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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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 2
図一覧 2
略語の一覧 3
1. 背景および概観 4
1.1 臨床試験で使用した製剤 4
1.2 製剤の処方 6
2. 個々の試験の要約 7
2.1 生物薬剤学試験の要約 7
2.2 生物学的分析法及びその他分析法の要約 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 10
付録 12

表一覧

表 1 臨床試験で使用した製剤の一覧 5
表 2 *製剤A の処方 6
表 3 ボセンタン既存製剤の処方 6
表 4 ボセンタン小児用製剤の処方 7
表 5 溶出比較試験に用いた製剤一覧 7
表 6 各臨床試験で実施した血中薬物濃度測定の概略 10
表 7 ヒトを対象とした臨床試験 12

図一覧

図 1 溶出比較試験 1 8
図 2 溶出比較試験 2 8

*新薬承認情報提供時に置き換えた

略語の一覧

略語	略さない用語	日本語訳（内容）
BCS	Biopharmaceutical Classification System	生物薬剤学分類システム
BREATHE	Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THErapy for pulmonary hypertension	肺高血圧症に対するボセンタンによるエンドセリン拮抗薬療法の無作為化試験
FUTURE	Pediatric FormUlation of bosenTan in pUlmonary arterial hypeRtEnsion	肺動脈性肺高血圧症における小児用ボセンタン製剤の試験
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometory	液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 背景および概観

ボセンタン水和物は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬として、米国で 2001 年 11 月 20 日、欧州で 2002 年 5 月 15 日に承認された。2014 年 11 月時点で、本剤は世界 66 ヵ国で承認されており、これまでに 140,000 例以上の患者に使用されている。

本邦では「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る）」を効能・効果として 2005 年 4 月に承認され、『トラクリア®錠 62.5 mg』として 2005 年 6 月より製造販売している。2012 年 11 月には WHO 機能分類クラス II の追加効能・効果が承認されており、2014 年 5 月時点で累計 5,100 例の患者に使用されており、うち 15 才未満の小児患者には累計 969 例に使用されている。アクテリオンファーマシューティカルズは小児 PAH 患者が服薬しやすいよう、また ICH E11 ガイドライン「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」にも従い、トラクリア小児用分散錠 32 mg（以下、ボセンタン小児用製剤）を開発した。

ボセンタン小児用製剤は白色の素錠で、4 分割線があり、分割により一片を 8 mg とすることで小児患者の体重に併せた細やかな投与量の調節が出来る（概ね 2 mg/kg の範囲で調整する）。また、小児患者が服薬しやすくするために、少量の水に分散して服用できるように設計された錠剤である。欧州では 2009 年 7 月にボセンタン小児用製剤が承認されている。ボセンタン小児用製剤の開発にあたり、[redacted]ための[redacted]の検討、[redacted]ための[redacted]の検討、[redacted]ための[redacted]、[redacted]の検討、及び[redacted]の検討を行った（モジュール 3.2.P.2.2.1）。検討の結果開発されたボセンタン小児用製剤の処方を表 4 に記載した。ボセンタン小児用製剤の処方、製造方法、品質は臨床試験から本邦における申請まで変更は無く、欧州で市販されている製剤と同一である。

ボセンタン小児用製剤の[redacted]を模したボセンタン[redacted]の　*製剤A　と、ボセンタン既存製剤、及びボセンタン小児用製剤の *in vitro* での溶出性を比較した試験、健康成人を対象とした臨床薬理試験（AC-052-116）、及び PK データ収集のため実施した臨床試験一覧と、その血中濃度測定法の概略を本概要に含めた。

1.1 臨床試験で使用した製剤

海外では、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を評価した AC-052-116 試験、小児 PAH 患者においてボセンタン既存製剤投与時の PK、有効性及び安全性を確認した AC-052-356 試験（BREATHE3）、ボセンタン小児用製剤を用いて小児 PAH 患者に対する PK、有効性及び安全性を確認した AC-052-365 試験（FUTURE1）とその継続投与試験である AC-052-367 試験（FUTURE2）、及びボセンタン小児用製剤の投与回数の違いによる総投与量の違いが小児 PAH 患者の PK に与える影響、有効性及び安全性を確認した AC-052-373 試験（FUTURE3）を実施した。

本邦では、ボセンタン小児用製剤を用いて小児 PAH 患者における有効性、安全性及び PK を確認した AC-052-377 試験及びその継続投与試験である AC-052-378 試験を実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

表 1 臨床試験で使用した製剤の一覧

試験番号	治験の相	対象	使用製剤	製剤ロット
AC-052-116 試験	第 1 相（海外）	健康成人男性	ボセンタン既存製剤	[redacted]
			ボセンタン小児用製剤	[redacted]
AC-052-356 試験 (BREATHE3)	第 3 相（海外）	2～17 歳の小児 PAH 患者	ボセンタン既存製剤	[redacted] (62.5 mg) [redacted] (125 mg)
AC-052-365 試験 (FUTURE1)	第 3 相（海外）	2～11 歳の小児 PAH 患者	ボセンタン小児用製剤	[redacted]
AC-052-367 試験 (FUTURE2)	第 3 相（海外）	AC-052-365 試験を完了した患者	ボセンタン小児用製剤	[redacted]
AC-052-373 試験 (FUTURE3)	第 3 相（海外）	生後 3 ヵ月～11 歳の小児 PAH 患者	ボセンタン小児用製剤	[redacted]
AC-052-377 試験	第 3 相（国内）	0 歳～14 歳の小児 PAH 患者	ボセンタン小児用製剤	[redacted]
AC-052-378 試験	第 3 相（国内）	AC-052-377 試験を完了した患者	ボセンタン小児用製剤	[redacted]

1.2 製剤の処方

以下に、本概要に記載した試験で使用した製剤の処方を記載した。

表 2　*製剤A　の処方

成分	分量
[redacted]	[redacted] mg（[redacted] mg）
[redacted]	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mg
[redacted]	[redacted] mL [redacted]

出典：モジュール 3.2.P.2.2.1　Table3

表 3 ボセンタン既存製剤の処方

成分	分量
核錠	
ボセンタン（ボセンタン一水和物として）	62.5 mg（64.54[redacted] mg）
トウモロコシデンプン	[redacted] mg
アルファー化デンプン	[redacted] mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	[redacted] mg
ポビドン K90	[redacted] mg
グリセリン脂肪酸エステル	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	[redacted] mg
フィルムコート	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	[redacted] mg
トリアセチン	[redacted] mg
タルク	[redacted]mg
酸化チタン	[redacted] mg
黄色三二酸化鉄	[redacted]mg
三二酸化鉄	[redacted] mg
エチルセルロース水分散液 30%	[redacted] mg
合計	[redacted] mg

出典：モジュール 3.2.P.2.2.1　Table4

表 4 ボセンタン小児用製剤の処方

成分	分量
ボセンタン（ボセンタン一水和物として）	32 mg（33.045 mg）
結晶セルロース	[redacted] mg
無水リン酸水素カルシウム	[redacted] mg
クロスカルメロースナトリウム	[redacted] mg
軽質無水ケイ酸	[redacted] mg
酒石酸	[redacted] mg
*香料	[redacted] mg
アスパルテーム	[redacted] mg
アセスルファムカリウム	[redacted] mg
ステアリン酸マグネシウム	[redacted] mg
合計	[redacted] mg

出典：モジュール 3.2.P.2.2.1　Table5

2. 個々の試験の要約

2.1 生物薬剤学試験の要約

生物薬剤学試験としては溶出挙動を比較する試験と健康成人を対象とした生物学的同等性試験が実施されている。ボセンタン小児用製剤を用いた食事の影響試験は行っていない。

2.1.1 溶出挙動比較試験

*製剤A　　、ボセンタン既存製剤、ボセンタン小児用製剤の溶出性を検討する目的で溶出比較試験を実施した。試験はボセンタン既存製剤の試験方法として承認（モジュール 1.13.1.1 付資料概要 p.167）されている方法（溶出比較試験 1）、及びボセンタン小児用製剤の特性に合わせ改良した方法（溶出比較試験 2）の 2 通りの条件で実施した。

両方の試験で、全ての剤形で [redacted] 分以内に [redacted]%以上溶出することが確認された。本試験に用いた製剤のバッチ No.を表 5 に、試験結果を図 1 及び図 2 に示した。

