*2年後 10月30日（894日目）に後遺症を残して消失。
*3年後 3月31日（1047日目）：更衣時の呼吸困難及び検査のための入院。この事象は*3年後 4月16日（1063日目）に後遺症を残さず消失。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 208 1105
SAE：四肢壊死
この6[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に四肢壊死が発現した。既往歴としては、片頭痛、筋肉痛、関節痛、逆流性食道炎、肺線維症、骨粗鬆症、子宮摘出及び結核があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アセチルサリチル酸、カルシトニン、エソメプラゾール、コレカルシフェロール、フシジン酸（クリーム）及びジルチアゼムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年6月29日（1日目）に開始され、*同年 7月27日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 6月5日（1073日目）に中止された。
*翌年3月15日（260日目）、左示指尖端に新たな皮膚潰瘍が発現。入院し、アルプロスタジル静脈内投与により治療。この事象は *翌年4月17日（293日目）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 209 1093
SAE：筋炎
この7[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に筋炎が発現した。既往歴としては、胃食道逆流性疾患、頭痛、筋痙縮、肺線維症、関節痛、胃十二指腸炎、右足関節部骨折及び白内障手術があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、パントプラゾール、プレドニゾン、アセチルサリチル酸、エルゴカルシフェロール/カルシウム及びドキサゾシンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年3月3日（1日目）に開始され、*同年 3月31日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 6月9日（1195日目）に中止された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

被験薬のOL投与開始3年後、筋炎と診断。全肢の重度脱力と体重減少により、*3年後 4月14日（1139日目）に入院。検査の結果、C-反応性蛋白増加、クレアチンキナーゼ増加、ミオグロビン増加、乳酸脱水素酵素増加、及びアミノトランスフェラーゼ増加（AST：2.5×ULN、ALT：1.6×ULN）が判明。MRI（入院直前に実施）では、右上肢の筋炎と右肩関節炎を確認。筋生検では急性筋炎の特異的所見を認めず、所見は長期にわたる進行性全身性硬化症の過程での変性性変化に一致。理学療法に加えてプレドニゾン（20 mg）とミコフェノール酸（180 mg）による治療を開始。炎症を示す検査値は改善し始め、アミノトランスフェラーゼ増加は消失。患者は5日後に退院。最終フォローアップ時点（6週後）において筋炎は未消失と考えられ、これら事象は被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 209 1094

SAE：肝酵素上昇、皮膚潰瘍、変形性関節症、治癒不良、全身性硬化症/疾患進行、関節リウマチ

この5[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に肝酵素増加が発現し、壊死性DUの手術、全身性硬化症増悪及び関節リウマチのため繰り返し入院した。既往歴としては、GERD、肺線維症、ペニシリンアレルギー、筋肉痛、乾性咳嗽、関節痛、扁桃摘出、右手骨折、右足関節部骨折、乳房縮小手術、不妊手術、腰椎椎間板ヘルニア、変形性関節症、うつ病、甲状腺機能低下症及び指壊死があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ヨウ素、レボチロキシン、ジヒドララジン、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、エソメプラゾール、イルベサルタン、セルトラリン、テトラゼパム及びパラセタモールがあった。

被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年8月29日（1日目）に開始され、*同年 9月28日（31日目）に125 mg 1日2回に増量され、有害事象のため *翌年 3月23日（207日目）から*翌年 4月12日（227日目）まで中断され、*3年後 6月26日（1033日目）に中止された。

この患者は繰り返し入院した。

*翌年 3月23日（207日目）：肝酵素増加（ALT：3.0×ULN、アルカリホスファターゼ：2.1×ULN）のため。ただし肝損傷の臨床徴候はなく、ASTとビリルビンは正常範囲内。被験薬の投与は中断。この事象は *翌年 4月12日（227日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性ありと判定されたが、併用薬パラセタモール、アミトリプチリン及びジクロフェナクによる疑いもあると思われた。被験薬の投与は再開された。

*2年後 4月4日（584日目）：右手第4指の壊死性DUの外科的デブリードマンのため。この事象は*2年後 4月10日（590日目）に後遺症を残して消失した。

*2年後 5月10日（620日目）：再度のアルプロスタジル点滴投与療法のため。腕、上腿、膝及び頸部の関節痛と筋肉痛の訴えもあり。第2指（左手）と第4指（右手）の新たな潰瘍を視認。この事象は*2年後 5月18日（628日目）に後遺症を残さず消失。

*2年後 6月21日（662日目）：第2指（右手）の新たなDUに対する再度の外科的デブリードマン及び中間関節の関節固定術のため。この事象は*2年後 6月25日（666日目）に後遺症を残さず消失。

*2年後 10月31日（794日目）：変形性関節症のため計画された、近位指節間関節（左第4、5指）の骨接合ねじによる関節固定術及び創傷ドレーン挿入のため。この事象は*2年後 11月3日（797日目）に後遺症を残さず消失。

*2年後 11月18日（812日目）：両側中間関節背面の創傷治癒障害のため。骨接合ねじを外科的に除去し、関節固定術を外固定により再度実施。この事象は*2年後 11月26日（820日目）に後遺症を残さず消失。

*2年後 12月7日（831日目）：進行性全身性硬化症の増悪とそれに伴う高熱、悪寒、多発性関節痛、漿膜炎、肺線維症・胸水・心嚢液貯留の進行及び心房細動のため。プレドニゾン及びシクロホスファミド静脈内投与を開始。この事象は*3年後 5月23日（999日目）に後遺症を残さず消失。

*3年後（日付の報告なし）、関節リウマチと診断。検査の結果、リウマチ因子が250 IE/mL、抗CCP抗体が陽性（43.00 E/mL）。X線撮影で手足の骨破壊が判明。この事象は未消失であった。

*3年後（日付の報告なし）、対称性関節炎と朝のこわばりが発現。X線撮影で手足の骨破壊が判明。標準的な基準により関節リウマチと診断。試験治療終了時点でこの事象は未消失であった（リ

*新薬承認情報提供時に置き換えた

ウマチ因子：250 IE/ml、抗環状シトルリン化蛋白抗体：陽性、43.00 E/ml）。この事象は被験薬投与との関連性なしと判定された。
肝酵素増加以外、全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 209 1095
SAE：指切断
この6[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に指切断が施行された。既往歴としては、低γグロブリン血症、間欠性跛行、間欠性下痢、筋痙縮を伴う筋肉痛、GERD、頭痛、子宮摘出、指切断、膀胱修復及び呼吸困難があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アンチスタックス、キニジン、ドキサゾシン、パントプラゾール、抱合エストロゲン、ピロカルピン、ジクロフェナク、プレドニゾン、アセチルサリチル酸、マグネシウム及びクロラムフェニコールがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年2月23日（1日目）に開始され、*同年 3月30日（36日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 6月10日（1204日目）に中止された。
*翌年 2月14日（357日目）、待機的手術のため入院。これは、右示指を再切断し骨上の皮膚筋肉皮弁を作り直すことを患者が希望したことによるものであった。この事象は *翌年 7月（日付の報告なし）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 209 1096
SAE：皮膚壊死
限局型SScに続発した虚血性DUであったこの4[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に皮膚壊死が発現した。既往歴としては、右目黒内障、GERD、頭痛、浮動性めまい、地方病性甲状腺腫、手指硬化症及び下肢浮腫があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アセチルサリチル酸、プレドニゾン、パントプラゾール、カルシウム＋ビタミンD及びオキサセプロールがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年2月23日（1日目）に開始され、*同年 3月30日（36日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 4月30日（1163日目）に中止された。
*翌年 9月29日（584日目）、左手第4指の尖端に壊死性DUが発現し、プロスタノイド、イロメジン及びヘパリン静脈内投与による治療と壊死部分画のため入院。骨髄炎の徴候なし。この事象は *翌年10月6日（591日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 456 1057
SAE：肺炎、強皮症腎クリーゼ
びまん型SScに続発した虚血性DUであったこの3[redacted]歳白人男性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に肺炎及び強皮症腎クリーゼのため入院した。既往歴としては、勃起不全、右足踝部潰瘍及び左足潰瘍があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、メチルプレドニゾロン、タダラフィル、エソメプラゾール、アセチルシステイン、ニフェジピン及びシルデナフィル（勃起不全に対する使用）があった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年6月10日（1日目）に開始され、*同年 7月14日（35日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 11月27日（1267日目）に中止された。
*翌年 1月9日（214日目）、肺炎とそれに伴う咳嗽、呼吸困難及び発熱のため入院。胸部X線撮影で右側に影を認めた。レボフロキサシンによる治療を開始。この事象は *翌年 1月16日（221日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*2年後 12月13日（917日目）、強皮症腎クリーゼ（治療の報告なし）及び動脈性高血圧のため入院。この事象は*2年後 12月21日（925日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 756 1021

*新薬承認情報提供時に置き換えた

死因：敗血症
SAE：四肢痛/皮膚変色、皮膚潰瘍、肺炎、感染性皮膚潰瘍、椎間板突出/筋力低下、体位性めまい、敗血症、呼吸困難、低血圧
投与中止に至ったAE：敗血症
死亡に関する症例経過を参照。

Patient 756 1022
SAE：下腹部痛/恥骨上痛、腸憩室
この5[redacted]歳白人女性患者はこの長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中、恥骨上部の腹痛と結腸鏡検査のため入院した。既往歴としては、石灰沈着症、乾燥症候群、肺線維症、高脂血症、静脈瘤手術及び指切断があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アムロジピン、アトルバスタチン、コデイン/パラセタモール、ランソプラゾール、ヒプロメロース、アセチルサリチル酸、オルソテック、プレドニゾロン、トラマドール、キニン、リセドロネート及びワルファリンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年4月14日（1日目）に開始され、*同年 5月9日（26日目）に125 mg 1日2回に増量され、*4年後 1月16日（1374日目）に中止された。
*翌年 10月23日（558日目）、恥骨上部の腹痛と左腸骨窩痛のため入院。血液検査結果と腹部X線像は正常。手術は施行されず、ラクチュロースにより治療。この事象は*翌年 10月28日（563日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*翌年 11月30日（596日目）、結腸鏡検査により憩室性変化を確認。モビコールを処方。患者は翌日退院した。この事象は*翌年 12月1日（597日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 759 1109
SAE：末梢性虚血、皮膚潰瘍
この5[redacted]歳白人女性患者はこの長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中、指虚血とDUのため入院した。既往歴としては、虫垂切除、指切断、背部痛、変形性関節症、喘息、貧血、裂孔ヘルニア、腸穿孔、線維嚢胞性乳腺腫瘤、子宮摘出、胃潰瘍、尿路感染、腹痛及び便秘があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ブデソニド、コデイン/パラセタモール、ドンペリドン、ビサコジル、鉄、葉酸、ラクチュロース、メトトレキサート、モルヒネ、ニフェジピン、オメプラゾール、サルブタモール及びピコスルファートナトリウムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年2月10日（1日目）に開始され、増量されず、AEのため152～169日目、309～365日目及び854～884日目に中断され、*3年後 12月1日（1391日目）に中止された。
*2年後6月4日（845日目）、重度の疼痛を伴う指虚血のため入院。被験薬の投与が一時的に中断され、エポプロステノールにより治療。この事象は*2年後6月23日（864日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*3年後9月29日（1328日目）、この患者がDUのため受診し、エポプロステノール投与のため入院が必要となった。この事象は*3年後10月7日（1336日目）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 953 1234
SAE：うつ病
この5[redacted]歳ヒスパニック系女性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中にうつ病で入院した。既往歴としては、貧血、口内炎及び潰瘍、胆嚢障害、下痢、「スイカ胃」、線維筋痛、頭痛、うつ病、動脈性高血圧、顎関節症候群、消化不良、嚥下障害及び閉経後があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、フロセミド、鉄、葉酸、エソメプラゾール、リドカイン、リシノプリル、メトクロプラミド、バルデコキシブ、ベンラファキシン、ゾルピデム、ヒドロキシジ

*新薬承認情報提供時に置き換えた

ン、シクロベンザプリン及びプレドニゾンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年10月15日（1日目）に開始され、*同年 11月4日（21日目）に125 mg 1日2回に増量され、*4年後 9月4日（1421日目）に中止された。
*3年後 1月4日（812日目）、この患者は息子を自動車事故で失った後の重度のうつ病のため入院。生きている意味がないという気持ちの訴えがあったが、自殺するつもりや計画は否定。体重減少と不安もみられた。ベンラファキシンを増量することにより治療。この事象は*3年後1月10日（818日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 955 1185
死因：脳血管発作
SAE：脳血管発作
投与中止に至ったAE：脳血管発作
死亡に関する症例経過を参照。

Patient 955 1188
SAE：B型肝炎
投与中止に至ったAE：B型肝炎
この4[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に急性B型肝炎が発現した。既往歴としては、強皮症、肩回旋筋腱板症候群、GERD、筋炎、疲労、うつ病、膣ヘルペス、悪心・嘔吐及び肝機能検査値増加があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、パントプラゾール、プレドニゾン、アミトリプチリン、ロラゼパム、アザチオプリン、カルシウム、シタロプラム、ヒドロキシクロロキン及びエリスロマイシンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年8月19日（1日目）に開始され、*同年 9月19日（32日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため*2年後·5月2日（622日目）に中止された。
*2年後 4月30日（620日目）、肝機能検査値が増加（ALT：54.8×ULN、AST：24.8×ULN、総ビリルビン：1.2×ULN及びアルカリホスファターゼ：2.8×ULN）。B型肝炎ウイルスコア抗体は陽性、B型肝炎ウイルス表面抗体は＜5 mIU/mL（ULN：＞9.99）。被験薬の投与が永続的に中止され、肝機能検査値悪化、悪心、嘔吐・腹部不快感、体重減少、黄疸及び暗色尿のため入院。エンテカビルによる治療が開始され、約3ヶ月継続。*2年後 ·5月12日（632日目）に退院するも、肝機能検査値は高値が持続（ALT：61.1×ULN、AST：47.9×ULN、アルカリホスファターゼ：2.1×ULN、総ビリルビン：7.1×ULN）。退院3週後、肝機能検査値は正常化。3ヵ月後においてこの事象は消失しておらず、被験薬投与との関連性なしと判定された（治験責任医師によれば、このB型肝炎は性的曝露によるものと思われた）。この患者はフォローアップ不能となった。

Patient 955 1305
SAE：末梢性虚血
この4[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に右第2指の虚血が発現した。既往歴としては、不安、リビドー減退、真菌感染、間質性肺疾患、大葉性肺炎及びGERDがあった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、オメプラゾール、セレコキシブ、フルオキセチン、フルチカゾン、ジクロキサシリン、エストラジオール、テストステロン及びカルシウムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年6月7日（1日目）に開始され、*同年 6月30日（24日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 7月28日（1148日目）に中止された。
*翌年 6月28日（387日目）、右第2指の疼痛、変色、腫脹及びピリピリ感が発現。これら虚血症状は進行し、入院。エポプロステノール静脈内投与と鎮痛薬経口投与により治療。この事象は*2年後 4月10日（673日目）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

Patient 956 1178
SAE：骨髄炎、肺炎
この5[redacted]歳白人女性患者では、骨髄炎が発現した。既往歴としては、骨減少症、拡張機能障害、閉塞性肺疾患、軽度肺高血圧症、示指切断、子宮内膜症、逆流性食道炎、片頭痛、季節性アレルギー、浮腫、不眠症、慢性疲労症候群、結腸ポリープ、クレアチンホスホキナーゼ増加、シリコーン乳房インプラント、示指切断（右）、感染性皮膚潰瘍及び帯状疱疹があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、カルシウム、ユビデカレノン、モメタゾン、クロルフェニラミン/フェニレフリン、ゾルピデム、エソメプラゾール、ニフェジピン、コルヒチン、リセドロン酸、アセチルサリチル酸、モメタゾン、乳酸菌（Lactobacillus acidophilus）、魚油、テガセロド及びビタミン剤があった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年9月1日（1日目）に開始され、*同年 9月30日（30日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため72～107日目及び558～560日目に中断され、*4年後 8月28日（1458日目）に中止された。
*同年 11月11日（72日目）、骨髄炎と右母指潰瘍の疼痛及び感染のため入院。抗生物質の静脈内投与を開始。試験治療は中断。この事象は*同年 12月20日（111日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*3年後 12月3日（1189日目）、発熱と息切れにより入院し、左肺の肺炎との診断を胸部X線像で確認。レボフロキサシン、酸素及びネブライザーの使用を開始。この事象は*3年後 12月21日（1207日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 956 1329
SAE：感覚鈍麻/錯感覚、腹痛、疼痛/疾患進行、呼吸困難/肺動脈性肺高血圧症
投与中止に至ったAE：呼吸困難/肺動脈性肺高血圧症
この4[redacted]歳黒人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、左腕と左脚の錯感覚、腹痛及び肺高血圧症に続発した呼吸困難が発現した。既往歴としては、GERD、レイノー現象、肺線維症、うつ病、不眠症、変形性関節症、頭痛、閉経期症状、季節性アレルギー、関節痛、気管支痙攣及び動脈性高血圧があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、サルブタモール、アムロジピン、ニトログリセリン、アセチルサリチル酸、クロルフェニラミン、エスシタロプラム、エソメプラゾール、葉酸、ガバペンチン、ヒドロクロロチアジド、葉酸、テマゼパム、トラマドール、トコフェロール、ベンゾマテート、ペニシラミン、ムピロシン、ペントキシフィリン及びバルデコキシブがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年12月9日（1日目）に開始され、*翌年 1月6日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため*3年後2月23日（807日目）に中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*翌年 12月7日（364日目）：左腕と左脚の錯感覚のため。MRIとCTスキャンで脳梗塞の所見なし。CTによる頸部血管造影で右椎骨動脈の血流がみられず、閉塞による可能性あり。頸動脈超音波検査で両側頸動脈のプラークを確認。ベンラファキシンにより治療。この事象は*2年後 2月1日（420日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 1月14日（402日目）：定期的結腸鏡検査後の左下腹部痛のため。腹部及び骨盤部CTスキャンでは、両側肺基部の線維症と蜂の巣様の像及び裂孔ヘルニアを認めるも、腹部と骨盤部には特に所見なし。モルヒネを投与し、抗生物質によるエンピリック療法を施行。この事象は*2年後1月17日（405日目）に後遺症を残さず消失した。
*3年後 2月1日（785日目）：慢性疼痛増悪、疾患進行及び呼吸困難（*3年後 2月2日、786日目）のため。頭痛と頸部痛もあり、頸腕症候群を疑う。呼吸困難のため再入院（2回）。腹部と骨盤部のCTで裂孔ヘルニアと食道への逆流、胸部X線像で肺の膨張不全と間質線維症の疑いあり。軽微な労作時の呼吸困難で受診され、酸素と血管拡張剤の投与も奏効せず、咳嗽により黄色喀痰産生。被験薬の投与が中止され、肺高血圧症と診断。この事象は*3年後3月3日（815日目）に後遺症を残さず消失した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 956 1331
SAE：消化管運動障害、糞塊
この7[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に結腸運動障害及び糞塊が発現した。既往歴としては、GERD、慢性便秘、変形性関節症、骨減少症、直腸出血を伴う憩室症、動脈性高血圧及びうつ病があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ニカルジピン、ペントキシフィリン、エソメプラゾール、ニトログリセリン、ザレプロン、アミトリプチリン、マクロゴール/プロピレングリコール、ヒドロコドン、アレンドロン酸、カルシウム、総合ビタミン剤、ヒドロコドン/パラセタモール、メトクロプラミド、バシトラシン/ポリミキシン、アゼラスチン、局所用コラゲナーゼ、エストロゲン、フルオキセチン及びスルホンアミド系薬剤があった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年2月7日（1日目）に開始され、*同年 3月4日（26日目）に125 mg 1日2回に増量され、174～205日目、335～339日目及び630～632日目に中断され、*3年後 8月20日（1291日目）に中止された。
*翌年 1月6日（334日目）、結腸運動障害、腹痛、腹部膨満及び下痢のため入院。緩下薬により治療。被験薬の投与は中断。この事象は *翌年1月11日（339日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*翌年10月29日（630日目）、悪心、嘔吐及び便秘が発現し、偽性閉塞と診断。静脈内輸液により治療。この事象は *翌年10月30日（631日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 957 1292
SAE：栄養障害、鉄欠乏性貧血、カテーテル留置部位感染、敗血症
この5[redacted]歳インド人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に鉄吸収不良、貧血及び敗血症が発現した。既往歴としては、遠位食道運動障害、骨粗鬆症、関節痛、嚥下障害、筋炎、片頭痛、喘息、汎血球減少症と骨髄抑制、子宮摘出及び肺実質障害があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、シクロホスファミド、D-ペニシラミン、ニフェジピン、バルサルタン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、プレドニゾン及び炭酸カルシウムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年10月20日（1日目）に開始され、*同年 11月9日（21日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 9月25日（1072日目）に中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*2年後 2月8日（477日目）：経鼻胃管挿入及び小腸栄養の忍容性観察のため。検査の結果ヘモグロビンが8.4 g/dLに減少（臨床的に著明と判断）、アルブミンが3.3 g/dLに軽度減少。貧血は慢性疾患が一因と報告された（骨髄に対するシクロホスファミドの影響、及び強皮症の十二指腸侵襲による鉄吸収不良による）。この事象は*2年後 5月11日（569日目）に後遺症を残して消失した。
*2年後 8月27日（677日目）：非経口完全栄養の開始、及び補助的な夜間の非経口完全栄養と鉄剤静脈内投与を目的とした胸部皮下ポート留置のため。疲労と悪液質の症状もあり。検査の結果、ヘモグロビンが9.6 g/dL、ヘマトクリットが30.1%、フェリチンが3 ng/mL、鉄が14 μg/dL、鉄飽和度が3%、総鉄結合能が418であった。この事象は試験終了時において未消失であった。
*2年後11月（日付の報告なし）：Infuse-a-portから採取した血液の培養検査でPseudomonas aeruginosaとStreptococcus viridansが陽性であったことに続く敗血症のため。セフェピムとバンコマイシンの静脈内投与により治療。血液培養検査の陰性化後、ポートを除去。この事象は*3年後1月7日（810日目）に後遺症を残さず消失した。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 957 1310
SAE：慢性リンパ性白血病

*新薬承認情報提供時に置き換えた

この6[redacted]歳白人男性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に慢性リンパ性白血病が発現した。既往歴としては、GERD、冠動脈疾患、心筋梗塞、喘息、深部静脈血栓症、本態性高血圧症、高コレステロール血症、うつ病及び変形性関節症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、シンバスタチン、アムロジピン、スピロノラクトン、硝酸イソソルビド、フロセミド、ワルファリン、パロキセチン、ソタロール、モンテルカスト、フルチカゾン、サルブタモール、カリウム、葉酸及びフェロジピンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年4月13日（1日目）に開始され、*同年 5月11日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 9月23日（1260日目）に中止された。
*2年後 3月21日（708日目）、定期的血液検査で白血球数異常と白血球百分率数異常が判明（白血球：29.8 G/L、リンパ球数：19.37 G/L、リンパ球百分率：65%）。精密検査により慢性リンパ性白血病と診断。その時点で治療の必要なし。この事象は試験終了時点で未消失であり、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 958 1209
SAE：強皮症腎クリーゼ
投与中止に至ったAE：肝機能検査異常
この5[redacted]歳白人女性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に強皮症腎クリーゼのため入院し、肝機能検査異常が発現した。既往歴としては、神経圧迫、慢性閉塞性肺疾患と肺高血圧症、心房細動、間質性肺疾患、GERD、食道ポリープ、サイトメガロウイルス肝炎、片頭痛、血栓性静脈炎、神経圧迫、蛋白尿、関節炎、発声障害、咳嗽と呼吸困難、鼻炎、直腸出血、貧血及び不安があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、葉酸、エソメプラゾール、ヒドロコルチゾン、アザチオプリン、ドキシサイクリン、オキシコドン塩酸塩、プレドニゾン、オキシコドン、ブタルビタール、Centrum Silver、メタムシル、ビタミンB群、マーロックス、ドクセート、マグネシウム、ペントキシフィリン、ピロキシカム及びアルプラゾラムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年10月27日（1日目）に開始され、*同年 11月17日（22日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため *翌年10月25日（364日目）に中止された。
この患者は、悪心、嘔吐及び下痢が2日間続いたのち大発作痙攣が発現し、その後錯乱が増強したため *翌年10月1日（340日目）に入院。血圧は225/115 mmHg、クレアチニンは1.6、血中尿素窒素は25、カリウムは3.8、乳酸脱水素酵素は728、ハプトグロビンは<9。頭部CTでは所見を認めず、MRIでは左大脳半球に信号異常あり。脊髄液は蛋白増加を示す。中枢神経系所見は高血圧性脳症に一致。悪性高血圧と血栓性微小血管症を伴う強皮症腎クリーゼを疑う。カプトプリル投与が奏効し、4日後には覚醒し見当識が回復。血圧コントロールは回復したが腎機能は悪化し、透析を継続したにもかかわらずクレアチニンは最高4.5。エポプロステノールを投与し酸素投与を継続。
*翌年10月16日（355日目）の退院時点で血圧は120/70～140/80 mmHgにコントロール。クレアチニン・クリアランス（24時間尿とクレアチニン840 mgからの推定値）は18。この事象は*翌年 10月16日（355日目）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*翌年 10月7日（346日目）、肝機能検査異常が発現（ALT：5×ULN、AST：3.6×ULN、アルカリホスファターゼ：1.9×ULN）。被験薬の投与を中止。この事象は *翌年 11月7日（377日目）に後遺症を残さず消失し、非重篤かつ被験薬投与との関連性ありと判定された。

Patient 958 1211
SAE：末梢性虚血
投与中止に至ったAE：肝機能検査異常
この3[redacted]歳アジア-ヒスパニック系女性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に感染性DU増悪と肝機能検査異常のため入院した。既往歴としては、手根管症候群、不安、うつ病、鼻炎、胃食道逆流性疾患、咳嗽増加、関節痛、筋肉痛及び肺線維症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アルプラゾラム、フルチカゾン、ランソプラゾール、Normensal、パラセタモール/ヒドロコドン及びエスシタロプラムがあった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月23日（1日目）に開始され、*翌年 12月23日（396日目）に125 mg 1日2回に増量され、738～743日目に中断され、AEのため*3年後 2月27日（827日目）に中止された。
*2年後 11月23日（731日目）、右示指尖端の疼痛、紫色の変色及び感覚消失が発現。アルプロスタジル点滴投与のため入院。入院中、指の炎症により発熱（39℃）。右示指のX線像で、強皮症歴に一致する中等度の尖端房状吸収を確認。この事象は*2年後 12月5日（743日目）に後遺症を残して消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*2年後 11月30日（738日目）、入院時に肝機能検査値上昇を確認（AST：4.3×ULN及びALT：5.2×ULN、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼは正常範囲内）。この事象発現前のトランスアミナーゼは正常範囲内であった。被験薬の投与を一時的に中断し、*2年後 12月5日（743日目）に再開。肝機能検査値は正常化。この事象のため被験薬の投与を*3年後2月27日（827日目）に永続的に中止し、この事象はその後*3年後3月5日（833日目）に後遺症を残さず消失。この事象は、非重篤かつ被験薬投与との関連性ありと判定された。

Patient 962 1263
SAE：医療機器位置異常、肺炎、イレウス、急性呼吸不全、股関節形成、医療機器関連感染、大葉性肺炎、急性腎不全、うっ血性心不全、貧血、慢性閉塞性肺疾患/疾患進行
この6[redacted]歳白人女性は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、人工股関節、肺炎、イレウス、慢性閉塞性肺疾患増悪、うっ血性心不全及び腎不全のため繰り返し入院した。既往歴としては、左示指切断、膝手術、股関節形成、肺機能検査のラ音、軽度肺高血圧症、乳癌、両側乳房切除、肝機能検査値上昇、甲状腺機能低下症、上室性頻脈に対するアブレーション、拘束性肺疾患、クレアチンキナーゼ増加、前庭部胃炎、骨粗鬆症、圧迫骨折、うつ病、不眠症、不安、下肢浮腫、GERD、間欠性悪心、足指潰瘍、股関節/下肢痛及び帯状疱疹があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、ヒドロモルホン、ロラゼパム、レボチロキシン、トリメトメンズアミド、メタドン、ジルチアゼム、プロクロルペラジン、プロメタジン、ラニチジン、フロセミド、ラベプラゾール、カルシウム、クロピドグレル、アセチルサリチル酸、ジピリダモール、ドキセピン、ガバペンチン、シタロプラム、クロベタゾール、Centrum Silver、ゲンタマイシン、ヒドロキシジン、ムピロシン、ラロキシフェン及びトラゾドンがあった。
被験薬のオープンラベル投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月9日（1日目）に開始され、*同年 12月6日（28日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため数回中断され、*4年後 9月（日付の報告なし、1392日目以後）に中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*同年 12月7日（29日目）：転倒後の右側人工股関節脱臼のため。全身麻酔下で股関節を操作し嵌合。*同年 12月9日（31日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 2月8日（92日目）：肺炎のため。肺炎は、*翌年 2月22日（106日目）に後遺症を残さず消失した。
*翌年 3月15日（127日目）：イレウスを静脈内輸液と経鼻胃管により治療するため。*翌年 3月18日（130日目）に後遺症を残さず消失。
*翌年 9月29日（325日目）：急性呼吸不全、呼吸困難、見当識障害及び血中ガス異常のため。人工呼吸器に接続。胸部CTにより肺塞栓症は否定。心電図で前壁の壁運動低下が判明、ただし心筋酵素は正常。下肢ドプラ検査では深部静脈血栓症の所見なし。*翌年 10月2日（328日目）に後遺症を残さず消失。
*2年後 4月16日（524日目）：人工股関節全置換のため。*2年後 5月17日（555日目）、紅斑と創からの漿液性排液により再入院。洗浄とデブリードマンにより治療。培養検査でメチシリン耐性Staphylococcus aureus陽性。バンコマイシンとリファンピシンにより治療。この事象は未消失であった。
*2年後12月7日（759日目）：左下葉肺炎のため。水分補給を行いセフトリアキソンとアジスロマイシンにより治療。入院中に急性腎不全が発現（脱水によるものであった可能性が高い）。*2年後

