トラクリア®小児用分散錠 32 mg
（ボセンタン水和物（Ro 47-0203））

CTD 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略語の一覧 5
1. 製品開発の根拠 7
1.1 製品の概要及び効能・効果（案） 7
1.2 小児肺動脈性肺高血圧症とその治療 7
1.2.1 病態 7
1.2.2 現在の治療法 7
1.3 臨床開発計画 8
1.3.1 小児を取り巻く医療環境 8
1.3.2 開発の経緯 8
1.3.3 臨床試験データパッケージ 9
1.3.4 日本の規制当局からの助言 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.1 製剤特性 11
2.2 生物学的同等性（BE） 11
2.3 食事の影響 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 12
3.1 臨床薬理試験の概要 12
3.2 薬物動態 12
3.2.1 日本人小児 PAH 患者での薬物動態（AC-052-377 試験） 12
3.2.2 小児 PAH 患者での薬物動態の比較 14
3.2.2.1 ボセンタン既存製剤（AC-052-356）とボセンタン小児用製剤（AC-052-365）の比較（モジュール 2.7.2 第 3.1.2 項） 14
3.2.2.2 外国人小児 PAH 患者（AC-052-365）と日本人小児 PAH 患者（AC-052-377）との比較 （モジュール 2.7.2 項 第 3.2.2 項） 15
3.2.2.3 1 回投与量の比較（AC-052-365）（モジュール 2.7.2 第 3.2.1 項） 16
3.2.2.4 1 日投与回数の比較（AC-052-373）（モジュール 2.7.2 第 3.2.3 項） 16
3.2.3 内因的要因 17
3.2.4 外因性要因 17
3.3 薬力学（PD） 17
3.4 臨床薬理に関する結論 19
4. 有効性の概括評価 19
4.1 試験のデザイン及び方法 20
4.1.1 各試験のデザイン 20

4.1.2 患者集団特性 21
4.2 有効性の成績 24
4.2.1 主要な評価項目 24
4.2.1.1 肺血行動態パラメータ（PVRI）（モジュール 2.7.3 第 3.2.1 項） 24
4.2.1.2 WHO FC（モジュール 2.7.3 第 3.2.2 項） 24
4.2.1.3 その他の評価項目（モジュール 2.7.3 第 3.2.3～3.2.8 項） 24
4.2.2 長期投与時の有効性（モジュール 2.7.3 第 3.2.2、3.2.3 項） 25
4.2.3 部分集団での評価 25
4.2.3.1 エポプロステノール併用の有無 25
4.2.3.2 ボセンタン治療歴の有無 26
4.2.3.3 1 日投与回数の比較 26
4.3 有効性の結論 26
5. 安全性の概括評価 28
5.1 曝露状況 28
5.2 有害事象 28
5.2.1 主な有害事象 28
5.2.2 死亡及びその他重篤な有害事象 29
5.2.3 投与中止に至った有害事象 30
5.2.4 その他重要と考えられる有害事象 30
5.3 集団ごとの評価 31
5.4 投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性 31
5.4.1 投与量及び投与方法と有害事象の関連性 31
5.4.2 投与期間と有害事象の関連性 32
5.5 本邦及び世界での製造販売後使用経験 33
5.6 安全性に関する結論 34
6. ベネフィットとリスクに関する結論 35
6.1 本剤のベネフィット 35
6.1.1 生物薬剤学に関するベネフィット 35
6.1.2 有効性に関するベネフィット 36
6.1.3 安全性に関するベネフィット 36
6.2 本剤のリスク 37
6.3 本剤の臨床的位置付けと申請効能・効果 37
7. 引用文献 38

表一覧

表 1 臨床試験データパッケージ 10
表 2 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で反復投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro48-5033 の反復投与時の全血中薬物動態パラメータ（PK set） 13

表 3 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で反復投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro48-5033 の反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ推定値（PK set） 13
表 4 外国人小児 PAH 患者に既存製剤又は小児用製剤を b.i.d.で反復投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ 15
表 5 小児患者にボセンタン小児用製剤を 1 日 2 回反復投与したときの未変化体の薬物動態パラメータの比較 16
表 6 有効性評価項目 20
表 7 体重ごとの投与量（AC-052-356 試験） 20
表 8 人口統計学的特性（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373） 22
表 9 PVRI のベースラインから評価時点の変化量の比較（AC-052-356，AC-052-377，AC-052-373 試験） 24
表 10 エポプロステノール併用有無による PVRI のベースラインから評価時点の変化量の比較（AC-052-356 試験） 26
表 11 投与期間の要約 28
表 12 各試験で発現割合の高かった有害事象（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-373、AC-052-391）（Safety set） 29
表 13 各試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（AC-052-367、AC-052-373）（Safety set） 30
表 14 各試験で投与中止に至った有害事象（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373、AC-052-391）（Safety set） 30
表 15 日本人成人 PAH 患者と小児 PAH 患者で発現した有害事象（AC-052-363、AC-052-372、AC-052-378） 31
表 16 投与期間別の有害事象（AC-052-365、AC-052-367） 33
表 17 特定使用成績調査（n=5100）で確認した副作用発現率（2005 年 6 月 10 日～2014 年 5 月 19 日） 34

図一覧

図 1 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を反復投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro48-5033 の全血中薬物濃度の推移図（算術平均 ± SD）（PK set） 14
図 2 小児 PAH 患者にボセンタンを 12 週間反復投与した後の未変化体の AUC_{τ} と肺血行動態パラメータ（PVRI、mPAP、CI、mRAP ）のベースラインからの変化量との関係 17
図 3 小児患者に対するボセンタンの試験結果の比較 27

略語の一覧

略号	略さない用語	日本語訳（内容）
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to t	0 時点から最終定量可能時点 t までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve during a dose interval	1 投与間隔における濃度-時間曲線下面積
b.i.d.	*bis in diem*/twice daily	1 日 2 回
CI	Cardiac index	心係数
CI	Confidential Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
GCIS	Global clinical impression severity of illness	臨床全般印象尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure	平均肺動脈圧
mRAP	Mean Right Atrial Pressure	平均右心房圧
NT-proBNP	N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide	N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE5	Phosphodiesterase-5 inhibitor	ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PVR	Pulmonary Vascular Resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary Vascular Resistance Index	肺血管抵抗係数
q.d.	*quaque die*/once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of Life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
t.i.d.	ter in die/three times daily	1 日 3 回
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間

WHO FC	World Health Organization - Functional Class	WHO 機能分類

1. 製品開発の根拠

1.1 製品の概要及び効能・効果（案）

本申請は、ボセンタン小児用製剤の新効能医薬品、新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品としての製造販売承認を目的とした申請である。本製造販売承認申請資料は、以下を効能・効果として本剤を使用することの根拠及び有用性を示したものである。効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠はモジュール 1.8 に示した。

【効能・効果】
肺動脈性肺高血圧症

【用法・用量】
通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。

1.2 小児肺動脈性肺高血圧症とその治療

1.2.1 病態

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺血管の内腔狭窄による肺血管抵抗（PVR）の増加が右心不全をもたらし死に至る進行性の難病である[D'Alonzo 1991] [Humbert 2004] [McLaughlin 2004]。PAH は、肺血管系及び右心室双方の構造的変化を伴い、病理組織学的には血管内皮の損傷、内膜・中膜の肥厚及び肺動脈の叢状病変を認める。PAH が進行すると、PVR の高度な上昇に伴って右室負荷が増大し、右心不全から死に至る [ESC/ERS 2009] [Kawut 2003]。PAH の組織病理及び病態生理は成人と小児で類似しているが、小児では成人と同様若しくは成人より急速に病態が進行し、予後が不良となる [Sandoval 1995] [van Loon 2011]。

PAH の診断基準は、右心カテーテル検査にて安静時肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上、PVR が 240 dyn·sec/cm^5 以上かつ肺毛細血管楔入圧又は左心房圧が正常（15 mmHg 以下）と定義される[Farber 2004]。

1.2.2 現在の治療法

現在の PAH 治療薬剤は、エンドセリン（ET）受容体拮抗薬（ERA）、プロスタサイクリン系薬剤、ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害剤、及び可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬といった血管拡張作用のある薬剤が使用されている。これらの薬剤のうちボセンタン及びシルデナフィルのみが小児 PAH 患者を対象として有効性、忍容性及び安全性を確認し、欧州では小児患者に対して承認を得ているが、米国では承認されていない[Lador 2015]。

本邦で現在承認されている PAH 治療薬はすべて成人患者に対する適応であり、小児適応を取得している薬剤はない。トラクリア®錠 62.5 mg では、小児患者がボセンタンを服用する際の参考情報として外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-356 試験で用いた用法・用量を添付文書に掲

載しているが、小児への適応があるわけではない。このように、成人患者を対象として承認された薬剤が小児患者に使用されている現状があり、小児の適応をもつPAH治療薬が待望されている。

1.3 臨床開発計画

1.3.1 小児を取り巻く医療環境

本邦では、多くの場合小児患者に対する有効性・安全性が未検証であり、成人患者で得られたデータを参考に治療にあたっているのが現状であり、以下の問題点が指摘されている[Nakagawa 2013]。

(1) 小児患者に対して明確なエビデンスに基づかない治療を行っている
(2) 成人で適応を取得している薬剤を適応外使用することで健康保険診療報酬請求で償還対象外となる可能性がある
(3) 成人で適応を取得している薬剤を適応外使用するため、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法（医薬品機構法、1979 年法律第 55 号、現医薬品医療機器総合機構法、平成 11 年法律第 103 号）の健康被害救済制度の対象外となる可能性がある

上述したとおり、本邦では小児 PAH 患者に対して適応を持った薬剤はないため、医療従事者及び患者共が不利益を被る可能性のある状況である。

1.3.2 開発の経緯

ボセンタンはエンドセリン A 及び B 受容体を阻害する経口デュアル ERA であり、成人 PAH 患者を対象とした海外臨床試験で、症状、運動耐容能及び血行動態に対して持続的な効果を示し、臨床症状の悪化の割合を有意に低下させた[Rubin 2002]。ボセンタンフィルムコート錠（以下、ボセンタン既存製剤）は PAH の治療薬として米国で 2001 年 11 月、欧州で 2002 年 5 月に承認された。2015 年 7 月時点でボセンタン既存製剤は世界 68 ヵ国で承認されており、これまでに 140000 例以上の患者に使用されている。本邦では 2003 年 1 月に希少疾病用医薬品に指定され、2005 年 4 月に承認を取得し、WHO FC II に対する効能追加を 2012 年 11 月に取得している。また、「全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍の抑制」の効能・効果の追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を 2014 年 12 月に行った。

海外では、小児 PAH 患者がボセンタン既存製剤を服用した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認した試験（AC-052-356）を実施した。ボセンタン既存製剤の用量を体重 $10 \leq x \leq 20$ kg、$20 < x \leq 40$ kg 及び>40 kg の 3 カテゴリー別に設定し、それぞれ維持用量を 1 回 31.25 mg b.i.d.、62.5 mg b.i.d.、又は 125 mg b.i.d.で 12 週間服用した際、ベースラインと比較し 12 週時点で肺血管抵抗係数（PVRI）を 300 dyn·sec·m^2/cm^5 低下させることが示された。その後、小児 PAH 患者に対しボセンタン分散錠（以下、ボセンタン小児用製剤）を 1 回 2 mg/kg 及び 4 mg/kg b.i.d.投与した際の薬物動態、有効性、忍容性及び安全性を確認した試験（AC-052-365）及びその長期継続試験（AC-052-367）を実施した。AC-052-365 試験では、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.で投与した際のボセンタン曝露量は、両投与量でほぼ同様であることが確認された。このことから、小児 PAH 患者に対するボセンタン小児用製剤の推奨投与量は 1 回 2 mg/kg b.i.d.と考えられた。以