表 5 溶出比較試験に用いた製剤一覧

バッチ No.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	バリデーションバッチ	臨床バッチ	技術バッチ	臨床バッチ
剤形	ボセンタン小児用製剤	ボセンタン小児用製剤	*製剤A	既存製剤
バッチサイズ	[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted] mL	[redacted] kg
製造日	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]
製造所	[redacted], Canada	[redacted] Canada	Actelion, Switzerland	[redacted] Canada

出典：モジュール 3.2.P.2.2.1　Table6

*新薬承認情報提供時に置き換えた

図 1 溶出比較試験 1



出典：モジュール 3.2.P.2.2.1　Figure1

図 2 溶出比較試験 2



出典：モジュール 3.2.P.2.2.1　Figure2

2.1.2 AC-052-116 試験（生物学的同等性試験：ボセンタン既存製剤及びボセンタン小児製剤）

健康成人男性にボセンタン既存製剤（62.5 mg 錠 1 錠）又はボセンタン小児用製剤 2 錠投与後

のボセンタン及びボセンタンの代謝物 Ro 48-5033、Ro 64-1056、Ro 47-8634 の PK を比較した（モジュール 5.3.1.2）。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は、ボセンタンで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）。なお、代謝物 Ro 64-1056 及び Ro 47-8634 の分布相の血漿中濃度はほとんどの被験者で測定できたが、消失相の血漿中濃度は測定できなかった。

2.2 生物学的分析法及びその他分析法の要約

2.2.1 溶出比較試験に用いた試験法

溶出比較試験 1 に用いた試験法は既存製剤で用いられている試験方法（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.167）と同一とし、溶出比較試験 2 では溶出溶媒を[redacted]とした。また、[redacted]ため、[redacted]をそれぞれベッセルに投入した。試験にはそれぞれ 6 検体を用いた（モジュール 3.2.P.2.2.1）。

2.2.2 血中濃度測定に用いた試験法

各臨床試験（継続投与試験を除く）におけるボセンタン（Ro 47-0203）及びその代謝物 Ro 48-5033、Ro 64-1056、Ro 47-8634 の血中濃度は表 1 に示したすべての試験において液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）にて測定した。測定方法は各実施機関で真度、精度、特異性、定量限界、直線性、試料の安定性がバリデートされた。各臨床試験で実施した血中濃度測定の概略を表 6 に示す。

表 6 各臨床試験で実施した血中薬物濃度測定の概略

試験番号	実施機関（国名）	測定試料	定量範囲	試験報告書 No./ 添付場所
AC-052-116 試験	[redacted]（スイス）	血漿	ボセンタン：1.00～4096 ng/mL その他の代謝物：2.00～512 ng/mL	[redacted]-082 モジュール 5.3.1.2 付録 16.2.4.2
AC-052-356 試験 (BREATHE3)	[redacted]（スイス）	血漿	ボセンタン：1.00～4096 ng/mL その他の代謝物：2.00～512 ng/mL	[redacted]-008 モジュール 5.3.3.2.1 ModuleV1
AC-052-365 試験 (FUTURE1)	[redacted]（スイス）	血漿	ボセンタン：1.00～4096 ng/mL その他の代謝物：2.00～512 ng/mL	[redacted]-039 モジュール 5.3.3.2.2 付録 16.1.10.3
AC-052-373 試験 (FUTURE3)	[redacted]（スイス）	血漿	ボセンタン：1.00～4096 ng/mL その他の代謝物：2.00～512 ng/mL	[redacted]-057 モジュール 5.3.3.2.3 付録 16.1.10.3
AC-052-377 試験	Actelion Pharmaceuticals Ltd.（スイス）	乾燥血液スポット	ボセンタン：2.00～3000 ng/mL 及び 20.0～10000 ng/mL その他の代謝物：2.00～3000 ng/mL	BA-13.201 モジュール 5.3.5.2.2 付録 16.1.10.3.5

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

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）。

また、　*製剤A　、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（Biopharmaceutical 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る。

以上より、表 7 に示す臨床試験結果をボセンタン小児用製剤の生物薬剤学の評価資料とするこ

*新薬承認情報提供時に置き換えた

とは妥当であると考えられる。

付録

表 7 ヒトを対象とした臨床試験

治験実施計画書番号 評価/参考 [添付場所]	試験の目的	登録例数/ 薬理及び安全性の評価可能例数	人口統計学的/ 他の患者基準特性	被験薬投与方法/投与経路	試験デザイン/ 対照の種類
外国人健康成人					
AC-052-116 評価資料 [5.3.1.2]	ボセンタン既存製剤と小児用製剤を単回投与した時の相対的な PK 特性、安全性及び忍容性の評価	登録例数：16 例 PK 解析例数：16 例 安全性解析例数：16 例	性別：男性 人種：白人 年齢：20 - 43 歳 体重：62 -89 kg BMI：20 - 27 kg/m^2	投与期 A： ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠を単回経口投与 投与期 B： ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠を単回経口投与 投与期 A と B の間の休薬期間：7～14 日	単施設、単回投与、オープンラベル、2 群 2 期、無作為化、クロスオーバー

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）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

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
略語の一覧 5
1. 背景および概観 7
1.1 背景 7
1.2 申請用量及び投与経路 7
1.3 臨床薬理試験の概観 7
1.3.1 ヒトを対象とした臨床試験 7
1.3.2 薬物動態の評価に用いた試料 12
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 臨床薬理試験の叙述 13
2.1.1 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験 13
2.2 PK データを収集した第 3 相臨床試験の叙述 14
2.2.1 外国人小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験 14
2.2.2 日本人小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験 17
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1 ボセンタン既存製剤と小児用製剤の薬物動態の比較 20
3.1.1 生物学的同等性試験（AC-052-116） 20
3.1.2 小児 PAH 患者（AC-052-356、AC-052-365） 22
3.2 小児用製剤の薬物動態特性（AC-052-365、AC-052-377、AC-052-373） 24
3.2.1 1 回投与量 2 mg/kg と 4 mg/kg との比較（AC-052-365） 24
3.2.2 外国人小児 PAH 患者と日本人小児 PAH 患者との比較（AC-052-365、AC-052-377） 26
3.2.3 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与との比較（AC-052-373） 29
3.3 内因性要因 32
3.3.1 性別 32
3.3.2 体重 33
3.3.3 年齢 33
3.3.4 PAH の疾患重症度（WHO FC） 34
3.4 外因性要因 34
3.4.1 エポプロステノール併用の有無 34
3.4.2 ボセンタン投与経験の有無 35
3.5 有効性と曝露量の相関性 35
3.6 QTc 間隔へのボセンタンの影響 37
3.6.1 非臨床試験 37
3.6.2 小児 PAH 患者を対象とした臨床試験 37
3.7 用法・用量の検討 38
4. 特別な試験 40

5. 臨床薬理に関する結論 40
6. 付録 41

表一覧

表 1 ヒトを対象とした臨床薬理試験及び第 3 相試験 8
表 2 PK データを収集した臨床薬理試験及び第 3 相臨床試験 20
表 3 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤 62.5 mg 又は小児用製剤 64 mg を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ 21
表 4 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤 62.5 mg 又は小児用製剤 64 mg を単回経口投与したときの代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ 21
表 5 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータの幾何平均比 22
表 6 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を単回経口投与したときの代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータの幾何平均比 22
表 7 外国人小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を反復投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ 23
表 8 外国人小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を反復投与したときの代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ 23
表 9 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ（n = 11） 24
表 10 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 4 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ 26
表 11 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 2 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の反復投与時の全血中薬物動態パラメータ（PK set） 27
表 12 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 2 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ推定値（PK set） 27
表 13 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を反復投与したときの個別の未変化体の推定血漿中薬物動態パラメータ（PK set） 29
表 14 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 2 mg/kg b.i.d.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 29
表 15 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.反復投与した 4 週後の未変化体及び Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ（PK set） 30
表 16 ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比の共変量解析結果（PK set） 32
表 17 ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときのボセンタン C_{maxC} の幾何平均比及びその共変量解析結果（PK set） 32
表 18 ボセンタンを成人 PAH 患者又は小児 PAH 患者に投与した時の未変化体 AUC_{τ} の比較 39