*新薬承認情報提供時に置き換えた

12月11日（763日目）に後遺症を残さず消失。
*2年後12月18日（770日目）及び*2年後12月29日（781日目）：低血圧、貧血及び急性腎不全が2回発現したため。血中尿素窒素は79、クレアチニンは4.5 mg/dLで、尿量減少と下肢浮腫も随伴。ドパミン投与、水分補給及びエリスロポエチンにより治療。これら事象は*2年後 12月31日（783日目）に後遺症を残さず消失した。
*4年後 3月28日（1236日目）：輸血を要する貧血とうっ血性心不全による呼吸困難のため。脳性ナトリウム利尿ペプチドは＞900 pg/mL。利尿薬とバイレベル気道陽圧により治療。貧血は、*4年後 3月30日（1238日目）に後遺症を残さず消失した。
*4年後 5月30日（1299日目）及び*4年後 9月6日（1398日目）：慢性閉塞性肺疾患が2回増悪したため。呼吸困難、呼吸窮迫及びうっ血性心不全を随伴。
*4年後 9月21日（1413日目）：精神状態変化、息切れ及びうっ血性心不全のため。レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン及びフロセミド静脈内投与により治療。*4年後 9月25日（1417日目）に後遺症を残さず消失。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 965 1213
死因：心筋炎、強皮症/疾患進行
SAE：胸水、心筋炎、強皮症/疾患進行
投与中止に至ったAE：強皮症/疾患進行
死亡に関する症例経過を参照。

Patient 966 1278
死因：肺高血圧症
SAE：肺高血圧症
投与中止に至ったAE：肺高血圧症
死亡に関する症例経過を参照。

Patient 966 1281
死因：肺線維症/疾患進行
SAE：感染性皮膚潰瘍、ウイルス性心膜炎、腹痛/呼吸困難、肺線維症/疾患進行
投与中止に至ったAE：肺線維症/疾患進行
死亡に関する症例経過を参照。

Patient 970 1202
SAE：気胸、肺線維症/肺移植/疾患進行、呼吸困難/インフルエンザ/疾患進行
投与中止に至ったAE：肺線維症/肺移植/疾患進行
この4[redacted]歳黒人男性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に気胸、肺線維症進行及び肺移植に至った。既往歴としては、嚥下障害、肺線維症、ばち状指、下痢、消化不良、末梢性ニューロパチー、背部痛、勃起不全、痔核及び間質性肺疾患があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、パラセタモール、アザチオプリン、エソメプラゾール、アセチルサリチル酸、アムロジピン、エタネルセプト、ムピロシン及びトラマドールがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年9月7日（1日目）に開始され、*同年 10月4日（28日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため132～138日目に中断され、AEのため*2年後 3月（日付の報告なし、約550日目）に中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*2年後 1月22日（503日目）：呼吸困難増強及び室内空気下でのSpO_2が76%となったため。精密検査の結果、50%の右気胸が確認され、胸腔チューブ挿入を要した。被験薬の投与は中断。*2年後 2月17日（529日目）、状態悪化のため再入院。胸部X線像で、著明でないもののごくわずかな気胸

*新薬承認情報提供時に置き換えた

残存を上外側に認める。また、強皮症に一致する広範囲の線維性肺疾患を確認。移植の適応となるかどうか評価され、限定的胸膜癒着術と肺からの漏出部位の密封を施行。ビデオ支援右側胸腔鏡検査で、肺の水疱多発領域と下葉の水疱1ヵ所（過去に破裂し肺表面からの空気漏れを生じていた）を確認。この右下葉の水疱を切除した後、軽度の胸膜擦過後に胸腔チューブ1本を縦隔後に留置して、直視下に肺を膨張。この時点で空気漏れなし。肺膨張後、胸腔ポートと皮膚を閉鎖し、患者を抜管。この気胸は、*2年後 2月26日（538日目）に後遺症を残して消失した。
*2年後 3月18日（558日目）：息切れのため。胸部X線像では肺容量減少と強皮症に一致する重度のびまん性間質疾患を確認。気胸、肺炎及び急性疾患の徴候なし。インフルエンザA型とB型の迅速検査でインフルエンザA型が陽性。症候群と検査データはインフルエンザ感染に一致。この息切れ増悪は、*2年後 3月26日（566日目）に後遺症を残して消失した。
*2年後4月21日（592日目）：末期肺線維症による両側肺移植のため。患者はリハビリのため退院し、この事象は*2年後 5月18日（619日目）に後遺症を残して消失した。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 971 1177
SAE：気管支炎、貧血/出血性食道炎、うっ血性心不全/疾患進行、脱水
この7[redacted]歳女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に気管支炎、貧血及び脱水が発現した。既往歴としては、動脈性高血圧、乾燥症候群、振戦、末梢血管障害、坐骨神経痛、呼吸困難、心嚢液貯留、心房細動と上室性不整脈及びペースメーカー植え込み、腎結石症、尿失禁、結腸癌、GERD、高コレステロール血症、うつ病及び変形性関節症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アセトアミノフェン＋フェニルトロキサミン、アトルバスタチン、カルシウム、シロスタゾール、シタロプラム、ジゴキシン、フロセミド、グルコサミン、ヒドロコドン＋アセトアミノフェン、ランソプラゾール、メロキシカム、ニフェジピン、プリミドン、プロプラノロール、スピロノラクトン及びワルファリンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年10月1日（1日目）に開始され、*同年 11月1日（32日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため数回中断され、*4年後 7月24日（1393日目）に中止された。この患者は繰り返し入院した。
*翌年2月27日（150日目）：息切れ、咳嗽、発熱及び黄色喀痰のため。重度の気管支炎と診断され、抗生物質とステロイドにより治療。被験薬の投与は中断。この事象は*翌年 4月1日（183日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 1月9日（466日目）：黒色便、全身脱力及び失神寸前の状態のため。入院時のヘモグロビンは8.7 g/dLで、食道胃十二指腸内視鏡検査で遠位食道炎を確認。1単位を輸血。被験薬の投与は中断。この事象は*2年後 1月25日（482日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 3月12日（528日目）：急性気管支炎とうっ血性心不全による咳嗽、息切れ、発熱、脱力及び倦怠感のため。抗生物質静脈内投与と酸素投与及び利尿薬により治療。これら事象は*2年後 3月25日（541日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後4月7日（554日目）：重度の脱水のため。フロセミドとスピロノラクトンの投与を中止。受診時に尿路感染（レボフロキサシンにより治療）とジゴキシン過量投与もあり。この事象は*2年後 4月10日（557日目）に後遺症を残さず消失した。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 971 1180
SAE：ウイルス性上気道感染、頸動脈狭窄、医療機器関連感染、胃腸炎、胸痛/呼吸困難/疾患進行、医薬品副作用
この5[redacted]歳女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、ウイルス性上気道感染、Infuse-A-Port部位感染、胃腸炎、胸痛を伴う呼吸困難増悪、メトホルミンの副作用及び頸動脈狭窄が発現した。既往歴としては、動脈性高血圧、アレルギー性鼻炎、鼻茸、肺高血圧症、肺高血圧症、食道狭窄、ヘリコバクター性胃炎、帯状疱疹、冠動脈疾患、手根管症候群、食道炎、線維筋

*新薬承認情報提供時に置き換えた

痛、筋肉痛、口腔内潰瘍形成、乾燥症候群、石灰沈着症、敗血症、貧血、中心静脈カテーテル、麻痺性イレウス、結腸ポリープ、痔核、胆嚢切除、子宮卵巣摘除、過敏性腸症候群、骨粗鬆症及び変形性関節症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アルブテロール、アルプラゾラム、アミトリプチリン、ベクロメタゾン、カプトプリル、セチリジン、デスロラタジン、鉄、イプラトロピウム、リドカイン、ニフェジピン、オメプラゾール、オキシコドン＋パラセタモール、ピロカルピン、テガセロド、ベンラファキシン、ビタミンE及びゾルピデムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年9月13日（1日目）に開始され、*同年 10月12日（30日目）に125 mg 1日2回に増量され、同意撤回により*4年後 1月25日（1230日目）に中止された。
この患者は数回入院した。
*翌年 3月1日（170日目）：ウイルス性上気道感染のため。これはセフトリアキソン静脈内投与により治療。血液及び尿培養検査は陰性。この事象は *翌年 3月17日（186日目）に後遺症を残さず消失した。
*翌年 9月25日（378日目）：右側一過性黒内障のため。頸動脈の複式超音波検査で重度の症候性右頸動脈狭窄を確認。動脈内膜剥離術を施行。この事象は *翌年 9月30日（383日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 3月8日（542日目）：Infuse-A-Port部位感染及び敗血症の疑いのため。このポートは除去。シプロフロキサシンとクリンダマイシンを投与。この事象は*2年後 3月20日（554日目）に後遺症を残さず消失した。
*2年後 9月27日（745日目）：胃腸炎による悪心、嘔吐、下痢及び脱水のため。遠位食道の裂孔ヘルニア及び憩室炎の疑いと診断。ヘリコバクターは同定されず。この事象は*2年後 10月10日（758日目）に後遺症を残さず消失した。
*3年後 5月17日（977日目）：胸痛を伴う呼吸困難増悪のため。心カテーテル検査で中等度の肺高血圧症と中等度の左室機能不全を確認（明らかな冠動脈疾患なし）。この事象は*3年後 5月18日（978日目）に後遺症を残さず消失した。
*3年後 7月29日（1050日目）：メトホルミン増量後の悪心、嘔吐及び下痢の持続のため。内視鏡検査で胃炎及び軽度食道炎の所見あり。この事象は*3年後 8月7日（1059日目）に後遺症を残さず消失した。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 971 1273
SAE：胸痛/医薬品副作用
この5[redacted]歳白人女性患者ではこの長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中、エピネフリン注射後に非定型的胸痛が発現した。既往歴としては、僧帽弁及び大動脈弁閉鎖不全症、上顆炎、気管支炎、片頭痛、胃食道逆流性疾患、脊椎の変性変形性関節症及び変形性関節症、椎間板手術、関節鏡検査、アレルギー性鼻炎及び卵管結紮があった。
OL段階に進んだ時点での併用薬としては、シクロベンザプリン、クロニジン、メドロキシプロゲステロン/抱合エストロゲン、クロピドグレル、Phrenilin、カルシウム、セレコキシブ、イブプロフェン、プラゾシン、ラニチジン及びゾルミトリプタンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年1月26日（1日目）に開始され、*同年 2月22日（28日目）に125 mg 1日2回に増量され、*2年後 7月10日（897日目）に中止された。
この患者では、蜂に刺されてアレルギー反応が発現したためエピネフリンが注射されたが、その後胸痛が発現したため *同年 8月20日（207日目）に受診。クレアチンキナーゼ、トロポニン及び心電図は正常。酸素投与とメチルプレドニゾロン静脈内投与を施行。この事象は *同年 8月21日（208日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 973 1238
SAE：蜂巣炎、四肢膿瘍、肺高血圧症、腸閉塞、感染性皮膚潰瘍、胃炎、強皮症/壊疽性膿皮症
この5[redacted]歳白人男性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、左示指膿瘍、腸閉塞、

*新薬承認情報提供時に置き換えた

下肢感染性潰瘍、胃炎及び強皮症による壊疽性膿皮症が発現した。既往歴としては、強皮症、鼻出血、変形性関節症、難聴、涙であふれている目、皮膚潰瘍、レイノー現象、動脈性高血圧、ペイロニー病、筋痙縮、消化不良、嚥下障害、呼吸困難及び皮疹があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、パラセタモール＋コデイン、カルシポトリオール、シクロピロックス軟膏、ジルチアゼム、ドキシサイクリン、ファモチジン、ゲンタマイシン軟膏、ピロカルピン、カリウム、リシノプリル＋ヒドロクロロチアジド及びチザニジンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年12月2日（1日目）に開始され、*同年 12月28日（27日目）に125 mg 1日2回に増量され、治験責任医師の判断により*4年後 4月24日（1240日目）に中止された。
この患者は繰り返し入院した。
*翌年 8月25日（267日目）：それまでに約6週間持続していた左示指膿瘍及び蜂巣炎のため（蜂巣炎の発現：*翌年 7月21日）。左示指の切開排膿と左手指の滑膜切除により治療。蜂巣炎は *翌年 8月29日（271日目）に後遺症を残して消失し、指膿瘍は *翌年 10月11日（314日目）に後遺症を残して消失した。
*3年後 2月28日（819日目）：胸痛及び息切れのため。強皮症に伴う肺高血圧症との診断により治療。この事象は*3年後3月2日（821日目）に後遺症を残して消失した。
*3年後 7月10日（951日目）：小腸閉塞とそれに伴う左腹部の疼痛・圧痛及び反復嘔吐のため。緊急で開腹による検査。この事象は同日、後遺症を残さず消失した。
*3年後 9月24日（1027日目）：創感染のため。創培養検査はメチシリン耐性Staphylococcus aureusとPseudomonas陽性。バンコマイシンと免疫グロブリンの静脈内投与を開始。この事象は*3年後10月1日（1034日目）に後遺症を残さず消失した。
*4年後 3月20日（1205日目）：強皮症再燃に続発した胃炎のため。食道胃十二指腸内視鏡検査、結腸鏡検査及び腹部CTスキャンで強皮症の変化を確認。静脈内輸液とステロイド静脈内投与により治療。この事象は*4年後 3月26日（1211日目）に後遺症を残さず消失した。
*4年後 4月1日（1217日目）：強皮症及び壊疽性膿皮症のため。抗生物質及びパルス発生器により治療。この事象は*4年後 4月4日（1220日目）に後遺症を残さず消失した。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 974 1182
SAE：大腿動脈閉塞、移植血管閉塞、壊疽/足切断、壊疽/下肢切断
投与中止に至ったAE：移植血管閉塞
この5[redacted]歳白人男性患者は、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、右大腿動脈閉塞、右大腿バイパス及び移植血管閉塞、右足の中足骨横断切断、壊疽性壊死及び右膝下部切断に至った。既往歴としては、クレスト症候群、うつ病、不眠症、呼吸困難、難聴、関節炎、痔核、指切断、副腎新生物と右腎部分アブレーション及びアレルギーがあった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、パラセタモール、ジルチアゼム、ワルファリン、エスシタロプラム、オキシコドン、メタドン及びトラゾドンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月23日（1日目）に開始され、*翌年 1月10日（49日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため *翌年 11月7日（350日目）に中止された。
*翌年 6月28日（218日目）、母趾疼痛により受診し、右大腿動脈閉塞と診断。入院し、*翌年 6月29日（219日目）に右大腿バイパスを施行。この事象は後遺症を残さず消失した。
*翌年 11月7日（350日目）、右母趾疼痛により再入院。移植血管を調べたところ、前回バイパス時の移植血管閉塞が判明。脊髄麻酔下で血栓除去を施行し、特に合併症なし。この事象は *翌年 11月11日（354日目）に後遺症を残さず消失した。
移植血管の血栓除去後、右第2趾の壊疽が発現し、右足の中足骨横断切断のため*翌年 11月21日（364日目、試験治療終了14日後）に入院。この事象は翌日、後遺症を残さず消失した。
この中足骨横断切断部が治癒せず、患者は創と右足背面の広範囲にわたる壊疽性壊死のため受診。右膝下部切断のため、*翌年 12月19日（392日目、試験治療終了42日後）に再入院。この事象は*翌年

*新薬承認情報提供時に置き換えた

12月26日（399日目）に後遺症を残さず消失した。
全ての事象が被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 974 1183
SAE：腰髄神経根障害、石綿肺症/疾患進行
この6[redacted]歳白人男性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、腰髄神経根障害が発現し、石綿肺症が増悪した。既往歴としては、クレスト症候群、難聴、痔核、石綿肺症・石綿胸膜疾患、坐骨神経痛及びカンジダ症があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、パントプラゾール、ニフェジピン、セファレキシン、ガバペンチン、ヒドロコドン、アセチルサリチル酸及びチロキシンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月23日（1日目）に開始され、*同年 12月21日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、AEのため128～130日目と140～178日目に中断され、220日目に再増量され、*4年後 9月11日（1389日目）に中止された。
*同年 8月7日（-108日目）、DB RAPIDS-2試験中に、ピリピリ感としびれ感を伴う進行性左下肢痛が発現し、消失しなかった。左L5神経根障害と診断され、CTスキャンでL4～L5における重度の椎間板変性疾患及びL5～S1における椎間板外側突出も確認。X線透視下でL5椎間孔拡大術を施行。この事象は*翌年 12月24日（397日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*2年後 5月26日（550日目）、上気道うっ血と咳嗽増加により受診（ただし発熱なし）。プレドニゾンとレボフロキサシンを投与。高分解能CTが施行され、胸膜疾患と無気肺の軽度進行を認めるも急性疾患（肺臓炎等）の所見なし。退院時診断は石綿症の増悪。この事象は*2年後 7月10日（595日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 974 1184
SAE：薬剤離脱症候群悪心/嘔吐
この4[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に薬剤離脱症候群が発現した。既往歴としては、片頭痛、不眠症、消化不良と腹痛、クレスト症候群、GERD及び食欲不振があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、オキシコドン/パラセタモール、モルヒネ、ドキサゾシン、ロラゼパム、ニフェジピン、アミトリプチリン、ニトログリセリン、ロサルタン、カルシウム、ドクセート、エストラジオール、パントプラゾール、メトトレキサート、葉酸及びガバペンチンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年2月1日（1日目）に開始され、*同年 2月29日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 7月23日（1269日目）に中止された。
*同年 3月19日（47日目）、患者がオキシコドン/パラセタモールとモルヒネを服用し切ってしまい、悪心、嘔吐、腹痛/腹部疝痛及び悪寒が発現（薬剤離脱症候群）。脱水との診断により入院し、プロメタジンとモルヒネにより治療。この事象は*同年 3月25日（53日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 977 1260
SAE：虫垂炎、虚血性大腸炎
この4[redacted]歳黒人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に急性虫垂炎及び虚血性大腸炎が発現した。既往歴としては、関節拘縮、筋炎及び軽度クレアチンホスホキナーゼ増加、GERD、閉塞性及び拘束性肺疾患、頸部椎間板疾患、卵管結紮、うつ病、不安及び高血圧があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、プレドニゾン、アムロジピン、パラセタモール/オキシコドン及びヒドロクロロチアジドがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年1月13日（1日目）に開始され、*同年 2月2日（21日目）に125 mg 1日2回に増量され、コンプライアンス不良のため*2年後 8月7日（937日目）に中止された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

*同年 5月8日（116日目）、患者は腹痛により受診し、入院。急性虫垂炎との診断により緊急虫垂切除を施行。この事象は *同年 5月9日（117日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*翌年 8月1日（566日目）、急性腹痛（左下腹部）及び嘔吐が発現。腹部CTスキャンで横行結腸と脾弯曲部の円周方向の著明な肥厚（虚血性大腸炎に一致）と少量の腹水及び中等度のアテローム硬化症を認めるも、大腸炎の所見なし。ピペラシリン/タゾバクタム、メトロニダゾール静脈内投与及びステロイドにより治療。この事象は*翌年 8月21日（586日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 977 1321
SAE：憩室炎、処置による疼痛、心房細動
この5[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、急性憩室炎、処置後痛及び心房細動が発現した。既往歴としては、関節拘縮、アルカリホスファターゼ増加、静脈瘤、毛細血管拡張症、卵巣摘除、うつ病、不規則心拍、眼乾燥、膣乾燥、胸やけ、腰仙部痛、カルジオリピン抗体検査陽性、毛細血管拡張症、両側の股関節痛及び手の痛み、過敏性腸症候群及びGERDがあった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、エソメプラゾール、フルオキセチン、パラセタモール/オキシコドン、メトクロプラミド、テガセロド、ニフェジピン、コレカルシフェロール/カルシウム、アセチルサリチル酸及びナプロキセンがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年1月5日（1日目）に開始され、*同年 2月1日（28日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 7月22日（1295日目）に中止された。
*同年 11月29日（329日目）、患者は脱水を伴う重度の下痢と白血球数増加により入院。CTスキャンで急性憩室炎が判明。検査の結果C. difficile陽性であり、リファキシミン投与を開始。この事象は *同年 12月21日（351日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*翌年 2月21日（413日目）、患者は待機的左手首関節固定術のため入院。手術の結果として重度の疼痛があり一晩入院。この事象は *翌年 2月22日（414日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*3年後 3月19日（1170日目）、運動試験中に心房細動が発現し、観察のため入院。ジゴキシン、ジルチアゼム及びワルファリンを投与。この事象は*3年後 3月20日（1171日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 977 1323
SAE：待機的手術/関節固定術/内固定修正/皮膚潰瘍
この5[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、左手第4指の近位指節間関節固定術及びピン設置が施行された。既往歴としては、肺線維症、関節拘縮、GERD、指の石灰沈着症、肺基部ラ音、肩痛、レイノー病、足首、手首及び肘の潰瘍、うつ病、閉経後、多発性関節炎、関節固定術及び鉄欠乏性貧血があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、プレドニゾン、インフリキシマブ、セレコキシブ、オキシコドン、エソメプラゾール、フルオキセチン、エムラクリーム、葉酸、抱合エストロゲン、メドロキシプロゲステロン、シプロフロキサシン及び総合ビタミン剤があった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年12月30日（1日目）に開始され、*翌年 1月25日（27日目）に125 mg 1日2回に増量され、*4年後 7月15日（1294日目）に中止された。
*翌年 1月12日（14日目）、左手第4指の潰瘍による待機的近位指節間関節固定術及びピン設置のため入院し、翌日退院した。この事象は*4年後 10月22日（1393日目）に後遺症を残し消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 977 1341
SAE：末梢性虚血、肺臓炎

*新薬承認情報提供時に置き換えた

この4[redacted]歳白人女性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に、左示指虚血及び肺臓炎が発現した。既往歴としては、肺線維症、関節拘縮、レイノー現象、間質性肺疾患、軽度肺高血圧症、副甲状腺機能亢進症、副甲状腺摘出、毛細血管拡張症、腎結石症、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、側弯症、心雑音、胃食道逆流性疾患、耳管機能障害、顎関節症候群、貧血及び卵管結紮があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、エソメプラゾール、アムロジピン、プレドニゾン、シプロフロキサシン、メトクロプラミド及びメロキシカムがあった。
被験薬のOL投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年11月10日（1日目）に開始され、*同年 12月15日（36日目）に125 mg 1日2回に増量され、*翌年 1月10日（62日目）に患者によって62.5 mg 1日2回に減量され、*翌年 12月12日（398日目）に125 mg 1日2回に増量され、*3年後 8月19日（1014日目）に中止された。
*翌年 3月10日（121日目）、左示指虚血による緊急血管拡張のため入院。境界明瞭で薄黒くやや灰褐色の領域あり。境界線はほぼ遠位指節間関節の位置にあり、毛細血管再充満は不良。動脈閉塞と血管収縮の両方を治療するためヘパリンとエポプロステノール静脈内投与を施行。この事象は*翌年 6月27日（230日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。
*2年後 1月11日（428日目）、呼吸困難増悪、発熱及び低酸素症（室内空気中において93%）のため入院。肺臓炎との診断によりアジスロマイシンを投与。胸部X線像で、両側肺中間部に炎症性疾患の併発又は間質性肺疾患の進行を示す網状粒状パターンあり。この事象（肺臓炎）は、上気道感染（AEとして報告、426日目に開始）の再発に続発した事象とされた。この事象は*2年後 1月29日（446日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

Patient 980 1226
死因：心停止
SAE：心停止
投与中止に至ったAE：呼吸困難
死亡に関する症例経過を参照。

Patient 980 1228
SAE：肺炎
この4[redacted]歳ヒスパニック系男性患者では、この長期OL拡大試験（AC-052-333）参加中に肺炎が発現した。既往歴としては、背部損傷、消化性潰瘍、肺線維症、両手の浮腫、喘息、肺気腫及び関節痛があった。OL段階に進んだ時点での併用薬としては、アムロジピン、バルデコキシブ、メトホルミン及びプレドニゾンがあった。
ボセンタンのオープンラベル投与は62.5 mg 1日2回で[redacted]年12月16日（1日目）に開始され、*翌年 1月13日（29日目）に125 mg 1日2回に増量され、*4年後 8月22日（1346日目）に中止された。
*4年後 7月2日（1295日目）、細菌性肺炎が発現。発熱と息切れで入院し、酸素投与とレボフロキサシンにより治療。この事象は*4年後 7月13日（1306日目）に後遺症を残さず消失し、被験薬投与との関連性なしと判定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.4 AC-052-335 試験（投与後 16 週まで）（モジュール 5.3.5.2.2）：評価

目次

2.4 AC-052-335 試験（投与後 16 週まで）（モジュール 5.3.5.2.2）：評価 140
2.4.1 試験方法 142
2.4.2 試験の結果 146
2.4.2.1 患者の内訳及びベースライン特性 146
2.4.2.2 有効性 151
2.4.2.3 安全性 157
2.4.3 結論 164
2.4.4 付録 165

表一覧

表 1 早期中止の内訳（主な中止理由） 147
表 2 解析対象集団 148
表 3 人口統計学的特性の頻度分布 148
表 4 人口統計学的特性の基礎統計量 149
表 5 ベースライン疾患特性の頻度分布 150
表 6 ベースライン疾患特性の基礎統計量 150
表 7 DU 治療を目的として用いられたベースライン時の併用薬（Full analysis set） 151
表 8 投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍数（Full analysis set） 152
表 9 投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合（Full analysis set） 153
表 10 投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した個数別の患者の割合（Full analysis set） 153
表 11 ベースラインから投与後 16 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合（Full analysis set） 154
表 12 ベースラインから投与後 16 週までの手指潰瘍総数の変化（Full analysis set） 156
表 13 ベースラインから投与後 16 週までの HAQ スコアの変化（Full analysis set） 157
表 14 投与後 16 週までの投与期間別症例数（Safety set） 157
表 15 投与後 16 週までの投与日数及び曝露量（Safety set） 158
表 16 投与後 16 週までに発現した有害事象の要約（Safety set） 158
表 17 投与後 16 週までに 2 例以上に発現した有害事象（Safety set） 159
表 18 投与後 16 週までに発現した重篤な有害事象（頻度、Safety set） 160
表 19 投与後 16 週までに発現した治験薬の投与を中止した有害事象（頻度別、Safety set） 160
表 20 投与後 16 週までの臨床的に重要な臨床検査値異常変動（Safety set） 162
表 21 バイタルサイン：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set） 163
表 22 心電図：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set） 164

図一覧

図 1 治験デザイン 146

図 2　患者の内訳 147
図 3　新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）（Full analysis set） 153
図 4　全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 154
図 5　指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 155

2.4.1 試験方法

治験の標題	全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第 III 相試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	日本国内 9 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の初回来院日［同意取得日］～最後の患者の 16 週評価日）	臨床フェーズ	3
目的	**主目的** • 全身性強皮症（SSc）に伴う手指潰瘍患者におけるボセンタンの安全性及び忍容性を検討する。 **副次的目的** • SSc に伴う手指潰瘍を有する患者における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投与 16 週後の有効性を検討する。 • 投与開始時に SSc に伴う手指潰瘍を有する患者における指標潰瘍が治癒するまでの時間を検討する。 手指潰瘍 • 近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍である（指節間関節を含む）。 指標潰瘍 • 手指潰瘍が複数ある場合に、投与開始前 90 日以内に発現した潰瘍で、最大又は最も疼痛の強い潰瘍か、当該患者に最も支障を来たしている潰瘍のうち、治験責任（分担）医師が治癒及び治癒の評価が可能であるとの臨床判断に基づいて、1 ヵ所の潰瘍を指標潰瘍と特定した手指潰瘍である。		
試験デザイン	前向き、多施設共同、単群、オープンラベル、第 III 相試験		
被験者数	計画例数：20 例 登録例数：29 例 投与例数：28 例		
選択基準	(1) 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 (2) 診察、問診等からレイノー現象を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (3) 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 なお、手指潰瘍の基準は以下の通りとする。		

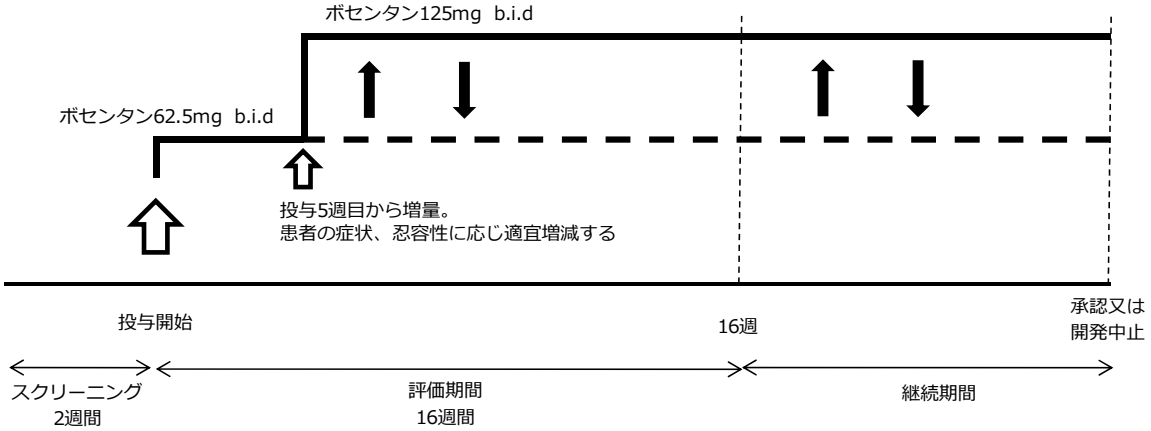
	• 近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍であること（指節間関節を含む）。 • 上皮による被覆の連続性が失われており肉眼的に認められる深さがあること。なお、露出している場合、痂皮もしくは、壊死組織で覆われている場合も含める。 • 露出が明確に認められない（痂皮もしくは、壊死組織で覆われている）場合には、表皮および真皮が失われていることを治験責任（分担）医師が判断できること。 • 爪周囲炎、亀裂、指尖陥凹性瘢痕ではないこと。 • 石灰化部の突出に付随するものではないこと。 (4) 同意取得時 18 歳以上の患者 (5) 性別：性別不問 妊娠する可能性がある女性は、投与開始前の血清妊娠検査で陰性であり、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了（中止）後 1 ヵ月（30 日）は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、初潮前、閉経後 12 ヵ月以上無月経、不妊処置を実施した女性とする。 (6) 治験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意書を入手できた患者（未成年の場合は本人及び代諾者が同意書に署名していること）
除外基準	(1) 糖尿病、閉塞性動脈硬化症（ASO）、ビュルガー病（バージャー病）等の SSc 以外の疾患による手指潰瘍の患者 (2) 治験薬投与開始時までに肺動脈性肺高血圧症（PAH）と確定診断された患者 (3) 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が施設基準値上限の 1.5 倍以上の患者 (4) Child-Pugh クラス B 及び C の肝機能障害を有する患者 (5) ヘモグロビン値が施設基準値下限の 75 %未満の患者 (6) 収縮期血圧（SBP）が 85 mmHg 未満の患者 (7) 重度の腎障害を有する患者（血清クレアチニン値が 3 mg/dL 以上） (8) 余命が 12 ヵ月未満と判断された患者 (9) 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 (10)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 (11)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又は未承認の薬剤の投与あるいは未承認の医療機器を使用した患者 (12)精神疾患、依存症（薬物／アルコール）、その他の疾患により治験実施計画書の遵守を妨げるおそれのある患者 (13)妊娠又は授乳中の患者