上 3 試験の結果を踏まえ、欧州ではボセンタン小児用製剤が承認された。その後継続して実施されていた AC-052-367 試験では、ボセンタン小児用製剤を最大約 5 年投与した際の有効性（WHO FC 及び全般改善度[GCIS]）、忍容性及び安全性が確認されている。

AC-052-356 試験の結果から小児 PAH 患者がボセンタン既存製剤を服用した際の安全性及び薬物動態が成人 PAH 患者を対象とした試験と同様の結果であったこと、及びボセンタン既存製剤の特定使用成績調査で収集された小児 PAH 患者を対象としたデータから、小児特有の考慮すべき副作用の発現を認めていないことを踏まえ、[redacted]を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行われた医薬品[redacted]相談（[redacted]）で、PMDA から以下理由により、[redacted]との見解を入手した。

- [redacted]こと
- [redacted]こと

よって、[redacted]との見解を得た。その後、2012 年 4 月 6 日、ボセンタンの小児の PAH への適応についての開発要請（要望番号：II-219、医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）が発出された。その際、[redacted]。しかし、[redacted]。これを受け、[redacted]。以上から、[redacted]と考え、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した PMDA との対面助言結果（第 1.3.4 項）を踏まえ、日本人小児 PAH 患者に対しボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性、薬物動態、忍容性及び安全性を確認する AC-052-377 及びその継続投与試験である AC-052-378 試験を計画・実施した。

1.3.3 臨床試験データパッケージ

本申請で用いる臨床試験データパッケージを表 1 に示した。PAH 患者を対象に海外で実施した 5 試験及び本邦で実施した 2 試験を評価資料とした。AC-052-391 試験はボセンタン小児用製剤を新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）患者に投与した試験であるものの、PAH とは異なる疾患であることから[Ivy 2013]、参考資料として安全性の評価に用いた。

表 1 臨床試験データパッケージ

開発の相	海外/国内	ボセンタン既存製剤	ボセンタン小児用製剤
第 1 相	海外	AC-052-116：健康成人（16 例） オープンラベルクロスオーバー試験 ボセンタン既存製剤 vs ボセンタン小児用製剤 【評価資料】	
第 3 相	海外	AC-052-356：小児 PAH（19 例） オープンラベル試験 【評価資料】	AC-052-365：小児 PAH（36 例） オープンラベル試験 2 mg/kg vs 4 mg/kg の PK 比較 【評価資料】
		-	AC-052-367：小児 PAH（33 例） オープンラベル長期投与試験 【評価資料】
			AC-052-373：小児 PAH（64 例） オープンラベル試験 b.i.d. vs t.i.d. 【評価資料】
			AC-052-391：PPHN（23 例） 二重盲検試験 【参考資料】
	国内	-	AC-052-377：小児 PAH（6 例） オープンラベル試験 【評価資料】
			AC-052-378：小児 PAH（6 例） オープンラベル試験 【評価資料】

1.3.4 日本の規制当局からの助言

小児 PAH 患者を対象とした 3 つの海外第 3 相臨床試験（AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-367 試験）の成績を踏まえて 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を行った。その結果、以下の助言を基に日本人小児 PAH 患者に対してボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性、薬物動態、忍容性及び安全性を確認する AC-052-377 試験を計画した。

- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤特性

臨床試験では、ボセンタン既存製剤（フィルムコート錠 62.5 mg 又は 125 mg）及びボセンタン小児用製剤（分散錠 32 mg）を使用した。AC-052-356 試験はボセンタン既存製剤を使用した試験、AC-052-116 試験は両製剤を使用した生物学的同等性試験、その他の試験はボセンタン小児用製剤を使用した試験であった。ボセンタン小児用製剤は、1 錠あたりボセンタンを 32 mg 含有する分散錠で、製剤には十字の割線があり 4 分割（1 分割あたりボセンタンとして 8 mg）できる。服用時は、1 錠あたりスプーン一杯程度の水で分散した。ボセンタン小児用製剤は、ボセンタン既存製剤と違い体重ごとの用量調整が可能となり、小児患者に飲みやすい味に改良した。*In vitro* で実施したボセンタン既存製剤とボセンタン小児用製剤の溶出挙動比較試験（モジュール 2.7.1）、及び生物学的同等性試験（モジュール 5.3.1.2）の結果は両製剤間で概ね同様であった。市販製剤は、本邦で実施した AC-052-377 試験で使用したボセンタン小児用製剤と同一の製剤を予定している。

2.2 生物学的同等性（BE）

ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤の生物学的同等性を確認する目的で実施された AC-052-116 試験では、ボセンタンは生物学的同等とみなされる範囲からわずかに外れていた（モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項）。

一方、[redacted]、ボセンタン既存製剤及びボセンタン小児用製剤における *in vitro* での溶出プロファイルを 2 通りの試験により比較した結果、いずれも [redacted] 分以内に [redacted]%以上の溶出が確認された。ボセンタンは膜透過性が高く、水での溶解度が低い薬剤であり、生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System：BCS）でクラス II に分類される化合物であることから、溶出したボセンタンは *in vivo* において、直ちに生物学的に利用可能と考えられた。

2.3 食事の影響

健康成人を対象にボセンタン既存製剤 62.5 mg 2 錠又は 125 mg 1 錠とボセンタン懸濁液で食事の影響を確認した。その結果、ボセンタンの懸濁液とボセンタン既存製剤でほぼ同様のバイオアベイラビリティを示すことが確認されている（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.433）。一方、ボセンタン小児用製剤を用いた食事の影響を検討した試験は実施されていない。しかし、生物薬剤学試験としてボセンタン既存製剤、ボセンタン懸濁液及びボセンタン小児用製剤の溶出挙動を比較する試験を実施しており、全ての剤形の溶出率が類似していることが確認されている（モジュール 2.7.1）。このことから、ボセンタン小児用製剤の服薬条件でのボセンタン懸濁液と小児用製剤の投与形態は同一と考えられ、両製剤の食事に対する影響は同様と考えられた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 臨床薬理試験の概要

ボセンタン既存製剤とボセンタン小児用製剤の生物学的同等性試験（AC-052-116）、及び小児PAH患者を対象に国内外で実施した4試験（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-373及びAC-052-377）でボセンタン既存製剤又は小児用製剤を服用した際のボセンタン及びその代謝物の薬物動態を確認した。これら試験の詳細はモジュール2.7.2に示した。

3.2 薬物動態

ボセンタンはチトクローム P450 酵素（CYP）の CYP2C9 及び CYP3A4 によって主に 3 つの代謝物 Ro 48-5033、Ro 64-1056、Ro 47-8634 に代謝され、いずれの代謝物もボセンタン未変化体よりも曝露量が小さいが、そのなかでも Ro 48-5033 の曝露量が最も大きい。いずれの代謝物も薬理学的に活性を有するが、*In vitro* での ET_A 受容体への結合親和性は未変化体の IC_{50} のそれぞれ約 1/2～1/3、1/180～1/220 及び 1/400～1/720、及び ET_B 受容体への結合親和性は未変化体の IC_{50} のそれぞれ約 1/2～1/3、1/40～1/50 及び 1/20～1/40 と薬理作用が小さい（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.342）。したがって本概要ではボセンタンの未変化体と、代謝物のなかでは活性が最も高く曝露量が大きい主要代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態に着目した。

3.2.1 日本人小児 PAH 患者での薬物動態（AC-052-377 試験）

日本人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与した後のボセンタン未変化体及び代謝物 Ro48-5033 の全血中薬物濃度パラメータを表 2 に、全血中薬物濃度の推移を図 1 に示した。

ボセンタン未変化体の C_{max} の幾何平均値は 313.1 ng/mL（95% CI：119.3～821.4）、AUC_τ の幾何平均値は 1458.3 ng·h/mL（95% CI：554.7～3833.7）、t_{max} の中央値は 2 時間であった。代謝物 Ro48-5033 の C_{max} の幾何平均は 34.8 ng/mL（95% CI：10.1～120.1）、AUC_τ の幾何平均は 191.1 ng·h/mL（95% CI：54.2～673.3）、t_{max}（中央値）は 0.5 時間であった（表 2）。

海外小児 PAH 患者の薬物動態と比較するため、全血中濃度に基づいたパラメータを各患者の投与 12 週後のヘマトクリット値で調整し、血漿中薬物濃度パラメータの推定値を算出した。その結果、ボセンタン未変化体の $C_{max\,(推定)}$ の幾何平均値は 493.8 ng/mL（95% CI：187.4～1301.1）、$AUC_{\tau\,(推定)}$ の幾何平均値は 2299.7 ng·h/mL（95% CI：886.9～5963.2）であった（表 3）。

表 2 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で反復投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro48-5033 の反復投与時の全血中薬物動態パラメータ（PK set）

	C_{max} (ng/mL) n 幾何平均値 95% CI	AUC_{τ} (ng·h/mL) n 幾何平均値 95% CI	t_{max} (h) n 中央値 最小値，　最大値
ボセンタン	5 313.1 119.3，821.4	5 1458.3 554.7，3833.7	5 2.0 1.0，7.5
Ro 48-5033	5 34.8 10.1，120.1	5 191.1 54.2，673.3	5 0.5 0.0，2.0

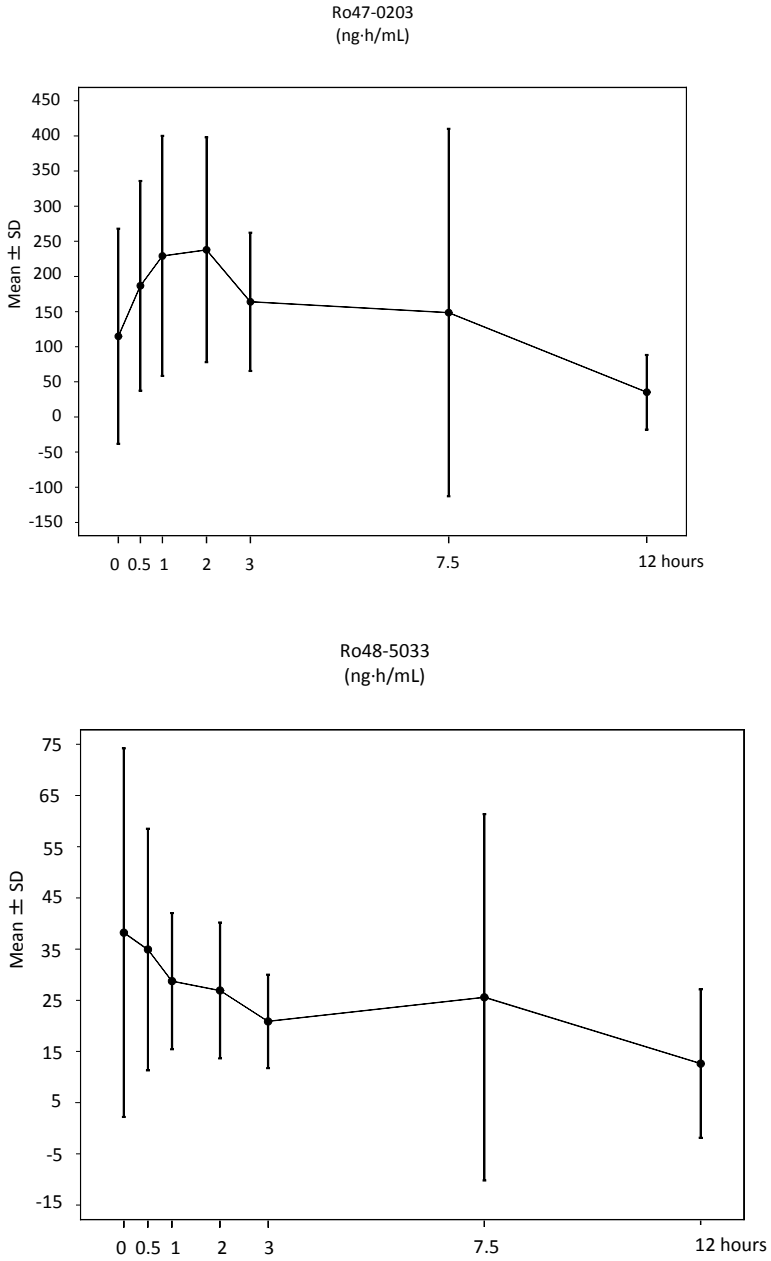
AC-052-377 試験
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 17（小数点以下第 2 位を四捨五入）
投与 7.5 時間後にシルデナフィルを服用した 1 例の投与 7.5 時間後及び 12 時間後のデータを含めなかった。