図一覧

図 1 治験デザイン（AC-052-116 試験）.....13
図 2 治験デザイン（AC-052-356 試験）.....14
図 3 治験デザイン（AC-052-365 試験）.....15
図 4 治験デザイン（AC-052-373 試験）.....16
図 5 治験デザイン（AC-052-377 試験）.....17
図 6 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）（n = 11）.....25
図 7 外国人小児 PAH 患者に小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を反復投与した時の個別の未変化体の AUC_{τ}（n=11）.....25
図 8 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 Ro 48-5033 の全血中薬物濃度の推移図（算術平均 ± SD）（PK set）.....28
図 9 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.反復投与した 4 週後の未変化体の投与量補正した血漿中濃度推移（算術平均値±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）.....31
図 10 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.反復投与した 4 週後の代謝物 Ro 48-5033 の血漿中濃度推移（算術平均値±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）.....31
図 11 ボセンタン既存製剤を小児 PAH 患者に単回投与及び反復投与した際の未変化体薬物動態に対する体重の影響.....33
図 12 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 4 mg/kg を b.i.d.で反復投与したときの未変化体の血漿中薬物濃度（AUC_{τ}）に及ぼす年齢の影響.....34
図 13 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、mRAP、CI）のベースラインからの変化量との関係.....35
図 14 小児 PAH 患者に対するボセンタンの試験結果の比較.....38

略語の一覧

略語	略さない用語	日本語訳（内容）
APAH	Associated Pulmonary arterial hypertension	各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to t	薬剤投与後 0 時間から最終測定時点までの薬物濃度-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
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from zero to 24 hours post-dose	0 時点から投与 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	0 時点から無限時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
b.i.d.	*bis in diem*/twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BREATHE	Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THErapy for pulmonary hypertension	肺高血圧症に対するエンドセリン拮抗薬ボセンタンの無作為割付試験）
CHD -PAH	Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease	先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
CI	Cardiac index	心係数
CI	Confidential interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450 酵素
DBS	Dried bsblood spot	乾燥血液スポット
ECG	Electrocardiogram	心電図
ET-1	Endothelin-1	エンドセリン 1
ET_A	Endothelin receptor A	エンドセリン A 受容体
ET_B	Endothelin receptor B	エンドセリン B 受容体
FPAH	Familial pulmonary arterial hypertension	家族性肺動脈性肺高血圧症
FUTURE	pediatric FormUlation of bosenTan in pUlmonary arterial hypeRtEnsion	肺動脈性肺高血圧症を対象としたボセンタン小児用製剤試験
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
mRAP	Mean right atrial pressure	平均右房圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数

略語	略さない用語	日本語訳（内容）
q.d.	*quaque die*/once daily	1 日 1 回
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	血漿中/血中薬物濃度半減期
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	WHO functional class	WHO 機能分類

1. 背景および概観

1.1 背景

ボセンタン水和物（トラクリア®錠）は、エンドセリン（ET）-1 の ET_A 及び ET_B 受容体との結合を阻害する経口デュアルエンドセリン受容体拮抗薬である。ET_A 及び ET_B 受容体に対して拮抗作用を示すことで、ET による血管収縮、血管透過性亢進、肺動脈壁の肥大やリモデリング、肺線維化を抑制する。

健康成人被験者及び肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者集団に対する本薬の臨床薬理について検討され、日本人と白人の薬物動態（PK）には用量調整を必要とするような違いがないこと、PAH 患者では健康成人に比べ曝露量が増加すること、他剤との薬物相互作用などが明らかとなっており、その結果は既承認時の提出資料として既に報告している（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.406、p.459、p.479、p.490、p.498、p.510、p.516、p.548、p.561、p.647、p.678、p.683）。

1.2 申請用量及び投与経路

本申請は小児用製剤としてボセンタンの新たな用法・用量を設定するためのものである。製造販売承認申請を行う製剤は、小児用として新たに開発された分散錠である。本剤は四葉のクローバー型をした錠剤で 8 mg 単位に 4 分割することができ、体重に基づいた数の断片をスプーン 1 杯程度の水に分散させ服用するものである。

ボセンタンは海外で PAH 治療薬としての承認を取得後、小児 PAH 患者を対象にボセンタン 62.5 mg 錠（以下、ボセンタン既存製剤）を用いた AC-052-356 試験（BREATHE 3）を実施し、小児患者でのボセンタンの PK、有効性、安全性及び忍容性を確認した。その後、小児患者に対して服用しやすく改良した小児用製剤（ボセンタン分散錠 32 mg、以下ボセンタン小児用製剤）を開発し、小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験（FUTURE 1）で PK、安全性及び有効性を確認した。AC-052-365 試験及びその継続投与試験である AC-052-367 試験（FUTURE 2）の成績を基に、2009 年 7 月にボセンタン小児用製剤が欧州で承認された。欧州で承認されている小児患者に対する用法・用量は、ボセンタンとして 2 mg/kg を 1 日 2 回（b.i.d.）経口投与するものである。

欧州で承認された用法・用量を用いて、日本人 PAH 小児患者を対象にボセンタン小児用製剤の有効性及び安全性を検討する試験（AC-052-377 試験）を実施した。

1.3 臨床薬理試験の概観

1.3.1 ヒトを対象とした臨床試験

健康成人を対象とした 1 つの臨床薬理試験、及び小児 PAH 患者を対象として PK データを収集した 4 つの第 3 相試験を本概要に含めた。

各試験のデザインを表 1 に示した。

表 1 ヒトを対象とした臨床薬理試験及び第 3 相試験

治験実施計画書番号 **評価/参考** **[添付場所]**	**試験の目的**	**登録例数/** **薬理及び安全性の評価可能例数**	**人口統計学的/** **他の患者基準特性**	**被験薬投与方法/** **投与経路**	**試験デザイン/** **対照の種類**
外国人健康成人					
AC-052-116 評価資料 [5.3.1.2]	ボセンタン既存製剤と小児用製剤を単回投与したときの相対的な PK 特性、安全性及び忍容性の評価	**登録例数：** 16 例 **PK 解析例数**：16 例 **安全性解析例数：**16 例	性別：男性 人種：白人 年齢：20 - 43 歳 体重：62 -89 kg BMI：20 - 27 kg/m^2	**投与期 A：** ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠を単回経口投与 **投与期 B：** ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠を単回経口投与 投与期 A と B の間の休薬期間：7～14 日間	1 施設、オープンラベル、単回投与、無作為化、クロスオーバー、2 群 2 期

治験実施計画書番号 評価/参考 [添付場所]	試験の目的	登録例数/ 薬理及び安全性の評価可能例数	人口統計学的/ 他の患者基準特性	被験薬投与方法/ 投与経路	試験デザイン/ 対照の種類
外国人小児 PAH 患者					
AC-052-356 （BREATHE 3） 評価資料 [5.3.3.2.1]	小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤を単回及び反復投与したときのボセンタンの PK、安全性、忍容性及び有効性の評価	**登録例数：19 例** **PK 解析例数：18 例** 体重 40 kg 超：6 例 体重 20 kg 超 40 kg 以下 ：6 例 体重 10 kg 以上 20 kg 以下 ：6 例 **安全性解析例数：19 例** 体重 40 kg 超：6 例 体重 20 kg 超 40 kg 以下：6 例 体重 10 kg 以上 20 kg 以下：7 例	性別：男性 9 例、女性 10 例 人種：白人 15 例、その他 4 例 年齢：3 - 15 歳 体重：13.9 - 54.0 kg 低体重群（平均）：17.1 kg 中体重群（平均）：31.0 kg 高体重群（平均）：46.5 kg PAH 分類：原発性肺高血圧症 10 例、CHD -PAH 9 例	ボセンタン既存製剤経口投与 **体重 40 kg 超:** 単回投与：Day 1 及び 12 週目に 125 mg 反復投与：Day 2 から 4 週目まで 62.5 mg を b.i.d.、5 週目から 12 週目まで 125 mg を b.i.d. **体重 20** kg 超 **40 kg** 以下： 単回投与：Day 1 及び 12 週目に 62.5 mg 反復投与：Day 2 から 4 週目まで 31.25 mg を b.i.d.、5 週目から 12 週目まで 62.5 mg を b.i.d. **体重 10** kg 以上 **20 kg** 以下： 単回投与：Day 1 及び 12 週目に 31.25 mg 反復投与：Day 2 から 4 週目まで 31.25 mg を q.d.、5 週目から 12 週目まで 31.25 mg を b.i.d.	多施設共同、非対照、オープンラベル、並行群間、単回及び反復投与