	(14)治験薬と同系統の薬剤（エンドセリン受容体拮抗薬）又は治験薬の製剤添加物の何れかに対して過敏症を有する患者 (15)その他治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者
治験薬/ロット番号/ 使用期限	ボセンタン水和物 62.5mg 錠（製造番号：[redacted]） 使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月
比較対照薬/ロット番号/ 使用期限	なし
治験薬の用量/投与経路/投与期間	投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。忍容性に応じて 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回への減量又は 1 回 125 mg を 1 日 2 回への再増量を可能とした。なお、体重が 40 kg 未満の患者には 5 週目以降も 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。
併用薬・併用療法	**併用制限薬** 評価期間中に以下の薬剤を併用する際には、治験薬投与開始 14 日以上前から一定用量とした。 • 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（アトルバスタチン、シンバスタチンなど） • 経口プロスタグランジン製剤（リマプロスト、ベラプロストなど） • PDE5 阻害薬（例：シルデナフィル、タダラフィル） • エポプロステノールナトリウム静注製剤 なお、点眼薬、点鼻薬、点耳薬は併用制限薬から除いた。 **併用禁止薬** 治験薬投与期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。 • 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（アルプロスタジル注射液など） • 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 日以上前から治験薬投与期間中は、以下の薬剤の使

	用を禁止した。 • 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** 治験薬投与期間中は、以下の併用療法の使用を禁止した。 • 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
有効性評価基準：	• 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 • ベースラインから投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合 • 新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間 • ベースラインから投与後 16 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合 • 全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間 • 指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間 • ベースラインから投与後 16 週までの手指潰瘍総数の変化 • ベースラインから投与後 16 週までの HAQ スコアの変化 ベースラインは、治験薬投与開始日（Visit 2）の治験薬投与開始前に行った評価と定義した。
安全性評価基準：	• 治験薬投与開始から投与後 16 週まで又は治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した有害事象 • 治験薬投与開始から投与後 16 週まで又は治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与開始から投与後 16 週まで又は治験薬投与終了（中止）までのバイタルサイン（血圧、脈拍）の変動 • 治験薬投与開始から投与後 16 週まで又は治験薬投与終了（中止）までに発現した心電図異常 • 治験薬投与開始から投与後 16 週まで又は治験薬投与終了（中止）までに発現した臨床検査値異常 • 治験薬投与開始から投与後 16 週まで又は治験薬投与終了（中止）までに発現した以下に定義する臨床検査値異常変動 − AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 3 倍を超え 5 倍以下 − AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 5 倍を超え 8 倍以下 − AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 8 倍を超える − ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 3 倍を超え、総ビリルビン値が Actelion 社の基準値上限の 2 倍を超える

	－ ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下
薬物動態及び薬力学的評価基準：	該当なし
薬剤経済学的評価基準：	該当なし
統計手法：	臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的位置づけで安全性解析集団（Safety set）及び最大の解析対象集団（Full analysis set）を対象に安全性や有効性を統計学的に検討した。本疾患は本邦で希少疾病として指定されており、集積可能な症例数として 20 例を設定した。 連続値は、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。平均値及び中央値については 95%信頼区間も算出した。 カテゴリカル値の場合は計数及び頻度で示した。

図 1　治験デザイン



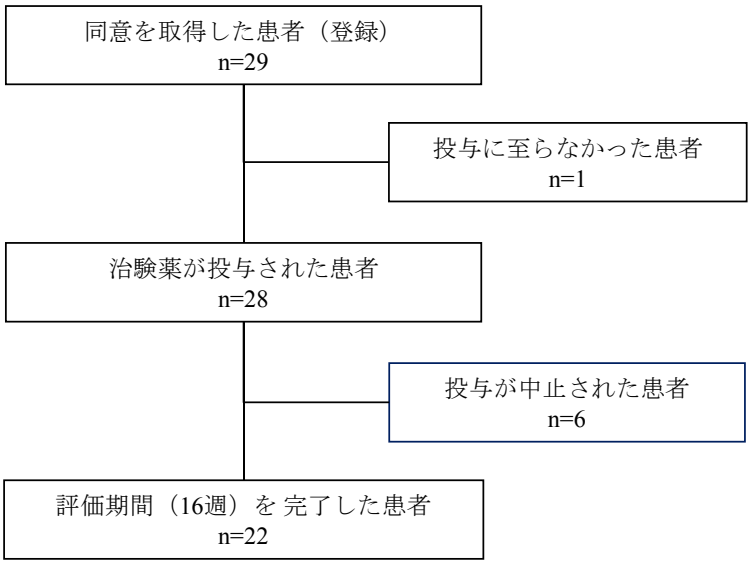
b.i.d=1 日 2 回
出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 1

2.4.2 試験の結果

2.4.2.1 患者の内訳及びベースライン特性

患者の内訳を図 2 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。投与開始後 16 週間の評価期間中に主に安全性を理由に 6 例が治験薬の投与を中止した。

図 2　患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 2

早期中止した患者の内訳及び理由を表 1 に示した。

治験薬の投与を受けた 28 例のうち、投与開始 16 週後の有効性評価前に治験を中止した患者は 21.4%(6/28 例)であった。中止の主な理由は 4 例が有害事象によるもの(被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、02-[redacted]、04-[redacted])、2 例は中止の申し出（被験者識別コード 02-[redacted]、04-[redacted]）であった。なお、中止の申し出のうちの 1 例（被験者識別コード 04-[redacted]）は有害事象の発現が原因で患者より中止の申し出があった症例であった。

評価期間が終了した 22 例はすべてが継続投与期間に移行した。

表 1　早期中止の内訳（主な中止理由）

	0-16w	
	N	**%**
総投与症例	28	100.0%
継続例数	22	78.6%
中止例数	6	21.4%
有害事象	4	14.3%
中止の申し出	2	7.1%
除外すべき条件判明	0	0.0%
その他	0	0.0%

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 4

解析対象集団の内訳を表 2 に示した。登録した 29 例のうち、治験薬の投与に至らなかった 1 例を除いた 28 例を安全性解析集団（Safety set）及び最大の解析対象集団（Full analysis set）とした。

表 2　解析対象集団

	N	%
安全性解析集団（Safety set）		
対象例数	28	96.6%
除外例数	1	3.4%
最大の解析対象集団（Full analysis set）		
対象例数	28	96.6%
除外例数	1	3.4%

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 5

Safety set 及び Full analysis set 28 例の人口統計学的特性の頻度分布を表 3 に、基礎統計量を表 4 に示した。

28 例中、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。患者の年齢の平均±SD は 57.8 ± 14.9 歳、中央値は 61.5 歳であった。

表 3　人口統計学的特性の頻度分布

	Full analysis set / Safety set N=28
性別	
n	28
男	3 (10.7%)
女	25 (89.3%)
年齢 (歳)	
n	28
18-40	4 (14.3%)
41-60	8 (28.6%)
>60	16 (57.1%)

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 6

表 4　人口統計学的特性の基礎統計量

	Full analysis set / Safety set N=28
年齢 (歳)	
n	28
Mean	57.8
Standard deviation	14.9
Standard error	2.8
Median	61.5
Q1 , Q3	44.0, 70.5
Min , Max	29, 79
体重 (kg)	
n	28
Mean	49.55
Standard deviation	9.82
Standard error	1.86
Median	47.20
Q1 , Q3	44.45, 52.00
Min , Max	37.9, 86.5
身長 (cm)	
n	28
Mean	156.06
Standard deviation	7.61
Standard error	1.44
Median	155.00
Q1 , Q3	149.55, 162.85
Min , Max	145.1, 170.0

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 7

ベースライン時の疾患特性の頻度分布を表 5 に、基礎統計量を表 6 に示した。

28 例中、びまん皮膚硬化型 SSc が 67.9%（19/28 例）、限局皮膚硬化型 SSc が 32.1%（9/28 例）であった。28 例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。28 例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 5.3.5.2.2 付録 16.2.4.3）。

表 5　ベースライン疾患特性の頻度分布

	Full analysis set / Safety set N=28
SSc 分類	
n	28
dcSSc（びまん皮膚硬化型 SSc）	19 (67.9%)
lcSSc（限局皮膚硬化型 SSc）	9 (32.1%)
喫煙の有無	
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 5.3.5.2.2 表 8

表 6　ベースライン疾患特性の基礎統計量

	Full analysis set / Safety set N=28
罹病期間 (年) [1)]	
n	28
Mean	8.46
Standard deviation	7.94
Standard error	1.50
Median	6.64
Q1 , Q3	2.70, 12.00
Min , Max	0.2, 33.3
手の機能 [2)]	
n	28
Mean	0.5
Standard deviation	0.6
Standard error	0.1
Median	0.5
Q1 , Q3	0.0, 1.0
Min , Max	0, 2
HAQ-DI[3)]	
n	28
Mean	0.6
Standard deviation	0.5
Standard error	0.1
Median	0.4
Q1 , Q3	0.0, 1.0
Min , Max	0, 2

1) SSc と診断されてから投与開始までの年数

2) HAQ の 3 項目である「着衣と見繕い」、「衛生」及び「握力」を複合した
3) HAQ スコアの各カテゴリーの平均値
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 9

ベースライン時に、全例が基礎疾患である強皮症を有していたが、これ以外で最も多かったの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（モジュール 5.3.5.2.2 表 39）。

ベースライン時に半数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が 75.0%（21/28 例）、プレドニゾロン及びアルプロスタジル アルファデクス（外用）がそれぞれ 57.1%（16/28 例）、サルポグレラート塩酸塩が 53.6%（15/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 40）。ベースライン時に手指潰瘍（DU）治療を目的として用いた併用薬を表 7 に示した。ベースライン時に DU の治療を目的とした併用薬を投与した症例は 25.0%（7/28 例）であった。最も多い併用薬剤はアルプロスタジル アルファデクス（外用）が 17.9%（5/28 例）であった。ベースライン時に併用療法はなかった。

表 7　DU 治療を目的として用いられたベースライン時の併用薬（Full analysis set）

薬効分類	一般名	n	(%)
		7	25.0%
その他の循環器官用薬		1	3.6%
	トコフェロールニコチン酸エステル (経口)	1	3.6%
その他の外皮用薬		7	25.0%
	アルプロスタジル　アルファデクス (外用)	5	17.9%
	トラフェルミン（遺伝子組換え） (外用)	2	7.1%
その他の血液・体液用薬		3	10.7%
	シロスタゾール (経口)	1	3.6%
	ベラプロストナトリウム (経口)	2	7.1%
	サルポグレラート塩酸塩 (経口)	2	7.1%

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 11

2.4.2.2 有効性

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、比較試験等で有効性を検証できるだけの症例数を集積する事は困難と考えられた。また、海外 AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験でボセンタンの SSc に伴う手指潰瘍を有する患者での有効性が確認されており、本試験は本邦での SSc に伴う手指潰瘍を有する患者における安全性と忍容性の評価を主目的とし、主要評価項目及び副次評価項目を設定せず、ベースラインから治験薬投与開始後 16 週までの有効性を探索的に評価した。

有害事象のために中断した 2 例を除いた 26 例では服薬率は 80%を超えていた。個々の患者の服薬状況をモジュール 5.3.5.2.2 付録 16.2.5.1 に示した。

2.4.2.2.1 主要評価項目

該当せず

2.4.2.2.2 副次評価項目

該当せず

2.4.2.2.3 探索的評価項目

手指潰瘍に関する評価項目は、Full analysis set を対象としてベースラインと投与後 16 週の投与前後比較の解析を行った。有効性評価データの取扱いの一覧をモジュール 5.3.5.2.2 付録 16.2.3 に示した。

2.4.2.2.3.1 予防に関する評価

(1) 新規手指潰瘍数

ベースラインから投与後 16 週までに発現した新規の手指潰瘍数の要約を表 8 に示した。投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍の平均個数は 0.39 ± 0.79 ヵ所であった。16 週の投与期間で最少で 0 ヵ所、最多で 3 ヵ所の新規の手指潰瘍が発現した。

表 8 投与後 16 週までに発現した新規手指潰瘍数（Full analysis set）

	0-16 週
新規 DU 数 (個)	
n	28
Mean	0.39
Standard deviation	0.79
Standard error	0.15
Median	0.00
Q1 , Q3	0.00, 0.50
Min , Max	0, 3

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 12

(2) 新規手指潰瘍が発現した患者の割合

投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合を表 9 に、新規手指潰瘍を発現した個数別の患者の割合を表 10 に示した。16 週の投与期間で 25%（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 ヵ所以上発現した患者は 3 例（10.7%、3/28 例）、3 ヵ所以上が 1 例（3.6%、1/28 例）であった。4 ヵ所以上新規手指潰瘍が発現した症例はなかった。

表 9　投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合（Full analysis set）

	0-16 週
N	28
新規 DU が発現した症例数	7 (25.0)
95%信頼区間	10.7% , 44.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 13

表 10　投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した個数別の患者の割合（Full analysis set）

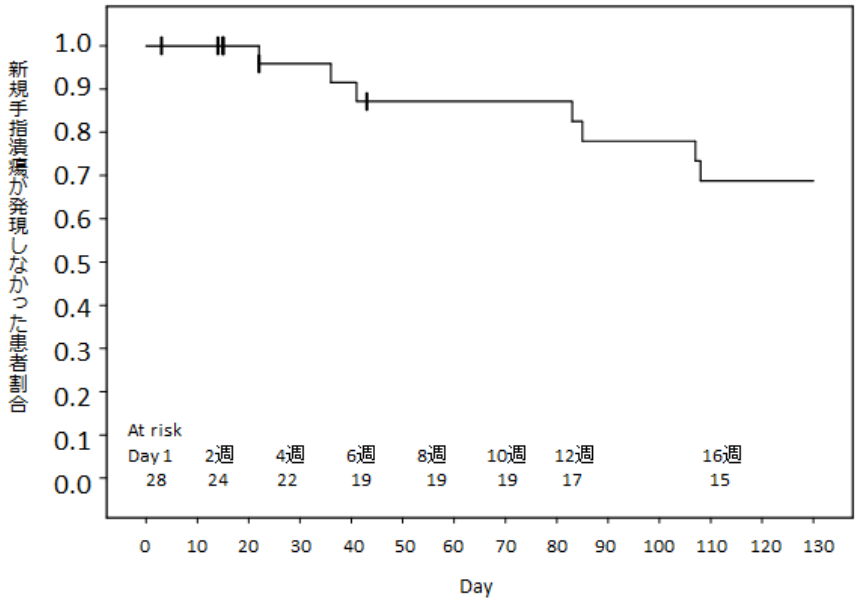
N=28	0-16 週	%
新規 DU が発現しなかった患者数	21	75.0
新規 DU が発現した患者数	7	25.0
1 ヵ所以上	7	25.0
2 ヵ所以上	3	10.7
3 ヵ所以上	1	3.6
4 ヵ所以上	0	0.0

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 14 改変

(3) 新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間

新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間を図 3 に示した。新規手指潰瘍の発現時期に傾向はみられなかった。

図 3　新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）（Full analysis set）



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 3

2.4.2.2.3.2 治癒に関する評価

(1) 全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合

ベースラインから投与後 16 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合を表 11 に示した。ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者は 11 例で、投与後 16 週までに新規手指潰瘍が発現した患者は 7 例であり、ベースライン時に手指潰瘍を有し、かつ新規手指潰瘍が発現した患者は 3 例のため、ベースライン時から投与後 16 週までに手指潰瘍を有した患者は 15 例であった。15 例のうち、全ての手指潰瘍が完全治癒した患者は 40.0%（6/15 例）であった。全ての手指潰瘍が完全に治癒した患者はベースライン時に手指潰瘍を有していた患者のうち 11 例中 5 例、新規手指潰瘍が発現した患者のうち 7 例中 3 例であった。

表 11　ベースラインから投与後 16 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合（Full analysis set）

	0-16 週
N[1)]	15
完全治癒した症例数	6 (40.0)
95%信頼区間	16.3% , 67.7%

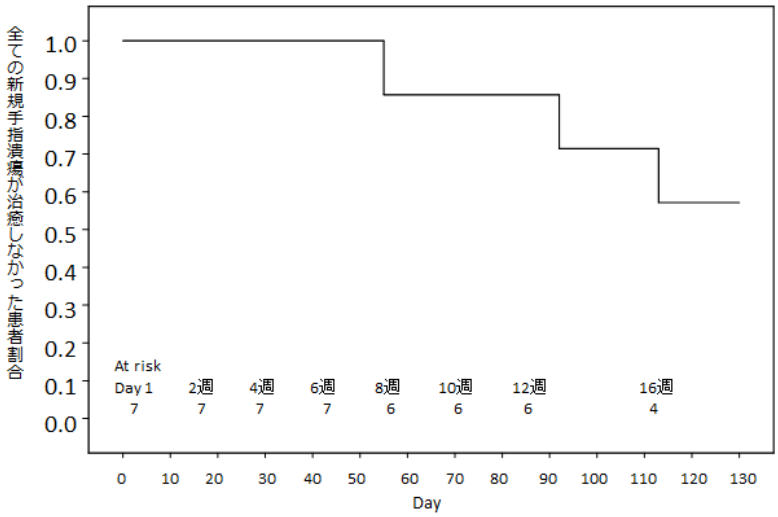
1) 投与後 16 週間に手指潰瘍を有した患者数(ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者 11 例及び新規手指潰瘍が発現した 7 例)

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 15

(2) 全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間

全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間を図 4 に示した。28 例中 7 例に新規手指潰瘍が発現し、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た。投与後 16 週までに 7 例中 3 例で全ての新規手指潰瘍が治癒した。

図 4　全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）

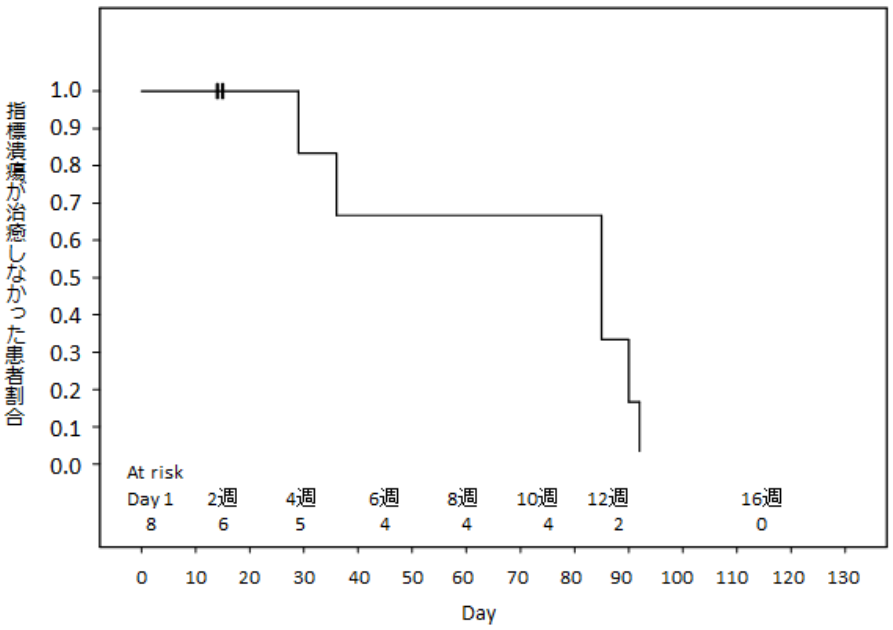


出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 4

(3) 指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間

指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間を図 5 に示した。指標潰瘍を有する患者は 28 例中 8 例で、投与後 4 週から指標潰瘍が治癒した症例が現れた。投与後 16 週までに投与を中止した 2 例を除いた 6 例全例の指標潰瘍が治癒した。

図 5　指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 5

2.4.2.2.3.3 全般的手指潰瘍に関する評価

(1) 手指潰瘍総数

ベースラインから投与後 16 週までの手指潰瘍総数の変化を表 12 に示した。手指潰瘍の総数とは、指標潰瘍や新規手指潰瘍に関わらず評価時に存在する手指潰瘍の総数とした。

手指潰瘍の総数は、中止した 6 例を Last Observation Carried Forward（LOCF）で補完をした場合、ベースラインで平均 1.18 ± 2.06 ヵ所に対し、投与後 16 週では 0.61 ± 1.13 ヵ所であり、0.57 ± 1.91 ヵ所減少した（表 12）。中止した 6 例を除き投与後 16 週の評価が可能であった 22 例の場合も、ベースラインで平均 1.05 ± 2.03 ヵ所に対し、投与後 16 週では 0.36 ± 0.66 ヵ所で 0.68 ± 2.15 ヵ所の減少となり、同様の結果が認められた（モジュール 5.3.5.2.2 表 41）。

表 12　ベースラインから投与後 16 週までの手指潰瘍総数の変化（Full analysis set）

	Baseline	16 週(LOCF)
DU 総数の変化(LOCF)		
n	28	28
Mean	1.18	0.61
Standard deviation	2.06	1.13
Standard error	0.39	0.21
Median	0.00	0.00
Q1 , Q3	0.00, 1.00	0.00, 1.00
Min , Max	0, 8	0, 4
ベースラインからの変化量		
n		28
Mean		-0.57
Standard deviation		1.91
Standard error		0.36
Median		0.00
Q1 , Q3		0.00, 0.00
Min , Max		-8, 2

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 16

(2) HAQ スコア

ベースラインから投与後 16 週までの HAQ スコアの変化を表 13 に要約した。

HAQ-DI は LOCF で補完をした場合、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）。

HAQ スコアは本来、手指潰瘍ではなく全身性強皮症に対する評価であるため、手指潰瘍に関連のない評価も含まれる。したがって、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」を評価した。その結果、「着衣と身繕い」、「衛生」、「握力」及び複合した「手の機能」はいずれもベースラインに比べ投与後 16 週で有意な変化は認められなかった。中止した 6 例を除き投与後 16 週の評価が可能であった 22 例の場合も、ベースラインの 0.54±0.54 に比べ投与後 16 週は 0.51±0.58 であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 43）。

表 13　ベースラインから投与後 16 週までの HAQ スコアの変化（Full analysis set）

		N	Baseline	16 週(LOCF)
HAQ-DI	Mean ± SD	26	0.53±0.54	0.52±0.58
	Change from Baseline to Week 16 (LOCF)		-	-0.01±0.25
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.9995
着衣と見繕い	Mean ± SD	26	0.38±0.50	0.38±0.57
	Change from Baseline to Week 16 (LOCF)		-	0.00±0.40
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	1.0000
衛生	Mean ± SD	26	0.27±0.53	0.35±0.56
	Change from Baseline to Week 16 (LOCF)		-	0.08±0.27
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.5000
握力	Mean ± SD	26	0.88±0.91	0.88±1.03
	Change from Baseline to Week 16 (LOCF)		-	0.00±0.57
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	1.0000
手の機能	Mean ± SD	26	0.51±0.56	0.54±0.67
	Change from Baseline to Week 16 (LOCF)		-	0.03±0.27
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.6055

2 例（被験者識別コード 01[redacted] 及び 02-[redacted]）は治験薬の投与中断後、そのまま中止している。そのため、投与中止時のデータがアローアンス外のため除外した。
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 17

2.4.2.3 安全性

投与開始から治験薬投与後 16 週までの有害事象を集計し安全性を評価した。

投与を開始した 28 例は本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回の用量（125 mg/日）で投与を開始した。投与開始 5 週目以降に増量し、投与後 16 週まで 250 mg/日で維持した症例は 8 例、187.5mg/日で維持した症例は 2 例であった。

投与期間別の症例数の内訳を表 14、投与日数及び曝露量を表 15 に示した。総投与期間が 16 週を超えた症例は 78.6%（22/28 例）であった。

表 14　投与後 16 週までの投与期間別症例数（Safety set）

	N=28
＜4 週	5 (17.9%)
4 週≤ ＜8 週	1 (3.6%)
8 週≤ ＜12 週	0 (0.0%)
12 週≤ ＜16 週	0 (0.0%)
16 週≤	22 (78.6%)

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 21 改変

表 15　投与後 16 週までの投与日数及び曝露量（Safety set）

	投与日数（中断期間を除く）（日）	総投与量 (mg)	平均 1 日投与量 (mg)
n	28	28	28
Mean	92.8	15004.46	152.37
Standard deviation	40.9	8190.00	43.03
Standard error	7.7	1547.76	8.13
Median	113.0	14125.00	125.00
Q1 , Q3	106.5, 113.0	13625.00, 22062.50	125.00, 193.63
Min , Max	3, 120	375.0, 26625.0	62.5, 221.9

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 22 改変

2.4.2.3.1 有害事象

治験責任（分担）医師から報告された有害事象は MedDRA/J（Ver.17.0）を用いて基本語（PT）に読み替えた。有害事象の読み替え一覧をモジュール 5.3.5.2.2 付録 16.1.10.1 に示した。患者別の有害事象一覧をモジュール 5.3.5.2.2 付録 16.2.7.1 に示した。

投与後 16 週までに発現した有害事象の要約を表 16 に示した。少なくとも 1 件以上の有害事象が 85.7%（24/28 例）に報告され、このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 57.1%（16/28 例）に報告された。重篤な有害事象は 25.0%（7/28 例）、投与の中止に至った有害事象は 17.9%（5/28 例）報告された。死亡例はなかった。

表 16　投与後 16 週までに発現した有害事象の要約（Safety set）

	0-16	
	N	%
症例数	**28**	
有害事象発現例数	24	85.7%
因果関係が否定できない	16	57.1%
重度の有害事象	5	17.9%
死亡	0	0.0%
重篤な有害事象	7	25.0%
有害事象による中止	5	17.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 23

2.4.2.3.2 主な有害事象

治験薬投与開始から投与後 16 週までに 2 例以上に発現した有害事象の一覧を表 17 に示した。

少なくとも 1 件以上の有害事象が 85.7%（24/28 例）に報告された。発現頻度が高かった有害事象は「強皮症関連指潰瘍」及び「肝機能検査異常」でそれぞれ 25.0%（7/28 例）であった。次いで、「鼻咽頭炎」が 17.9%（5/28 例）であった。SOC（器官別大分類）別に発現頻度が高かったのは「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」で 39.3%（11/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.2

表 52)。

投与開始から投与後 16 週までに報告された治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 57.1%（16/28 例）であった。主な副作用は、「肝機能検査異常」の 21.4%（6/28 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（モジュール 5.3.5.2.2 表 25)。

表 17　投与後 16 週までに 2 例以上に発現した有害事象（Safety set）

Preferred Term	N=28	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	24(85.7%)	
Total number of AEs		75
強皮症関連指潰瘍	7(25.0%)	9
肝機能検査異常	7(25.0%)	7
鼻咽頭炎	5(17.9%)	6
末梢性浮腫	4(14.3%)	4
貧血	3(10.7%)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(10.7%)	3
関節痛	2(　7.1%)	2
便秘	2(　7.1%)	2
肝機能異常	2(　7.1%)	2
インフルエンザ	2(　7.1%)	2
鉄欠乏性貧血	2(　7.1%)	2
上気道の炎症	2(　7.1%)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2(　7.1%)	2

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 24

2.4.2.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象

投与開始から投与後 16 週までに死亡例はなかった。同意取得から投与開始までに発現した重篤な有害事象はなかった。投与開始から投与後 16 週までに発現した重篤な有害事象の一覧を表 18 に示した。重篤な有害事象は、投与後 16 週までに 7 例 8 件（25.0%、7/28 例）に発現し、「大腿骨骨折」、「体液貯留」、「肝機能異常」、「帯状疱疹」、「末梢性浮腫」、「マイコプラズマ性肺炎」、「皮膚壊死」及び「全身性エリテマトーデス」であった。「体液貯留」及び「肝機能異常」は、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。

これら重篤な有害事象が発現した症例の叙述をモジュール 5.3.5.2.2 第 15.3.1.2 項 に示した。

表 18　投与後 16 週までに発現した重篤な有害事象（頻度、Safety set）

Preferred Term	N=28	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	7(25.0%)	
Total number of AEs		8
大腿骨骨折	1(3.6%)	1
体液貯留	1(3.6%)	1
肝機能異常	1(3.6%)	1
帯状疱疹	1(3.6%)	1
末梢性浮腫	1(3.6%)	1
マイコプラズマ性肺炎	1(3.6%)	1
皮膚壊死	1(3.6%)	1
全身性エリテマトーデス	1(3.6%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 29