表 3 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で反復投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro48-5033 の反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ推定値（PK set）

	$C_{max\ (推定)}$ (ng/mL) n 幾何平均値 95% CI	$AUC_{\tau\ (推定)}$ (ng·h/mL) n 幾何平均値 95% CI
ボセンタン	5 493.8 187.4，1301.1	5 2299.7 886.9，5963.2
Ro 48-5033	5 54.9 16.2，185.9	5 301.4 86.1，1054.3

AC-052-377 試験
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 18（小数点以下第 2 位を四捨五入）
投与 7.5 時間後にシルデナフィルを服用した 1 例の投与 7.5 時間後及び 12 時間後のデータを含めなかった。

図 1 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を反復投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro48-5033 の全血中薬物濃度の推移図（算術平均 ± SD）（PK set）



AC-052-377 試験 (n=5)
出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 4

3.2.2 小児 PAH 患者での薬物動態の比較

3.2.2.1 ボセンタン既存製剤（AC-052-356）とボセンタン小児用製剤（AC-052-365）の比較（モジュール 2.7.2 第 3.1.2 項）

外国人小児 PAH 患者がボセンタン既存製剤（AC-052-356 試験）又はボセンタン小児用製剤

（AC-052-365 試験）を服用した際の薬物動態パラメータを比較した。AC-052-356 及び AC-052-365 試験で得られたボセンタンの薬物濃度はともにばらつきが大きかったものの、個々の患者の AUC の分布の大部分がオーバーラップしたものであり、両試験の曝露量は類似していると考えられた。ボセンタン既存製剤及びボセンタン小児用製剤を b.i.d.で 2 週間以上反復投与し、定常状態に達した後の代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータも、患者ごとのばらつきが大きいものの、ボセンタンと同様に両製剤を投与したときの Ro 48-5033 の曝露量は概ね類似していた（表 4）。

表 4 外国人小児 PAH 患者に既存製剤又は小児用製剤を b.i.d.で反復投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

製剤 用法・用量	対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
既存製剤 [1)]	外国人小児 PAH 患者			
31.25 mg b.i.d.	低体重群 [2)]	685 (397, 1180)	3496 (2411, 5070)	2.5 (0.0 - 9.0)
62.5 mg b.i.d.	中体重群 [2)]	1136 (630, 2050)	5428 (3110, 9473)	1.0 (0.0 - 2.5)
125 mg b.i.d.	高体重群 [2)]	1200 (820, 1757)	6124 (4957, 7565)	1.8 (1.0 - 6.0)
小児用製剤	外国人小児 PAH 患者			
2 mg/ kg b.i.d. [3)]		583 (354, 961)	3577 (2249, 5577)	3.0 (1.0 - 7.5)
4 mg/ kg b.i.d. [3)]		649 (444 , 949)	3371 (2344, 4849)	3.0 (0.0 - 7.5)

表中の数値は幾何平均値（95% CI）、ただし t_{max} は中央値（範囲）
1) AC-052-356 試験、体重換算した 1 回投与量は 1.5～3.1 mg/kg に相当
2) 低体重群：10 kg 超 20 kg 以下、中体重群：20 kg 超 40 kg 以下、高体重群： 40 kg 超
3) AC-052-365 試験、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の両投与時の PK を測定したサブグループ（n = 11）
出典：モジュール 2.7.2 表 7、表 18

3.2.2.2 外国人小児 PAH 患者（AC-052-365）と日本人小児 PAH 患者（AC-052-377）との比較（モジュール 2.7.2 項 第 3.2.2 項）

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験及び日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 試験でボセンタン小児用製剤を反復投与したときの、定常状態下での薬物動態パラメータを比較した。ボセンタン小児用製剤を小児 PAH 患者に投与したときの AUC_{τ} の平均値は、外国人小児 PAH 患者と比べて日本人小児 PAH 患者でやや低いことが確認されたが大きな違いではなかった（表 5）。

表 5 小児患者にボセンタン小児用製剤を 1 日 2 回反復投与したときの未変化体の薬物動態パラメータの比較

対象	用法・用量	n	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (95%CI)	AUC_{τ} (ng·h/mL) 幾何平均値 (95%CI)	t_{max} (h) 中央値 (範囲)
外国人小児患者 [1]	2 mg/ kg b.i.d.	11[2]	583 (354, 961)	3577 (2249, 5577)	3.0 (1.0 - 7.5)
	4 mg/ kg b.i.d.	11 [2]	649 (444 , 949)	3371 (2344, 4849)	3.0 (0.0 - 7.5)
日本人小児患者 [3]	2 mg/ kg b.i.d.	5	493.75 (187.4 , 1301.1) [4]	2299.74 (886.9 , 5963.2) [4]	2.00 (1.0, 7.5)

表中の数値は幾何平均値（95% CI）、ただし t_{max} は中央値（範囲）
1) AC-052-365 試験
2) 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の両投与時の PK を測定した患者のみ（n = 11）
3) AC-052-377 試験
4) 全血試料を用いて薬物濃度を測定したため、他試験の血漿中薬物濃度と比較するために、各患者の投与 12 週のヘマトクリット値を用いて血漿中薬物濃度の値に換算した推定値から算出した
出典：モジュール 2.7.2 表 9、表 14

3.2.2.3 1 回投与量の比較（AC-052-365）（モジュール 2.7.2 第 3.2.1 項）

外国人小児 PAH 患者に対して、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.又は 4 mg/kg b.i.d. で反復投与したときの定常状態に達した後の薬物動態パラメータを比較した。小児用製剤 2 mg/kg 投与時及び 4 mg/kg 投与時の AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 3577 ng·h/mL（95% CI：2249～5577）、3371 ng·h/mL（95% CI：2344～4849）であり、投与量間で類似していた。Ro 48-5033 も両投与群間の PK パラメーターは類似していた。このように b.i.d.投与では、2 mg/kg を超える用量でもボセンタンの曝露量は増加せず、曝露量は 2 mg/kg で頭打ちになると考えられた（表 5）。

3.2.2.4 1 日投与回数の比較（AC-052-373）（モジュール 2.7.2 第 3.2.3 項）

AC-052-373 試験で外国人小児患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を 1 日 2 回（b.i.d.群）又は 3 回（t.i.d.群）4 週間反復投与し、定常状態に達した後のボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータを確認した。b.i.d.群では AUC_{τ} を 2 倍し、t.i.d.群では AUC_{τ} を 3 倍して $AUC_{0\text{-}24}$ を算出した。ボセンタン小児用製剤は 1 錠 32 mg であり、分割できる最小単位が 1/4 錠、すなわち 8 mg であるため、体重換算した際の投与量は正確に 2 mg/kg ではない場合がある。これを補正するため、各症例 1 例当たり正確に 2 mg/kg となるように換算した濃度値を用いて算出した $AUC_{0\text{-}24}$ を $AUC_{0\text{-}24c}$ とし、C_{max} を C_{maxc} とした。b.i.d.群に比べ t.i.d.群で $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} いずれも低い結果となったものの、両群の幾何平均比の 95%CI は 1.00 を含んでおり、両群の $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} は類似していた。以上より、1 日の投与回数を 2 回から 3 回に増やすことで曝露量は増加しないことが確認された。

3.2.3 内因的要因

性別、体重、年齢、PAH の疾患重症度がボセンタンの PK に与える影響を、外国人小児 PAH 患者から得られた結果で検討した。これらの因子がボセンタン PK に大きな影響を与えることはなく、用量の調整は不要であると考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.3 項）。

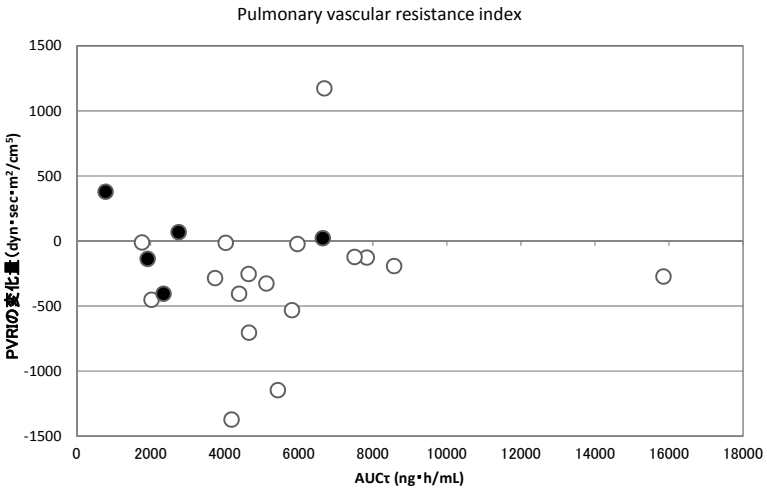
3.2.4 外因性要因

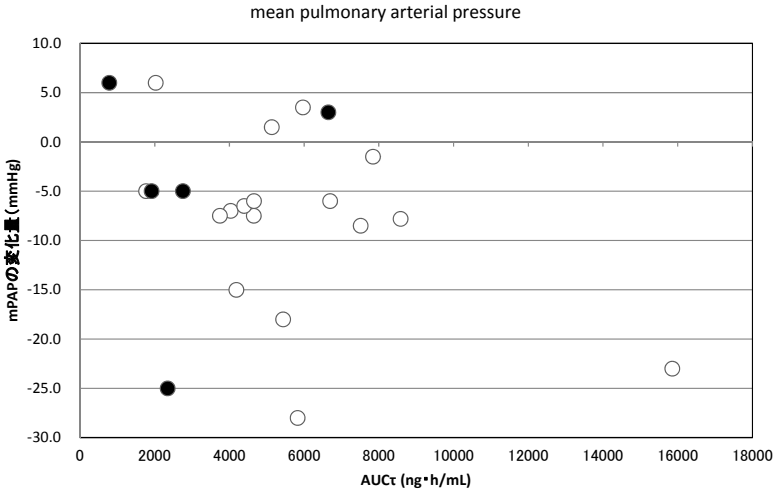
外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験でエポプロステノール併用の有無、及びボセンタン投与経験の有無による PK への影響を確認した。これらの因子がボセンタン PK に大きな影響を与えることはなく、用量の調整は不要であると考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.4 項）。