治験実施計画書番号 評価/参考 [添付場所]	試験の目的	登録例数/ 薬理及び安全性の評価可能例数	人口統計学的/ 他の患者基準特性	被験薬投与方法/ 投与経路	試験デザイン/ 対照の種類
AC-052-365 （FUTURE 1） 評価資料 [5.3.3.2.2]	小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与したときの PK が成人 PAH 患者で得られた結果と類似していることを明らかにすること、安全性、忍容性及び有効性の評価	**登録例数：** 36 例 **PK 解析例数：** 35 例 **安全性解析例数：**36 例	性別：男性 21 例、女性 15 例 人種：白人 32 例、黒人 1 例、ヒスパニック 2 例、その他 1 例 年齢：2 - 11 歳 体重：9.5 - 42.0 kg PAH 分類：IPAH 31 例、FPAH 5 例	ボセンタン小児用製剤経口投与 **開始用量（4 週目まで）：** 2 mg/kg を b.i.d. 体重 30 kg 以上の場合、最大で 1 回 64 mg **維持用量（5 週目以降 12 週目まで）：** 4 mg/kg を b.i.d. 体重 30 kg 以上の場合は、最大で 120 mg	多施設共同、非対照、オープンラベル、単群、反復投与
AC-052-373 （FUTURE 3） 評価資料 [5.3.3.2.3]	小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 b.i.d.投与又は t.i.d.投与したときの PK、忍容性、安全性及び有効性の評価	**登録例数：**64 例 1 日 2 回：33 例 1 日 3 回：31 例 **PK 解析例数：** 58 例 **安全性解析例数：** 64 例	性別：男性 36 例、女性 28 例 人種：白人 48 例、黒人 3 例、アジア人 10 例、ヒスパニック 1 例、その他 2 例 年齢：0.3 -11.4 歳 体重：3.6 -32.6 kg PAH 分類：IPAH 29 例、HPAH 2 例、APAH 24 例、CHD-PAH 8 例	ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d. 又は t.i.d. 24 週間反復経口投与	多施設共同、非対照、オープンラベル、無作為化、反復投与（2 用法）

治験実施計画書番号 評価/参考 [添付場所]	試験の目的	登録例数/ 薬理及び安全性の評価可能例数	人口統計学的/ 他の患者基準特性	被験薬投与方法/ 投与経路	試験デザイン/ 対照の種類
日本人小児 PAH 患者					
AC-052-377 評価資料 [5.3.5.2.2]	日本人の小児 PAH 患者を対象としたボセンタン小児用製剤の有効性、安全性、忍容性及び PK の評価	**登録例数：**6 例 **PK 解析例数：**6 例 **安全性解析例数：**6 例	性別：男性 4 例、女性 2 例 人種：日本人 年齢：1 - 13 歳 体重：7.7 - 42.1 kg PAH 分類：IPAH 4 例、HPAH 1 例、CHD-PAH 1 例	ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d. 12 週間反復経口投与 （最大で 1 回 120 mg まで）	多施設共同、オープンラベル、単群、反復投与

BMI = ボディマス指数、IPAH = 特発性肺動脈性肺高血圧症、CHD-PAH = 先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、FPAH = 家族性肺動脈性肺高血圧症、HPAH = 遺伝性肺動脈性肺高血圧症、APAH =各種疾患に伴う PAH、b.i.d. : 1 日 2 回、q.d. : 1 日 1 回、t.i.d. : 1 日 3 回

1.3.2 薬物動態の評価に用いた試料

PK を検討した海外臨床試験（AC-052-116、AC-052-356、AC-052-365 及び AC-052-373）では採血で得られた血漿を用いて薬物濃度を測定した。一方、国内で実施した AC-052-377 試験では対象年齢が 0～14 歳であったため最少の採血量が適切と考え、乾燥血液スポット（DBS）を用いて全血中薬物濃度を測定した（モジュール 5.3.5.2.2 第 11.3.2 項）。本概要中では AC-052-377 試験の血漿中薬物濃度の推定値もあわせて示すこととし、赤血球中へのボセンタンの移行性が低いこと（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.387）から、血漿中薬物濃度の推定値及び AUC_{τ}（1 投与間隔で、すなわち 12 時間に得られた AUC）の推定値を、症例ごとの全血中薬物濃度と投与後 12 週のヘマトクリット値（%）を用いて以下の推定式から求めた。

血漿中 C_{max} 推定値= $C_{max\ (全血)}$ / （1 – Hct (%) / 100）
血漿中 AUC_{τ} 推定値= $AUC_{\tau\ (全血)}$ / （1 – Hct (%) / 100）

2. 個々の試験結果の要約

ボセンタンの臨床薬理試験及び PK を検討した第 3 相試験の試験デザインを表 1 に、各試験の概要の叙述を第 2.1 項に、結果を第 3 項に要約した。

PK の結果は原則、幾何平均値として示し、半減期（$t_{1/2}$）は主に最終消失相半減期を示した。平均値が得られなかった場合は中央値を示した。

2.1 臨床薬理試験の叙述

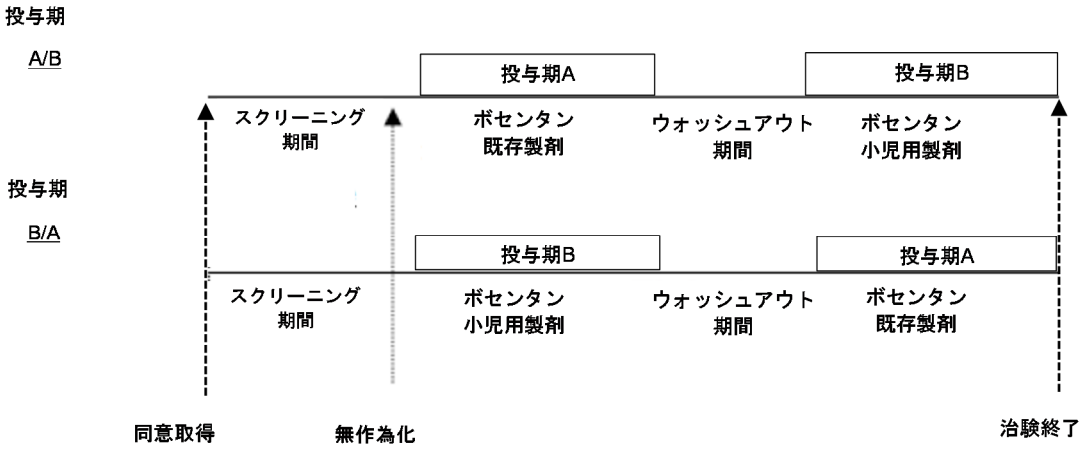
2.1.1 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.1.1.1 AC-052-116 試験：既存製剤と小児用製剤との生物学的同等性試験（5.3.1.2）

本試験は、18～45 歳の白人健康男性を対象として 2 種類の異なる製剤（ボセンタン既存製剤及び小児用製剤）を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価するオープンラベル、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー試験であった（モジュール 5.3.1.2）。

健康男性 16 名を、投与期 A（ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠を 1 錠）→投与期 B（小児用製剤 32 mg 錠を 2 錠）の順番で服用する群（8 名）と、投与期 B→A の順番で服用する群（8 名）の 2 群に無作為割付けした。各投与期はそれぞれ 3 日間とし、7～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた（図 1）。

図 1 治験デザイン（AC-052-116 試験）



出典：モジュール 5.3.1.2 Fugure 1

PK 評価では、ボセンタン未変化体及び 3 つの代謝物（Ro 48-5033、Ro 64-1056、Ro 47-8634）の血漿中濃度を測定し、それぞれの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、$t_{1/2}$、薬剤投与後 0 時間から最終測定時点までの薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び 0 時点から無限時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）を算出した。安全性評価では、有害事象データを収集し、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定を行った。また、バイタルサイン、臨床検査値、心電図（ECG）パラメータ、及び体重のベースラインからの変動を評価した。人口