2.4.2.3.4 投与の中止に至った有害事象

投与後 16 週までに治験薬の投与を中止した有害事象の一覧を表 19 に示した。

投与後 16 週までに 17.9%（5/28 例）が有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

2 例は、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」各 1 例であった。肝機能検査値の上昇を伴った有害事象はいずれも、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。別の 2 例は、「体液貯留」（1 例）及び「末梢性浮腫」（1 例）であった。浮腫に関する有害事象はいずれも、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。残り 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）は、合併症である全身性エリテマトーデスの悪化によるものであり、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定した。

これら治験薬の投与を中止した有害事象が発現した症例の叙述をモジュール 5.3.5.2.2 第 15.3.1.3 項に示した。

表 19　投与後 16 週までに発現した治験薬の投与を中止した有害事象（頻度別、Safety set）

Preferred Term	N=28	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	5(17.9%)	
Total number of AEs		5
体液貯留	1(3.6%)	1
肝機能異常	1(3.6%)	1
肝機能検査異常	1(3.6%)	1
末梢性浮腫	1(3.6%)	1
全身性エリテマトーデス	1(3.6%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 30

投与開始から投与後 16 週までに妊娠した患者はなかった。

2.4.2.3.5 その他の重要な有害事象

該当なし

2.4.2.3.6 臨床検査値

臨床検査値の平均値のベースラインから投与後 2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週及び 16 週の推移をモジュール 5.3.5.2.2 表 59 に、投与前後の臨床検査値の推移図（平均、患者ごと）をモジュール 5.3.5.2.2 図 7、モジュール 5.3.5.2.2 図 8 に示した。

投与後 16 週での投与前後の臨床検査値の変化をモジュール 5.3.5.2.2 表 60 及びモジュール 5.3.5.2.2 図 9 に示した。

ベースラインから投与後 16 週の変動を認めた（P<0.05、Wilcoxon signed rank test）検査項目はヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、白血球、好中球、好酸球、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、クロールであった。

統計解析計画書（モジュール 5.3.5.2.2 付録 16.1.9.1）の資料 1「Actelion 社の基準範囲及び臨床検査値異常変動の範囲」に基づき、得られた臨床検査値を社内基準をもとに異常変動判定を行い、注目すべき臨床検査値の異常変動に該当する検査結果を抽出した。

投与後 16 週までに AST、ALT 及び ALP が高値に異常変動を示した症例は、それぞれ 14.3%（4/28 例）、7.1%（2/28 例）及び 10.7%（3/28 例）に認めた。また、ヘモグロビンが低値に異常変動を示した症例は 14.3%（4/28 例）、好酸球が高値に、アルブミンが低値に異常変動を示した症例は各 1 例（3.6%、1/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 31）。

ヘモグロビンが低値に異常変動を示した 4 例のうち、1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は 10 g/dL を下回る減少を示した。当該事象は貧血として報告されたが、月経過多によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。その他 3 例のヘモグロビン減少は 10 g/dL を下回ることはなかった。

好酸球が高値に示した 1 例（被験者識別コード 02-[redacted]）は肝機能異常の有害事象が発現しており、治験薬投与中止後肝機能障害の回復とともに好酸球は減少した。アルブミンが低値に異常変動を示した 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）は、有害事象の肺炎による摂食不良によるものと重篤な有害事象の全身性エリテマトーデスのループス腎炎によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

AST、ALT 及びヘモグロビンについて、臨床的に重要な異常変動（AST 及び ALT：基準値上限の 3 倍を超える上昇、ヘモグロビン：10g/dL を下回る低下及び注目すべき異常変動）の発現割合を表 20 に示した。

(1) ALT 及び/又は AST

AST 及び/又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した症例は、投与後 16 週までに 7.1%

（2/28 例、被験者識別コード 02-[redacted]、04-[redacted]）に認められた。2 例とも 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。被験者識別コード 02-[redacted]は、ALT 及び AST の上昇に発熱を伴っていたが、治験薬の投与中止後に回復した。被験者識別コード 04-[redacted]は、肝障害の臨床症状はみられず、治験薬の投与中止後に回復した。

(2) ヘモグロビン

10 g/dL を下回るヘモグロビンの低下は、投与後 16 週までに 10.7%（3/28 例、被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、09-[redacted]）に認められた。このうち 2 例（被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]）は 10 g/dL を下回ったが、ベースラインからの意味のある減少（ベースラインに比べ 15%を超える減少）ではなかった（被験者識別コード 01-[redacted]：10.9 g/dL→9.7 g/dL、被験者識別コード 01-[redacted]：11.0 g/dL→9.4 g/dL）。被験者識別コード 01-[redacted]は、投与前値も低かったため、当該変動は有害事象となる低下ではないと治験責任医師は判断した。被験者識別コード 01-[redacted]は、合併症である貧血の悪化と考えられ、治験薬投与開始以降に低下していることから治験薬との因果関係は否定されなかった。残りの 1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は、投与後 16 週の時点で 10 g/dL を下回り、かつベースラインからの意味のある減少（ベースラインに比べ 15%を超える減少、11.5 g/dL→9.6 g/dL）が認められたが、月経過多による貧血のため因果関係は否定された。

表 20　投与後 16 週までの臨床的に重要な臨床検査値異常変動（Safety set）

		0-16 N=28	
		N	**%**
	ALT or AST >3 ULN	2	7.1%
ALT	ALT >3 ULN	2	7.1%
	>3, ≤ 5 ULN	0	0.0%
	>5, ≤ 8 ULN	0	0.0%
	>8 ULN	2	7.1%
AST	AST >3 ULN	2	7.1%
	>3, ≤ 5 ULN	0	0.0%
	>5, ≤ 8 ULN	0	0.0%
	>8 ULN	2	7.1%
ALT 及び TB	ALT >3 ULN and TB > 2 ULN	0	0.0%
ヘモグロビン	≤10g/dL	3	10.7%
	≤10g/dL and LL	1	3.6%

ULN：基準値上限、TB：総ビリルビン、LL：注目すべき異常変動
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 32

2.4.2.3.7 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

投与後 16 週の脈拍及び血圧のベースラインからの変化量を表 21 に示した。投与後 16 週の脈拍、血圧及び体重はいずれもベースラインからの変化はほとんどなかった。

表 21　バイタルサイン：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set）

	N	Baseline	Week 16	Change from baseline to Week 16	p-value *1 p-value *2
体重	22	50.10 (10.70)	50.31 (11.29)	0.20 (1.87)	0.8058
(kg)		44.50 47.20 52.00	44.00 47.00 51.00	-0.70 0.10 0.70	0.6129
		(45.36, 54.85)	(45.31, 55.31)	(-0.62, 1.03)	
収縮期血圧	22	110.8 (15.0)	115.6 (17.6)	4.8 (11.7)	0.1129
(mmHg)		101.0 108.0 121.0	106.0 114.0 129.0	-4.0 3.5 15.0	0.0692
		(104.2, 117.5)	(107.8, 123.4)	(-0.4, 10.0)	
拡張期血圧	22	63.3 (11.9)	60.8 (8.4)	-2.5 (11.6)	0.3246
(mmHg)		57.0 62.5 68.0	56.0 58.0 65.0	-9.0 -3.5 5.0	0.3142
		(58.0, 68.6)	(57.0, 64.5)	(-7.7, 2.6)	
脈拍	22	81.4 (9.7)	80.5 (10.7)	-0.8 (8.7)	0.8405
(bpm)		73.0 84.0 87.0	70.0 83.5 90.0	-6.0 0.5 3.0	0.6618
		(77.1, 85.7)	(75.8, 85.3)	(-4.7, 3.0)	

The upper line shows the mean (SD).
The middle line shows the Q1, median and Q3.
The bottom line shows the 95% confidence limits.
*1: p-value Wilcoxon signed rank test
*2: p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 33

投与後 16 週の心電図［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平均変化量を表 22 に示した。投与後 16 週で、ベースラインからの変化はほとんどなかった。

投与後 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。投与後 16 週に QTc が 450 ms を超えている症例は 3 例（被験者識別コード 02-[redacted]、05-[redacted]、06-[redacted]）いたが、2 例（被験者識別コード 05-[redacted]、06-[redacted]）はベースライン時から 450 ms を超えており、残り 1 例（被験者識別コード 02-[redacted]）はベースライン時が 434 ms で、投与後 16 週では 454 ms とベースラインから 20 ms の延長であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 35）。

また、投与後 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、最も大きく延長した値は 29 ms であった。

表 22　心電図：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set）

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

The upper line shows the mean (SD).
The middle line shows the Q1, median and Q3.
The bottom line shows the 95% confidence limits.
*1: p-value Wilcoxon signed rank test
*2: p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 34

2.4.3 結論

本試験で発現頻度が高かった有害事象は肝機能検査値の上昇に伴う事象及び浮腫に関連する事象であった。本邦におけるこれまでのボセンタンの PAH 患者に対する使用経験に基づいた安全性プロファイルでも肝機能検査値異常に関連した事象や浮腫に関連した事象が報告されており、本試験の安全性プロファイルと臨床的に異なるものはなく、また注意すべき新たな副作用はなかった。

本試験の結果、肝酵素の上昇は認められたが、安全性及び忍容性はすでに本邦の PAH 患者で実施している肝機能のモニタリングを順守することで安全性の管理が可能であると考えられ、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者に本剤を投与する場合の新たな安全性の懸念はないと考えられる。

本試験で、試験期間中に増量できた患者は約 40%であり、これまで PAH 患者を対象に実施した試験に比べて少なかった。これは PAH と異なり手指潰瘍が致死的な疾患ではないことから、安全性を重点に手指潰瘍の状況をみて投与量を調整したためと考えられた。

また、探索的検討ではあるが、新規手指潰瘍の発現数及び新規手指潰瘍が発現する患者の割合は、いずれも海外先行試験（AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験）でのボセンタン群の発現数や割合を上回ることなく、新規手指潰瘍の発現を抑制することが期待できると考えられた。

2.4.4 付録

投与後 16 週までに発現した重篤な有害事象例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.2.2 第 15.3.1.2 項）。

(1) 肝機能異常（No. 02-[redacted]）

重篤な有害事象	肝機能異常	被験者識別コード	02-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	6[redacted]歳／女性／52.6 kg
発現時投与量	ボセンタン 125mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	強皮症、ブドウ球菌感染、間質性肺疾患、大腸腺腫、皮膚潰瘍、骨粗鬆症、胃炎、高カリウム血症、過角化、不眠症		
既往歴	B 型肝炎		
併用制限薬	なし		
併用薬	ゾルピデム酒石酸塩、アセトアミノフェン、センノシド、インドメタシン、サリチル酸、アルプロスタジル　アルファデクス、バレニクリン酒石酸塩		
有害事象名	便秘、肝機能異常（重篤）、鼻閉、関節痛		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始。 Day13 に発熱あり。Day15 に 37.7°C の発熱のためカロナールを服用するも、37.0°C 前後を推移。血液検査で、AST356U/L、ALT315U/L と基準値上限の 8 倍を超えたため、治験薬の服用を中止し、治療のため、入院期間を延長した。翌日、消化器内科を受診し腹部超音波検査を実施するも異常は認められなかった。Day23 に全身状態良好及び肝障害が軽快傾向を示したため、退院した。Day37 に AST30 U/L、ALT19 U/L とベースライン時の値まで回復した。		

	基準値	Day1	Day8	Day15	Day19	Day22	Day30	Day37
AST	13-34 U/L	42	54	356	45	46	32	30
ALT	7-37 U/L	21	37	315	118	72	24	19

＊施設の測定値を記載

治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント	
因果関係	関連あり
コメント	既往歴として B 型肝炎を認めた。治験薬服用後より肝障害が出現しており、また、ボセンタンによる肝障害は多数報告があることから、治験薬との因果関係はありと判断した。

(2) 体液貯留（No. 01-[redacted]）

重篤な有害事象	体液貯留	被験者識別コード	01-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女性／37.9 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	強皮症、心筋梗塞、原発性胆汁性肝硬変、肩回旋筋腱板症候群、緑内障、骨粗鬆症、変形性脊椎症、貧血、胃食道逆流性疾患、機能性胃腸障害、爪囲炎		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤、サルポグレラート塩酸塩、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、リドカイン、ドルゾラミド塩酸塩、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合、フロセミド、フロセミド、レバミピド、ランソプラゾール、センノシド、ウルソデオキシコール酸、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、スルファジアジン銀、トコフェロール・ビタミンA油、パップ剤（４－１２）、アルプロスタジル　アルファデクス、メコバラミン、グルコン酸カリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セフジニル		
有害事象名	体液貯留（重篤）、口腔内潰瘍形成、低カリウム血症、挫傷		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始し、Day4 に「労作時呼吸困難」が出現、胸部単純 X 線にて CTR65%と心拡大を認め、心不全と診断され緊急入院した。治験薬の投与は一時中断し、利尿剤の持続静注、酸素投与にて治療を開始した。Day16 に心嚢液の貯留を認めたものの、右胸水改善を確認したたため、利尿剤の持続静注を中止し利尿剤の内服治療を開始した。その後利尿剤治療は継続しているものの酸素投与は終了し、労作時呼吸困難の改善がみられ、Day45 に軽快で退院した。しかし、治験責任医師は本剤服用により、本事象が再発する恐れがあると考え治験を中止した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連あり		
コメント	既知の副作用である体液貯留に合致する所見で、治験薬中断後、速やかに改善していることから治験薬との因果関係は否定できないと考えられる。入院後の検査より心嚢液を含めた全身の体液貯留が認められ、また BNP も治験薬投与後に明らかな上昇はなく、心機能悪化よりも、体液貯留が原因となり、容量負荷による二次的な心拡大と考えたため、有害事象名を「心不全」から「体液貯留」に変更した。		

(3) 皮膚壊死（No. 04-[redacted]）

重篤な有害事象	皮膚壊死	被験者識別コード	04-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／44.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、皮膚壊死、高脂血症、骨粗鬆症、胃潰瘍、骨壊死		
既往歴	なし		
併用制限薬	プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、鎮咳配合剤（1）、アンブロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフルプレドナート、アルプロスタジル　アルファデクス、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セファゾリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	皮膚壊死（重篤）、マイコプラズマ性肺炎（重篤）、肝機能検査異常、末梢性浮腫		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始した。 治験薬投与開始 23 日前、右中指 PIP 関節化膿性関節炎の骨掻爬術を施行し、治験薬投与開始 16 日前、部分的に右中指 PIP 関節部創部皮膚壊死を認めていたが、Day2 に右中指 PIP 関節部創部皮膚壊死の悪化があり、腹部有茎植皮予定となった。また、同日、末梢性浮腫の症状（手のむくみ、足のだるさ）があり、Day4 から治験薬を中断し、被験者からの治験中止の申し出があり、治験を中止した。Day13 に右中指 PIP 関節化膿性関節炎術後創部皮膚壊死に対する腹部有茎植皮術目的に入院した。翌日、腹部有茎植皮術施行し、Day52 に退院した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬を内服する以前よりある症状であり、治験薬との因果関係はない。		

(4) 帯状疱疹（No. 08-[redacted]）

重篤な有害事象	帯状疱疹	被験者識別コード	08-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／41.8 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、胃食道逆流性疾患、萎縮性胃炎、骨粗鬆症、間質性肺疾患、脳梗塞、不眠症、骨壊死、貧血		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム、ヘパリン類似物質、ヘパリン類似物質、チクロピジン塩酸塩		
併用薬	アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、エチゾラム、ヒアルロン酸ナトリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、テプレノン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ウルソデオキシコール酸、セビメリン塩酸塩水和物、プレドニゾロン、白色ワセリン、フルルビプロフェン、トコフェロール・ビタミンA油、尿素、アルファカルシドール、メコバラミン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、バラシクロビル塩酸塩、アシクロビル、ビダラビン		
有害事象名	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミル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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、帯状疱疹		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始し、増量時に体重 40 kg を下回っていたため増量せずに 125 mg/日を維持した。 Day97 に右肩外側のしびれ、手首のしびれ、右頚部、耳後部の疼痛が悪化した。右上肢に鶏卵大程度までの浮腫性紅斑多発し、中央に小丘疹、小水痘形成が認められ、右頚部や耳後部にも疼痛あり、精査・加療目的で入院した。 アシクロビン、メチコバールを服用し、疼痛時はカロナール、ロキソニン、セルベックスを服用、患部に白色ワセリンを塗布した。その後、Day103 に回復し、退院した。 治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	偶発的事象であり、また治験薬（ボセンタン）の作用機序から因果関係は否定できる。		

(5) マイコプラズマ性肺炎（No. 04-[redacted]）

重篤な有害事象	マイコプラズマ性肺炎	被験者識別コード	04-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／44.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、皮膚壊死、高脂血症、骨粗鬆症、胃潰瘍、骨壊死		
既往歴	なし		
併用制限薬	プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、鎮咳配合剤（1）、アンブロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフルプレドナート、アルプロスタジル　アルファデクス、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セファゾリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	皮膚壊死（重篤）、マイコプラズマ性肺炎（重篤）、肝機能検査異常、末梢性浮腫		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始した。 Day2 に末梢性浮腫の症状（手のむくみ、足のだるさ）があり、Day4 から治験薬を中断し、被験者からの治験中止の申し出があり、治験を中止した。 Day13 に合併症の悪化（右中指 PIP 関節化膿性関節炎術後創部皮膚壊死［PT：皮膚壊死］）の治療目的で入院した。 Day18 に湿性咳嗽が発現し、ムコソルバンを服用。胸部 X-P で明らかな異常所見なし。Day20 には 38~39 度台の発熱あり、インフルエンザ疑いでタミフルを服用した。その後ゾシン静注開始し、Day27 に血液検査の結果、マイコプラズマ陽性であった。Day29 に治療目的でさらに入院し、治療継続して Day36 に回復した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬投与終了後、発症までに 3 週間程経過し、マイコプラズマによる肺炎と考えられるため、治験薬との因果関係はない。		

(6) 大腿骨骨折（No. 02-[redacted]）

重篤な有害事象	大腿骨骨折	被験者識別コード	02-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／44.5 kg
発現時投与量	ボセンタン 187.5 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、多発性筋炎、間質性肺疾患、パーキンソン病、脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、胃炎、胃ポリープ、腎結石症、爪真菌症、低アルブミン血症、皮脂欠乏症		
既往歴	なし		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、シロスタゾール、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	プロポフォール、ジクロフェナクナトリウム、アマンタジン塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ゾニサミド、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、センノシド、グリセリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、ジクロフェナクナトリウム、ラノコナゾール、ルリコナゾール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、メナテトレノン、Ｌ－アスパラギン酸カルシウム水和物、維持液（３）、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル、ピペラシリンナトリウム、フェンタニルクエン酸塩		
有害事象名	強皮症関連指潰瘍、大腿骨骨折（重篤）、肝機能検査異常		
経過	本剤を 1 日 125 mg で投与を開始し、Day41 に 1 日 187.5 mg に増量した。 Day52 に転倒し大腿骨骨折し、Day55 に入院した。 Day58 に人工骨頭置換術を実施し、Day66 に経過良好で軽快と判断し退院した。 治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	ステロイドを長期にわたって服用していることから、骨粗鬆症の予防としてビタミン D3 製剤等の服用も併せて行っているが、骨粗鬆症が進行していることが考えられる。本事象は、このこと（ステロイド投与による骨粗鬆症の進行）が原因で起こったと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。		

(7) 全身性エリテマトーデス（No. 01-[redacted]）

重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス	被験者識別コード	01-[redacted]
転帰	未回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／50.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、シェーグレン症候群、腎結石症、骨粗鬆症、卵巣障害、不眠症、間質性肺疾患、心筋症、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患、全身性エリテマトーデス		
既往歴	なし		
併用制限薬	アムロジピンベシル酸塩、ベラプロストナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩 ヘパリン類似物質、シロスタゾール		
併用薬	エスタゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ポビドンヨード、テプレノン、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、ピコスルファートナトリウム水和物、モサプリドクエン酸塩水和物、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、エストロゲン〔結合型〕、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、塩化カリウム、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	肺炎、全身性エリテマトーデス（重篤）、インフルエンザ		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始。 Day5：38°C の発熱、下肢～足背の浮腫、胸痛と息苦しさがあり、他院を受診した。Day8：胸部レントゲン CTR53%、左胸水あり、左下葉浸潤影、CRP5.72、肺炎疑いにて治験薬を中断した。翌日に胸水減少傾向がみられていた。Day20：両下肢の non-pitting edema+がみられたが、CRP1.00 に低下したため、肺炎治癒と判断し、治験薬を再開した。Day22：足のむくみがあり、治験薬を中断した。 その後、Leg edema++と臨床検査結果より低タンパク血症治療と精査目的で入院し、治験中止に至った。ネフローゼ症候群と診断され、左腎生検実施後、フロモックス、ステロイドパルス療法を実施した。腎生検病理所見の結果、ループス腎炎と診断した。 （なお、30 日間追跡調査期間以降も、追跡調査を継続し、Day103 に軽快し退院したことを SAE 報告書で確認した。）		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬の投与前から軽度の血球減少、タンパク尿があり、その後の経過中にタンパク尿、右頬部紅斑を認め、ループス腎炎に矛盾しない腎生検が得られた。これらの事から強皮症に SLE がオーバーラップしたものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。 SLE を疑う軽微な検査異常が治験開始前から存在していたが、確定診断には至らなかったが、本事象後にこれまでの経過を総合的に判断して SLE と診断した。		

(8) 末梢性浮腫（No. 09-[redacted]）

重篤な有害事象	末梢性浮腫	被験者識別コード	09-[redacted]
転帰	未回復	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女／47.0kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	原発性胆汁性肝硬変、胃食道逆流性疾患、中耳炎、口唇炎、皮脂欠乏症、強皮症、腎機能障害、骨粗鬆症		
既往歴	虫垂炎、間質性肺疾患		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、リマプロスト　アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、エトドラク、セレコキシブ、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、オフロキサシン、スピロノラクトン、フロセミド、テプレノン、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、トリベノシド・リドカイン、ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、ジメチルイソプロピルアズレン、ケトコナゾール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、イソロイシン・ロイシン・バリン、アロプリノール、セフジニル		
有害事象名	高尿酸血症、痔核、口内炎、背部痛、末梢性浮腫（重篤）		
経緯	本剤 125 mg/日で投与を開始し、その後も増量せず 125 mg/日で維持した。 Day113 に下肢浮腫が発現し入院した。本事象は、投与後 16 週の評価時点（Day113）では、転帰は未回復ではあるが、治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	既往である腎障害による心不全（疑い）と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。		

2.5 AC-052-335 試験（投与後 24 週まで）（モジュール 5.3.5.2.3）：評価

目次

2.5 AC-052-335 試験（投与後 24 週まで）（モジュール 5.3.5.2.3）：評価 173
2.5.1 試験方法 175
2.5.2 試験の結果 179
2.5.2.1 患者の内訳及びベースライン特性 179
2.5.2.2 有効性 184
2.5.2.3 安全性 190
2.5.3 結論 198
2.5.4 付録 199

表一覧

表 1　早期中止の内訳（主な中止理由） 180
表 2　解析対象集団 181
表 3　人口統計学的特性の頻度分布 181
表 4　人口統計学的特性の基礎統計量 182
表 5　ベースライン疾患特性の頻度分布 183
表 6　ベースライン疾患特性の基礎統計量 183
表 7　DU 治療を目的として用いられたベースライン時の併用薬（Full analysis set） 184
表 8　投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数（Full analysis set） 185
表 9　投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合（Full analysis set） 186
表 10　投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した個数別の患者の割合（Full analysis set） 186
表 11　ベースラインから投与後 24 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合（Full analysis set） 187
表 12　ベースラインから投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化（Full analysis set） 189
表 13　投与後 24 週までの HAQ スコアの変化（Full analysis set） 190
表 14　投与後 24 週までの投与期間別症例数（Safety set） 191
表 15　投与後 24 週までの投与日数及び曝露量（Safety set） 191
表 16　投与後 24 週までに発現した有害事象の要約（Safety set） 192
表 17　投与後 24 週までに 2 例以上に発現した有害事象（Safety set） 193
表 18　投与後 24 週までに発現した重篤な有害事象（頻度、Safety set） 194
表 19　投与後 24 週までに発現した治験薬の投与を中止した有害事象（頻度別、Safety set） 195
表 20　投与後 24 週までの臨床的に重要な臨床検査値異常変動（Safety set） 196
表 21　バイタルサイン：投与後 24 週のベースラインからの変化量（Safety set） 197
表 22　心電図：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set） 198

図一覧

図 1　治験デザイン 179

図 2　患者の内訳 180
図 3　新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）（Full analysis set） 186
図 4　全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 187
図 5　指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 188

2.5.1 試験方法

治験の標題	全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第 III 相試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	日本国内 9 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の初回来院日［同意取得日］～最後の患者の 24 週評価日）	臨床フェーズ	3
目的	本試験の主目的は、評価期間である投与後 16 週までの全身性強皮症（SSc）に伴う手指潰瘍患者でのボセンタンの安全性及び忍容性を検討することであった。また、探索的に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投与後 16 週の有効性及び指標潰瘍が治癒するまでの時間を検討した。 継続期間は、引き続き SSc に伴う手指潰瘍患者でのボセンタン長期投与時の安全性及び忍容性を確認した。また、手指潰瘍数及び手の機能の変化も追跡調査し、長期投与による有効性を確認した。 手指潰瘍 • 近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍である（指節間関節を含む）。 指標潰瘍 • 手指潰瘍が複数ある場合に、投与開始前 90 日以内に発現した潰瘍で、最大又は最も疼痛の強い潰瘍か、当該患者に最も支障を来たしている潰瘍のうち、治験責任（分担）医師が治癒及び治癒の評価が可能であるとの臨床判断に基づいて、1 ヵ所の潰瘍を指標潰瘍と特定した手指潰瘍である。		
試験デザイン	前向き、多施設共同、単群、オープンラベル、第 III 相試験		
被験者数	計画例数：20 例 登録例数：29 例 投与例数：28 例		
選択基準	(1) 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 (2) 診察、問診等からレイノー現象を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (3) 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 なお、手指潰瘍の基準は以下の通りとする。 • 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		

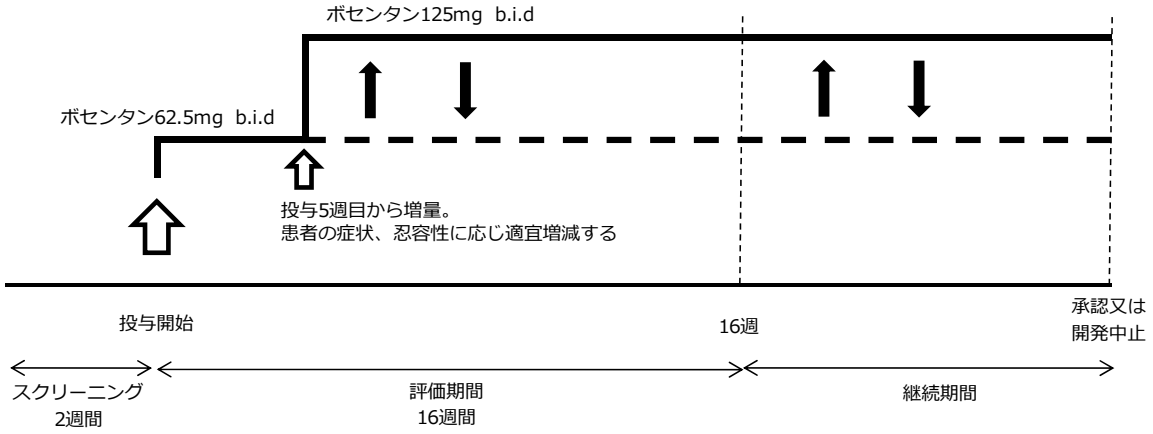
	こと（指節間関節を含む）。 • 上皮による被覆の連続性が失われており肉眼的に認められる深さがあること。なお、露出している場合、痂皮もしくは、壊死組織で覆われている場合も含める。 • 露出が明確に認められない（痂皮もしくは、壊死組織で覆われている）場合には、表皮および真皮が失われていることを治験責任（分担）医師が判断できること。 • 爪周囲炎、亀裂、指尖陥凹性瘢痕ではないこと。 • 石灰化部の突出に付随するものではないこと。 (4) 同意取得時 18 歳以上の患者 (5) 性別：性別不問 妊娠する可能性がある女性は、投与開始前の血清妊娠検査で陰性であり、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了（中止）後 1 ヵ月（30 日）は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、初潮前、閉経後 12 ヵ月以上無月経、不妊処置を実施した女性とする。 (6) 治験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意書を入手できた患者（未成年の場合は本人及び代諾者が同意書に署名していること）
除外基準	(1) 糖尿病、閉塞性動脈硬化症（ASO）、ビュルガー病（バージャー病）等の SSc 以外の疾患による手指潰瘍の患者 (2) 治験薬投与開始時までに PAH と確定診断された患者 (3) 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が施設基準値上限の 1.5 倍以上の患者 (4) Child-Pugh クラス B 及び C の肝機能障害を有する患者 (5) ヘモグロビン値が施設基準値下限の 75 %未満の患者 (6) 収縮期血圧（SBP）が 85 mmHg 未満の患者 (7) 重度の腎障害を有する患者（血清クレアチニン値が 3 mg/dL 以上） (8) 余命が 12 ヵ月未満と判断された患者 (9) 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 (10)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 (11)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又は未承認の薬剤の投与あるいは未承認の医療機器を使用した患者 (12)精神疾患、依存症（薬物／アルコール）、その他の疾患により治験実施計画書の遵守を妨げるおそれのある患者 (13)妊娠又は授乳中の患者 (14)治験薬と同系統の薬剤（エンドセリン受容体拮抗薬）又は治験薬の製剤添加物の何れかに対して過敏症を有する患者