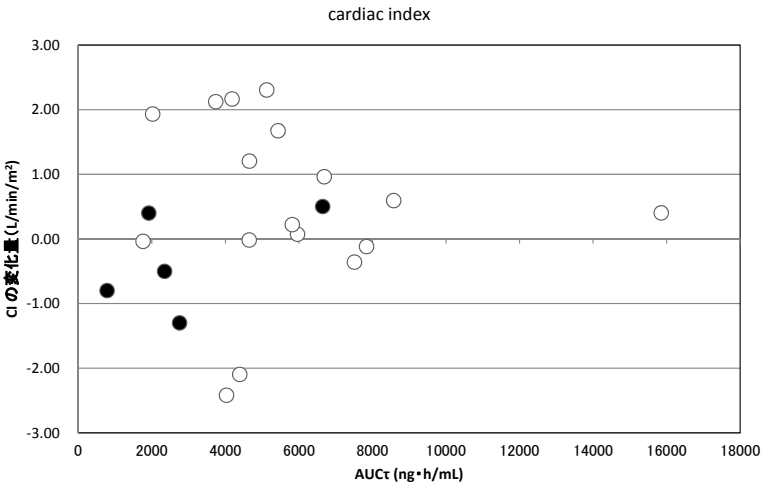
3.3 薬力学（PD）

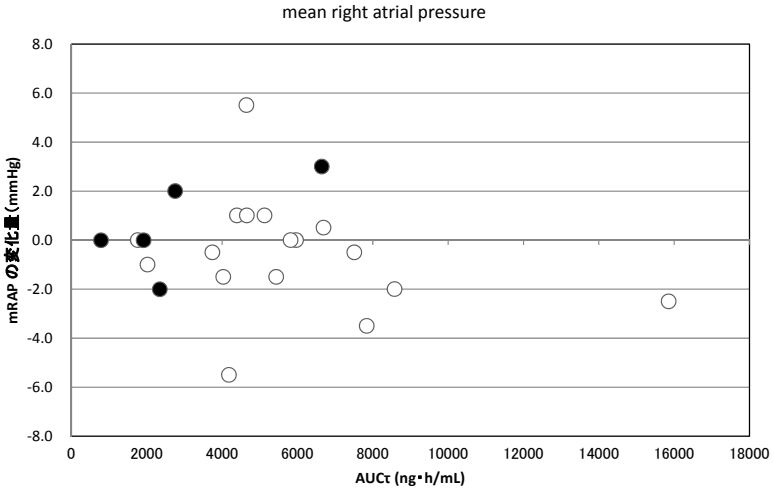
曝露量と有効性の相関性は、外国人小児 PAH 患者を対象にボセンタン既存製剤を投与した AC-052-356 試験、及び日本人小児 PAH 患者を対象に小児用製剤を投与した AC-052-377 試験を用いて検討した。12 週間反復投与後のボセンタンの AUC_{τ} と肺血行動態パラメータ [平均肺動脈圧（mPAP）、平均右房圧（mRAP）、心係数（CI）、PVRI] のベースラインからの変化量の関連は、いずれのパラメータでも AUC との明らかな相関関係を認めなかった。しかし、これらの小児患者を対象とした試験では、得られた AUC_{τ} の範囲で PVRI 及び mPAP のベースラインからの低下又は維持を認めた（図 2）。

図 2 小児 PAH 患者にボセンタンを 12 週間反復投与した後の未変化体の AUC_{τ} と肺血行動態パラメータ（PVRI、mPAP、CI、mRAP ）のベースラインからの変化量との関係









●：AC-052-377 試験（n = 5）、○：AC-052-356 試験（n = 17）
AC-052-377 試験は AUC_{τ} の血漿中薬物濃度推定値
出典：モジュール 2.7.2 図 13

3.4 臨床薬理に関する結論

ボセンタン既存製剤を用いて実施した AC-052-356 試験の成績をボセンタン小児用製剤に外挿する目的で、健康成人男性を対象に既存製剤と小児用製剤の生物学的同等性試験（AC-052-116 試験）を行ったところ、小児用製剤を投与したときの未変化体の AUC_τ の既存製剤に対する幾何平均比は 0.87（90% CI：0.78～0.96）であり、同等性の基準範囲の 0.8～1.25 をわずかに外れていた（モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項）。一方、小児 PAH 患者に対し、既存製剤を用いた AC-052-356 試験と小児用製剤を用いた AC-052-365 試験の血漿中薬物濃度を比較したところ、ボセンタンの薬物濃度はばらつきが大きかったものの、両試験共に個々の患者の AUC_τ の分布の大部分がオーバーラップしたものであり、両試験の曝露量は類似していると考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.1.2 項）。

日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 試験では、外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験と同様にボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与した。AC-052-377 試験の PVRI はベースラインに比べて 1 例を除いて改善又はベースラインの値を維持していた。さらに両試験を併せたベースラインから投与 12 週の WHO FC の変化は 5/39 例で改善、33/39 例で変化がなく、1/39 例のみ悪化という結果であり、ボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性が示された。AC-052-377 試験とボセンタン既存製剤を外国人小児 PAH 患者に投与した AC-052-356 試験の AUC と PVRI の関係を検討したところ、両者の明らかな相関は認めなかったものの、両試験で得られた AUC の範囲内で PVRI 及び mPAP を維持又は改善させる良好な結果が得られた（図 2）。

また、外国人小児 PAH 患者を対象に実施した AC-052-365 試験では、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.で投与し、それぞれの用量でボセンタンの血漿中薬物濃度を測定したところ両者で違いを認めなかった。さらに、AC-052-373 試験では、ボセンタン小児用製剤 2mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与した際の血漿中薬物濃度を比較したが、両者で違いを認めなかった。

以上よりボセンタン小児用製剤を投与する際は、1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与することが適切と考えられた。

4. 有効性の概括評価

小児 PAH 患者を対象に、ボセンタン既存製剤を投与した AC-052-356 試験、ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を b.i.d.で投与した AC-052-365 試験、AC-052-365 試験の継続試験である AC-052-367 試験及びボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与した AC-052-373 試験が海外で実施された。本邦ではボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.で投与した AC-052-377 試験を実施し、現在その継続試験である AC-052-378 を実施している。

全ての臨床試験を「臨床試験一覧表」（モジュール 5.2）に記載した。また、各試験について「個々の試験のまとめ」（モジュール 2.7.6）に要約した。さらに重要な有効性試験の概要と結果を「臨床的有効性」（モジュール 2.7.3）に記載した。各試験の有効性評価項目を表 6 に示した。

表 6 有効性評価項目

	AC-052-356			AC-052-377		AC-052-378	AC-052-365		AC-052-367	AC-052-373		
	ボセンタン既存製剤			ボセンタン小児用製剤								
	開始前	12 週	以降 3 か月毎	開始前	12 週	以降 12 週毎	開始前	12 週	6 か月毎	開始前	12 週	24 週
肺血行動態パラメータ	●	●		●	●					○[1)]		○[1)]
WHO FC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PAH 悪化までの時間									●		期間中確認	
6MWD/Borg 呼吸困難指数	●	●										
エルゴメータ運動負荷試験	●	●										
血漿中 NT-proBNP										●	●	●
エコー/ドップラーパラメータ											●	●
GCIS（親及び医師）								●	●	●	●	●
SF-10™								●	●			

1）肺血行動態評価集団が対象
出典：モジュール 2.7.3 表 3 一部改編

4.1 試験のデザイン及び方法

4.1.1 各試験のデザイン

AC-052-356 試験は、海外、多施設共同、オープンラベル試験で、ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠又は 125 mg 錠を使用し、初期投与量を 4 週間投与したのち維持用量に増量する投与方法であった。投与量は、体重 10 ≤ x ≤ 20 kg、20< x ≤ 40 kg 及び>40 kg の 3 カテゴリー別に設定した（表 7）。

表 7 体重ごとの投与量（AC-052-356 試験）

体重（kg）	初期投与量（4 週間）	維持用量
10 ≤ x ≤ 20	1 回 31.25 mg q.d.	1 回 31.25 mg b.i.d.
20< x ≤ 40 kg	1 回 31.25 mg b.i.d.	1 回 62.5 mg b.i.d.
>40 kg	1 回 62.5 mg b.i.d.	1 回 125 mg b.i.d.

出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module 1 Table 1 改編

右心カテーテル検査はベースライン時と投与 12 週後に行った。その他の有効性評価項目として

WHO FC、6 分間歩行距離（6MWD）試験、Borg 呼吸困難指数及びサイクル運動負荷試験を行った。

AC-052-365 試験は、海外、多施設共同、オープンラベル試験で、ボセンタン小児用製剤 32 mg を使用し、1 回 2 mg/kg b.i.d.を 4 週間投与した後、忍容性に問題のない患者に対して 1 回 4 mg/kg b.i.d.を維持用量として投与した。体重が 30 kg 以上の患者には、初回最大投与量を 64 mg b.i.d.とし、維持用量を 120 mg b.i.d.として投与した。有効性評価項目は、WHO FC、GCIS、QOL 質問票（SF-10™）のベースラインから各評価時点の変化及び PAH 悪化までの時間とした。

AC-052-367 試験は、AC-052-365 試験の継続投与試験であり、有効性評価項目は AC-052-365 試験と同様とした。投与量は 4 mg/kg b.i.d.としたが、忍容性が不良の場合は 2 mg/kg b.i.d.に減量できることとした。

以上の試験を踏まえ、AC-052-377 試験は、日本人小児 PAH 患者を対象に、多施設共同、オープンラベル試験として、ボセンタン小児用製剤 32 mg を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で 12 週間投与した。治験期間中の増量は行わなかった。有効性主要評価項目は、ベースラインから投与 12 週の PVRI の変化とし、副次評価項目は PVRI 以外の肺血行動態パラメータ及び WHO FC の変化と設定した。AC-052-377 試験の継続試験として、AC-052-378 試験を実施した。対象は AC-052-377 試験の投与 12 週の有効性評価を実施し、ボセンタン小児用製剤の継続投与が有用と治験責任/分担医師が判断した患者とした。有効性評価項目は WHO FC とした。

AC-052-373 試験は、海外、多施設共同、無作為化、オープンラベル試験で、ボセンタン小児用製剤 32 mg を使用し、1 回 2 mg/kg b.i.d.又は t.i.d.で投与した。治験期間中に増量は行わなかった。有効性評価項目は、肺血行動態パラメータ（右心カテーテル検査、エコー/ドップラー検査）、WHO FC、GCIS、NT-proBNP 及び PAH 悪化までの時間とした。肺血行動態パラメータは、別途定めた肺血行動態サブグループの選択基準に合致した一部の患者を対象として評価した。また、国内で実施した AC-052-377 試験を終了した患者に対して、ボセンタン小児用製剤 32 mg を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で長期投与した際の有効性、忍容性及び安全性を確認する試験（AC-052-378 試験）を現在実施中である。