統計学的及び他の患者基準特性を表 1 に示した。登録された 16 例全員を PK 解析対象及び安全性解析対象とした。

2.2 PK データを収集した第 3 相臨床試験の叙述

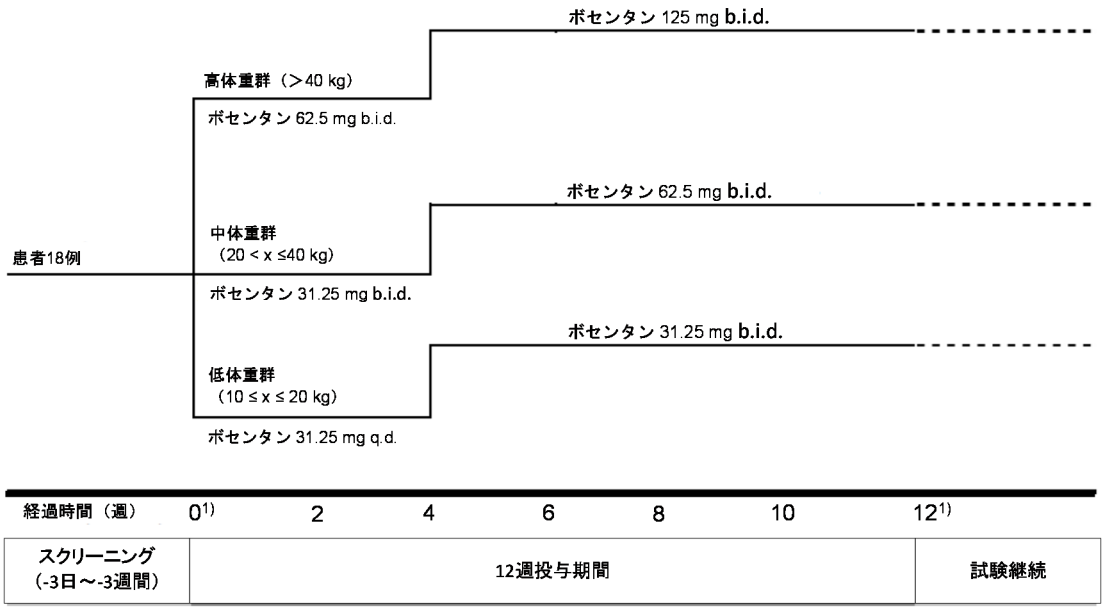
2.2.1 外国人小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験

2.2.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE 3）：既存製剤（5.3.3.2.1）

本試験は、WHO 機能分類（WHO FC） II 又は III の小児 PAH 患者を対象に、ボセンタン既存製剤を単回及び反復投与したときの PK、忍容性、安全性及び探索的に有効性を確認するオープンラベル、非対照、並行群間試験であった（モジュール 5.3.3.2.1）。

合計 19 名の小児 PAH 患者を、体重に基づき（1）高体重群：40 kg 超、（2）中体重群：20 kg を超え 40 kg 以下、（3）低体重群：10 kg 以上 20 kg 以下の 3 群に分け、体重に応じた用量のボセンタン既存製剤を経口投与した。Day 1 には低体重群に 31.25 mg、中体重群に 62.5 mg、高体重群に 125 mg を単回投与し、投与 24 時間後まで単回投与時の PK 解析用に血漿を定期的に採取した。Day 2 から 4 週後まで開始用量を b.i.d.反復投与し（ただし低体重群は 31.25 mg を 1 日 1 回）、4 週間経過後に維持用量として開始用量の 2 倍に増量した。維持用量は低体重群では 31.25 mg b.i.d.投与、中体重群では 62.5 mg b.i.d.投与、高体重群では 125 mg b.i.d.投与とした。12 週目の来院時の朝に再度、Day 1 と同様に単回投与し、その後 24 時間後まで定期的に血漿を採取した（図 2）。

図 2 治験デザイン（AC-052-356 試験）



1) 投与開始日（Day 1）に単回投与時の PK を、12 週後の来院日に反復投与時の PK を評価した。単回投与の用量は低体重群で 31.25 mg、中体重群で 62.5 mg、高体重群で 125 mg とした。
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 1

PK 評価では、ボセンタン未変化体及び 3 つの代謝物（Ro 48-5033、Ro 64-1056 及び Ro 47-8634）

の血漿中薬物濃度を測定し、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$を算出した。安全性評価では、有害事象データを収集し、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定を行った。バイタルサイン、臨床検査値、ECG パラメータ、体重のベースラインからの変動を評価した。探索的な評価として投与 12 週後の運動耐容能、Borg 呼吸困難指数、肺血行動態パラメータ、及び WHO FC の変化を確認した。

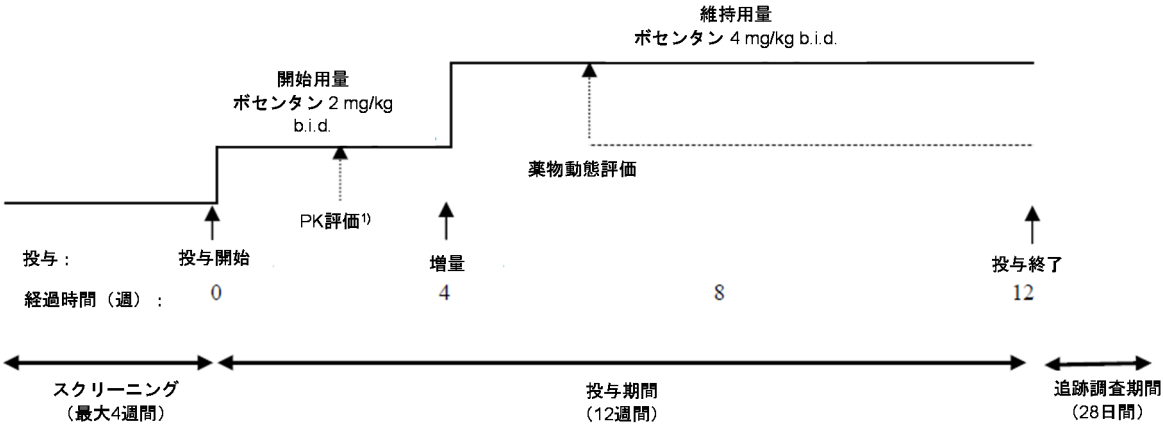
人口統計学的及び他の患者基準特性を表 1 に示した。登録された 19 名全てが安全性解析対象となり、その内訳は高体重群が 6 名、中体重群が 6 名、低体重群が 7 名であった。低体重群の 1 名が途中で中止したため、PK 解析対象例は合計 18 名であった。

2.2.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE 1）：小児用製剤（5.3.3.2.2）

本試験は、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）又は家族性肺動脈性肺高血圧症（FPAH）の小児患者にボセンタン小児用製剤を投与したときのボセンタンの PK を、成人 PAH 患者と比較することを目的としたオープンラベル、単群、非対照試験であった（モジュール 5.3.3.2.2.）。

開始用量として小児用製剤 2 mg/ kg を b.i.d.で 4 週反復投与し、4 週後に用量を 4 mg/kg b.i.d.へと増量し、これを維持用量として 12 週後の投与終了まで投与することとした。体重 30 kg 未満の患者に対しては、最初の 4 週間はボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.で、5 週目から 12 週目までは 4 mg/kg を b.i.d.で反復投与した。体重 30 kg 以上の患者には、最高開始用量である 64 mg を b.i.d.で 4 週間投与し、その後は最高維持用量である 120 mg を b.i.d.で投与した（図 3）。

図 3 治験デザイン（AC-052-365 試験）



1) 治験実施計画書の改訂により 1 回 2 mg/kg b.i.d.投与時の PK 評価を追加
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 1

PK 評価では、ボセンタン未変化体及び 3 つの代謝物（Ro 48-5033、Ro 64-1056 及び Ro 47-8634）の血漿中薬物濃度を測定し、C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}を算出した。未変化体のAUC_{τ}を主要評価項目とした。安全性評価では、有害事象データを収集し、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定を行った。バイタルサイン、臨床検査値、ECG パラメータ、体重のベースラインからの変動も評価した。

人口統計学的及び他の患者基準特性を表 1 に示した。登録された 36 名全員が安全性解析対象となり、1 名が投与 12 時間後の採血前に治験薬を服用し、PK 解析対象例から除外されたため、PK 解析対象例は合計 35 名であった。PK 解析対象 35 名のうち、治験前にボセンタンの投与経験のある小児患者は 14 名、エポプロステノールを併用している患者は 9 名であった。