	(15)その他治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者
治験薬/ロット番号/ 使用期限	ボセンタン水和物 62.5mg 錠（製造番号：[redacted]） 使用期限 20[redacted]年 [redacted]月
比較対照薬/ロット番号/ 使用期限	なし
治験薬の用量/投与経路/投与期間	投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。忍容性に応じて 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回への減量又は 1 回 125 mg を 1 日 2 回への再増量を可能とした。なお、体重が 40 kg 未満の患者には 5 週目以降も 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。
併用薬・併用療法	**併用制限薬** 評価期間中に以下の薬剤を併用する際には、治験薬投与開始 14 日以上前から一定用量とした。 • 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（アトルバスタチン、シンバスタチンなど） • 経口プロスタグランジン製剤（リマプロスト、ベラプロストなど） • PDE5 阻害薬（例：シルデナフィル、タダラフィル） • エポプロステノールナトリウム静注製剤 なお、点眼薬、点鼻薬、点耳薬は併用制限薬から除いた。 **併用禁止薬** 治験薬投与期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。 • 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（アルプロスタジル注射液など） • 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 日以上前から治験薬投与期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。 • 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** 治験薬投与期間中は、以下の併用療法の使用を禁止した。 • 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
有効性評価基準：	• ベースラインから投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数 • ベースラインから投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合 • 新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間 • ベースラインから投与後 24 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合 • 全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間 • ベースラインから投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化 • ベースラインから投与後 24 週までの HAQ スコアの変化 ベースラインは、治験薬投与開始日（Visit 2）の治験薬投与開始前に行った評価と定義した。
安全性評価基準：	• 治験薬投与開始から投与後 24 週まで又は治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した有害事象 • 治験薬投与開始から投与後 24 週まで又は治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与開始から投与後 24 週まで又は治験薬投与終了（中止）までのバイタルサイン（血圧、脈拍）の変動 • 治験薬投与開始から投与後 24 週まで又は治験薬投与終了（中止）までに発現した臨床検査値異常 • 治験薬投与開始から投与後 24 週まで又は治験薬投与終了（中止）までに発現した以下に定義する臨床検査値異常変動 – AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 3 倍を超え 5 倍以下 – AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 5 倍を超え 8 倍以下 – AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 8 倍を超える – ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 3 倍を超え、総ビリルビン値が Actelion 社の基準値上限の 2 倍を超える – ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下
薬物動態及び薬力学的評価基準：	該当なし
薬剤経済学的評価基準：	該当なし
統計手法：	臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的

	位置づけで安全性解析集団（Safety set）及び最大の解析対象集団（Full analysis set）を対象に安全性や有効性を統計学的に検討した。本疾患は本邦で希少疾病として指定されており、集積可能な症例数として 20 例を設定した。 連続値は、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。平均値及び中央値については 95%信頼区間も算出した。 カテゴリカル値の場合は計数及び頻度で示した。

図 1　治験デザイン



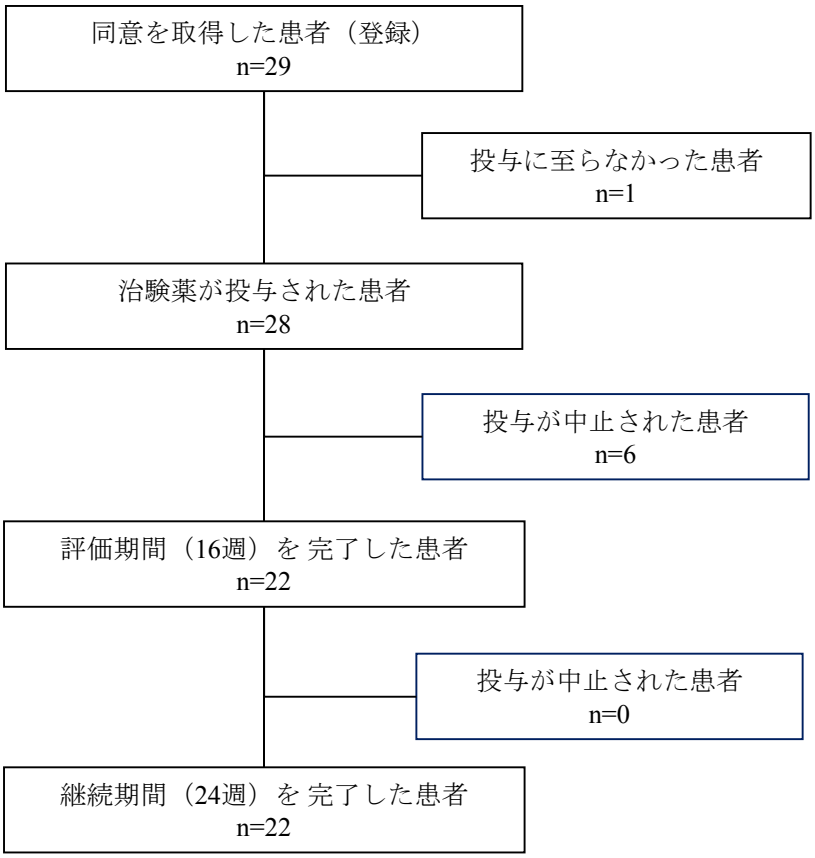
b.i.d=1 日 2 回
出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 1

2.5.2 試験の結果

2.5.2.1 患者の内訳及びベースライン特性

患者の内訳を図 2 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。投与開始後 16 週間の評価期間中に主に安全性を理由に 6 例が治験薬の投与を中止した。評価期間が終了した 22 例全例が継続期間に移行し、投与後 24 週までに投与を中止した症例はなかった。

図 2　患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 2

早期中止した患者の内訳及び理由を表 1 に示した。

治験薬の投与を受けた 28 例のうち、投与後 24 週までに治験を中止した患者は 21.4%（6/28 例）であった。中止の主な理由は 4 例が有害事象によるもの（被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、02-[redacted]、04-[redacted]）、2 例は中止の申し出（被験者識別コード 02-[redacted]、04-[redacted]）で、いずれも投与後 16 週までに中止した。なお、中止の申し出のうちの 1 例（被験者識別コード 04-[redacted]）は有害事象の発現が原因で患者より中止の申し出があった症例であった。

表 1　早期中止の内訳（主な中止理由）

	0-24 週	
	N	%
総投与症例	28	100.0%
継続例数	22	78.6%
中止例数	6	21.4%
有害事象	4	14.3%
中止の申し出	2	7.1%
除外すべき条件判明	0	0.0%
その他	0	0.0%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 4

解析対象集団の内訳を表 2 に示した。登録した 29 例のうち、治験薬の投与に至らなかった 1 例を除いた 28 例を安全性解析集団（Safety set）及び最大の解析対象集団（Full analysis set）とした。

表 2　解析対象集団

	N	%
安全性解析集団（Safety set）		
対象例数	28	96.6%
除外例数	1	3.4%
最大の解析対象集団（Full analysis set）		
対象例数	28	96.6%
除外例数	1	3.4%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 5

Safety set 及び Full analysis set 28 例の人口統計学的特性の頻度分布を表 3 に、基礎統計量を表 4 に示した。

28 例中、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。患者の年齢の平均±SD は 57.8 ± 14.9 歳、中央値は 61.5 歳であった。

表 3　人口統計学的特性の頻度分布

	Full analysis set / Safety set N=28
性別	
n	28
男	3 (10.7%)
女	25 (89.3%)
年齢 (歳)	
n	28
18-40	4 (14.3%)
41-60	8 (28.6%)
>60	16 (57.1%)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 6

表 4　人口統計学的特性の基礎統計量

	Full analysis set / Safety set N=28
年齢 (歳)	
n	28
Mean	57.8
Standard deviation	14.9
Standard error	2.8
Median	61.5
Q1 , Q3	44.0, 70.5
Min , Max	29, 79
体重 (kg)	
n	28
Mean	49.55
Standard deviation	9.82
Standard error	1.86
Median	47.20
Q1 , Q3	44.45, 52.00
Min , Max	37.9, 86.5
身長 (cm)	
n	28
Mean	156.06
Standard deviation	7.61
Standard error	1.44
Median	155.00
Q1 , Q3	149.55, 162.85
Min , Max	145.1, 170.0

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 7

ベースライン時の疾患特性の頻度分布を表 5 に、基礎統計量を表 6 に示した。

28 例中、びまん皮膚硬化型 SSc が 67.9%（19/28 例）、限局皮膚硬化型 SSc が 32.1%（9/28 例）であった。28 例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。28 例全例に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 5 ベースライン疾患特性の頻度分布

	Full analysis set / Safety set N=28
SSc 分類	
n	28
dcSSc（びまん皮膚硬化型 SSc）	19 (67.9%)
lcSSc（限局皮膚硬化型 SSc）	9 (32.1%)
喫煙の有無	
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 6 ベースライン疾患特性の基礎統計量

	Full analysis set / Safety set N=28
罹病期間 (年) [1)]	
n	28
Mean	8.46
Standard deviation	7.94
Standard error	1.50
Median	6.64
Q1 , Q3	2.70, 12.00
Min , Max	0.2, 33.3
手の機能 [2)]	
n	28
Mean	0.5
Standard deviation	0.6
Standard error	0.1
Median	0.5
Q1 , Q3	0.0, 1.0
Min , Max	0, 2
HAQ-DI[3)]	
n	28
Mean	0.6
Standard deviation	0.5
Standard error	0.1
Median	0.4
Q1 , Q3	0.0, 1.0
Min , Max	0, 2

1) SSc と診断されてから投与開始までの年数

2) HAQ の 3 項目である「着衣と見繕い」、「衛生」及び「握力」を複合した
3) HAQ スコアの各カテゴリーの平均値
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 9

ベースライン時に、全例が基礎疾患である強皮症を有していたが、これ以外で最も多かったの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（モジュール 5.3.5.2.3 表 10）。

ベースライン時に半数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が 75.0%（21/28 例）、プレドニゾロン及びアルプロスタジル アルファデクス（外用）がそれぞれ 57.1%（16/28 例）、サルポグレラート塩酸塩が 53.6%（15/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 36）。ベースライン時に手指潰瘍（DU）治療を目的として用いた併用薬を表 7 に示した。ベースライン時に DU の治療を目的とした併用薬を投与した症例は 25.0%（7/28 例）であった。最も多い併用薬剤はアルプロスタジル アルファデクス（外用）が 17.9%（5/28 例）であった。ベースライン時に併用療法はなかった。

表 7　DU 治療を目的として用いられたベースライン時の併用薬（Full analysis set）

薬効分類	一般名	n	(%)
		7	25.0%
その他の循環器官用薬		1	3.6%
	トコフェロールニコチン酸エステル (経口)	1	3.6%
その他の外皮用薬		7	25.0%
	アルプロスタジル　アルファデクス (外用)	5	17.9%
	トラフェルミン（遺伝子組換え） (外用)	2	7.1%
その他の血液・体液用薬		3	10.7%
	シロスタゾール (経口)	1	3.6%
	ベラプロストナトリウム (経口)	2	7.1%
	サルポグレラート塩酸塩 (経口)	2	7.1%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 11

2.5.2.2 有効性

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、比較試験等で有効性を検証できるだけの症例数を集積する事は困難と考えられた。また、海外 AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験でボセンタンの SSc に伴う手指潰瘍を有する患者での有効性及が確認されており、本試験は本邦での SSc に伴う手指潰瘍を有する患者における安全性と忍容性の評価を主目的とし、主要評価項目及び副次評価項目を設定せず、ベースラインから治験薬投与開始後 24 週までの有効性を探索的に評価した。

有害事象のために中断した 2 例を除いた 26 例では投与後 24 週までの服薬率は 80%を超えていた。個々の患者の服薬状況をモジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.5.1 に示した。

2.5.2.2.1 主要評価項目

該当せず

2.5.2.2.2 副次評価項目

該当せず

2.5.2.2.3 探索的評価項目

手指潰瘍に関する評価項目は、Full analysis set を対象としてベースラインと投与後 24 週の投与前後比較の解析を行った。有効性評価データの取扱いの一覧をモジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.3 に示した。

2.5.2.2.3.1 予防に関する評価

(1) 新規手指潰瘍数の数

ベースラインから投与後 24 週までに発現した新規の手指潰瘍数の要約を表 8 に示した。投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍は平均 0.50±1.04 ヵ所であった。24 週の投与期間で最少で 0 ヵ所、最多で 4 ヵ所の新規の手指潰瘍が発現した。

表 8　投与後 24 週までに発現した新規手指潰瘍数（Full analysis set）

	0-24 週
新規 DU 数 (個)	
n	28
Mean	0.50
Standard deviation	1.04
Standard error	0.20
Median	0.00
Q1 , Q3	0.00, 0.50
Min , Max	0, 4

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 12

(2) 新規手指潰瘍が発現した患者の割合

投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合を表 9 に、新規手指潰瘍を発現した個数別の患者の割合を表 10 に示した。24 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 ヵ所以上発現した患者は 14.3%（4/28 例）、3 ヵ所以上が 7.1%（2/28 例）、4 ヵ所以上が 3.6%（1/28 例）であった。

表 9　投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合（Full analysis set）

	0-24 週
N	28
新規 DU が発現した症例数	7 (25.0)
95% CL	10.7% , 44.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 13

表 10　投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した個数別の患者の割合（Full analysis set）

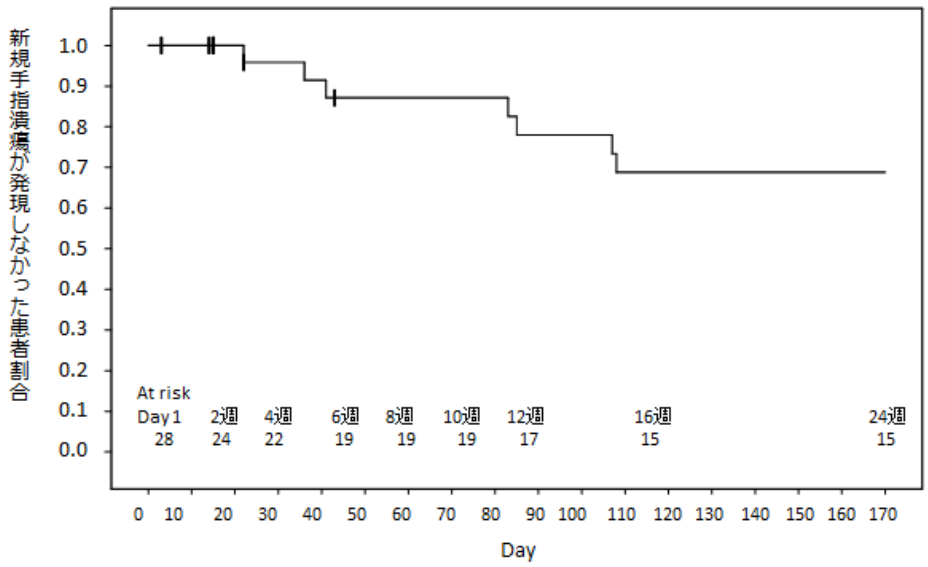
N=28	0-24 週	%
新規 DU が発現しなかった患者数	21	75.0
新規 DU が発現した患者数	7	25.0
1 ヵ所以上	7	25.0
2 ヵ所以上	4	14.3
3 ヵ所以上	2	7.1
4 ヵ所以上	1	3.6

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 14

(3) 新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間

新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間を図 3 に示した。新規手指潰瘍の発現時期に傾向はみられなかった。

図 3　新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）（Full analysis set）



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 3

2.5.2.2.3.2 治癒に関する評価

(1) 全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合

ベースラインから投与後 24 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合を表 11 に示した。ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者は 11 例で、投与後 24 週までに新規手指潰瘍が発現した患者は 7 例であり、ベースライン時に手指潰瘍を有し、かつ新規手指潰瘍が発現した患者は 3 例のため、ベースライン時から投与後 24 週までに手指潰瘍を有した患者は 15 例であった。15 例のうち、全ての手指潰瘍が完全治癒した患者は 66.7%（10/15 例）であった。全ての手指潰瘍が完全に治癒した患者はベースライン時に手指潰瘍を有していた患者のうち 11 例中 8 例、新規手指潰瘍が発現した患者のうち 7 例中 5 例であった（モジュール 5.3.5.2.3 第 11.2.3.2 項）。

表 11　ベースラインから投与後 24 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合（Full analysis set）

	0-24 週
N[1)]	15
完全治癒した症例数	10(66.7)
95% CL	38.4% , 88.2%

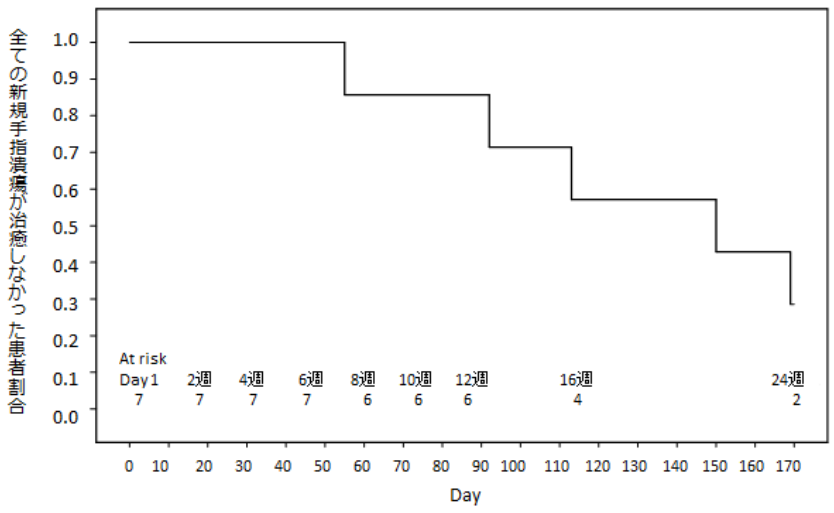
1) 投与後 24 週までに手指潰瘍を有した患者数(ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者 11 例及び新規手指潰瘍が発現した 7 例)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 15

(2) 全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間

全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間を図 4 に示した。28 例中 7 例に新規手指潰瘍が発現し、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た。投与後 24 週までに 7 例中 5 例で全ての新規手指潰瘍が治癒した。

図 4　全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）

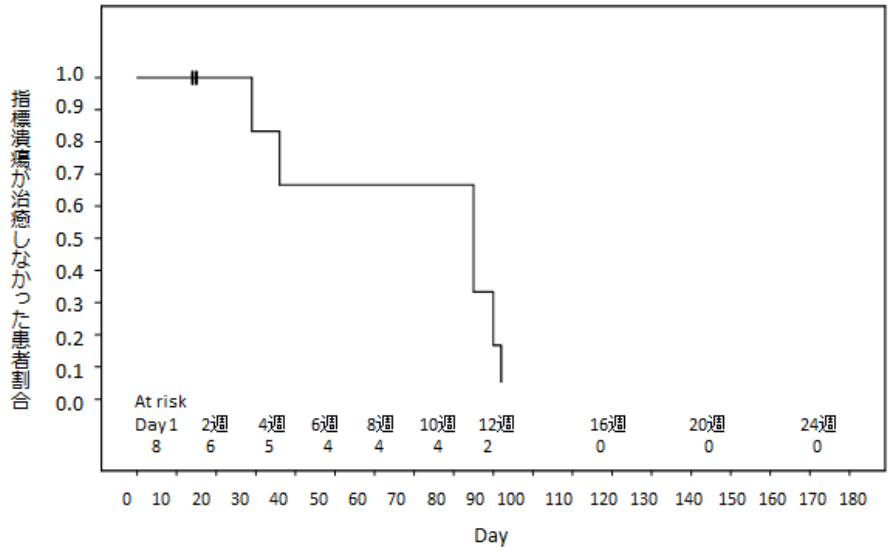


出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 4

(3) 指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間

指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間を図 5 に示した。指標潰瘍を有する患者は 28 例中 8 例で、投与後 4 週から指標潰瘍が治癒した症例が現れた。投与後 16 週までに投与を中止した 2 例を除いた 6 例全例の指標潰瘍が治癒した。

図 5　指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 5

2.5.2.2.3.3 全般的手指潰瘍に関する評価

(1) 手指潰瘍総数

ベースラインから投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化を表 12 に示した。手指潰瘍の総数とは、指標潰瘍や新規手指潰瘍に関わらず評価時に存在する手指潰瘍の総数とした。

手指潰瘍の総数は、中止した 6 例を Last Observation Carried Forward（LOCF）で補完をした場合、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（表 12）。中止した 6 例を除き投与後 24 週の評価が可能であった 22 例でも、ベースラインで平均 1.05 ± 2.03 ヵ所に対し、投与後 24 週では 0.09±0.29 ヵ所で 0.95±2.08 ヵ所の減少となり、同様の結果が認められた（モジュール 5.3.5.2.3 表 37）。

表 12　ベースラインから投与後 24 週までの手指潰瘍総数の変化（Full analysis set）

	Baseline	**24 週**(LOCF)
DU 総数の変化		
n	28	28
Mean	1.18	0.39
Standard deviation	2.06	1.07
Standard error	0.39	0.20
Median	0.00	0.00
Q1 , Q3	0.00, 1.00	0.00, 0.00
Min , Max	0, 8	0, 4
ベースラインからの変化量		
n		28
Mean		-0.79
Standard deviation		1.87
Standard error		0.35
Median		0.00
Q1 , Q3		-1.00, 0.00
Min , Max		-8, 1

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 16

(2) HAQ スコア

ベースラインから投与後 24 週までの HAQ スコアの変化を表 13 に要約した。

HAQ-DI は中止した 6 例を LOCF で補完をした場合、ベースラインの 0.53 ± 0.54 に比べ投与後 24 週は 0.59±0.70 であった。

HAQ スコアは本来、手指潰瘍ではなく全身性強皮症に対する評価であるため、手指潰瘍に関連のない評価も含まれる。したがって、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」を評価した。その結果、「着衣と身繕い」、「衛生」、「握力」及び複合した「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。中止した 6 例を除き投与後 24 週の評価が可能であった 22 例の場合も、ベースラインの 0.54±0.54 に比べ投与後 24 週は 0.59±0.71 であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 39）。

表 13　投与後 24 週までの HAQ スコアの変化（Full analysis set）

		N	Baseline	24 週(LOCF)
HAQ-DI	Mean ± SD	26	0.53±0.54	0.59±0.70
	Change from Baseline to Week 16		-	0.06±0.54
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.9673
着衣と見繕い	Mean ± SD	26	0.38±0.50	0.58±0.70
	Change from Baseline to Week 16		-	0.19±0.57
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.1875
衛生	Mean ± SD	26	0.27±0.53	0.35±0.63
	Change from Baseline to Week 16		-	0.08±0.48
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.7500
握力	Mean ± SD	26	0.88±0.91	0.92±1.02
	Change from Baseline to Week 16		-	0.04±0.66
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	1.0000
手の機能	Mean ± SD	26	0.51±0.56	0.62±0.72
	Change from Baseline to Week 16		-	0.10±0.49
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.3086

2 例（被験者識別コード 01[redacted] 及び 02-[redacted]）は治験薬の投与中断後、そのまま中止している。そのため、投与中止時のデータがアローアンス外のため除外した。
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 17

2.5.2.3 安全性

投与開始から治験薬投与後 24 週までの有害事象を集計し安全性を評価した。

投与期間別の症例数の内訳を表 14、投与日数及び曝露量を表 15 に示した。総投与期間が 24 週以上の症例は 78.6%（22/28 例）であった。

表 14　投与後 24 週までの投与期間別症例数（Safety set）

	N=28
＜4 週	5 (17.9%)
4 週≤　＜8 週	1 (3.6%)
8 週≤　＜12 週	0 (0.0%)
12 週≤　＜16 週	0 (0.0%)
16 週≤　＜24 週	0 (0.0%)
24 週≤	22 (78.6%)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 18 改変

表 15　投与後 24 週までの投与日数及び曝露量（Safety set）

	投与日数（中断期間を除く）(日)	総投与量 (mg)	平均 1 日投与量 (mg)
n	28	28	28
Mean	136.5	22776.79	155.99
Standard deviation	64.0	13234.84	48.85
Standard error	12.1	2501.15	9.23
Median	169.0	21250.00	125.74
Q1 , Q3	161.5, 169.0	21000.00, 36562.50	125.00, 213.31
Min , Max	3, 176	375.0, 40625.0	62.5, 231.5

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 19 改変

2.5.2.3.1 有害事象

治験責任（分担）医師から報告された有害事象は MedDRA/J（Ver.17.0）を用いて基本語（PT）に読み替えた。有害事象の読み替え一覧をモジュール 5.3.5.2.3 付録 16.1.10.1 に示した。患者別の有害事象一覧をモジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.7.1 に示した。

投与後 24 週までに発現した有害事象の要約を表 16 に示した。少なくとも 1 件以上の有害事象が 85.7%（24/28 例）に報告され、このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 60.7%（17/28 例）に報告された。重篤な有害事象は 25.0%（7/28 例）、投与の中止に至った有害事象は 17.9%（5/28 例）報告された。死亡例はなかった。

表 16　投与後 24 週までに発現した有害事象の要約（Safety set）

	0-24 週	
	N	%
症例数	**28**	
有害事象発現例数	24	85.7%
因果関係が否定できない	17	60.7%
重度の有害事象	5	17.9%
死亡	0	0.0%
重篤な有害事象	7	25.0%
有害事象による中止	5	17.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 20

2.5.2.3.2 主な有害事象

治験薬投与開始から投与後 24 週までに 2 例以上に発現した有害事象の一覧を表 17 に示した。

少なくとも 1 件以上の有害事象が 85.7%（24/28 例）に報告された。発現頻度が高かった有害事象は「肝機能検査異常」で 28.6%（8/28 例）であった。次いで「強皮症関連指潰瘍」が 25.0%（7/28 例）、「鼻咽頭炎」が 21.4%（6/28 例）であった。SOC 分類別に発現頻度が高かったのは「感染症および寄生虫症」で 46.4%（13/28 例）であった。次いで「臨床検査」が 42.9%（12/28 例）であった。（モジュール 5.3.5.2.3 表 43）。

投与開始から投与後 24 週までに報告された治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 60.7%（17/28 例）であった。主な事象は、「肝機能検査異常」の 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（モジュール 5.3.5.2.3 表 22）。

表 17　投与後 24 週までに 2 例以上に発現した有害事象（Safety set）

Preferred Term	N=28	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	24(85.7%)	
Total number of AEs		91
肝機能検査異常	8(28.6%)	8
強皮症関連指潰瘍	7(25.0%)	11
鼻咽頭炎	6(21.4%)	8
末梢性浮腫	4(14.3%)	4
貧血	3(10.7%)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(10.7%)	3
関節痛	2(7.1%)	2
便秘	2(7.1%)	2
下痢	2(7.1%)	2
肝機能異常	2(7.1%)	2
インフルエンザ	2(7.1%)	2
鉄欠乏性貧血	2(7.1%)	2
尿路感染	2(7.1%)	2
上気道の炎症	2(7.1%)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2(7.1%)	2

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 21

2.5.2.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象

投与開始から投与後 24 週までに死亡例はなかった。同意取得から投与開始までに発現した重篤な有害事象はなかった。投与開始から投与後 24 週までに発現した重篤な有害事象の一覧を表 18 に示した。重篤な有害事象は、投与後 24 週までに 7 例 9 件（25.0%、7/28 例）に発現し、「大腿骨骨折」、「体液貯留」、「肝機能異常」、「帯状疱疹」、「末梢性浮腫」、「マイコプラズマ性肺炎」、「皮膚壊死」、「全身性エリテマトーデス」及び「脱水」であった。「体液貯留」及び「肝機能異常」は、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。

これら重篤な有害事象が発現した症例の叙述をモジュール 5.3.5.2.3 第 15.3.1.2 項 に示した。

表 18　投与後 24 週までに発現した重篤な有害事象（頻度、Safety set）

Preferred Term	N=28	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	7(25.0%)	
Total number of AEs		9
脱水	1(3.6%)	1
大腿骨骨折	1(3.6%)	1
体液貯留	1(3.6%)	1
肝機能異常	1(3.6%)	1
帯状疱疹	1(3.6%)	1
末梢性浮腫	1(3.6%)	1
マイコプラズマ性肺炎	1(3.6%)	1
皮膚壊死	1(3.6%)	1
全身性エリテマトーデス	1(3.6%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 25

2.5.2.3.4 投与の中止に至った有害事象

投与後 24 週までに治験薬の投与を中止した有害事象の一覧を表 19 に示した。

投与後 24 週までに 17.9%（5/28 例）が有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

2 例は、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」各 1 例であった。肝機能検査値の上昇を伴った有害事象はいずれも、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。別の 2 例は、「体液貯留」（1 例）及び「末梢性浮腫」（1 例）であった。浮腫に関する有害事象はいずれも、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。残り 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）は、合併症である全身性エリテマトーデスの悪化によるものであり、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定した。

これら治験薬の投与を中止した有害事象が発現した症例の叙述をモジュール 5.3.5.2.3 第 15.3.1.3 項に示した。

表 19　投与後 24 週までに発現した治験薬の投与を中止した有害事象（頻度別、Safety set）

Preferred Term	N=28	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	5(17.9%)	
Total number of AEs		5
体液貯留	1(3.6%)	1
肝機能異常	1(3.6%)	1
肝機能検査異常	1(3.6%)	1
末梢性浮腫	1(3.6%)	1
全身性エリテマトーデス	1(3.6%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 26

投与開始から投与後 24 週までに妊娠した患者はなかった。

2.5.2.3.5 その他の重要な有害事象

該当なし

2.5.2.3.6 臨床検査値

臨床検査値の平均値のベースラインから投与後 2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週及び 24 週の推移をモジュール 5.3.5.2.3 表 50 に、投与前後の臨床検査値の推移図（平均、患者ごと）をモジュール 5.3.5.2.3 図 7、モジュール 5.3.5.2.3 図 8 に示した。

統計解析計画書（モジュール 5.3.5.2.3 付録 16.1.9.1）の資料 1「Actelion 社の基準範囲及び臨床検査値異常変動の範囲」に基づき、得られた臨床検査値を社内基準をもとに異常変動判定を行い、注目すべき臨床検査値の異常変動に該当する検査結果を抽出した。