4.1.2 患者集団特性

有効性を評価した 6 試験（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験）全てで小児 PAH 患者を対象とした。PAH の診断分類は特発性/原発性、遺伝性/家族性及び先天性心疾患に伴う PAH であった。AC-052-356 試験では全身性強皮症由来の PAH 患者も対象として試験を実施したが、実際には該当患者は登録されなかった。各試験で対象年齢は異なり、全試験を通した対象年齢は 0～17 歳であった。AC-052-365 及び AC-052-373 試験では、治験薬の投与を開始する直前まで市販のボセンタン使用を可としていた。PAH 治療薬は、治験薬投与開始の約 3 ヵ月前から一定用量で投与されている場合、治験薬との併用を可能とした。ただし、AC-052-377 試験では病態が重度の PAH 患者を除くためエポプロステノールの併用を禁止とした（表 8）。

表 8 人口統計学的特性（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373）

		AC-052-356				AC-052-377 AC-052-378	AC-052-365 AC-052-367	AC-052-373		
		10 - 20 kg n=7	>20 - 40 kg n=6	> 40 kg n=6	All n=19	n=6	n= 36	b.i.d. n=33	t.i.d. n=31	All n=64
性別（女性の割合）		3 (42.9%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	10 (52.6%)	2 (33.3%)	15 (41.7%)	18 (54.5%)	10 (32.3%)	28 (43.8%)
年齢（歳）（平均±SD）		5.7 ± 1.9	10.0 ± 2.4	14.2 ± 1.2	9.7 ± 4.0	6.7 ± 4.8	6.8 ± 2.7	4.5 ± 3.35	5.2 ± 3.81	4.8 ± 3.57
身長（cm）（平均±SD）		108.8 ± 8.0	135.9 ± 11.2	156.8 ± 6.1	132.5 ± 22.0	119.2 ± 33.1	119.5 ± 18.6	100.1 ± 23.3	102.5 ± 27.5	101.3 ± 25.2
体重（kg）（平均±SD）		17.1 ± 2.5	31.0 ± 6.4	46.5 ± 5.5	30.8 ± 13.3	23.5 ± 13.1	22.3 ± 8.0	15.6 ±7.3	16.9 ± 8.8	16.3 ± 8.0
人種	白人	85.7 %	100 %	50.0 %	78.9 %	-	88.9 %	75.8 %	74.2 %	75.0 %
	黒人	-	-	-	-	-	2.8 %	3.0 %	6.5 %	4.7 %
	アジア人	14.3 %	-	-	5.3 %	100%[1)]	-	18.2 %	12.9 %	15.6 %
	ヒスパニック	-	-	33.3 %	10.5 %	-	5.6 %	-	3.2 %	1.6 %
	その他	-	-	16.7 %	5.3 %	-	2.8 %	3.0 %	3.2 %	3.1 %
PAH の罹病期間（月）[2)]		39.3 ± 36.2	46.1 ± 48.0	113.2 ± 53.7	64.8 ± 55.0	30.4 ± 58.0	31.6 ± 31.0	20.1 ± 24.5	26.7 ± 31.1	23.0 ± 27.5
PAH 疾患分類	原発性/特発性	42.9 %	66.7 %	50.0 %	52.6 %	66.7 %	86.1 %	42.4 %	50.0 %	46.0 %
	遺伝性/家族性[3)]	-	-	-	-	16.7 %	13.9 %	6.1 %	-	3.2 %
	先天性[4)]	57.1 %	33.3 %	50.0%	47.4 %	16.7 %	-	33.3 %	43.3 %	38.1 %
	先天性（シャントあり）[4)]	-	-	-	-	-	-	18.2 %	6.7 %	12.7 %
WHO FC	I	-	-	-	-	-	-	24.2 %	25.8 %	25.0 %
	II	100 %	83.3 %	50.0 %	78.9 %	100 %	63.9 %	39.4 %	54.8 %	46.9 %
	III	-	16.7 %	50.0 %	21.1 %	-	36.1 %	36.4 %	19.4 %	28.1 %
	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAH 治療薬使用状況	なし[5)]	42.9 %	50 %	50 %	47.4 %	16.7 %	-	39.4 %	32.3 %	35.9 %
	ボセンタン[6)]	-	-	-	-	-	41.7 %	30.3 %	25.8 %	28.1 %
	PDE5	-	-	-	-	83.3 %	-	30.3 %	38.7 %	34.4 %

	AC-052-356				AC-052-377 AC-052-378	AC-052-365 AC-052-367	AC-052-373		
	10 - 20 kg n=7	>20 - 40 kg n=6	> 40 kg n=6	All n=19	n=6	n= 36	b.i.d. n=33	t.i.d. n=31	All n=64
エポプロステノール	57.1%	50 %	50 %	52.6 %	-	25.0 %	-	3.2 %	1.6 %
経口プロスタノイド	-	-	-	-	50.0 %	2.8 %	-	-	-
PVRI（dyn·sec·m^2/cm^5）（平均値±SD）[7)]	1148 ± 848	1151 ± 535	1319 ±685	1209 ± 650	907.7 ± 494.9	-	215.7 ± 70.5	838.6 ± 784.1	527.1 ± 579.6

1) 全て日本人
2) AC-052-377 及び AC-052-378 試験の罹病期間（月）は年×12 ヵ月で算出。AC-052-373 試験では日/30 日で算出
3) AC-052-365 及び AC-052-367 試験の「家族性 PAH」及び AC-052-377 及び AC-052-378 試験の「遺伝性 PAH」はほぼ同一の集団と考え、同じ欄に記載した
4) AC-052-373 試験のみ先天性心疾患のオープンシャントの有無を分けて集計した
5) ベースライン時点でいずれの PAH 治療薬も投与していない患者
6) ベースライン時点でボセンタンを使用していた患者
7) AC-052-373 試験の PVRI 値は b.i.d.群及び t.i.d.群各 2 例の集計結果である
出典：モジュール 2.7.3 表 5

4.2 有効性の成績

4.2.1 主要な評価項目

4.2.1.1 肺血行動態パラメータ（PVRI）（モジュール 2.7.3 第 3.2.1 項）

AC-052-356、AC-052-377、AC-052-373 試験では、ベースライン時と投与 12 週又は 24 週時の PVRI を比較した。肺血行動態パラメータはばらつきの大きい結果となったものの、PVRI の変化量は 3 試験全てでベースラインから投与 12 週又は 24 週で低下した（表 9）。エポプロステノール併用の有無による PVRI の変化量の比較は 4.2.3.1 に示したが、ベースライン時と投与 12 週時の PVRI の変化はエポプロステノール併用群で小さい結果となった。

表 9 PVRI のベースラインから評価時点の変化量の比較（AC-052-356，AC-052-377，AC-052-373 試験）

試験		AC-052-356	AC-052-377	AC-052-373 (b.i.d.群)
評価時点		投与 12 週	投与 12 週	投与 24 週
PVRI (dyn.sec.m^2/cm^5)	n	17	6	2
	平均値±SD	–300 ± 537	–4.0 ± 258.6	–55.0 ± 77.71
	中央値	–274	37.5	–55.0
	95 % CI	–453, –124	–275.4, 267.4	–109.9, 0.0

評価時期：AC-052-356 及び AC-052-377 試験は投与 12 週、AC-052-373 試験は投与 24 週又は終了時
出典：モジュール 2.7.3 表 8

4.2.1.2 WHO FC（モジュール 2.7.3 第 3.2.2 項）

いずれの試験でも、ベースラインから投与 12 週までの WHO FC の推移は多くの患者で改善又はベースラインの WHO FC を維持していた。悪化症例は AC-052-377 試験では認められず、その他 3 試験では各 1 例（AC-052-356：1/19 例、AC-052-365：1/35 例、AC-052-373：1/64 例）のみであった。AC-052-378、AC-052-367 及び AC-052-373 試験では、投与 12 週を過ぎた期間も WHO FC の評価しており、その結果は投与 12 週と同様の結果であった。

4.2.1.3 その他の評価項目（モジュール 2.7.3 第 3.2.3～3.2.8 項）

PAH 悪化までの時間（モジュール 2.7.3 第 1.3.3 項）は、AC-052-367 試験で投与 5 年目まで評価した。ボセンタン小児用製剤を 5 年間投与した際の、PAH が悪化していない患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 63.1%（95% CI：35.3%～81.6%）であった（モジュール 2.7.3 第 3.2.3 項）。

6MWD、Borg 呼吸困難指数、及びサイクル運動負荷試験は AC-052-356 試験でのみ実施し、ベースラインから投与 12 週の変化を評価した。対象患者は 8 歳以上の小児患者 12 例とした。運動パラメータの変化はばらつきが大きく、統計学的に有意なものはなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.4 項）。

NT-proBNP の測定は AC-052-373 試験でのみ実施した。b.i.d.群及び t.i.d.群で NT-proBNP のベー

スラインから投与終了までの変化割合に大きな違いはなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.5 項）。

心エコー/ドプラ心エコーパラメータの評価は AC-052-373 試験でのみ実施した。両群ともベースラインから治験薬投与終了 7 日後までの心エコー/ドプラ心エコーパラメータの変化は小さかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.6 項）。

GCIS は AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験で実施した。AC-052-365 試験は投与 12 週時点、AC-052-365 試験は投与 12 週～最大 54 ヵ月（4.5 年）長期投与した際の治験薬投与中止/終了時点、AC-052-373 試験は最大 24 週投与した際の治験薬投与中止/終了時点での評価を集計した。いずれの試験も親及び担当医師の評価共にボセンタンを投与したことで患者の病態は「改善した」と評価した割合が高かった。この評価は、ボセンタンの投与期間に依存するものではなかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.7 項）。

AC-052-365 及び AC-052-367 試験でベースラインからの SF-10^{TM} スコアの変化を確認した。ベースラインと投与 12 週の比較（AC-052-365 試験）では、身体的スコア及び心理的スコア共に改善傾向を示した。一方、長期投与期間でのベースラインと投与中止時の比較（AC-052-367 試験）では、身体的スコアは改善し、心理的スコアはわずかに低下した（モジュール 2.7.3 第 3.2.8 項）。

4.2.2 長期投与時の有効性（モジュール 2.7.3 第 3.2.2、3.2.3 項）

AC-052-365 試験のボセンタン小児用製剤投与開始から AC-052-367 試験投与終了までの平均投与期間は 134.7 週間（中央値：119.9 週間）であり、最大投与期間は 258.0 週（約 5 年）であった。AC-052-365 及び AC-052-367 試験でボセンタン小児用製剤を服用中止又は終了した時点の WHO FC は 39.3%（11/28 例）の小児患者でベースラインからの改善がみられ、WHO FC が悪化した小児患者は 7.1%（2/28 例）のみであった。この結果は、投与 12 週時点で評価した他の 4 試験（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-365 及び AC-052-373 試験）での WHO FC と同様の結果であり、ボセンタン小児用製剤を長期服用することにより病態が安定することが示唆された。

AC-052-367 試験で PAH が悪化するまでの時間を Kaplan-Meier 法で推定した結果、PAH が悪化しなかった小児患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 1 年目で 78.9%（95% CI：60.7～89.3）、3 年目で 73.6%（95% CI：53.1～86.2）、5 年目で 63.1%（95% CI：35.3～81.6）であった。また、長期投与による新たな安全性上の懸念はなく、本試験の結果からボセンタン小児用製剤を長期投与した際の忍容性及び安全性が確認された。