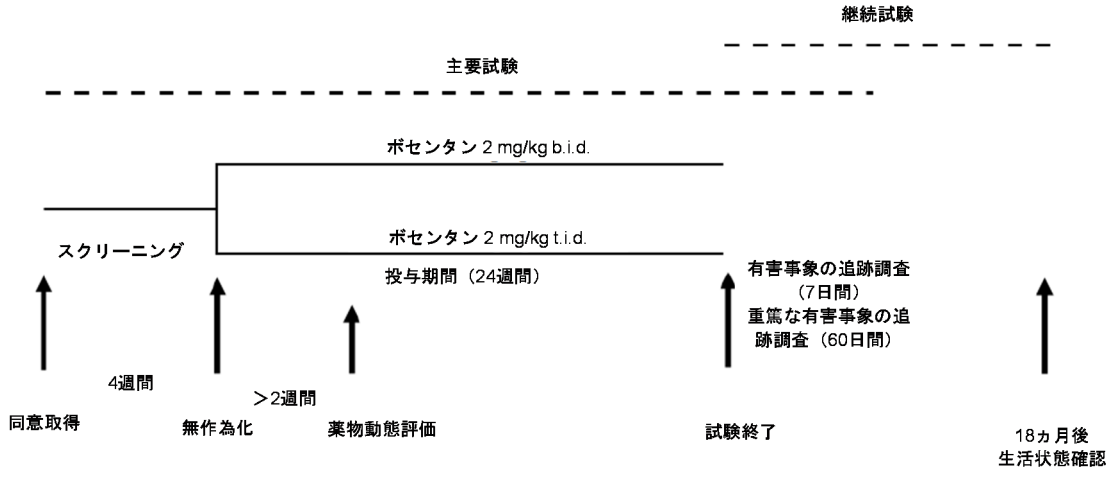
試験開始時は維持用量（4 mg/kg b.i.d.）投与時の血漿中薬物濃度のみを測定項目としていた。最初の 10 名が試験を終了した時点で 4mg/kg b.i.d.投与時の PK の中間解析を行った結果、想定よりも曝露量が低いことが確認された。この結果を受けて、最初の PK 用の採血を、2 mg/kg b.i.d.投与を開始してから少なくとも 2 週間後（すなわち、2 週目から 4 週目までの間）に設定した。2 回目の PK 用の採血は、維持用量（4 mg/kg b.i.d.投与）への増量から少なくとも 2 週間後（すなわち、6 週目から 12 週目までの間）に行った。PK 解析対象 35 名のうち 11 名では、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の両投与時の PK 評価が可能であった。

2.2.1.3 AC-052-373 試験（FUTURE 3）：小児用製剤（5.3.3.2.3）

本試験は小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は 1 日 3 回（t.i.d.）投与した際のボセンタンの PK、安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的としたオープンラベル、無作為化試験であった（モジュール 5.3.3.2.3）。

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 24 週間反復投与した。24 週間の投与を完了した小児患者のうち 58 例が継続試験に参加した（図 4）。

図 4 治験デザイン（AC-052-373 試験）



出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 1

PK 評価では、反復投与後 24 時間のボセンタン未変化体、3 つの代謝物（Ro 48-5033、Ro 64-1056 及び Ro 47-8634）の血漿中薬物濃度を測定し、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24}（0 時点から投与 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積）、AUC_{τ} を算出した。AUC_{0-24} を主要評価項目とし、b.i.d.投与群では AUC_{τ} を 2 倍、t.i.d.投与群では AUC_{τ} を 3 倍して AUC_{0-24} を算出した。また、ボセンタン小児用製剤の最小服用単位は 1/4 錠（すなわち 8 mg）であり、8 mg 単位で体重区分を設定して投与を行った。体

重で厳密に換算した投与量ではないことが低体重の小児患者の PK パラメータ評価に影響する可能性があるため、2 mg/kg になるよう補正した血漿中濃度を用いて血漿中薬物パラメータ C_{max}c 及び $AUC_{0\text{-}24}$c を求めた。安全性評価では、有害事象データを収集し、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定を行った。バイタルサイン、臨床検査値、ECG パラメータ、体重、身長及び BMI のベースラインからの変動を評価した。

人口統計学的及び他の患者基準特性を表 1 に示した。登録された 64 名のうち PK 解析対象は 58 名であった。

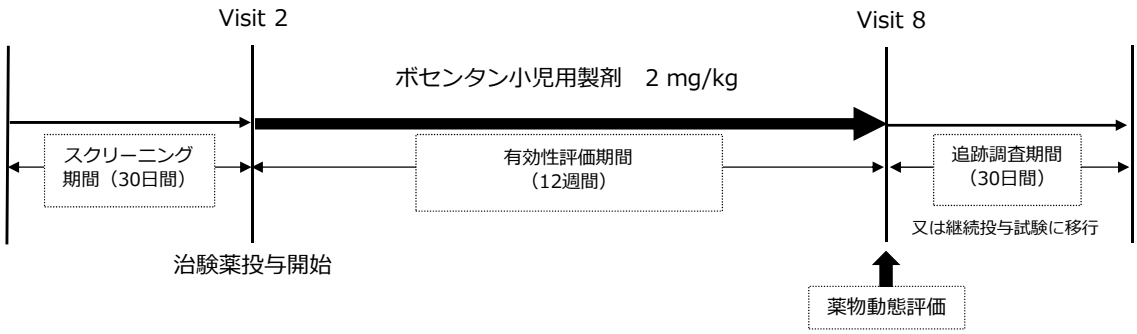
2.2.2 日本人小児 PAH 患者を対象とした第 3 相試験

2.2.2.1 AC-052-377 試験：小児用製剤（5.3.5.2.2）

本試験は日本人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.投与した際のボセンタンの有効性、PK、安全性及び忍容性を検討することを目的としたオープンラベル試験であった（モジュール 5.3.5.2.2）。

ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.12 週間経口投与した（図 5）。なお、体重が 59 kg 以上の場合でも 1 回 120 mg を超える用量は投与しないこととした。12 週間の投与を完了した小児患者は継続投与試験である AC-052-378 試験に移行可能であった。

図 5 治験デザイン（AC-052-377 試験）



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 1

PK 評価では、ボセンタン未変化体、3 つの代謝物（Ro 48-5033、Ro 64-1056 及び Ro 47-8634）の投与 12 週後の投与後 12 時間までの全血中濃度を測定し、C_{max}、t_{max} 及び AUC_{τ} を算出した。有効性評価では、主要評価項目を肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインから投与 12 週後の変動とし、副次評価項目として PVRI 以外の肺血行動態パラメータ、WHO FC の 12 週後までの変動を確認した。安全性評価では、有害事象データを収集し、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定を行った。バイタルサイン、臨床検査値、ECG パラメータ、体重及び身長のベースラインからの変動を評価した。

人口統計学的及び他の患者基準特性を表 1 に示した。PK 解析対象集団は全 6 例であったが、そのうち 1 例は治験薬投与 7.5 時間後に実施した血中薬物濃度採血前に誤ってシルデナフィルク

エン酸塩を服用したため、当該症例の治験薬投与 7.5 時間後及び 12 時間後の血中薬物濃度データは解析から除外し、AUC_{τ}、C_{max} 及び t_{max} の結果は算出しなかった。

全血中薬物濃度測定用採血検体は各治験実施医療機関で DMPK-A カードに滴下され、[redacted]が回収及び保管した。治験依頼者からの指示により[redacted]からアクテリオン社（スイス）の測定機関に検体が送付され、全血中薬物濃度が測定された（モジュール 5.3.5.2.2 第 11.3.1）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

全試験集団（安全性評価集団）の人口統計学的な詳細は、モジュール 2.7.4 に示した。PK データの解析について、サブグループ解析を行った結果は第 3.3 項及び第 3.4 項で述べる。

ボセンタン既存製剤及び小児用製剤の生物学的同等性を、白人健康男性を対象とした AC-052-116 試験で検討した。また、ボセンタンを小児 PAH 患者に経口投与したときの PK 評価では、AC-052-356 試験ではボセンタン既存製剤を使用し、AC-052-365 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-377 試験ではボセンタン小児用製剤を使用した（表 2）。

小児患者を対象とした全ての臨床試験で、薬物濃度が定常状態に到達した後の投与 2 週間後以降に薬物動態解析用の血液試料を採取した。AC-052-116 試験、AC-052-356 試験及び AC-052-365 試験の血液試料は [redacted], Reinach, Switzerland で、AC-052-373 試験及び AC-052-377 試験の血液試料はアクテリオン社で分析した。いずれの機関でもバリデートされた方法で分析した（モジュール 2.7.1 第 2.2.2 項）。