投与後 24 週までに AST、ALT 及び ALP が高値に異常変動を示した症例は、それぞれ 14.3%（4/28 例）、7.1%（2/28 例）及び 10.7%（3/28 例）に認めた。また、ヘモグロビンが低値に異常変動を示した症例は 17.9%（5/28 例）、好酸球が高値に、アルブミンが低値に異常変動を示した症例は各 1 例（3.6%、1/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 27）。

ヘモグロビンが低値に異常変動を示した 5 例のうち、1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は 10 g/dL を下回る減少を示した。当該事象は貧血として報告されたが、月経過多によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。その他 4 例のヘモグロビン減少は 10 g/dL を下回ることはなかった。

好酸球が高値に示した 1 例（被験者識別コード 02-[redacted]）は肝機能異常の有害事象が発現しており、治験薬投与中止後肝機能障害の回復とともに好酸球は減少した。アルブミンが低値に異常変動を示した 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）は、有害事象の肺炎による摂食不良によるものと重篤な有害事象の全身性エリテマトーデスのループス腎炎によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

AST、ALT 及びヘモグロビンについて、臨床的に重要な異常変動（AST 及び ALT：基準値上限の 3 倍を超える上昇、ヘモグロビン：10g/dL を下回る低下及び注目すべき異常変動）の発現割合を表 20 に示した。

(1) ALT 及び/又は AST

AST 及び/又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した症例は、投与後 16 週までに 7.1%（2/28 例、被験者識別コード 02-[redacted]、04-[redacted]）に認められた。2 例とも投与後 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。被験者識別コード 02-[redacted] は、ALT 及び AST の上昇に発熱を伴っていたが、治験薬の投与中止後に回復した。被験者識別コード 04-[redacted] は、肝障害の臨床症状はみられず、治験薬の投与中止後に回復した。投与後 16 週以降 24 週までに基準値上限の 3 倍を超えた AST 及び/又は ALT の上昇はなかった。

(2) ヘモグロビン

10 g/dL を下回るヘモグロビンの減少は、投与後 16 週までに 10.7%（3/28 例、被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、09-[redacted]）に認められた。このうち 2 例（被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]）は 10 g/dL を下回ったが、ベースラインからの意味のある減少（ベースラインに比べ 15%を超える減少）ではなかった（被験者識別コード 01-[redacted]：10.9 g/dL→9.7 g/dL、被験者識別コード 01-[redacted]：11.0 g/dL→9.4 g/dL）。残りの 1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は、投与後 16 週の時点で 10 g/dL を下回り、かつベースラインからの意味のある減少（ベースラインに比べ 15%を超える減少、11.5 g/dL→9.6 g/dL）が認められたが、月経過多による貧血のため因果関係は否定された。投与後 16 週以降 24 週までに 10 g/dL を下回るヘモグロビンの減少はなかった。

表 20　投与後 24 週までの臨床的に重要な臨床検査値異常変動（Safety set）

		0-24 週 N=28	
		N	%
	ALT or AST >3 ULN	2	7.1%
ALT	ALT >3 ULN	2	7.1%
	>3, ≤ 5 ULN	0	0.0%
	>5, ≤ 8 ULN	0	0.0%
	>8 ULN	2	7.1%
AST	AST >3 ULN	2	7.1%
	>3, ≤ 5 ULN	0	0.0%
	>5, ≤ 8 ULN	0	0.0%
	>8 ULN	2	7.1%
ALT 及び TB[1)]	ALT >3 ULN and TB > 2 ULN	0	0.0%
ヘモグロビン	≤10g/dL	3	10.7%
	≤10g/dL and LL	1	3.6%

ULN：基準値上限、TB：総ビリルビン、LL：注目すべき異常変動
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 28

2.5.2.3.7 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

投与後 24 週の脈拍、血圧及び体重のベースラインからの変化量を表 21 に示した。投与後 24 週の脈拍、血圧及び体重はいずれもベースラインからの変化はほとんどなかった。

表 21 バイタルサイン：投与後 24 週のベースラインからの変化量（Safety set）

	N	Baseline	Week 24	Change from baseline to Week 24	p-value *1 p-value *2
体重	22	50.10 (10.70)	50.27 (11.31)	0.17 (2.15)	0.6021
(kg)		44.50 47.20 52.00	44.20 47.10 51.40	-0.60 0.20 1.30	0.7171
		(45.36, 54.85)	(45.26, 55.29)	(-0.78, 1.12)	
収縮期血圧	22	110.8 (15.0)	108.6 (13.0)	-2.2 (11.3)	0.3437
(mmHg)		101.0 108.0 121.0	99.0 107.0 119.0	-10.0 -2.0 6.0	0.3770
		(104.2, 117.5)	(102.9, 114.4)	(-7.2, 2.8)	
拡張期血圧	22	63.3 (11.9)	60.6 (8.7)	-2.7 (10.4)	0.2726
(mmHg)		57.0 62.5 68.0	53.0 61.5 65.0	-10.0 -3.0 7.0	0.2340
		(58.0, 68.6)	(56.8, 64.4)	(-7.4, 1.9)	
脈拍	22	81.4 (9.7)	81.0 (12.1)	-0.4 (8.0)	0.4782
(bpm)		73.0 84.0 87.0	70.0 83.5 90.0	-4.0 -1.5 3.0	0.8339
		(77.1, 85.7)	(75.6, 86.4)	(-3.9, 3.2)	

The upper line shows the mean (SD).
The middle line shows the Q1, median and Q3.
The bottom line shows the 95% confidence limits.
*1: p-value Wilcoxon signed rank test
*2: p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 29

投与後 16 週の心電図［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平均変化量を表 22 に示した。投与後 16 週で、ベースラインからの変化はほとんどなかった。

投与後 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。投与後 16 週に QTc が 450 ms を超えている症例は 3 例（被験者識別コード 02-[redacted]、05-[redacted]、06-[redacted]）いたが、2 例（被験者識別コード 05-[redacted]、06-[redacted]）はベースライン時から 450 ms を超えており、残り 1 例（被験者識別コード 02-[redacted]）はベースライン時が 434 ms で、投与後 16 週では 454 ms とベースラインから 20 ms の延長であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 31）。

また、投与後 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、最も大きく延長した値は 29 ms であった。投与後 16 週以降は、心電図の評価は行わなかった。

表 22　心電図：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set）

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

The upper line shows the mean (SD).
The middle line shows the Q1, median and Q3.
The bottom line shows the 95% confidence limits.
*1: p-value Wilcoxon signed rank test
*2: p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 30

2.5.3 結論

ボセンタンを 24 週間投与した結果、本試験で発現頻度の高かった有害事象は肝機能検査値の上昇に伴う事象及び浮腫に関連する事象であった。本邦におけるこれまでのボセンタンの PAH 患者に対する使用経験と比較しても注意すべき新たな副作用はなく、16 週間投与した安全性プロファイルと大きな違いはなかった。これまでに実施された SSc に伴う手指潰瘍患者や他の疾患（肺動脈性肺高血圧症等）対象の臨床試験での安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者に対してもボセンタンは良い忍容性及び安全性が認められた。

また、探索的検討ではあるが、投与後 24 週においても新規手指潰瘍の発現数及び新規手指潰瘍が発現する患者の割合も大きく変わらず、引き続き新規手指潰瘍の発現を抑制することが期待できると考えられた。

2.5.4 付録

投与 24 週後までに発現した重篤な有害事象例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.2.3 第 15.3.1.2 項）。

(1) 肝機能異常（No. 02-[redacted]）

重篤な有害事象	肝機能異常	被験者識別コード	02-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／52.6 kg
発現時投与量	ボセンタン 125mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	強皮症、ブドウ球菌感染、間質性肺疾患、大腸腺腫、皮膚潰瘍、骨粗鬆症、胃炎、高カリウム血症、過角化、不眠症		
既往歴	B 型肝炎		
併用制限薬	なし		
併用薬	ゾルピデム酒石酸塩、アセトアミノフェン、センノシド、インドメタシン、サリチル酸、アルプロスタジル　アルファデクス、バレニクリン酒石酸塩		
有害事象名	便秘、肝機能異常（重篤）、鼻閉、関節痛		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始。 Day13 に発熱あり。Day15 に 37.7°C の発熱のためカロナールを服用するも、37.0°C 前後を推移。血液検査で、AST356U/L、ALT315U/L と基準値上限の 8 倍を超えたため、治験薬の服用を中止し、治療のため、入院期間を延長した。翌日、消化器内科を受診し腹部超音波検査を実施するも異常は認められなかった。Day23 に全身状態良好及び肝障害が軽快傾向を示したため、退院した。Day37 に AST30 U/L、ALT19 U/L とベースライン時の値まで回復した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連あり		
コメント	既往歴として B 型肝炎を認めた。治験薬服用後より肝障害が出現しており、また、ボセンタンによる肝障害は多数報告があることから、治験薬との因果関係はありと判断した。		

	基準値	Day1	Day8	Day15	Day19	Day22	Day30	Day37
AST	13-34 U/L	42	54	356	45	46	32	30
ALT	7-37 U/L	21	37	315	118	72	24	19

＊施設の測定値を記載

(2) 体液貯留（No. 01-[redacted]）

重篤な有害事象	体液貯留	被験者識別コード	01-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女性／37.9 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	強皮症、心筋梗塞、原発性胆汁性肝硬変、肩回旋筋腱板症候群、緑内障、骨粗鬆症、変形性脊椎症、貧血、胃食道逆流性疾患、機能性胃腸障害、爪囲炎		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタ（４、サルポグレラート塩酸塩、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、リドカイン、ドルゾラミド塩酸塩、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合、フロセミド、フロセミド、レバミピド、ランソプラゾール、センノシド、ウルソデオキシコール酸、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、スルファジアジン銀、トコフェロール・ビタミンA油、パップ剤（４－１２）、アルプロスタジル　アルファデクス、メコバラミン、グルコン酸カリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セフジニル		
有害事象名	体液貯留（重篤）、口腔内潰瘍形成、低カリウム血症、挫傷		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始し、Day4 に「労作時呼吸困難」が出現、胸部単純 X 線にて CTR65%と心拡大を認め、心不全と診断され緊急入院した。治験薬の投与は一時中断し、利尿剤の持続静注、酸素投与にて治療を開始した。Day16 に心嚢液の貯留を認めたものの、右胸水改善を確認したたため、利尿剤の持続静注を中止し利尿剤の内服治療を開始した。その後利尿剤治療は継続しているものの酸素投与は終了し、労作時呼吸困難の改善がみられ、Day45 に軽快で退院した。しかし、治験責任医師は本剤服用により、本事象が再発する恐れがあると考え治験を中止した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連あり		
コメント	既知の副作用である体液貯留に合致する所見で、治験薬中断後、速やかに改善していることから治験薬との因果関係は否定できないと考えられる。入院後の検査より心嚢液を含めた全身の体液貯留が認められ、また BNP も治験薬投与後に明らかな上昇はなく、心機能悪化よりも、体液貯留が原因となり、容量負荷による二次的な心拡大と考えたため、有害事象名を「心不全」から「体液貯留」に変更した。		

(3) 皮膚壊死（No. 04-[redacted]）

重篤な有害事象	皮膚壊死	被験者識別コード	04-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	4[redacted]歳／女性／44.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、皮膚壊死、高脂血症、骨粗鬆症、胃潰瘍、骨壊死		
既往歴	なし		
併用制限薬	プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、鎮咳配合剤（1）、アンブロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフルプレドナート、アルプロスタジル　アルファデクス、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セファゾリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	皮膚壊死（重篤）、マイコプラズマ性肺炎（重篤）、肝機能検査異常、末梢性浮腫		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始した。 治験薬投与開始 23 日前、右中指 PIP 関節化膿性関節炎の骨掻術を施行し、治験薬投与開始 16 日前、部分的に右中指 PIP 関節部創部皮膚壊死を認めていたが、Day2 に右中指 PIP 関節部創部皮膚壊死の悪化があり、腹部有茎植皮予定となった。また、同日、末梢性浮腫の症状（手のむくみ、足のだるさ）があり、Day4 から治験薬を中断し、被験者からの治験中止の申し出があり、治験を中止した。Day13 に右中指 PIP 関節化膿性関節炎術後創部皮膚壊死に対する腹部有茎植皮術目的に入院した。翌日、腹部有茎植皮術施行し、Day52 に退院した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬を内服する以前よりある症状であり、治験薬との因果関係はない。		

(4) 帯状疱疹（No. 08-[redacted]）

重篤な有害事象	帯状疱疹	被験者識別コード	08-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／41.8 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、胃食道逆流性疾患、萎縮性胃炎、骨粗鬆症、間質性肺疾患、脳梗塞、不眠症、骨壊死、貧血		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム、ヘパリン類似物質、ヘパリン類似物質、チクロピジン塩酸塩		
併用薬	アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、エチゾラム、ヒアルロン酸ナトリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、テプレノン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ウルソデオキシコール酸、セビメリン塩酸塩水和物、プレドニゾロン、白色ワセリン、フルルビプロフェン、トコフェロール・ビタミンA油、尿素、アルファカルシドール、メコバラミン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、バラシクロビル塩酸塩、アシクロビル、ビダラビン		
有害事象名	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミル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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、帯状疱疹		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始し、増量時に体重 40 kg を下回っていたため増量せずに 125 mg/日を維持した。 Day97 に右肩外側のしびれ、手首のしびれ、右頚部、耳後部の疼痛が悪化した。右上肢に鶏卵大程度までの浮腫性紅斑多発し、中央に小丘疹、小水痘形成が認められ、右頚部や耳後部にも疼痛あり、精査・加療目的で入院した。 アシクロビン、メチコバールを服用し、疼痛時はカロナール、ロキソニン、セルベックスを服用、患部に白色ワセリンを塗布した。その後、Day103 に回復し、退院した。 治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	偶発的事象であり、また治験薬（ボセンタン）の作用機序から因果関係は否定できる。		

(5) マイコプラズマ性肺炎（No. 04-[redacted]）

重篤な有害事象	マイコプラズマ性肺炎	被験者識別コード	04-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	4[redacted]歳／女性／44.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、皮膚壊死、高脂血症、骨粗鬆症、胃潰瘍、骨壊死		
既往歴	なし		
併用制限薬	プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、鎮咳配合剤（1）、アンブロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフルプレドナート、アルプロスタジル　アルファデクス、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セファゾリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	皮膚壊死（重篤）、マイコプラズマ性肺炎（重篤）、肝機能検査異常、末梢性浮腫		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始した。 Day2 に末梢性浮腫の症状（手のむくみ、足のだるさ）があり、Day4 から治験薬を中断し、被験者からの治験中止の申し出があり、治験を中止した。 Day12 に合併症（右中指 PIP 関節化膿性関節炎術後創部皮膚壊死［PT：皮膚壊死］）の治療目的で入院した。 Day18 に湿性咳嗽が発現し、ムコソルバンを服用。胸部 X-P で明らかな異常所見なし。Day20 には 38~39 度台の発熱あり、インフルエンザ疑いでタミフルを服用した。その後ゾシン静注開始し、Day27 に血液検査の結果、マイコプラズマ陽性であった。Day29 に治療目的でさらに入院し、治療継続して Day36 に回復した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬投与終了後、発症までに 3 週間程経過し、マイコプラズマによる肺炎と考えられるため、治験薬との因果関係はない。		

(6) 大腿骨骨折（No. 02-[redacted]）

重篤な有害事象	大腿骨骨折	被験者識別コード	02-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／44.5 kg
発現時投与量	ボセンタン 187.5 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、多発性筋炎、間質性肺疾患、パーキンソン病、脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、胃炎、胃ポリープ、腎結石症、爪真菌症、低アルブミン血症、皮脂欠乏症		
既往歴	なし		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、シロスタゾール、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	プロポフォール、ジクロフェナクナトリウム、アマンタジン塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ゾニサミド、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、センノシド、グリセリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、ジクロフェナクナトリウム、ラノコナゾール、ルリコナゾール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、メナテトレノン、Ｌ－アスパラギン酸カルシウム水和物、維持液（３）、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル、ピペラシリンナトリウム、フェンタニルクエン酸塩		
有害事象名	強皮症関連指潰瘍、大腿骨骨折（重篤）、肝機能検査異常		
経過	本剤を 1 日 125 mg で投与を開始し、Day41 に 1 日 187.5 mg に増量した。 Day52 に転倒し大腿骨骨折し、Day55 に入院した。 Day58 に人工骨頭置換実施し、Day66 に経過良好で軽快と判断し退院した。 治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	ステロイドを長期にわたって服用していることから、骨粗鬆症の予防としてビタミン D_3 製剤等の服用も併せて行っているが、骨粗鬆症が進行していることが考えられる。本事象は、このこと（ステロイド投与による骨粗鬆症の進行）が原因で起こったと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。		

(7) 全身性エリテマトーデス（No. 01-[redacted]）

重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス	被験者識別コード	01-[redacted]
転帰	未回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／50.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、シェーグレン症候群、腎結石症、骨粗鬆症、卵巣障害、不眠症、間質性肺疾患、心筋症、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患、全身性エリテマトーデス		
既往歴	なし		
併用制限薬	アムロジピンベシル酸塩、ベラプロストナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩 ヘパリン類似物質、シロスタゾール		
併用薬	エスタゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ポビドンヨード、テプレノン、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、ピコスルファートナトリウム水和物、モサプリドクエン酸塩水和物、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、エストロゲン〔結合型〕、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、塩化カリウム、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	肺炎、全身性エリテマトーデス（重篤）、インフルエンザ		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始。 Day5：38°C の発熱、下肢～足背の浮腫、胸痛と息苦しさがあり、他院を受診した。Day8：胸部レントゲン CTR53%、左胸水あり、左下葉浸潤影、CRP5.72、肺炎疑いにて治験薬を中断した。翌日に胸水減少傾向がみられていた。Day20：両下肢の non-pitting edema+がみられたが、CRP1.00 に低下したため、肺炎治癒と判断し、治験薬を再開した。Day22：足のむくみがあり、治験薬を中断した。 その後、Leg edema++と臨床検査結果より低タンパク血症治療と精査目的で入院し、治験中止に至った。ネフローゼ症候群と診断され、左腎生検実施後、フロモックス、ステロイドパルス療法を実施した。腎生検病理所見の結果、ループス腎炎と診断した。 （なお、30 日間追跡調査期間以降も、追跡調査を継続し、Day103 に軽快し退院したことを SAE 報告書で確認した。）		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬の投与前から軽度の血球減少、タンパク尿があり、その後の経過中にタンパク尿、右頬部紅斑を認め、ループス腎炎に矛盾しない腎生検が得られた。これらの事から強皮症に SLE がオーバーラップしたものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。 SLE を疑う軽微な検査異常が治験開始前から存在していたが、確定診断には至らなかったが、本事象後にこれまでの経過を総合的に判断して SLE と診断した。		

(8) 末梢性浮腫（No. 09-[redacted]）

重篤な有害事象	末梢性浮腫	被験者識別コード	09-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	7[redacted]歳／女／47.0kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	原発性胆汁性肝硬変、胃食道逆流性疾患、中耳炎、口唇炎、皮脂欠乏症、強皮症、腎機能障害、骨粗鬆症		
既往歴	虫垂炎、間質性肺疾患		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、リマプロスト　アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ジメチルイソプロピルアズレン、スピロノラクトン、アルファカルシドール、ウルソデオキシコール酸、エトドラク、ゲンタマイシン硫酸塩、アロプリノール、セフジニル、セフトリアキソンナトリウム水和物、テプレノン、セレコキシブ、フラジオマイシン硫酸塩、ランソプラゾール、オフロキサシン、アゾセミド、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠、ケトコナゾール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、プロクロルペラジンマレイン酸塩、アルプロスタジル　アルファデクス、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、トリベノシド・リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、フロセミド、イソロイシン・ロイシン・バリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）		
有害事象名	高尿酸血症、痔核、口内炎、背部痛、末梢性浮腫（重篤）、脱水（重篤）、尿路感染		
経緯	本剤 125 mg/日で投与を開始し、その後も増量せず 125 mg/日で維持した。 Day113 に下肢浮腫が発現し、胸部 X 検査などの結果から心拡大あり、軽度の心不全が疑われたため、Day114 に入院した。入院にて塩分制限し、安静としたところ Day123 に浮腫が改善し、回復したため退院した。なお、治験薬は継続して服用した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	既往である腎障害による心不全（疑い）と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。		

(9) 脱水（No. 09-[redacted]）

重篤な有害事象	脱水	被験者識別コード	09-[redacted]
転帰	未回復	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女／47.0kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	原発性胆汁性肝硬変、胃食道逆流性疾患、中耳炎、口唇炎、皮脂欠乏症、強皮症、腎機能障害、骨粗鬆症		
既往歴	虫垂炎、間質性肺疾患		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、リマプロスト　アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ジメチルイソプロピルアズレン、スピロノラクトン、アルファカルシドール、ウルソデオキシコール酸、エトドラク、ゲンタマイシン硫酸塩、アロプリノール、セフジニル、セフトリアキソンナトリウム水和物、テプレノン、セレコキシブ、フラジオマイシン硫酸塩、ランソプラゾール、オフロキサシン、アゾセミド、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠、ケトコナゾール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、プロクロルペラジンマレイン酸塩、アルプロスタジル　アルファデクス、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、トリベノシド・リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、フロセミド、イソロイシン・ロイシン・バリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）		
有害事象名	高尿酸血症、痔核、口内炎、背部痛、末梢性浮腫（重篤）、脱水（重篤）、尿路感染		
経緯	Day107 に背部痛（医師記載名：腰痛症）が発現し、Day163 からトラムセット配合錠（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠）とノバミン錠（プロクロルペラジンマレイン酸塩）が処方された。内服後より、眠気が出現し食事摂取量が不安定となった。トラムセットは 2~3 回内服し、自己中断したが、その後も日中の眠気と食事摂取不良が続いていた。 Day169 の定期受診時に、顔色不良で脱水症を認めたため、精査加療目的にて入院した。本事象は、投与後 24 週の評価時点（Day169）では、転帰は未回復ではあるが、治験薬との因果関係を否定されているため、入院中も治験薬は継続して服用した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	本事象は併用薬のトラムセット配合錠とノバミンの作用機序により眠気が発現し、食欲不振を招いたと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。		

2.6 AC-052-335 試験（投与後 52 週まで）（モジュール 5.3.5.2.4）：評価

目次

2.6 AC-052-335 試験（投与後 52 週まで）（モジュール 5.3.5.2.4）：評価 208
2.6.1 試験方法 210
2.6.2 試験の結果 214
2.6.2.1 患者の内訳及びベースライン特性 214
2.6.2.2 有効性 220
2.6.2.3 安全性 226
2.6.3 結論 234
2.6.4 付録 234

表一覧

表 1　早期中止の内訳（主な中止理由） 216
表 2　解析対象集団 216
表 3　人口統計学的特性の頻度分布 217
表 4　人口統計学的特性の基礎統計量 217
表 5　ベースライン疾患特性の頻度分布 218
表 6　ベースライン疾患特性の基礎統計量 219
表 7　DU 治療を目的として用いられたベースライン時の併用薬（Full analysis set） 220
表 8　投与後 52 週までに発現した新規手指潰瘍数（Full analysis set） 221
表 9　投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合（Full analysis set） 221
表 10　投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した個数別の患者の割合（Full analysis set） 221
表 11　ベースラインから投与後 52 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合 223
表 12　ベースラインから投与後 52 週までの手指潰瘍総数の変化 225
表 13　投与後 48 週までの HAQ スコアの変化 226
表 14　投与後 52 週までの投与期間別症例数（Safety set） 227
表 15　投与後 52 週までの投与日数及び曝露量（Safety set） 227
表 16　投与後 52 週までに発現した有害事象の要約（Safety set） 228
表 17　投与後 52 週までに 2 例以上に発現した有害事象（Safety set） 229
表 18　投与後 52 週までに発現した重篤な有害事象（頻度、Safety set） 230
表 19　投与後 52 週までに発現した治験薬の投与を中止した有害事象（頻度別、Safety set） 231
表 20　投与後 52 週までの臨床的に重要な臨床検査値異常変動（Safety set） 232
表 21　バイタルサイン：投与後 52 週のベースラインからの変化量（Safety set） 233
表 22　心電図：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set） 234

図一覧

図 1　治験デザイン 214

図 2　患者の内訳 215
図 3　新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 222
図 4　全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 223
図 5　指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線） 224

2.6.1 試験方法

治験の標題	全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討する前向き、非対照、単群、多施設共同、オープンラベル第 III 相試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	日本国内 9 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の初回来院日［同意取得日］～最後の患者の 52 週評価日）	臨床フェーズ	3
目的	本試験の主目的は、評価期間である投与後 16 週までの全身性強皮症（SSc）に伴う手指潰瘍患者でのボセンタンの安全性及び忍容性を検討することであった。また、探索的に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投与後 16 週の有効性及び指標潰瘍が治癒するまでの時間を検討した。 継続期間は、引き続き SSc に伴う手指潰瘍患者でのボセンタン長期投与時の安全性及び忍容性を確認した。また、手指潰瘍数及び手の機能の変化も追跡調査し、長期投与による有効性を確認した。 手指潰瘍 • 近位指節間関節及び母指指節間関節より末梢の手指潰瘍である（指節間関節を含む）。 指標潰瘍 • 手指潰瘍が複数ある場合に、投与開始前 90 日以内に発現した潰瘍で、最大又は最も疼痛の強い潰瘍か、当該患者に最も支障を来たしている潰瘍のうち、治験責任（分担）医師が治癒及び治癒の評価が可能であるとの臨床判断に基づいて、1 ヵ所の潰瘍を指標潰瘍と特定した手指潰瘍である。		
試験デザイン	前向き、多施設共同、単群、オープンラベル、第 III 相試験		
被験者数	計画例数：20 例 登録例数：29 例 投与例数：28 例		
選択基準	(1) 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 (2) 診察、問診等からレイノー現象を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (3) 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 なお、手指潰瘍の基準は以下の通りとする。 • 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		

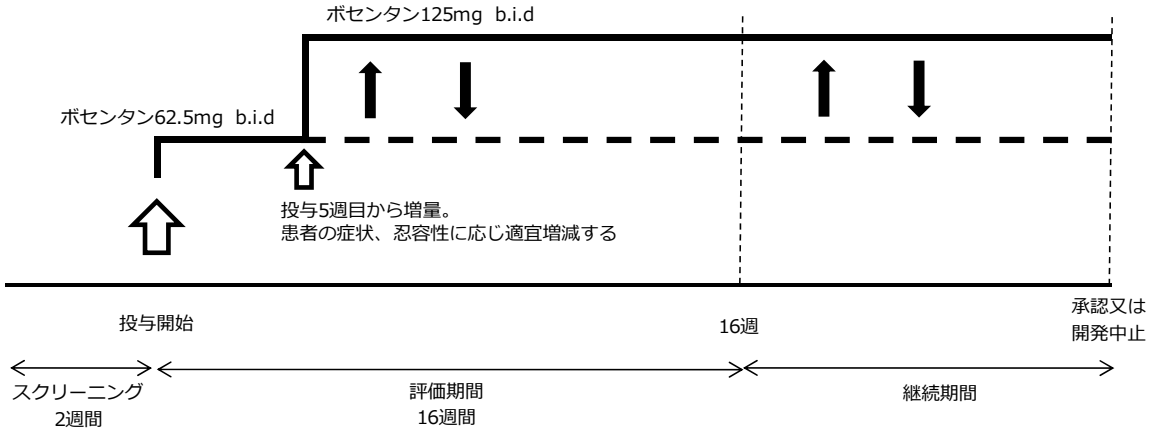
	こと（指節間関節を含む）。 • 上皮による被覆の連続性が失われており肉眼的に認められる深さがあること。なお、露出している場合、痂皮もしくは、壊死組織で覆われている場合も含める。 • 露出が明確に認められない（痂皮もしくは、壊死組織で覆われている）場合には、表皮および真皮が失われていることを治験責任（分担）医師が判断できること。 • 爪周囲炎、亀裂、指尖陥凹性瘢痕ではないこと。 • 石灰化部の突出に付随するものではないこと。 (4) 同意取得時 18 歳以上の患者 (5) 性別：性別不問 妊娠する可能性がある女性は、投与開始前の血清妊娠検査で陰性であり、治験薬投与期間中及び治験薬投与終了（中止）後 1 ヵ月（30 日）は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、初潮前、閉経後 12 ヵ月以上無月経、不妊処置を実施した女性とする。 (6) 治験で定められた手順を実施する前に署名入りの同意書を入手できた患者（未成年の場合は本人及び代諾者が同意書に署名していること）
除外基準	(1) 糖尿病、閉塞性動脈硬化症（ASO）、ビュルガー病（バージャー病）等の SSc 以外の疾患による手指潰瘍の患者 (2) 治験薬投与開始時までに PAH と確定診断された患者 (3) 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が施設基準値上限の 1.5 倍以上の患者 (4) Child-Pugh クラス B 及び C の肝機能障害を有する患者 (5) ヘモグロビン値が施設基準値下限の 75 %未満の患者 (6) 収縮期血圧（SBP）が 85 mmHg 未満の患者 (7) 重度の腎障害を有する患者（血清クレアチニン値が 3 mg/dL 以上） (8) 余命が 12 ヵ月未満と判断された患者 (9) 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 (10)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 (11)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又は未承認の薬剤の投与あるいは未承認の医療機器を使用した患者 (12)精神疾患、依存症（薬物／アルコール）、その他の疾患により治験実施計画書の遵守を妨げるおそれのある患者 (13)妊娠又は授乳中の患者 (14)治験薬と同系統の薬剤（エンドセリン受容体拮抗薬）又は治験薬の製剤添加物の何れかに対して過敏症を有する患者