4.2.3 部分集団での評価

4.2.3.1 エポプロステノール併用の有無

AC-052-356 試験ではエポプロステノール併用の有無別に肺血行動態パラメータを比較した。エポプロステノールを併用していない患者の PVRI は 593 ± 451 dyn·sec·m^2/cm^5（平均値±SD）低下したのに対し、併用した患者では 39 ± 486 dyn·sec·m^2/cm^5（平均値±SD）の低下であり、エポプロステノールの基礎治療がされている患者はされていない患者に比べて PVRI の低下が小さかった（モジュール 2.7.3 第 3.2.1 項）。

表 10 エポプロステノール併用有無による PVRI のベースラインから評価時点の変化量の比較（AC-052-356 試験）

		AC-052-356		
		All	エポプロステノール併用あり	エポプロステノール併用なし
PVRI (dyn.sec.m^2/cm^5)	n	17	9	8
	平均値±SD	–300 ± 537	–39 ± 486	–593 ± 451
	中央値	–274	–130	–430
	95 % CI	–453, –124	–328, –13	–1148, –124

出典：モジュール 2.7.3 表 8

4.2.3.2 ボセンタン治療歴の有無

AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験では、ボセンタンの投与経験の有無別に WHO FC の部分集団解析を実施した。AC-052-356 及び AC-052-377 試験では、ボセンタン投与経験のある患者は組み入れられなかったため、ボセンタン投与経験のない群として検討した。いずれの試験でも、ボセンタン投与経験の有無によりベースラインから投与 12 週の WHO FC に違いを認めなかった（モジュール 2.7.3 第 3.3.2 項）。

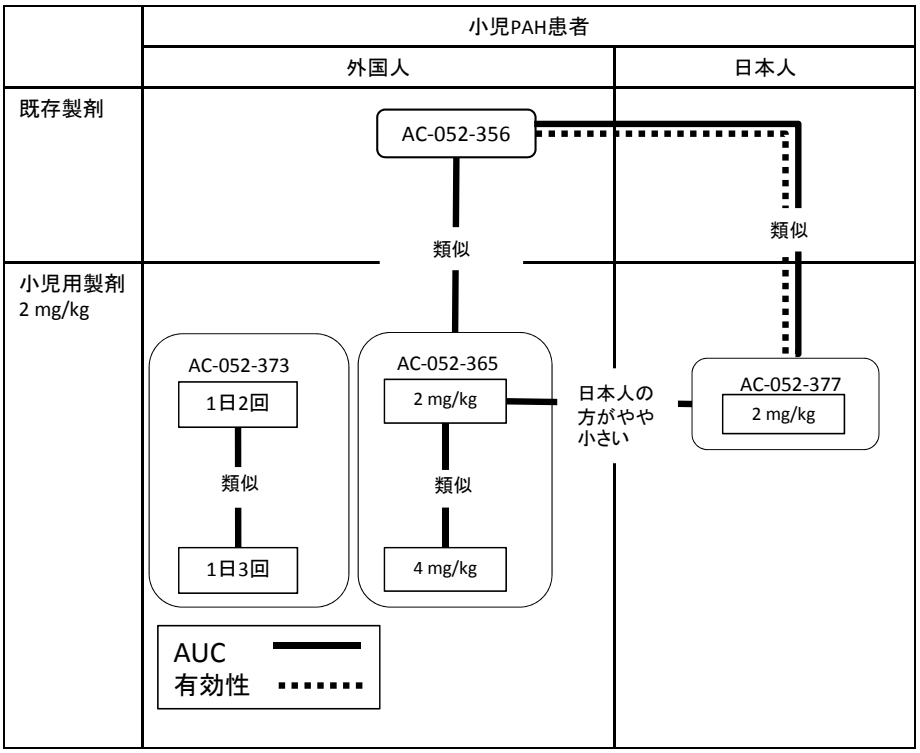
4.2.3.3 1 日投与回数の比較

AC-052-373 試験では、小児 PAH 患者に対してボセンタン小児用製剤を b.i.d.又は t.i.d.で投与した際の有効性を比較検討した。肺血行動態パラメータ、心エコー及びドップラー検査パラメータ、WHO FC、PAH の悪化、NT-proBNP 及び GCIS 共に両群間で類似していた（モジュール 2.7.3 第 3.3.3 項）。本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤の投与回数を b.i.d.から t.i.d.に増やした場合でも有効性は変わらないことが確認された。

4.3 有効性の結論

小児 PAH 患者に対するボセンタンの用法・用量の検討に用いた臨床試験結果の比較を図 3 に示した。

図 3 小児患者に対するボセンタンの試験結果の比較



出典：モジュール 2.7.2 図 14 から改編

ボセンタンの小児 PAH 患者の肺血行動態に対する効果は、既存製剤を用いた AC-052-356 試験で確認されている（モジュール 2.7.3 第 2.1 項）。外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-356 試験では、体重換算での投与量ではなく、体重の一定区分ごとに設定した用量で成人患者と同様の投与スキームで投与した結果、PVRI はベースラインに比べ平均値 ± SD で 300 ± 537 dyn·sec·m^2/cm^5 低下した（P = 0.0026、nonparametric signed-rank test）。

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験では小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で反復投与し、定常状態に達したときの未変化体の AUC_τ を AC-052-356 試験の結果と比較した。両試験で得られた AUC_τ はともにばらつきが大きかったものの、個々の患者の AUC の分布の大部分がオーバーラップしたものであり、両試験の曝露量に大きな違いはないと考えられた。したがって、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与した場合にも AC-052-356 試験で得られた結果と同様に肺血行動態を改善し得ると考えられた。

上記の結果を基に、日本人小児 PAH 患者を対象に AC-052-377 試験を実施し、小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d.投与での有効性、PK、安全性及び忍容性を評価した。反復投与し定常状態に達したときの AUC_τ は、AC-052-365 試験及び AC-052-356 試験で得られた外国人小児 PAH 患者の曝露量と比べてやや小さかった。しかし肺血行動態パラメータは AC-052-356 試験と概ね同様の改善傾向が認められ、日本人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を投与した場合にも十分に有効性が期待できると考えた（図 2）。

一方、AC-052-373 試験で小児用製剤を b.i.d.又は t.i.d.投与したときの血漿中薬物濃度を比較したが、両者で違いはなく、1 日の投与回数を 2 回から 3 回に増やしても曝露量は増加しないことが

確認された。また、AC-052-365 試験でボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与したときと 1 回 4 mg/kg b.i.d.で投与したときの PK パラメータに違いはなかったことから、小児 PAH 患者では 1 回 2 mg/kg b.i.d.の投与でボセンタンの曝露量はプラトーになると推察された。

以上のことから、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回投与することが日本人 PAH 小児患者に対して推奨される用法・用量と考えられた。

5. 安全性の概括評価

小児 PAH 患者又は PPHN 患者に対し、ボセンタン既存製剤又はボセンタン小児用製剤を投与した際の安全性評価を行った。安全性評価は国内外で実施した小児 PAH 患者を対象とした 6 試験（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-377、AC-052-378 及び AC-052-373 試験）及び海外で実施した PPHN 患者対象試験（AC-052-391 試験）を用いた。AC-052-391 試験を除いた 6 試験は非対照試験であった。また、国内外での製造販売後使用経験についても評価した。

5.1 曝露状況

本剤の安全性評価に使用した臨床試験 7 試験では、合計 138 名（海外臨床試験 5 試験 : 132 名、国内臨床試験 1 試験 : 6 名）にボセンタン既存製剤又はボセンタン小児用製剤が投与された。PPHN 患者を対象とした AC-052-391 試験を除く 6 試験の投与期間は平均 12.1～134.7 週間であり、長期試験の AC-052-367 試験は平均 135 週間（約 2.8 年）、最大 258 週間（約 5 年）であった。

表 11 投与期間の要約

AC-052-	356	365	367	377[2)]	378[2)] (0-24 週)	378[2)] (0-52 週)	373	391[2)]
	N=19	N=36	N=36[1)]	N=6	N=6	N=6	N=64	N=13[3)]
平均値（週）	23.9	13.1	134.7	12.1	23.6	46.0	23.5	0.7
SD	10.8	2.0	85.7	0.6	1.1	11.2	4.4	0.4
中央値	23.9	13.1	119.9	12.0	23.2	53.0	24.2	0.6
範囲	1.0 - 39.0	8.4 - 21.1	8.4 - 258.0	11.4 - 13.1	22.6 - 25.6	29.6 - 53.6	0.4 - 28.7	0.1 - 1.4

SD：標準偏差
1）AC-052-365 試験のベースラインを使用し、AC-052-365 及び AC-052-367 試験を統合解析した
2）AC-052-377、AC-052-378 及び AC-052-391 試験は日で示されていたが、単位を週に換算した
3）ボセンタン小児用製剤投与群
出典：モジュール 2.7.3 表 6 を一部改編

5.2 有害事象

5.2.1 主な有害事象

各試験で発現割合の高い有害事象を表 12 に示した。全試験を統合した解析は実施していないが、表 12 に示したとおり比較的多く発現していた有害事象は腹痛（AC-052-365 [11.1%] 及び AC-052-367 [19.4%]）及び鼻咽頭炎（AC-052-367 [19.4%]、AC-052-377 [33.3%]及び AC-052-378 の

投与 52 週 [66.7%]）であった。エポプロステノール投与時の特徴的な有害事象として潮紅があるが[Flolan 2015]、AC-052-356 試験で報告された潮紅はエポプロステノール併用例のみで発現した。

表 12 各試験で発現割合の高かった有害事象（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-373、AC-052-391）（Safety set）

試験	評価期間	発現割合の高い有害事象
AC-052-356	12 週	潮紅　21.1%（4/19 例） 頭痛、肝機能異常　15.8%（3/19 例）
AC-052-365	12 週	腹痛　11.1%（4/36 例） 嘔吐　8.3%（3/36 例）
AC-052-367	最大約 5 年 （平均約 2.8 年）	腹痛、鼻咽頭炎　19.4%（7/36 例） 肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症　16.7%（6/36 例）
AC-052-377	12 週	鼻咽頭炎　33.3%（2/6 例）
AC-052-378	24 週	鼻咽頭炎　33.3%（2/6 例）
	52 週	鼻咽頭炎　66.7%（4/6 例） 発熱、皮膚乾燥、嘔吐　33.3%（2/6 例）
AC-052-373	24 週	上気道感染　26.6%（17/64 例） 発熱　17.2%（11/64 例）
AC-052-391	最大 10 日	貧血、全身性浮腫 23.1%（3/13 例） 嘔吐 15.4%（2/13 例）

MedDRA/J ver17.0
AC-052-356、AC-052-367、 AC-052-373、AC-052-391 試験：15%以上に発現した有害事象、AC-052-365 試験：3 例以上に発現した有害事象、AC-052-377、AC-052-378 試験：2 例以上に発現した有害事象を示した
出典：モジュール 2.7.4 第 2.1.2.1.7 項

5.2.2 死亡及びその他重篤な有害事象

AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378 及び AC-052-391 試験で死亡した症例は認められなかった。AC-052-365 試験の死亡は 36 例中 1 例、AC-052-367 試験の死亡は 36 例中 6 例、AC-052-373 試験の死亡は 64 例中 2 例であった。死亡の原因となった有害事象は全て治験薬との因果関係は否定され、事象の多くは PAH に起因すると考えられた（2.7.4 第 2.1.3 項）。