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。

表 2 PK データを収集した臨床薬理試験及び第 3 相臨床試験

対象	使用した製剤	治験薬投与方法	薬物濃度測定検体	試験（評価/参考）［試験報告書添付場所］	試験の目的
白人健康成人男性	既存製剤 小児用製剤	単回	血漿	AC-052-116 （評価資料） [5.3.1.2]	ボセンタン既存製剤と小児用製剤単回投与時の相対的な PK 特性、安全性及び忍容性の評価
外国人小児 PAH 患者	既存製剤	単回及び反復 体重に応じた投与量 1) b.i.d.		AC-052-356 ［BREATHE 3］ （評価資料） [5.3.3.2.1]	ボセンタン既存製剤を単回及び反復投与したときの PK、忍容性、安全性及び有効性の評価
	小児用製剤	反復 2 mg/kg 及び 4 mg/kg b.i.d.		AC-052-365 ［FUTURE 1］ （評価資料） [5.3.3.2.2]	ボセンタン小児用製剤を反復投与したときのボセンタンの血漿中薬物濃度が成人 PAH 患者で得られた結果と類似していることを明らかにすること、安全性、忍容性及び有効性の評価
		反復 2 mg/kg b.i.d.又は t.i.d.		AC-052-373 ［FUTURE 3］ （評価資料） [5.3.3.2.3]	ボセンタン小児用製剤を b.i.d. 又は t.i.d. で反復投与したときの PK、忍容性、安全性及び有効性の評価
日本人小児 PAH 患者		反復 2 mg/kg b.i.d.	全血	AC-052-377 （評価資料） [5.3.5.2.2]	ボセンタン小児用製剤を b.i.d. で反復投与したときの有効性、安全性、忍容性及び PK の評価

1) 体重 40 kg 超、体重 20 超- 40 kg 以下、10 - 20 kg 以下の各群ごとに投与量を設定（第 2.2.1.1 項）

3.1 ボセンタン既存製剤と小児用製剤の薬物動態の比較

3.1.1 生物学的同等性試験（AC-052-116）

白人健康成人男性被験者に、既存製剤であるボセンタン 62.5 mg 錠と小児用製剤である分散錠 32 mg 錠 2 錠（64 mg）を単回経口投与したときの PK を確認し、生物学的同等性を検討した（AC-052-116 試験、第 2.1.1.1 項）。

白人健康成人男性に、ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠又は小児用製剤 32 mg 錠 2 錠を単回経口投与した際のボセンタン未変化体及び主要代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータを、それぞれ表 3 及び表 4 に要約した。いずれの製剤でも未変化体の血漿薬物中濃度は速やかに増加し、投与後 4 時間（中央値）で最高に達した（表 3）。その後は速やかに減少した。未変化体の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ボセンタン既存製剤では 8.3 時間、小児用製剤では 9.3 時間であった。血漿中の代謝物 Ro 48-5033 濃度は、いずれの製剤でも投与後 5 時間（中央値）で最高濃度に達し、その後、速やかに減少した。代謝物 Ro 48-5033 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は既存製剤で 10 時間、小児用製剤で 11 時

間であった（表 4）。

表 3 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤 62.5 mg 又は小児用製剤 64 mg を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与期	n	C_{max} (ng/mL)	C_{max} D[1)] (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} D[1)] (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ D[1)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$[2)] (h)
A	16	592 (453 , 774)	-	4.0 (2.0 - 5.0)	3450 (2766 , 4303)	-	3494 (2809 , 4345)	-	8.3 (6.5 , 10.4)
B	16	496 (395 , 623)	484 (386 , 608)	4.0 (3.0 - 5.0)	3059 (2480 , 3774)	2988 (2422 , 3685)	3118 (2524 , 3852)	3045 (2465 , 3762)	9.3 (7.4 , 11.5)

AC-052-116 試験
データは幾何平均値、括弧内は 95% CI、ただし t_{max} の値は中央値（範囲）
投与期 A：ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠、投与期 B：ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠
1) 投与量 62.5 mg に換算
2) 終末消失相の血漿中薬物濃度実測値の対数線形回帰分析から消失速度定数（λz）を求め、$t_{1/2}$ を算出した（$t_{1/2}$= ln2 / λz）
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 3

表 4 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤 62.5 mg 又は小児用製剤 64 mg を単回経口投与したときの代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ

投与期	n	C_{max} (ng/mL)	C_{max} D[1)] (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-t} D[1)] (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ D[1)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$[2)] (h)
A	16	34.1 (23.9 , 48.7)	-	5.0 (4.0 - 16.0)	356 (275 , 460)	-	411 (323 , 525)	-	10.0 (8.6 , 11.6)
B	16	24.3 (18.1 , 32.8)	23.8 (17.6 , 32.1)	5.0 (4.0 - 12.0)	298 (231 , 385)	291 (225 , 376)	382 (294 , 497)	373 (287 , 486)	11.0 (8.3 , 14.6)

AC-052-116 試験
データは幾何平均値、括弧内は 95% CI、ただし t_{max} の値は中央値（範囲）
投与期 A：ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠、投与期 B：ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠
1) 投与量 62.5 mg に換算
2) 終末消失相の血漿中薬物濃度実測値の対数線形回帰分析から消失速度定数（λz）を求め、$t_{1/2}$ を算出した（$t_{1/2}$= ln2 / λz）
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 4

白人健康成人男性に、ボセンタン既存製剤又は小児用製剤を単回経口投与したときのボセンタン未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータの幾何平均比を、それぞれ表 5 及び表 6 に示した。

小児用製剤投与後の未変化体の C_{max} のボセンタン既存製剤に対する幾何平均比は 0.82（90% CI：0.65～1.04）であり、90%信頼区間の下限が同等性の基準範囲である 0.8 を下回った。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$についても、その幾何平均比はいずれも 0.87（90% CI：0.78～0.96）及び 0.87（90% CI：0.78～0.97）であり、基準範囲の 0.8～1.25 をわずかに外れていた。一方、未変化体の $t_{1/2}$ の幾何平均比は 1.12（90% CI：0.95～1.33）であり、両製剤間で大きな違いは見られなかった（表 5）。

また、小児用製剤投与後の Ro 48-5033 の C_{max} の値に対する幾何平均比は 0.70（90% CI：0.55～0.88）、AUC_{0-t} の幾何平均比は 0.82（90% CI：0.74～0.90）であり、いずれも同等性の基準範囲に納まらなかった。しかし Ro 48-5033 の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は 0.91（90% CI：0.81～1.01）と同等性の基準範囲内であり、小児用製剤と既存製剤とで大きな差はなかった。Ro 48-5033 の $t_{1/2}$ の幾何

平均比は 1.10（90% CI：0.85～1.42）であり、両製剤間で大きな差はみられなかった（表 6）。

表 5 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータの幾何平均比

投与期	統計量	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
B / A	幾何平均比	0.82	-	0.87	0.87	1.12
	90% CI	0.65 , 1.04	-	0.78 , 0.96	0.78 , 0.97	0.95 , 1.33
	中央値差	-	– 0.3	-	-	-
	90% CI	-	– 1.5 , 0.5	-	-	-

AC-052-116 試験
小児用製剤 64 mg 投与時の C_{max} 及び AUC を投与量 62.5 mg に換算した
投与期 A：ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠、投与期 B：ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 7

表 6 白人健康成人男性にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を単回経口投与したときの代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータの幾何平均比

投与期	統計量	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
B / A	幾何平均比	0.70		0.82	0.91	1.10
	90% CI	0.55 , 0.88		0.74 , 0.90	0.81 , 1.01	0.85 , 1.42
	中央値差		–2.8			
	90% CI		– 9.5 , 2.5			

AC-052-116 試験
小児用製剤 64 mg 投与時の C_{max} 及び AUC を投与量 62.5 mg に換算した
投与期 A：ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠、投与期 B：ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 8

以上のことから小児用製剤投与後の未変化体の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} のボセンタン既存製剤投与後に対する幾何平均比は同等性の基準範囲である 0.8～1.25 をわずかに下回っており、ボセンタン既存製剤と小児用製剤の PK の生物学的同等性は示されなかった。

3.1.2 小児 PAH 患者（AC-052-356、AC-052-365）

外国人小児 PAH 患者に対して、ボセンタン既存製剤を投与した AC-052-356 試験（第 2.2.1.1 項）及び小児用製剤を投与した AC-052-365 試験 （第 2.2.1.2 項）で得られた反復投与時の未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータを表 7 及び表 8 に示した。

小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤を 4 週目まで、低体重群に 31.25 mg 1 日 1 回（q.d.）、中体重群に 31.25 mg b.i.d.、高体重群に 62.5 mg b.i.d.反復投与し、4 週目以降は 31.25、62.5、及び 125 mg b.i.d.を 12 週目まで反復投与した際（定常状態に達した後）の未変化体の AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 3496 ng·h/mL（95% CI：2411～5070）、5428 ng·h/mL（95% CI：3110～9473）、及び 6124 ng·h/mL（95% CI：4957～ 7565）であった。C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 685 ng/mL（95% CI：397～1180）、1136 ng/mL（95% CI：630～2050）及び 1200 ng/mL（95% CI：820～1757）であった（表 7）。