	(15)その他治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者
治験薬/ロット番号/ 使用期限	ボセンタン水和物 62.5mg 錠（製造番号：[redacted]） 使用期限 20[redacted]年 [redacted]月
比較対照薬/ロット番号/ 使用期限	なし
治験薬の用量/投与経路/投与期間	投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。投与 5 週目から、ボセンタンとして 1 回 125 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。忍容性に応じて 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回への減量又は 1 回 125 mg を 1 日 2 回への再増量を可能とした。なお、体重が 40 kg 未満の患者には 5 週目以降も 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。
併用薬・併用療法	**併用制限薬** 評価期間中に以下の薬剤を併用する際には、治験薬投与開始 14 日以上前から一定用量とした。 • 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（アトルバスタチン、シンバスタチンなど） • 経口プロスタグランジン製剤（リマプロスト、ベラプロストなど） • PDE5 阻害薬（例：シルデナフィル、タダラフィル） • エポプロステノールナトリウム静注製剤 なお、点眼薬、点鼻薬、点耳薬は併用制限薬から除いた。 **併用禁止薬** 治験薬投与期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。 • 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（アルプロスタジル注射液など） • 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 日以上前から治験薬投与期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。 • 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 治験薬投与期間中は、以下の併用療法の使用を禁止した。 • 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
探索的有効性評価基準：	• ベースラインから投与後 52 週までに発現した新規手指潰瘍数 • ベースラインから投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合 • 新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間 • ベースラインから投与後 52 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合 • 指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間 • 全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間 • ベースラインから投与後 52 週までの手指潰瘍総数の変化 • ベースラインから投与後 48 週までの HAQ スコアの変化 ベースラインは、治験薬投与開始日（Visit 2）の治験薬投与開始前に行った評価と定義した。
安全性評価基準：	• 治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した有害事象 • 治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与終了（中止）までのバイタルサイン（血圧、脈拍）の変動 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した心電図異常 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した臨床検査値異常 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した以下に定義する臨床検査値異常変動 – AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 3 倍を超え 5 倍以下 – AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 5 倍を超え 8 倍以下 – AST 及び／又は ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 8 倍を超える – ALT が Actelion 社の基準範囲上限の 3 倍を超え、総ビリルビン値が Actelion 社の基準値上限の 2 倍を超える – ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下 なお、治験薬を継続投与している場合は、投与後 52 週までを集計した。
薬物動態及び薬力学的評価基準：	該当なし
薬剤経済学的評価基準：	該当なし
統計手法：	臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的位置づけで統計学的評価を行った。 有効性：

	平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。平均値及び中央値については 95%信頼区間も算出した。Full analysis set を対象に 52 週後（又は 48 週後）の変化量について、推定及び検定を行った。有意水準は両側 0.05 とした。 安全性及び忍容性： 連続値は、平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。 カテゴリカル値の場合は計数及び頻度で示した。

図 1　治験デザイン



b.i.d=1 日 2 回
出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 1

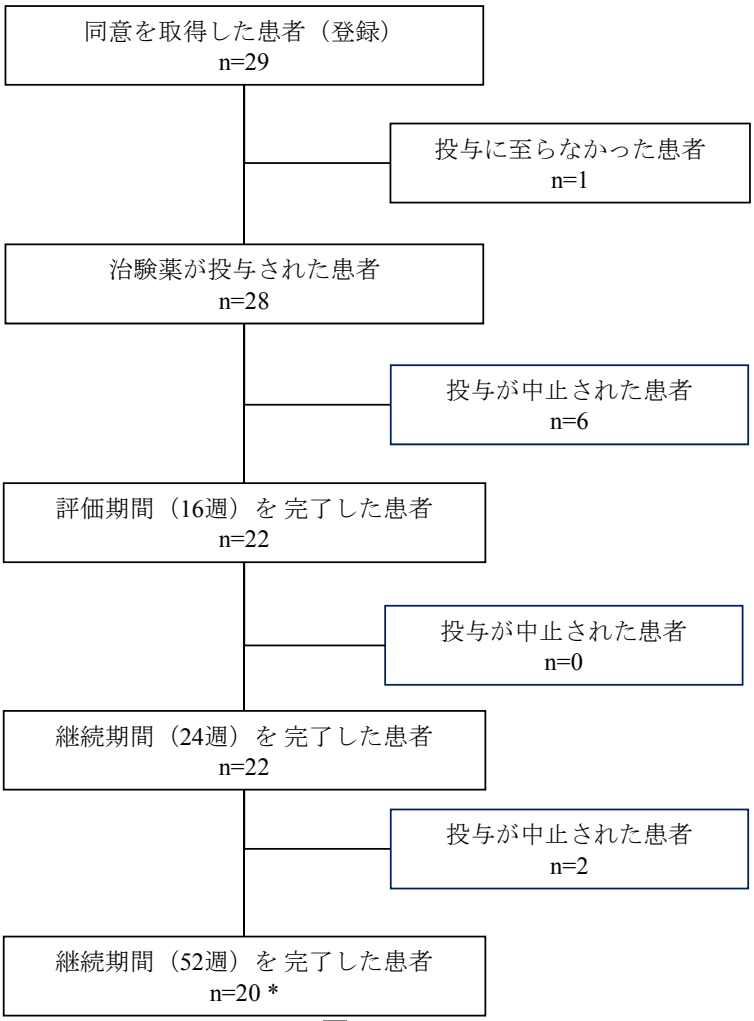
2.6.2 試験の結果

2.6.2.1 患者の内訳及びベースライン特性

患者の内訳を図 2 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。投与開始後 16 週間の評価期間中に主に安全性を理由に 6 例が治験薬の投与を中止した。評価期間が終了した 22 例全例が継続期間に移行し、投与後 52 週までに安全性が理由で 2 例が治験薬の投与を中止した。

なお、1 例（被験者識別コード 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 週完了例とした。

図 2　患者の内訳



* 1 例（被験者識別コード 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

早期中止した患者の内訳及び理由を表 1 に示した。

治験薬の投与を受けた 28 例のうち、治験を中止したのは 28.6%（8/28 例）であった。中止の主な理由は 5 例が有害事象によるもの（被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、02-[redacted]、04-[redacted]、05-[redacted]）、2 例は中止の申し出（被験者識別コード 02-[redacted]、04-[redacted]）、1 例（被験者識別コード 08-[redacted]）は除外すべき条件判明（服薬率 80%未満が 2 回連続）によるものであった。なお、中止の申し出のうち 1 例（被験者識別コード 04-[redacted]）は有害事象の発現が原因で患者が中止を申し出た。

表 1　早期中止の内訳（主な中止理由）

	N	%
総投与症例	28	100.0%
継続例数	20	71.4%
中止例数	8	28.6%
有害事象	5	17.9%
中止の申し出	2	7.1%
除外すべき条件判明	1	3.6%
その他	0	0.0%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 4

解析対象集団の内訳を表 2 に示した。登録した 29 例のうち、治験薬の投与に至らなかった 1 例を除いた 28 例を安全性解析集団（Safety set）及び最大の解析対象集団（Full analysis set）とした。

表 2　解析対象集団

	N	%
安全性解析集団（Safety set）		
対象例数	28	96.6%
除外例数	1	3.4%
最大の解析対象集団（Full analysis set）		
対象例数	28	96.6%
除外例数	1	3.4%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 5

Safety set 及び Full analysis set 28 例の人口統計学的特性の頻度分布を表 3 に、基礎統計量を表 4 に示した。

28 例中、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。患者の年齢の平均±SD は 57.8 ± 14.9 歳、中央値は 61.5 歳であった。

表 3 人口統計学的特性の頻度分布

	Full analysis set / Safety set N=28
性別	
n	28
男	3 (10.7%)
女	25 (89.3%)
年齢 (歳)	
n	28
18-40	4 (14.3%)
41-60	8 (28.6%)
>60	16 (57.1%)

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 6

表 4 人口統計学的特性の基礎統計量

	Full analysis set / Safety set N=28
年齢 (歳)	
n	28
Mean	57.8
Standard deviation	14.9
Standard error	2.8
Median	61.5
Q1 , Q3	44.0, 70.5
Min , Max	29, 79
体重 (kg)	
n	28
Mean	49.55
Standard deviation	9.82
Standard error	1.86
Median	47.20
Q1 , Q3	44.45, 52.00
Min , Max	37.9, 86.5
身長 (cm)	
n	28
Mean	156.06
Standard deviation	7.61
Standard error	1.44
Median	155.00
Q1 , Q3	149.55, 162.85
Min , Max	145.1, 170.0

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 7

ベースライン時の疾患特性の頻度分布を表 5 に、基礎統計量を表 6 に示した。

28 例中、びまん皮膚硬化型 SSc が 67.9%（19/28 例）、限局皮膚硬化型 SSc が 32.1%（9/28 例）であった。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。28 例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。

28 例全例に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 5.3.5.2.4 付録 16.2.4.3）。

表 5　ベースライン疾患特性の頻度分布

	Full analysis set / Safety set N=28
SSc 分類	
n	28
dcSSc（びまん皮膚硬化型 SSc）	19 (67.9%)
lcSSc（限局皮膚硬化型 SSc）	9 (32.1%)
同意取得時の潰瘍（有無）	
n	28
無	18 (64.3%)
有	10 (35.7%)
喫煙の有無	
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 5.3.5.2.4 表 8

表 6　ベースライン疾患特性の基礎統計量

	Full analysis set / Safety set N=28
罹病期間 (年)	
n	28
Mean	8.46
Standard deviation	7.94
Standard error	1.50
Median	6.64
Q1 , Q3	2.70, 12.00
Min , Max	0.2, 33.3
手の機能	
n	28
Mean	0.5
Standard deviation	0.6
Standard error	0.1
Median	0.5
Q1 , Q3	0.0, 1.0
Min , Max	0, 2
HAQ-DI	
n	28
Mean	0.6
Standard deviation	0.5
Standard error	0.1
Median	0.4
Q1 , Q3	0.0, 1.0
Min , Max	0, 2

罹病期間とは、SSc と診断されてから投与開始までの年数
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 9

ベースライン時に、全例が基礎疾患である強皮症を有していたが、これ以外で最も多かったの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（モジュール 5.3.5.2.4 表 10）。

ベースライン時に半数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で 75.0%（21/28 例）、プレドニゾロン及びアルプロスタジル アルファデクス（外用）がそれぞれ 57.1%（16/28 例）、サルポグレラート塩酸塩が 53.6%（15/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 36）。ベースライン時に手指潰瘍（DU）治療を目的として用いた併用薬を表 7 に示した。ベースライン時に DU の治療を目的とした併用薬を投与した症例は 25.0%（7/28 例）であった。最も多い併用薬剤はアルプロスタジル アルファデクス（外用）が 17.9%（5/28 例）であった。ベースライン時

に併用療法はなかった。

表 7　DU 治療を目的として用いられたベースライン時の併用薬（Full analysis set）

薬効分類	一般名	n	(%)
		7	25.0%
その他の循環器官用薬		1	3.6%
	トコフェロールニコチン酸エステル (経口)	1	3.6%
その他の外皮用薬		7	25.0%
	アルプロスタジル　アルファデクス (外用)	5	17.9%
	トラフェルミン（遺伝子組換え） (外用)	2	7.1%
その他の血液・体液用薬		3	10.7%
	シロスタゾール (経口)	1	3.6%
	ベラプロストナトリウム (経口)	2	7.1%
	サルポグレラート塩酸塩 (経口)	2	7.1%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 11

2.6.2.2 有効性

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、比較試験等で有効性を検証できるだけの症例数を集積する事は困難と考えられた。また、海外 AC-052-401 試験及び AC-052-331 試験でボセンタンの SSc に伴う手指潰瘍を有する患者での有効性及び安全性が確認されており、本試験は本邦での SSc に伴う手指潰瘍を有する患者における安全性と忍容性の評価を主目的とし、主要評価項目及び副次評価項目を設定せず、ベースラインから治験薬投与開始後 52 週までの有効性を探索的に評価した。

2.6.2.2.1 主要評価項目

該当せず

2.6.2.2.2 副次評価項目

該当せず

2.6.2.2.3 探索的評価項目

手指潰瘍に関する評価項目は、Full analysis set を対象として手指潰瘍の数及び経過時間はベースラインと投与後 52 週の投与前後比較並びに HAQ は 12 週毎に評価しているためベースラインと投与後 48 週の投与前後比較の解析を行った。有効性評価データの取扱いの一覧をモジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.3 に示した。

2.6.2.2.3.1 予防に関する評価

(1) 新規手指潰瘍数の数

ベースラインから投与後 52 週までに発現した新規の手指潰瘍数の要約を表 8 に示した。投与後 52 週までに発現した新規手指潰瘍は平均 0.64 ± 1.28 ヵ所であった。最少で 0 ヵ所、最多で 4 ヵ所の新規の手指潰瘍が発現した。

表 8　投与後 52 週までに発現した新規手指潰瘍数（Full analysis set）

	0-52 週
新規 DU 数 (個)	
n	28
Mean	0.64
Standard deviation	1.28
Standard error	0.24
Median	0.00
Q1 , Q3	0.00, 0.50
Min , Max	0, 4

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 12

(2) 新規手指潰瘍が発現した患者の割合

投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合を表 9 に、新規手指潰瘍を発現した個数別の患者の割合を表 10 に示した。

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 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）であった。

表 9　投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した患者の割合（Full analysis set）

	0-52 週
N	28
新規 DU が発現した症例数	7 (25.0)
95% CL	10.7% , 44.9%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 13

表 10　投与後 52 週までに新規手指潰瘍が発現した個数別の患者の割合（Full analysis set）

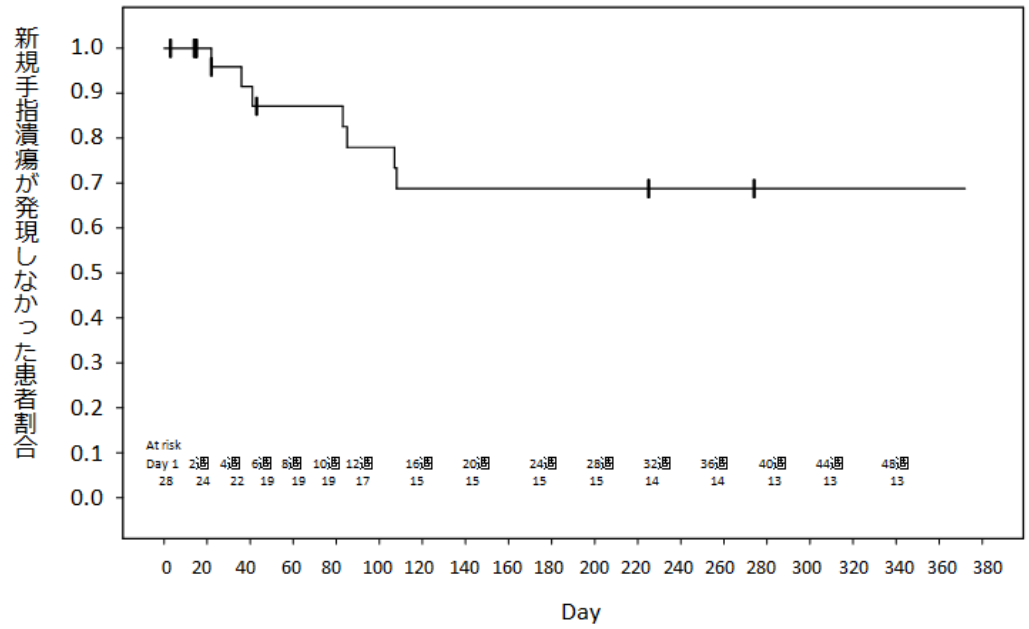
N=28	**0-52 週**	**%**
新規 DU が発現しなかった患者数	21	75.0
新規 DU が発現した患者数	7	25.0
1 ヵ所以上	7	25.0
2 ヵ所以上	5	17.9
3 ヵ所以上	4	14.3
4 ヵ所以上	2	7.1

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 14

(3) 新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間

初発の新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間を図 3 に示した。投与後 16 週以降、初発の新規手指潰瘍が発現する症例はなかった。

図 3　新規手指潰瘍が発現するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）



出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 3

2.6.2.2.3.2 治癒に関する評価

(1) 全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合

ベースラインから投与後 52 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合を表 11 に示した。

ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者 11 例中 7 例で投与後 52 週までに全ての手指潰瘍が完全治癒した。なお、ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者のうち 3 例は早期中止したため、投与後 52 週で手指潰瘍を有しているのは 1 名のみであった。また、新規手指潰瘍が発現した患者 7 例中 6 例投与後 52 週までに全ての手指潰瘍が完全治癒した。ベースラインから投与後 52 週までに手指潰瘍を有していた患者（ベースライン時に手指潰瘍を有する患者又は/及び新規手指潰瘍が発現した患者）15 例では、全ての手指潰瘍が完全治癒した患者の割合は 73.3%（11/15 例）であった（モジュール 5.3.5.2.4 第 11.2.3.2 項）。

表 11　ベースラインから投与後 52 週までに全ての手指潰瘍（ベースライン時及び新規の手指潰瘍）が完全治癒した患者の割合

	0-52 週
N[1)]	15
完全治癒した症例数	11(73.3)
95% CL	44.9% , 92.2%

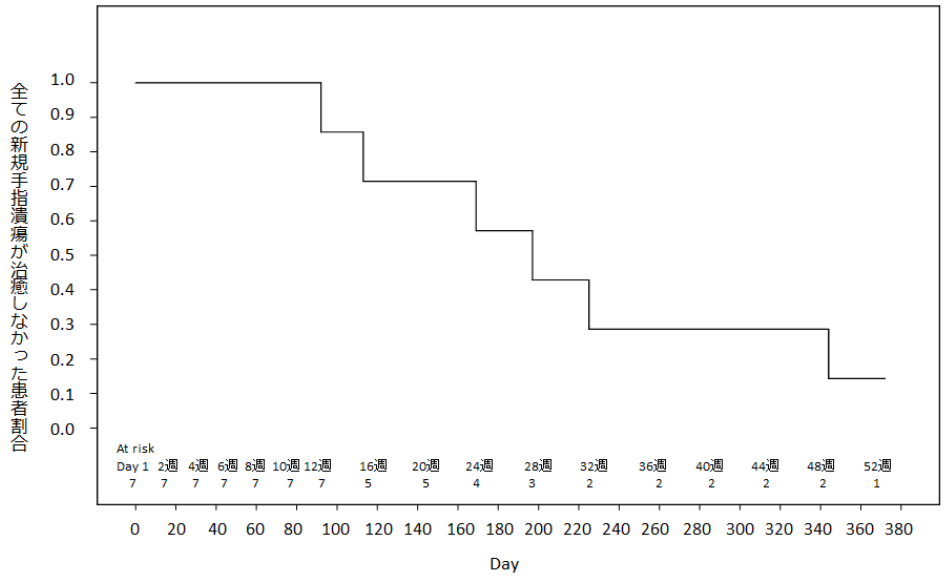
1) 投与後 52 週までに手指潰瘍を有した患者数(ベースライン時に手指潰瘍を有していた患者 11 例及び新規手指潰瘍が発現した 7 例)

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 15

(2) 全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間

全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間を図 4 に示した。28 例中 7 例に新規手指潰瘍が発現し、投与後 6 週から全ての新規手指潰瘍が治癒した症例が現れた。投与後 52 週までに 7 例中 6 例で全ての新規手指潰瘍が治癒した。

図 4　全ての新規手指潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）

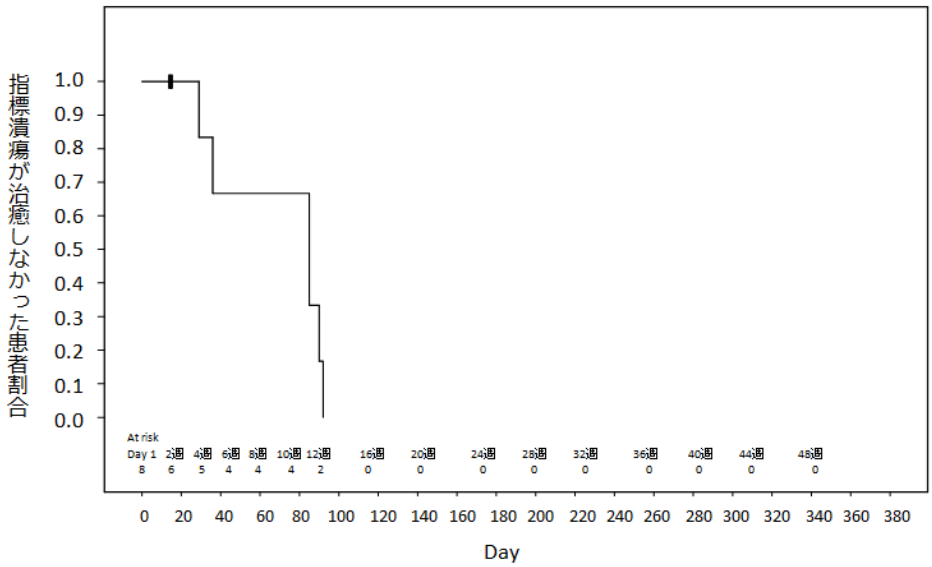


出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 4

(3) 指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間

指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間を図 5 に示した。指標潰瘍を有する患者は 28 例中 8 例で、投与後 4 週から指標潰瘍が治癒した症例が現れた。投与後 16 週までに投与を中止した 2 例を除いた 6 例全例の指標潰瘍が治癒した。

図 5　指標潰瘍が治癒するまでのベースラインからの経過時間（Kaplan Meier 曲線）



出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 5

2.6.2.2.3.3 全般的手指潰瘍に関する評価

(1) 手指潰瘍総数

ベースラインから投与後 52 週までの手指潰瘍総数の変化を表 12 に示した。手指潰瘍の総数とは、指標潰瘍や新規手指潰瘍に関わらず評価時に存在する手指潰瘍の総数とした。

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、投与後 52 週では 0.36 ± 1.06 ヵ所であり、0.82 ± 1.85 ヵ所減少した（表 12）。

中止した 8 例及び投与後 52 週の評価が未実施の 1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）を除き投与後 52 週の評価が可能であった 19 例の場合も、ベースラインで平均 1.16 ± 2.17 ヵ所に対し、投与後 52 週では 0.05 ± 0.23 ヵ所で 1.11 ± 2.18 ヵ所の減少となり、同様の結果が認められた（モジュール 5.3.5.2.4 表 37）。

表 12　ベースラインから投与後 52 週までの手指潰瘍総数の変化

	Baseline	52 週(LOCF)
DU 総数の変化		
n	28	28
Mean	1.18	0.36
Standard deviation	2.06	1.06
Standard error	0.39	0.20
Median	0.00	0.00
Q1 , Q3	0.00, 1.00	0.00, 0.00
Min , Max	0, 8	0, 4
ベースラインからの変化量		
n		28
Mean		-0.82
Standard deviation		1.85
Standard error		0.35
Median		0.00
Q1 , Q3		-1.00, 0.00
Min , Max		-8, 0

早期中止例（被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、02-[redacted]、02-[redacted]、04-[redacted]、04-[redacted]、05-[redacted]、08-[redacted]）及び投与後 52 週の評価が未実施の 1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は LOCF を代入した
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 16

(2) HAQ スコア

ベースラインから投与後 48 週までの HAQ スコアの変化を表 13 に要約した。

HAQ-DI はベースラインの 0.53±0.54 に比べ投与後 48 週は 0.61 ± 0.75 ヵ所であった。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 48 週で有意な変化は認められなかった（P=0.5109、Wilcoxon signed rank test）。

中止した 8 例を除き投与後 48 週の評価が可能であった 20 例の場合も、ベースラインの 0.59 ± 0.53 ヵ所に比べ投与後 48 週は 0.66 ± 0.80 であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 39）。

表 13　投与後 48 週までの HAQ スコアの変化

		N	Baseline	48 週(LOCF)
HAQ-DI	Mean ± SD	26	0.53±0.54	0.61±0.75
	Change from Baseline to Week 48		-	0.07±0.58
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.7889
着衣と見繕い	Mean ± SD	26	0.38±0.50	0.46±0.71
	Change from Baseline to Week 48		-	0.08±0.48
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.6875
衛生	Mean ± SD	26	0.27±0.53	0.50±0.81
	Change from Baseline to Week 48		-	0.23±0.71
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.1875
握力	Mean ± SD	26	0.88±0.91	0.92±0.98
	Change from Baseline to Week 48		-	0.04±0.77
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	1.0000
手の機能	Mean ± SD	26	0.51±0.56	0.63±0.76
	Change from Baseline to Week 48		-	0.12±0.53
	p-value Wilcoxon signed rank test		-	0.5109

早期中止例（被験者識別コード 01-[redacted]、02-[redacted]、04-[redacted]、04-[redacted]、05-[redacted]、08-[redacted]）は LOCF を代入した。
2 例（被験者識別コード 01-[redacted]及び 02-[redacted]）は治験薬の投与中断後中止し、投与中止時のデータが投与終了時のアローアンスであった外であったため除外した。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 17

2.6.2.3 安全性

投与開始から治験薬投与後 52 週までの有害事象を集計し安全性を評価した。

投与期間別の症例数の内訳を表 14、投与日数及び曝露量を表 15 に示した。総投与期間が 52 週を超えた症例は 71.4%（20/28 例）であった。平均 1 日投与量は 160.93 mg であった。

表 14　投与後 52 週までの投与期間別症例数（Safety set）

	N=28
＜4 週	28 (100%)
4 週≤　＜8 週	23 (82.1%)
8 週≤　＜12 週	22 (78.6%)
12 週≤　＜16 週	22 (78.6%)
16 週≤　＜24 週	22 (78.6%)
24 週≤　＜52 週	22 (78.6%)
52 週≤	20 (71.4%)

1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は投与後 52 週の評価が未実施であるが、投与継続とした。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 18 改変

表 15　投与後 52 週までの投与日数及び曝露量（Safety set）

	投与日数（中断期間を除く）(日)	総投与量 (mg)	平均 1 日投与量 (mg)
n	28	28	28
Mean	279.9	48890.63	160.93
Standard deviation	143.3	31200.50	54.76
Standard error	27.1	5896.34	10.35
Median	365.0	45625.00	125.00
Q1 , Q3	249.5, 365.0	31187.50, 84250.00	125.00, 232.02
Min , Max	3, 365	375.0, 87750.0	62.5, 240.4

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 19 改変

2.6.2.3.1 有害事象

治験責任（分担）医師から報告された有害事象は MedDRA/J（Ver.17.0）を用いて基本語（PT）に読み替えた。有害事象の読み替え一覧をモジュール 5.3.5.2.4 付録 16.1.10.1 に示した。患者別の有害事象一覧をモジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.7.1 に示した。

投与後 52 週までに発現した有害事象の要約を表 16 に示した。少なくとも 1 件以上の有害事象が 100%（28/28 例）に報告され、このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 60.7%（17/28 例）に報告された。重篤な有害事象は 28.6%（8/28 例）、投与の中止に至った有害事象は 21.4%（6/28 例）に報告された。死亡例はなかった。

表 16　投与後 52 週までに発現した有害事象の要約（Safety set）

	0-52 週	
	N	%
症例数	**28**	
有害事象発現例数	28	100.0%
因果関係が否定できない	17	60.7%
重度の有害事象	5	17.9%
死亡	0	0.0%
重篤な有害事象	8	28.6%
有害事象による中止	6	21.4%

投与を中止した場合は、投与中止後 30 日までに発現した有害事象
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 20

2.6.2.3.2 主な有害事象

治験薬投与開始から投与後 52 週までに 2 例以上に発現した有害事象の一覧を表 17 に示した。

少なくとも 1 件以上の有害事象が 100%（28/28 例）に報告された。発現頻度が高かった有害事象は「鼻咽頭炎」が 35.7%（10/28 例）、「肝機能検査異常」が 28.6%（8/28 例）、次いで「強皮症関連指潰瘍」が 25.0%（7/28 例）であった。SOC 分類別に発現頻度が高かったのは「感染症および寄生虫症」が 64.3%（18/28 例）、次いで「皮膚および皮下組織障害」が 46.4%（13/28 例）であった。（モジュール 5.3.5.2.4 表 43）。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」、「尿路感染」、「便秘」、「インフルエンザ」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。

投与開始から投与後 52 週までに報告された治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 60.7%（17/28 例）であった。主な事象は、「肝機能検査異常」の 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（モジュール 5.3.5.2.4 表 22）。なお、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 17　投与後 52 週までに 2 例以上に発現した有害事象（Safety set）

Preferred Term	0-52 週			
	中止 30 日後まで [1)]		中止 1 日後まで [2)]	
N=28	n(%)	Event	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	28(100.0%)		28(100.0%)	
Total number of AEs		143		135
鼻咽頭炎	10(35.7%)	16	9(32.1%)	15
肝機能検査異常	8(28.6%)	9	7(25.0%)	8
強皮症関連指潰瘍	7(25.0%)	15	7(25.0%)	15
末梢性浮腫	4(14.3%)	4	4(14.3%)	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(10.7%)	4	3(10.7%)	4
咽頭炎	3(10.7%)	4	3(10.7%)	4
貧血	3(10.7%)	3	3(10.7%)	3
下痢	3(10.7%)	3	3(10.7%)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	2(　7.1%)	4	2(　7.1%)	4
尿路感染	2(　7.1%)	3	1(　3.6%)	2
関節痛	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2
便秘	2(　7.1%)	2	1(　3.6%)	1
肝機能異常	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2
帯状疱疹	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2
過角化	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2
インフルエンザ	2(　7.1%)	2	1(　3.6%)	1
鉄欠乏性貧血	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2
上気道の炎症	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2
医療機器不具合	2(　7.1%)	2	2(　7.1%)	2

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 21
1) 投与後 52 週までに投与を中止した場合、投与中止 30 日後までの有害事象を集計した。
2) 投与後 52 週までに投与を中止した場合、投与中止 1 日後までの有害事象を集計した。

2.6.2.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象

投与開始から投与後 52 週までに死亡例はなかった。同意取得から投与開始までに発現した重篤な有害事象はなかった。投与開始から投与後 52 週までに発現した重篤な有害事象の一覧を表 18 に示した。重篤な有害事象は、投与後 52 週までに 8 例 11 件（28.6%、8/28 例）に発現した。評価期間（投与後 16 週まで）には 7 例 8 件の重篤な有害事象が発現し、その内訳は「大腿骨骨折」、「体液貯留」、「肝機能異常」、「帯状疱疹」、「末梢性浮腫」、「マイコプラズマ性肺炎」、「皮膚壊死」及び「全身性エリテマトーデス」であった。「体液貯留」及び「肝機能異常」は、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。継続期間（投与後 16 週以降 52 週まで）には、重篤な有害事象は 3 例 3 件に発現し、「脱水」、「肝性脳症」及び「黄斑円孔」で、いずれも治験責任