各試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現割合を表 13 に示した。発現した重篤な有害事象は PAH に起因すると思われる有害事象が多かった（2.7.4 第 2.1.4 項）。

表 13 各試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（AC-052-367、AC-052-373）（Safety set）

試験	発現割合の高い重篤な有害事象
AC-052-367	医療機器関連感染、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症　8.3%（3/36 例） 疲労、右心室不全　5.6%（2/36 例）
AC-052-373	肺動脈性肺高血圧症　3.1%（2/64 例）

2 例以上に発現した有害事象を示した
MedDRA/J ver17.0
出典：モジュール 2.7.4 第 2.1.4.7 項

5.2.3 投与中止に至った有害事象

各試験の投与中止に至った有害事象を表 14 に示した。AC-052-377 及び AC-052-378 試験では投与中止に至った有害事象は発現しなかった。投与中止に至った有害事象は PAH に起因すると思われる有害事象が多かった（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.1 項）。

表 14 各試験で投与中止に至った有害事象（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373、AC-052-391）（Safety set）

試験	投与中止に至った有害事象
AC-052-356	肝機能異常　10.5%（2/19 例）
AC-052-365	耳感染、右室不全　2.8%（1/36 例）
AC-052-367	右室不全　5.6%（2/36 例） 自己免疫性肝炎、心不全、労作性呼吸困難、耳感染、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症、体循環肺動脈シャント　2.8%（1/36 例）
AC-052-373	肺動脈性肺高血圧症　3.1%（2/64 例） 気管支肺炎、心不全　1.6%（1/64 例）
AC-052-391	高炭酸ガス血症、代謝性アシドーシス、循環虚脱 7.7%（1/13 例）

投与中止に至った全ての有害事象を示した
MedDRA/J ver17.0
出典：モジュール 2.7.4 第 2.1.5.1.7 項

5.2.4 その他重要と考えられる有害事象

ボセンタンの特徴的な有害事象としてこれまでに報告されている貧血、浮腫、及び肝機能異常に関する有害事象を注目すべき有害事象とした（モジュール 2.7.4 第 2.1.5.2 項）。貧血に関連する有害事象は、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験及び AC-052-373 試験でそれぞれ 1～2 例報告された。AC-052-391 試験では貧血の発現割合がボセンタン群 23.1%（3/13 例）、プラセボ群 12.5%（1/8 例）とボセンタン群で発現割合が高いが、全ての事象で治験薬との因果関係は否定された。

浮腫に関連する有害事象で 2 例以上に認められた有害事象は、AC-052-356 試験で体液貯留 10.5%（2/19 例）、AC-052-391 試験のボセンタン群で全身性浮腫 23.1%（3/13 例）であった。これら以外の浮腫に関連する有害事象の発現割合は 1.6～5.3%（各 1 例）であった。

肝機能異常に関連する有害事象で 2 例以上に認められた有害事象は、AC-052-356 試験のみで肝

機能異常 15.8%（3/19 例）であった。それ以外の肝機能異常に関連する有害事象の発現割合は 1.6～16.7%（各 1 例）であった（2.7.4 第 2.1.5.2 項）。

5.3 集団ごとの評価

ボセンタンの安全性プロファイルを日本人の小児と成人で比較するため、日本人成人 PAH 患者を対象とした AC-052-363 試験及び AC-052-372 試験（モジュール 1.13.1.3-2.5.5.4.1）で発生した有害事象と日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-378 試験で発生した有害事象を比較した。表 15 に示すとおり、日本人成人 PAH 患者と小児 PAH 患者で安全性プロファイルに大きな違いを認めなかった。また、小児 PAH 患者に特有の有害事象は認められなかった。

表 15 日本人成人 PAH 患者と小児 PAH 患者で発現した有害事象（AC-052-363、AC-052-372、AC-052-378）

	AC-052-363	AC-052-372	AC-052-378	
	0–12 週	0–24 週	0–24 週	0–52 週
基本語	n=21	n=19	n=6	n=6
有害事象発現例数	19 (90.5)	18 (94.7)	5 (83.3)	5 (83.3)
全有害事象件数	115	50	30	45
肝機能異常	3 (14.3)	4 (21.1)	-	-
肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (10.5)	-	-
鼻咽頭炎	3 (14.3)	4 (21.1)	2 (33.3%)	4 (66.7%)
便秘	2 (9.5)	2 (10.5)	-	-
頭痛	8 (38.1)	2 (10.5)	-	-
不眠症	0 (0.0)	2 (10.5)	-	-
浮腫	3 (14.3)	0 (0.0)	-	-
倦怠感	4 (19.0)	0 (0.0)	-	-
筋肉痛	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (23.8)	0 (0.0)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (23.8)	0 (0.0)	-	-
白血球数減少	3 (14.3)	0 (0.0)	-	-
ヘモグロビン減少	3 (14.3)	0 (0.0)	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	1(5.3)	-	-

MedDRA/J ver17.0
モジュール 1.13.1.3-2.5 表 2.5-15 と同一の有害事象を AC-052-378 試験から抽出
出典：モジュール 1.13.1.3-2.5 表 2.5-15、モジュール 5.3.5.2.4 表 18

5.4 投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性

国内外で実施した各試験のボセンタン投与量、投与方法及び投与期間を 2.7.4 表 1 に示した。

5.4.1 投与量及び投与方法と有害事象の関連性

AC-052-356 試験では、体重により分類された各投与量で有害事象の発現割合に大きな違いを認

めなかった（2.7.4 第 2.1.2.1.1 項）。ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.で投与した AC-052-365 及び AC-052-367 試験では、投与量毎の有害事象発現割合は算出しなかった。ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.又は 2 mg/kg t.i.d.で投与した AC-052-373 試験では、患者間で有害事象の発現割合に大きな違いを認めなかった（2.7.4 第 2.1.2.1.5 項）。以上より、ボセンタン小児用製剤の投与量や投与方法は、有害事象の発現割合に影響を与えないことが示された。

5.4.2 投与期間と有害事象の関連性

投与期間が 12 週間の AC-052-365 試験及びその継続試験で平均曝露期間 134.7 週であった AC-052-367 試験での有害事象発現割合を比較した。AC-052-367 試験で 6 例に発現した肺動脈性肺高血圧症は 1 例を除いて PAH の進行によるものと考えられた。ボセンタンを長期投与することにより発現頻度が増加する事象はなかった。

表 16 投与期間別の有害事象（AC-052-365、AC-052-367）

基本語	AC-052-365 曝露期間：8.4～21.1 週 N=36		AC-052-367 曝露期間：8.4～258.0 週 N=36	
	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	22	61.1%	32	88.9%
有害事象発現件数	69		238	
腹痛	4	11.1%	7	19.4%
鼻咽頭炎	1	2.8%	7	19.4%
肺動脈性肺高血圧症	-	-	6	16.7%
肺高血圧症	2	5.6%	6	16.7%
気管支炎	2	5.6%	5	13.9%
上気道感染	1	2.8%	5	13.9%
胸痛	2	5.6%	4	11.1%
疲労	2	5.6%	4	11.1%
潮紅	2	5.6%	4	11.1%
頭痛	2	5.6%	4	11.1%
肺炎	1	2.8%	4	11.1%
失神	1	2.8%	4	11.1%
嘔吐	3	8.3%	4	11.1%
上腹部痛	2	5.6%	3	8.3%
無力症	2	5.6%	3	8.3%
咳嗽	1	2.8%	3	8.3%
医療機器関連感染	-	-	3	8.3%
下痢	1	2.8%	3	8.3%
浮動性めまい	-	-	3	8.3%
鼻閉	2	5.6%	3	8.3%
発熱	-	-	3	8.3%
ウイルス感染	2	5.6%	3	8.3%

AC-052-367 試験で 3 例以上発現した有害事象
出典：モジュール 2.7.4 表 26 及び 27、モジュール 5.3.3.2.2 Table14、Table78、モジュール 5.3.5.2.1 Table 9

5.5 本邦及び世界での製造販売後使用経験

ボセンタンは、「肺動脈性肺高血圧症」の治療薬として 2001 年 11 月に米国で、2002 年 5 月に EU で承認されて以来、2013 年 11 月現在までに世界 67 ヵ国で承認を取得し、これまでに 140000 例以上の患者に使用されている（モジュール 5.3.6.2）。

本剤の安全性プロファイルは定期的安全性最新報告書（PSUR；Periodic Safety Update Report）にまとめ、本剤の承認されている各国の規制当局へ提出している。最新の第 20 回 PSUR（調査期間：2013 年 11 月 20 日～2014 年 11 月 19 日、作成日 2015 年 1 月 15 日）で最も報告頻度の高かった有害事象は、SOC 別に「一般・全身障害および投与部位の状態」（34.9%）で、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（28.1%）、「感染症および寄生虫症」（20.7%）、「臨床検査（主に肝胆道系）」

（15.2%）であった（モジュール 5.3.6.2 Table 14）。

本邦では 2005 年 4 月 11 日に「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る）」の適応で承認され（販売名「トラクリア®錠 62.5 mg」）、2005 年 6 月 10 日より販売を開始した。承認条件に基づき、特定使用成績調査（長期）として全例調査を実施し、2005 年 6 月 10 日（発売）から 2014 年 5 月 19 日までに収集した 5100 例を Safety set として安全性に関する集計・解析を行った。このうち 15 歳未満の小児は 969 例（19.0%）であり、最小年齢は 0 歳であった。15 歳未満の患者の投与 6 ヵ月目に調査した 700 例の 1 日平均投与量は 3 mg/kg/day であった。Safety set 症例 5100 例での副作用発現症例率は 26.06%（1329/5100 例）、発現件数は 2366 件であった。副作用の発現頻度を年齢別に見た場合、15 歳未満の副作用は 9.9%（96/969 例）、15～65 歳未満では 29.7%（719/2421 例）及び 65 歳以上では 30.1%（514/1710 例）であり、探索的に行ったカイ二乗検定では 15 歳未満の副作用発現率が他の年齢と比べ統計学的有意に低かった（モジュール 5.3.6.1 別表 9）。肝機能障害関連及び血液関連の副作用を表 17 にまとめた。肝機能障害関連の副作用の発現頻度を年齢別に見た場合、15 歳未満の副作用は 4.9%（47/969 例）、15～65 歳未満では 17.1%（415/2421 例）及び 65 歳以上では 18.4%（315/1710 例）であった（モジュール 5.3.6.1 別表 13）。血液関連の副作用の発現頻度を年齢別に見た場合、15 歳未満の副作用は 1.3%（13/969 例）、15～65 歳未満では 4.5%（108/2421 例）及び 65 歳以上では 4.6%（79/1710 例）であった（モジュール 5.3.6.1 別表 17）。肝機能障害関連及び血液関連の副作用は、探索的に行ったカイ二乗検定では 15 歳未満の副作用発現率が他の年齢と比べ統計学的有意に低かった。以上より、15 歳未満の小児 PAH 患者がボセンタンを服用した際、成人 PAH 患者に比べ肝機能障害関連及び血液関連の副作用の発現が少ないことが確認された（表 17）。