医師は治験薬との因果関係を否定した。

これら重篤な有害事象が発現した症例の叙述をモジュール 5.3.5.2.4 第 15.3.1.2 項 に示した。

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中止 1 日後以降に発現していた。

表 18　投与後 52 週までに発現した重篤な有害事象（頻度、Safety set）

Preferred Term	0-52 週			
	中止 30 日後まで [1)]		中止 1 日後まで [2)]	
N=28	n(%)	Event	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	8(28.6%)		8(28.6%)	
Total number of AEs		11		10
脱水	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
大腿骨骨折	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
体液貯留	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
肝性脳症	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
肝機能異常	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
帯状疱疹	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
末梢性浮腫	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
マイコプラズマ性肺炎	1(3.6%)	1	－	－
皮膚壊死	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
全身性エリテマトーデス	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1
黄斑円孔	1(3.6%)	1	1(3.6%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 25
1) 投与後 52 週までに投与を中止した場合、投与中止 30 日後までの有害事象を集計した。
2) 投与後 52 週までに投与を中止した場合、投与中止 1 日後までの有害事象を集計した。

2.6.2.3.4 投与の中止に至った有害事象

投与後 52 週までに治験薬の投与を中止した有害事象の一覧を表 19 に示した。投与後 52 週までに 21.4%（6/28 例）が有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

評価期間（投与後 16 週まで）には 5 例が有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

2 例は、肝機能検査値の上昇に関連した「肝機能異常」及び「肝機能検査異常」各 1 例であった。肝機能検査値の上昇に関連した有害事象はいずれも、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。別の 2 例は、「体液貯留」（1 例）及び「末梢性浮腫」（1 例）であった。浮腫に関する有害事象はいずれも、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。残り 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）は、合併症である全身性エリテマトーデスの悪化によるものであり、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定した。

継続期間（投与後 16 週～投与後 52 週）に有害事象の発現による治験薬の投与中止は 1 例あり「肝機能検査異常」（被験者識別コード 05-[redacted]）であった。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。
これら治験薬の投与を中止した有害事象が発現した症例の叙述をモジュール 5.3.5.2.4 第 15.3.1.3 項に示した。

表 19　投与後 52 週までに発現した治験薬の投与を中止した有害事象（頻度別、Safety set）

Preferred Term	0-52 週	
N=28	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	6(21.4%)	
Total number of AEs		6
肝機能検査異常	2(7.1%)	2
体液貯留	1(3.6%)	1
肝機能異常	1(3.6%)	1
末梢性浮腫	1(3.6%)	1
全身性エリテマトーデス	1(3.6%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 26

投与開始から投与後 52 週までに妊娠した患者はなかった。

2.6.2.3.5 その他の重要な有害事象

該当なし

2.6.2.3.6 臨床検査値

臨床検査値の平均値のベースラインから投与後 2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週、16 週、24 週、28 週、32 週、36 週、40 週、44 週、48 週及び 52 週の推移をモジュール 5.3.5.2.4 表 50 に、投与前後の臨床検査値の推移図（平均、患者ごと）をモジュール 5.3.5.2.4 図 7、モジュール 5.3.5.2.4 図 8 に示した。

統計解析計画書（モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.1.9.1）の別紙「Actelion 社の臨床検査値標準的基準範囲及び MLA の範囲」に基づき、注目すべき臨床検査値の異常変動に該当する検査結果を抽出した。
投与後 52 週までに AST、ALT 及び ALP が高値に異常変動を示した症例は、それぞれ 21.4%（6/28 例）、14.3%（4/28 例）及び 10.7%（3/28 例）であった。また、ヘモグロビンが低値に異常変動を示した症例は 28.6%（8/28 例）であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 27）。

AST、ALT 及びヘモグロビンについて、臨床的に重要な異常変動（AST 及び ALT：基準値上限の 3 倍を超える上昇、ヘモグロビン：10g/dL を下回る低下及び注目すべき異常変動）の発現割合を表 20 に示した。

(1) ALT 及び/又は AST
AST 及び/又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した症例は、投与後 52 週までに 14.3%

（4/28 例、被験者識別コード 02-[redacted]、04-[redacted]、05-[redacted]、08-[redacted]）に認められた。そのうち、評価期間中（投与後 16 週まで）に上昇した 2 例では、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。被験者識別コード 02-[redacted] は、ALT 及び AST の上昇に発熱を伴っていたが、治験薬の投与中止後に回復した。被験者識別コード 04-[redacted] は、肝障害の臨床症状はみられず、治験薬の投与中止後に回復した。継続期間中（投与後 16 週以降 52 週まで）に基準値上限の 3 倍を超えた AST 及び/又は ALT の上昇がみられた 2 例（被験者識別コード 05-[redacted]、08-[redacted]）は、総ビリルビンは基準値上限の 2 倍を超えず、また肝障害の臨床症状はみられず、治験薬の投与中止又は中断後に回復した。

(2) ヘモグロビン

10 g/dL を下回るヘモグロビンの低下は、投与後 52 週までに 10.7%（3/28 例、被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]、09-[redacted]）に認められた。いずれも 10 g/dL を下回り、かつベースラインからの意味のある減少（ベースラインに比べ 15%を超える減少）が認められた。1 例（被験者識別コード 09-[redacted]）は、投与後 16 週の時点で 10 g/dL を下回ったが、月経過多による貧血のため因果関係は否定された。残り 2 例（被験者識別コード 01-[redacted]、01-[redacted]）は投与後 24 週以降に 10 g/dL を下回った。そのうち 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）は合併症の貧血によるものと治験責任医師は判断した。もう 1 例（被験者識別コード 01-[redacted]）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 20　投与後 52 週までの臨床的に重要な臨床検査値異常変動（Safety set）

		0-52 週 N=28	
		N	%
	ALT or AST >3 ULN	4	14.3%
ALT	ALT >3 ULN	4	14.3%
	>3, ≤ 5 ULN	1	3.6%
	>5, ≤ 8 ULN	0	0.0%
	>8 ULN	3	10.7%
AST	AST >3 ULN	4	14.3%
	>3, ≤ 5 ULN	0	0.0%
	>5, ≤ 8 ULN	2	7.1%
	>8 ULN	2	7.1%
ALT 及び TB	ALT >3 ULN and TB > 2 ULN	0	0.0%
ヘモグロビン	≤10 g/dL	3	10.7%
	≤10 g/dL and LL	3	10.7%

ULN：基準値上限、TB：総ビリルビン、LL：注目すべき異常変動
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 28

2.6.2.3.7 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

投与後 52 週の脈拍及び血圧のベースラインからの変化量を表 21 に示した。投与後 52 週の脈拍及び血圧はいずれもベースラインからの変化はなかった。

表 21　バイタルサイン：投与後 52 週のベースラインからの変化量（Safety set）

	N	Baseline	Week 52	Change from baseline to Week 52	p-value *1 p-value *2
収縮期血圧	19	111.1 (16.0)	108.6 (14.6)	-2.5 (13.4)	0.5578
(mmHg)		100.0 108.0 128.0	97.0 105.0 120.0	-10.0 0.0 6.0	0.4325
		(103.3, 118.8)	(101.5, 115.6)	(-8.9, 4.0)	
拡張期血圧	19	62.4 (11.8)	58.9 (5.1)	-3.5 (12.9)	0.2242
(mmHg)		55.0 62.0 68.0	54.0 59.0 63.0	-8.0 -4.0 4.0	0.2570
		(56.7, 68.1)	(56.5, 61.4)	(-9.7, 2.8)	
脈拍	19	82.2 (8.9)	82.5 (12.1)	0.3 (9.5)	0.9742
(bpm)		73.0 84.0 87.0	70.0 83.0 93.0	-7.0 -3.0 10.0	0.9056
		(77.9, 86.5)	(76.6, 88.3)	(-4.3, 4.9)	

The upper line shows the mean (SD).
The middle line shows the Q1, median and Q3.
The bottom line shows the 95% confidence limits.
*1: p-value Wilcoxon signed rank test
*2: p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 29

ベースラインから投与後 16 週の心電図［QT、QTc（Fridericia 法で補正した QTc）、QRS、PR 及び心拍数］の平均変化量を表 22 に示した。投与後 16 週で、ベースラインからの変化はほとんどなかった。

投与後 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。投与後 16 週に QTc が 450 ms を超えている症例は 3 例（被験者識別コード 02-[redacted]、05-[redacted]、06-[redacted]）いたが、2 例（被験者識別コード 05-[redacted]、06-[redacted]）はベースライン時から 450 ms を超えており、残り 1 例（被験者識別コード 02-[redacted]）はベースライン時が 434 ms で、投与後 16 週では 454 ms とベースラインから 20 ms の延長であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 31）。

また、投与後 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、最も大きく延長した値は 29 ms であった。投与後 16 週以降は、心電図の評価は行わなかった。

表 22　心電図：投与後 16 週のベースラインからの変化量（Safety set）

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

The upper line shows the mean (SD).
The middle line shows the Q1, median and Q3.
The bottom line shows the 95% confidence limits.
*1: p-value Wilcoxon signed rank test
*2: p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 30

2.6.3 結論

ボセンタンを 52 週間投与した結果、注意すべき副作用はなかった。これまでに実施された SSc に伴う手指潰瘍患者や他の疾患（肺動脈性肺高血圧症等）を対象とした臨床試験での安全性プロファイルと異なるものではなく、SSc に伴う手指潰瘍を有する患者に対しても既に適用されている肺動脈性肺高血圧症と同様に、ボセンタンの忍容性及び安全性が認められた。

また、新規手指潰瘍の発現数及び新規手指潰瘍が発現する患者の割合も、投与後 24 週以降でも大きく変わらず、引き続き新規手指潰瘍の発現を抑制することが期待できると考えられた。

2.6.4 付録

投与 52 週後までに発現した重篤な有害事象例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.2.4 第 15.3.1.2 項）。

(1) 肝機能異常（被験者識別コード 02-[redacted]）

重篤な有害事象	肝機能異常	被験者識別コード	02-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／52.6 kg
発現時投与量	ボセンタン 125mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	強皮症、ブドウ球菌感染、間質性肺疾患、大腸腺腫、皮膚潰瘍、骨粗鬆症、胃炎、高カリウム血症、過角化、不眠症		
既往歴	Ｂ型肝炎		
併用制限薬	なし		
併用薬	ゾルピデム酒石酸塩、アセトアミノフェン、センノシド、インドメタシン、サリチル酸、アルプロスタジル　アルファデクス、バレニクリン酒石酸塩		
有害事象名	便秘、肝機能異常（重篤）、鼻閉、関節痛		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始。 Day13 に発熱あり。Day15 に 37.7°C の発熱のためカロナールを服用するも、37.0°C 前後を推移。血液検査で、AST356U/L、ALT315U/L と基準値上限の 8 倍を超えたため、治験薬の服用を中止し、治療のため、入院期間を延長した。翌日、消化器内科を受診し腹部超音波検査を実施するも異常は認められなかった。Day23 に全身状態良好及び肝障害が軽快傾向を示したため、退院した。Day37 に AST30 U/L、ALT19 U/L とベースライン時の値まで回復した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連あり		
コメント	既往歴として B 型肝炎を認めた。治験薬服用後より肝障害が出現しており、また、ボセンタンによる肝障害は多数報告があることから、治験薬との因果関係はありと判断した。		

	基準値	Day1	Day8	Day15	Day19	Day22	Day30	Day37
AST	13-34 U/L	42	54	356	45	46	32	30
ALT	7-37 U/L	21	37	315	118	72	24	19

＊施設の測定値を記載

(2) 体液貯留（被験者識別コード 01-[redacted]）

重篤な有害事象	体液貯留	被験者識別コード	01-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女性／37.9 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	強皮症、心筋梗塞、原発性胆汁性肝硬変、肩回旋筋腱板症候群、緑内障、骨粗鬆症、変形性脊椎症、貧血、胃食道逆流性疾患、機能性胃腸障害、爪囲炎		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタ（４、サルポグレラート塩酸塩、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、リドカイン、ドルゾラミド塩酸塩、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合、フロセミド、フロセミド、レバミピド、ランソプラゾール、センノシド、ウルソデオキシコール酸、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、スルファジアジン銀、トコフェロール・ビタミンＡ油、パップ剤（４－１２）、アルプロスタジル　アルファデクス、メコバラミン、グルコン酸カリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セフジニル		
有害事象名	体液貯留（重篤）、口腔内潰瘍形成、低カリウム血症、挫傷		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始し、Day4 に「労作時呼吸困難」が出現、胸部単純 X 線にて CTR65%と心拡大を認め、心不全と診断され緊急入院した。治験薬の投与は一時中断し､利尿剤の持続静注､酸素投与にて治療を開始した｡Day16 に心嚢液の貯留を認めたものの、右胸水改善を確認したため、利尿剤の持続静注を中止し利尿剤の内服治療を開始した。その後利尿剤治療は継続しているものの酸素投与は終了し、労作時呼吸困難の改善がみられ、Day27 に軽快で退院した。しかし、治験責任医師は本剤服用により、本事象が再発する恐れがあると考え Day34 に治験を中止した。 （治験中止後 Day139 時も利尿薬継続が必要と判断された）		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連あり		
コメント	既知の副作用である体液貯留に合致する所見で、治験薬中断後、速やかに改善していることから治験薬との因果関係は否定できないと考えられる。入院後の検査より心嚢液を含めた全身の体液貯留が認められ、また BNP も治験薬投与後に明らかな上昇はなく、心機能悪化よりも、体液貯留が原因となり、容量負荷による二次的な心拡大と考えたため、有害事象名を「心不全」から「体液貯留」に変更した。		

(3) 皮膚壊死（被験者識別コード 04-[redacted]）

重篤な有害事象	皮膚壊死	被験者識別コード	04-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／44.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、皮膚壊死、高脂血症、骨粗鬆症、胃潰瘍、骨壊死		
既往歴	なし		
併用制限薬	プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、鎮咳配合剤（１）、アンブロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフルプレドナート、アルプロスタジル　アルファデクス、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セファゾリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	皮膚壊死（重篤）、マイコプラズマ性肺炎（重篤）、肝機能検査異常、末梢性浮腫		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始した。 治験薬投与開始 23 日前、右中指 PIP 関節化膿性関節炎の骨掻術を施行し、治験薬投与開始 16 日前、部分的に右中指 PIP 関節部創部皮膚壊死を認めていたが、Day2 に右中指 PIP 関節部創部皮膚壊死の悪化があり、腹部有茎植皮予定となった。また、同日、末梢性浮腫の症状（手のむくみ、足のだるさ）があり、Day4 から治験薬を中断し、被験者からの治験中止の申し出があり、治験を中止した。 Day13 に右中指 PIP 関節化膿性関節炎術後創部皮膚壊死に対する腹部有茎植皮術目的に入院した。翌日、腹部有茎植皮術施行し、Day52 に退院した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬を内服する以前よりある症状であり、治験薬との因果関係はない。		

(4) 帯状疱疹（被験者識別コード 08-[redacted]）

重篤な有害事象	帯状疱疹	被験者識別コード	08-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／41.8 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、胃食道逆流性疾患、萎縮性胃炎、骨粗鬆症、間質性肺疾患、脳梗塞、不眠症、骨壊死、貧血		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム、ヘパリン類似物質、ヘパリン類似物質、チクロピジン塩酸塩		
併用薬	アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、エチゾラム、ヒアルロン酸ナトリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、テプレノン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ウルソデオキシコール酸、セビメリン塩酸塩水和物、プレドニゾロン、白色ワセリン、フルルビプロフェン、トコフェロール・ビタミンA油、尿素、アルファカルシドール、メコバラミン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、バラシクロビル塩酸塩、アシクロビル、ビダラビン		
有害事象名	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミル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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、帯状疱疹		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始し、増量時に体重 40 kg を下回っていたため増量せずに 125 mg/日を維持した。 Day97 に右肩外側のしびれ、手首のしびれ、右頚部、耳後部の疼痛が悪化した。右上肢に鶏卵大程度までの浮腫性紅斑多発し、中央に小丘疹、小水痘形成が認められ、右頚部や耳後部にも疼痛あり、精査・加療目的で入院した。 アシクロビン、メチコバールを服用し、疼痛時はカロナール、ロキソニン、セルベックスを服用、患部に白色ワセリンを塗布した。その後、Day103 に回復し、退院した。 治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	偶発的事象であり、また治験薬（ボセンタン）の作用機序から因果関係は否定できる。		

(5) マイコプラズマ性肺炎（被験者識別コード 04-[redacted]）

重篤な有害事象	マイコプラズマ性肺炎	被験者識別コード	04-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／44.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、皮膚壊死、高脂血症、骨粗鬆症、胃潰瘍、骨壊死		
既往歴	なし		
併用制限薬	プラバスタチンナトリウム、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物、鎮咳配合剤（１）、アンブロキソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフルプレドナート、アルプロスタジル　アルファデクス、アレンドロン酸ナトリウム水和物、セファゾリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、アジスロマイシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	皮膚壊死（重篤）、マイコプラズマ性肺炎（重篤）、肝機能検査異常、末梢性浮腫		
経過	本剤を 125 mg/日で投与を開始した。 Day2 に末梢性浮腫の症状（手のむくみ、足のだるさ）があり、Day4 から治験薬を中断し、被験者からの治験中止の申し出があり、治験を中止した。 Day12 に合併症（右中指 PIP 関節化膿性関節炎術後創部皮膚壊死［PT : 皮膚壊死］）の治療目的で入院した。 Day18 に湿性咳嗽が発現し、ムコソルバンを服用。胸部 X-P で明らかな異常所見なし。Day20 には 38~39 度台の発熱あり、インフルエンザ疑いでタミフルを服用した。その後ゾシン静注開始し、Day27 に血液検査の結果、マイコプラズマ陽性であった。Day29 に治療目的でさらに入院し、治療継続して Day36 に回復した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬投与終了後、発症までに 3 週間程経過し、マイコプラズマによる肺炎と考えられるため、治験薬との因果関係はない。		

(6) 大腿骨骨折（被験者識別コード 02-[redacted]）

重篤な有害事象	大腿骨骨折	被験者識別コード	02-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女性／44.5 kg
発現時投与量	ボセンタン 187.5 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、多発性筋炎、間質性肺疾患、パーキンソン病、脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、胃炎、胃ポリープ、腎結石症、爪真菌症、低アルブミン血症、皮脂欠乏症		
既往歴	なし		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、シロスタゾール、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	プロポフォール、ジクロフェナクナトリウム、アマンタジン塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ゾニサミド、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、センノシド、グリセリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、ジクロフェナクナトリウム、ラノコナゾール、ルリコナゾール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、メナテトレノン、Ｌ－アスパラギン酸カルシウム水和物、維持液（３）、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル、ピペラシリンナトリウム、フェンタニルクエン酸塩		
有害事象名	強皮症関連指潰瘍、大腿骨骨折（重篤）、肝機能検査異常		
経過	本剤を 1 日 125 mg で投与を開始し、Day41 に 1 日 187.5 mg に増量した。 Day52 に転倒し大腿骨骨折し、Day55 に入院した。 Day58 に人工骨頭置換実施し、Day66 に経過良好で軽快と判断し退院した。 治験薬との因果関係を否定されているため、治験薬は継続して服用している。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	ステロイドを長期にわたって服用していることから、骨粗鬆症の予防としてビタミン D_3 製剤等の服用も併せて行っているが、骨粗鬆症が進行していることが考えられる。本事象は、このこと（ステロイド投与による骨粗鬆症の進行）が原因で起こったと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。		

(7) 全身性エリテマトーデス（被験者識別コード 01-[redacted]）

重篤な有害事象	全身性エリテマトーデス	被験者識別コード	01-[redacted]
転帰	未回復	年齢／性別／体重	4[redacted] 歳／女性／50.4 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	dcSSc
合併症	強皮症、シェーグレン症候群、腎結石症、骨粗鬆症、卵巣障害、不眠症、間質性肺疾患、心筋症、機能性胃腸障害、胃食道逆流性疾患、全身性エリテマトーデス		
既往歴	なし		
併用制限薬	アムロジピンベシル酸塩、ベラプロストナトリウム、シルデナフィルクエン酸塩ヘパリン類似物質、シロスタゾール		
併用薬	エスタゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ポビドンヨード、テプレノン、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、ピコスルファートナトリウム水和物、モサプリドクエン酸塩水和物、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、エストロゲン〔結合型〕、クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール、アルプロスタジル　アルファデクス、アルファカルシドール、塩化カリウム、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、オセルタミビルリン酸塩		
有害事象名	肺炎、全身性エリテマトーデス（重篤）、インフルエンザ		
経過	本剤 1 回 62.5 mg を 1 日 2 回で投与を開始。 Day5 : 38°C の発熱、下肢～足背の浮腫、胸痛と息苦しさがあり、他院を受診した。Day8：胸部レントゲン CTR53%、左胸水あり、左下葉浸潤影、CRP5.72、肺炎疑いにて治験薬を中断した。翌日に胸水減少傾向がみられていた。Day20 : 両下肢の non-pitting edema+がみられたが、CRP1.00 に低下したため、肺炎治癒と判断し、治験薬を再開した。Day22：足のむくみがあり、治験薬を中断した。 その後、Leg edema++と臨床検査結果より低タンパク血症治療と精査目的で入院し、治験中止に至った。ネフローゼ症候群と診断され、左腎生検実施後、フロモックス、ステロイドパルス療法を実施した。腎生検病理所見の結果、ループス腎炎と診断した。 （なお、30 日間追跡調査期間以降も、追跡調査を継続し、Day103 に軽快し退院したことを SAE 報告書で確認した。）		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	治験薬の投与前から軽度の血球減少、タンパク尿があり、その後の経過中にタンパク尿、右頬部紅斑を認め、ループス腎炎に矛盾しない腎生検が得られた。これらの事から強皮症に SLE がオーバーラップしたものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。 SLE を疑う軽微な検査異常が治験開始前から存在していたが、確定診断には至らなかったが、本事象後にこれまでの経過を総合的に判断して SLE と診断した。		

(8) 末梢性浮腫（被験者識別コード 09-[redacted]）

重篤な有害事象	末梢性浮腫	被験者識別コード	09-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	7[redacted]歳／女／47.0kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	原発性胆汁性肝硬変、胃食道逆流性疾患、中耳炎、口唇炎、皮脂欠乏症、強皮症、腎機能障害、骨粗鬆症		
既往歴	虫垂炎、間質性肺疾患		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、リマプロスト　アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ジメチルイソプロピルアズレン、スピロノラクトン、アルファカルシドール、ウルソデオキシコール酸、エトドラク、ゲンタマイシン硫酸塩、アロプリノール、セフジニル、セフトリアキソンナトリウム水和物、テプレノン、セレコキシブ、フラジオマイシン硫酸塩、ランソプラゾール、オフロキサシン、アゾセミド、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠、ケトコナゾール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、プロクロルペラジンマレイン酸塩、アルプロスタジル　アルファデクス、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、トリベノシド・リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、フロセミド、イソロイシン・ロイシン・バリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）		
有害事象名	高尿酸血症、痔核、口内炎、背部痛、末梢性浮腫（重篤）、脱水（重篤）、尿路感染		
経緯	本剤 125 mg/日で投与を開始し、その後も増量せず 125 mg/日で維持した。 Day113 に下肢浮腫が発現し、胸部 X 検査などの結果から心拡大あり、軽度の心不全が疑われたため、Day114 に入院した。入院にて塩分制限し、安静としたところ Day123 に浮腫が改善し、回復したため退院した。なお、治験薬は継続して服用した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	既往である腎障害による心不全（疑い）と考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。		

(9) 脱水（被験者識別コード 09-[redacted]）

重篤な有害事象	脱水	被験者識別コード	09-[redacted]
転帰	回復	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女／47.0kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	原発性胆汁性肝硬変、胃食道逆流性疾患、中耳炎、口唇炎、皮脂欠乏症、強皮症、腎機能障害、骨粗鬆症		
既往歴	虫垂炎、間質性肺疾患		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、リマプロスト　アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ジメチルイソプロピルアズレン、スピロノラクトン、アルファカルシドール、ウルソデオキシコール酸、エトドラク、ゲンタマイシン硫酸塩、アロプリノール、セフジニル、セフトリアキソンナトリウム水和物、テプレノン、セレコキシブ、フラジオマイシン硫酸塩、ランソプラゾール、オフロキサシン、アゾセミド、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠、ケトコナゾール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、プロクロルペラジンマレイン酸塩、アルプロスタジル　アルファデクス、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、トリベノシド・リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、フロセミド、イソロイシン・ロイシン・バリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）		
有害事象名	高尿酸血症、痔核、口内炎、背部痛、末梢性浮腫（重篤）、脱水（重篤）、尿路感染		
経緯	Day107 に背部痛（医師記載名：腰痛症）が発現し、Day163 からトラムセット配合錠（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠）とノバミン錠（プロクロルペラジンマレイン酸塩）が処方された。内服後より、眠気が出現し食事摂取量が不安定となった。トラムセットは 2~3 回内服し、自己中断したが、その後も日中の眠気と食事摂取不良が続いていた。 Day169 の定期受診時に、顔色不良で脱水症を認めたため、精査加療目的にて入院した。トラムセット、ノバミンを中止し、炎症反応が見られたためセフトリアキソン開始した。Day176 に回復し退院した。入院中も治験薬は継続して内服していた。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	本事象は併用薬のトラムセット配合錠とノバミンの作用機序により眠気が発現し、食欲不振を招いたと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。		

(10)黄斑円孔（被験者識別コード 06-[redacted]）

重篤な有害事象	黄斑円孔	被験者識別コード	06-[redacted]
転帰	軽快	年齢／性別／体重	6[redacted] 歳／女／46.5 kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	卵巣嚢胞、シェーグレン症候群、強皮症、変形性関節症、間質性肺疾患		
既往歴	なし		
併用制限薬	ベラプロストナトリウム		
併用薬	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム、フェキソフェナジン塩酸塩、インフルエンザＨＡワクチン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、ガチフロキサシン水和物、リドカイン塩酸塩・アドレナリン、レボフロキサシン水和物、尿素、ゲンタマイシン硫酸塩、ジクアホソルナトリウム、セフジニル、フルオシノニド、フェニレフリン塩酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、ブロムフェナクナトリウム水和物、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩、レバミピド、トコフェロールニコチン酸エステル、ロキソプロフェンナトリウム水和物		
有害事象名	上気道の炎症、肝機能検査異常、蕁麻疹、黄斑円孔、医療機器不具合、リパーゼ増加、アミラーゼ増加		
経緯	本剤 125 mg/日で投与を開始し、その後も増量せず 125 mg/日で維持した。 Day166 に右眼の視野が欠ける印象があり、Day170 に眼科を受診した結果、右眼黄斑円孔と診断された。Day193 に硝子体手術・水晶体摘出術を受け、経過は良好であった。Day205 に軽快した。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	偶発的事象である。永続的な機能不全を予防するために外科的処置を行ったことから重篤な有害事象と判断した。		

(11)肝性脳症（被験者識別コード 09-[redacted]）

重篤な有害事象	肝性脳症	被験者識別コード	09-[redacted]
転帰	未回復	年齢／性別／体重	7[redacted] 歳／女／47.0kg
発現時投与量	ボセンタン 125 mg/日	SSc 分類	lcSSc
合併症	原発性胆汁性肝硬変、胃食道逆流性疾患、中耳炎、口唇炎、皮脂欠乏症、強皮症、腎機能障害、骨粗鬆症		
既往歴	虫垂炎、間質性肺疾患		
併用制限薬	ヘパリン類似物質、リマプロスト　アルファデクス、サルポグレラート塩酸塩		
併用薬	ジメチルイソプロピルアズレン、肝不全用アミノ酸製剤（1）、スピロノラクトン、アルファカルシドール、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ウルソデオキシコール酸、エトドラク、リドカイン、ゲンタマイシン硫酸塩、アロプリノール、セファゾリンナトリウム、セフジニル、セフトリアキソンナトリウム水和物、テプレノン、セレコキシブ、フラジオマイシン硫酸塩、開始液（1）、維持液（4）、ゾピクロン、ランソプラゾール、ランソプラゾール、オフロキサシン、アゾセミド、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤、ケトコナゾール、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤、プロクロルペラジンマレイン酸塩、酪酸菌配合剤、アルプロスタジル　アルファデクス、ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤、リドカイン・アミノ安息香酸エチル・次没食子酸ビスマス配合剤、トリベノシド・リドカイン、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、サリチル酸メチル・ｄｌ－メントール、ラクツロース、フロセミド、イソロイシン・ロイシン・バリン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）、白色ワセリン、酢酸リンゲル		
有害事象名	高尿酸血症、痔核、口内炎、背部痛、末梢性浮腫（重篤）、脱水（重篤）、尿路感染、脊椎圧迫骨折、接触性皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、硬膜下血腫、肛門脱		
経緯	本剤 125 mg/日で投与を開始し、その後も増量せず 125 mg/日で維持した。 Day273 にベッドで動けなくなっているところを家族が発見。便失禁あり、疎通性も不良。自力で立ち上がることも困難であった。同様の症状が持続していたため、同日緊急受診し、検査加療のため入院となった。アミノレバン点滴、セファゾリン点滴、モニラックで治療。Day287 に一旦軽快し退院した。 その後、Day363 に不穏症状が出現、翌日症状が悪化したため、同日再入院した。過去に同事象による入院歴もあり、本事象は合併症である原発性胆汁性肝硬変による肝性脳症であると考えられ、治験薬との因果関係は否定的である。		
治験責任医師による治験薬との因果関係判定及びコメント			
因果関係	関連なし		
コメント	合併症である原発性胆汁性肝硬変による肝性脳症であると考えられる。		