表 17 特定使用成績調査（n=5100）で確認した副作用発現率（2005 年 6 月 10 日～2014 年 5 月 19 日）

事象	年齢	発現頻度	カイ二乗検定
肝機能障害関連の副作用 [1)]	15 歳未満	4.9%（47/969 例）	P<0.0001
	15～65 歳未満	17.1%（415/2421 例）	
	65 歳以上	18.4%（315/1710 例）	
血液関連の副作用 [2)]	15 歳未満	1.3%（13/969 例）	P<0.0001
	15～65 歳未満	4.5%（108/2421 例）	
	65 歳以上	4.6%（79/1710 例）	

1）肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、肝障害等
2）血小板数減少、貧血、白血球数減少、ヘモグロビン減少等
出典：モジュール 5.3.6.1 別表 13、別表 17

5.6 安全性に関する結論

安全性評価対象とした国内外で実施した 7 試験（AC-052-356、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-373 及び AC-052-391 試験）での全有害事象の発現割合は 61.1～89.5%、因果関係の否定できない有害事象の発現割合は 12.5～47.4%、重篤な有害事象の発現割

合は 10.5%～50.0%であった。7 試験の評価期間中に 8/146 例の死亡例があったものの、全て治験薬との因果関係は否定された。これら 7 試験それぞれで規定したボセンタンの投与量、投与方法及び投与期間の違いによって有害事象の発現傾向に違いはみられなかった。また、注目すべき有害事象として設定した肝機能障害、貧血及び浮腫は、試験間で発現割合が異なることはなかった。以上より、小児 PAH 患者及び PPHN 患者に対しボセンタンを投与した際の忍容性及び安全性が確認された。

日本人成人 PAH 患者を対象とした AC-052-363 及び AC-052-372 試験（モジュール 1.13.1.3-2.5.5.4.1）で発生した有害事象と、日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-378 試験で発生した有害事象を比較したところ、日本人成人 PAH 患者と小児 PAH 患者で安全性プロファイルに大きな違いを認めなかった。また、小児 PAH 患者に特有の有害事象は認められなかった。

以上から、ボセンタン服用時に発現割合の高い肝機能障害関連及び血液関連の副作用も含め、全般的に成人 PAH 患者に比べ小児 PAH 患者で有害事象の発現が低いことが確認された。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

PAH は、肺血管の内腔狭窄による肺血管抵抗の増加が右心不全をもたらし死に至る進行性の難病である [D'Alonzo 1991] [Humbert 2004]。PAH の組織病理及び病態生理は成人と小児で類似しているが、小児では成人と同様若しくは成人より急速に病態が進行し、予後が不良となる[Sandoval 1995] van Loon 2011]。

現在成人を対象とした PAH 治療薬は複数存在するものの、本邦では小児の適応をもった PAH 治療薬がなく、ボセンタンの小児の肺動脈性肺高血圧症への適応についての開発要請（要望番号：II-219、医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）が発出されている。

このように、重篤な疾患である小児 PAH に対する適応を有する PAH 治療薬がない中、小児が服用しやすい剤形に改良したボセンタン小児用製剤の医療ニーズは極めて高い。

6.1 本剤のベネフィット

6.1.1 生物薬剤学に関するベネフィット

小児では成人と異なり、錠剤やカプセル剤の服用ができない低年齢層に対する適切な剤形の選択が必要であり、製剤の味やにおいも重要な要素と言われている[Sato 2007]。ボセンタン既存製剤は苦みのある薬剤であるが、ボセンタン小児用製剤は甘味剤を使用し、少量の水で懸濁して服用するよう改良を加えた（モジュール 3.2.P.2.2.1）。このボセンタン小児用製剤を使用した AC-052-377 及び AC-052-378 試験（国内）、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験（海外）を通して、本剤の味が原因で治験中止となった症例は全 112 例中 AC-052-365 試験での 1 例のみであった（モジュール 2.7.4 第 1.2 項）。このことから、ボセンタン小児用製剤は錠剤を服用できない低年齢小児 PAH 患者から 17 歳までの患者に対し、良好なコンプライアンスが期待できる。

また、一般的に錠剤を服用できない小児患者には、医療従事者が錠剤を粉砕して処方している現状があり [Kuratomi 2015] [Wakui 2011]、ボセンタンも同様である。ボセンタンは催奇形性があることから（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.51）、医療従事者がボセンタン既存製剤を粉砕した

際、粉末を吸引しないよう注意する必要があった。しかし、ボセンタン小児用製剤が処方可能になれば、粉砕は不要となり、医療従事者の安全は確保される。さらに、ボセンタン小児用製剤は1 錠あたり 32 mg のボセンタンを含有するが、錠剤に十字の割線があり、ボセンタン 8 mg 単位で用量調整が可能なため、患者自身又は患者の親が容易に分割できる剤形となっている。

6.1.2 有効性に関するベネフィット

ボセンタンの小児 PAH 患者の肺血行動態に対する効果は、既存製剤を用いた AC-052-356 試験で確認している（モジュール 2.7.3 第 2.1 項）。AC-052-356 試験では、体重換算での投与量ではなく、体重の一定区分ごとに設定した用量で成人患者と同様の投与スキーム（1 回約 2 mg/kg b.i.d. で 2 週間投与後、約 4 mg/kg b.i.d.に増量）を用い 12 週間投与した結果、肺血管抵抗係数（PVRI）はベースラインに比べ 300 dyn·sec·m^2/cm^5 低下した。この PVRI の変化は、成人 PAH 患者を対象に既存製剤を投与した臨床試験（AC-052-351 試験、モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.567）で示された PVR の改善とほぼ同じ程度であった。

日本人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-377 及び AC-052-378 試験では、外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 及び AC-052-367 試験と同様にボセンタン小児用製剤を投与した。AC-052-377 試験では PVRI 及び WHO FC は改善するかベースライン時とほぼ同様の値を維持しており、小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤を服用した際の有用性が示された。AC-052-377 試験とボセンタン既存製剤を外国人小児 PAH 患者に投与した AC-052-356 試験の AUC_τ と PVRI の検討では、明らかな相関は認めなかったものの、両試験で得られた AUC_τ 範囲内で PVRI を維持又は改善させる良好な結果が得られた。

以上より、小児 PAH 患者に対してボセンタン小児用製剤を投与する際は、1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与することが適切と考えられた。

6.1.3 安全性に関するベネフィット

有害事象の発現割合は全 7 試験で類似していた。特定使用成績調査で集計された成人 PAH 患者（15 歳以上）と小児 PAH 患者（15 歳未満）の比較では、成人に比べ小児の有害事象発現率が低かった。

ボセンタンの国際誕生日（2001 年 11 月 20 日）以降 2014 年 11 月 19 日までの間、ボセンタン既存製剤及びボセンタン小児用製剤を服用した小児患者は世界で約 6600 例と推定されている（モジュール 5.3.6.2）。本邦では 2005 年 6 月 10 日（発売）から 2014 年 5 月 19 日までに、15 歳未満の小児 PAH 患者 969 例に対してボセンタン既存製剤（平均約 3 mg/kg/day）の投与経験を持つが、何らかの副作用が発現した患者は 9.9%に留まった。この結果は、成人患者がボセンタン既存製剤を服用した際の副作用発現率と比べ、探索的に実施した解析で統計学的有意に低い結果であった。なお、小児 PAH 集団ではボセンタン服用中に肝機能障害の発現率が低いことが確認されており[Beghetti 2009]、本邦で実施した特定使用成績調査の結果及び AC-052-377 試験でも同様の結果を示している。

以上に示すように、本邦では既に小児患者 969 例がボセンタン既存製剤を服用した経験を有し、

安全性及び忍容性が確認されている。

6.2 本剤のリスク

小児 PAH 患者に対しボセンタン小児用製剤を投与した際の安全性プロファイルは成人 PAH 患者集団で認められたものと大きな違いはなく、肝機能障害に関しては成人よりも発現率が低いことが確認された。一方、ボセンタン投与により肝細胞からの胆汁酸塩排泄が競合的に阻害されることが知られているため、肝機能をモニタリングする基準を小児製剤添付文書でも設けることで、ボセンタン小児用製剤服用による肝機能障害発症を早期に予防する必要があると考える。

6.3 本剤の臨床的位置付けと申請効能・効果

本申請は、ボセンタン小児用製剤の新効能医薬品、新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品としての製造販売承認を目的とした申請である。

EU では、既存製剤を使用した AC-052-356、小児用製剤を使用した AC-052-365 及び AC-052-367 試験の成績をもって、ボセンタン分散錠が 2009 年 7 月に承認されている。また、本邦の添付文書では小児 PAH 患者にボセンタン製剤を投与する際の参考情報として AC-052-356 試験の結果を掲載している。

これを踏まえて本邦で実施したボセンタン小児用分散錠 32 mg を使用した AC-052-377 試験でもこれらの試験と同様に一定の肺血行動態の改善と WHO FC の安定を確認できた。また、安全性プロファイルは、良好な忍容性及び安全性を示した。このことから、ボセンタン小児用製剤が PAH の適応を有することで、錠剤を服用できない低年齢患者を含む小児 PAH 患者の第一選択薬となる可能性を有している。

以上より、小児 PAH 患者に対する本剤の有用性が確認され、以下の効能・効果及び用法・用量で一部変更承認申請することとした。

【効能・効果】
肺動脈性肺高血圧症

【用法・用量】
通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。

7. 引用文献

[Beghetti 2009] Beghetti M. Bosentan in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(2):225–33.

[D'Alonzo 1991] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991; 115:343–9.

[ESC/ERS 2009] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of ESC and ERS, endorsed by the ISHLT Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart J. 2009; 30: 2493–537.

[Farber 2004] Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2004; 351:1655–65.

[Flolan 2015] グラクソ・スミスクライン株式会社. 静注用フローラン®. 添付文書. 2015 年 3 月改訂（第 15 版）

[Humbert 2004] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary arterial Hypertension. N Engl J Med. 2004; 351:1425–36.

[Ivy 2013] Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR,et al. Pediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D117-26.

[Kawut 2003] Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest. 2003 ;123(2):344-50.

[Kuratomi 2015] 倉富未来, 石川洋一. 小児科領域における剤型変更・投与経路変更の注意点. 薬局. 2015; 66 (2): 84-8.

[Lador 2015] Lador F, Sekarski N, Beghetti M. Treating pulmonary hypertension in pediatrics. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(5):711-26.

[McLaughlin 2004]McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004 Jul;126:78-92S.

[Nakagawa 2013]中川雅生, 紀平哲也. 医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用. 日本小児循環器学会雑誌. 2013; 29(3): 109-17.

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

[Sandoval 1995] Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martínez Guerra ML, Furuya ME, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. J Am Coll Cardiol. 1995; 25(2): 466-74.

[Sato 2007] 佐藤吉壮、山藤満、岩田敏、秋田博伸、砂川慶介. 小児の急性上気道感染症に対する cefdinir 細粒および cefcapene pivoxil 細粒の服薬性，有効性および安全性. 日本化学療法学会雑誌. 2007; 55(4): 268-273

[Simonneau 2004] Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 5S-12S.

[van Loon 2011] van Loon RL, Roofthooft MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas

T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation. 2011; 124(16):1755-64.

[Wakui 2011] 湧井宣行, 大久保哲生, 岩崎雄介, 伊藤里恵, 小林岳, 早川和宏, 他. 小児粉砕薬における医薬品含有量および損失の評価. 医療薬学. 2011; 37(7): 425-30.