一方、小児用製剤を 2 mg/kg b.i.d.2 週間以上反復投与した際（定常状態に達した後）の未変化体

の AUC_{τ} の幾何平均値（両投与時の PK データが得られたサブグループ）は、3577 ng·h/mL（95% CI：2294～5577）であった。C_{max} の幾何平均値（両投与時の PK データが得られたサブグループ）は、583 ng/mL（95% CI：354～961）であった。

AC-052-356 及び AC-052-365 試験で得られた未変化体の薬物濃度はばらつきが大きく、両試験の個々の患者の AUC 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た。

ボセンタン既存製剤及び小児用製剤を b.i.d.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を、表 8 に示した。未変化体と同様に、患者ごとのばらつきが大きいものの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 7 外国人小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を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（n）	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（6）[2]	685 (397, 1180)	3496 (2411, 5070)	2.5 (0.0 - 9.0)
62.5 mg b.i.d.	中体重群（6）[2]	1136 (630, 2050)	5428 (3110, 9473)	1.0 (0.0 - 2.5)
125 mg b.i.d.	高体重群（6）[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（11）			
2 mg/ kg b.i.d. [3]		583 (354, 961)	3577 (2294, 5577)	3.0 (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-052-356 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 以上 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 5.3.3.2.1 Appendix 9（356 試験）、モジュール 5.3.3.2.2 Table 10（365 試験）から作表

表 8 外国人小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤又は小児用製剤を反復投与したときの代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ

製剤 用法用量	対象（n）	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（6）[2]	87.6 (61.7, 124)	511 (374, 699)	1.7 (0.0 - 9.2)
62.5 mg b.i.d.	中体重群（6）[2]	95.0 (48.2, 187)	712 (342, 1485)	0.0 (0.0 - 3.8)
125 mg b.i.d.	高体重群（6）[2]	114 (62.9, 206)	713 (480, 1059)	5.0 (0.0 - 9.0)
小児用製剤	外国人小児 PAH 患者（11）			
2 mg/ kg b.i.d. [3]		71 (45, 112)	486 (305, 774)	0.5 (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 以上 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 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 5.3.3.2.1Appendix 10（356 試験）、モジュール 5.3.3.2.2 Table 10（365 試験）から作表

3.2 小児用製剤の薬物動態特性（AC-052-365、AC-052-377、AC-052-373）

3.2.1 1 回投与量 2 mg/kg と 4 mg/kg との比較（AC-052-365）

外国人小児 PAH 患者を対象としてボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.投与時の PK を比較した（AC-052-365 試験）。

ボセンタン小児用製剤の開始用量 2 mg/kg 及び維持用量 4 mg/kg を反復投与したときの両時点でのボセンタンの血漿中薬物濃度が得られた 11 例について、未変化体の血漿中薬物濃度推移を図 6 に、未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータを表 9 に示した。また、同じ 11 例について、2 mg/kg 投与時と 4 mg/kg 投与時（それぞれ 2 週間以上反復投与後）の患者ごとの未変化体の AUC_τ を図 7 に示した。未変化体の血漿中薬物濃度推移は 2 及び 4 mg/kg のいずれの投与量でも投与 3 時間後に、Ro 48-5033 はそれぞれ投与 0.5 及び 3 時間後に最高血漿中濃度に達した。小児用製剤 2 mg/kg 投与時及び 4 mg/kg 投与時の未変化体の AUC_τ の幾何平均値はそれぞれ 3577 ng·h/mL（95% CI：2294～5577）、3371 ng·h/mL（95% CI：2344～4849）と投与量間で類似していた。Ro 48-5033 の両投与群間の PK パラメーターも類似していた。以上より小児用製剤を倍量投与しても、ボセンタン及び Ro 48-5033 の全身曝露量の増加はみられなかった。

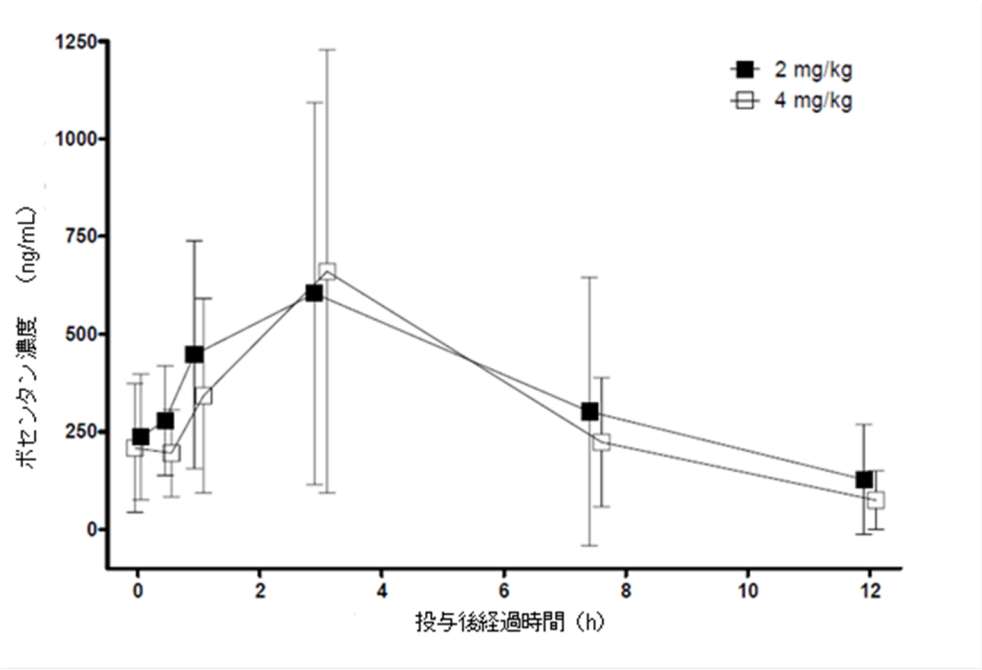
以上のこと及び外国人健康成人では約 6 mg/kg（すなわち約 3 mg/kg b.i.d.）投与でボセンタンの吸収がプラトーに達し、曝露量がそれ以上増加しないこと[Weber 1999]を考慮すると、小児患者では 2 mg/kg b.i.d.で曝露量が最大になることが示された。

表 9 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ（n = 11）

		n	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	2 mg/kg	11	583 354, 961	3577 2294, 5577	3.0 1.0, 7.5
	4 mg/kg	11	649 444, 949	3371 2344, 4849	3.0 0.0, 7.5
Ro 48-5033	2 mg/kg	11	71 45, 112	486 305, 774	0.5 0.0, 7.5
	4 mg/kg	11	57 33, 97	423 247, 726	3.0 0.0, 7.5

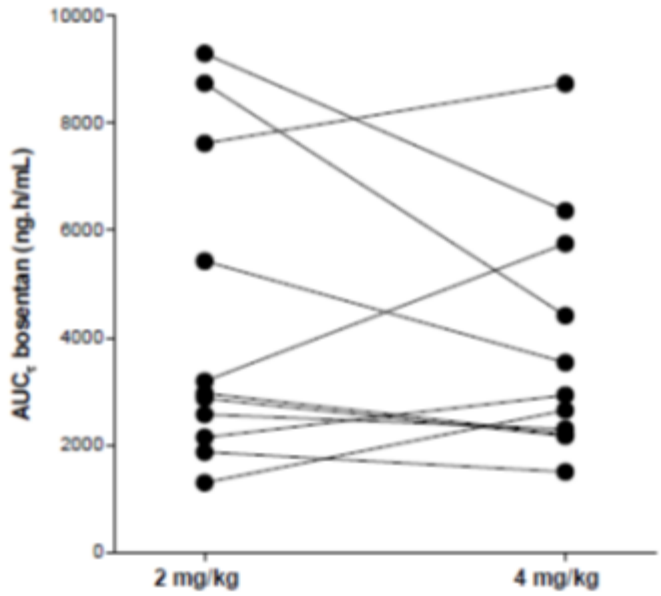
AC-052-365 試験
2 mg/kg 及び 4 mg/kg を反復投与したときの両時点でのボセンタンの血漿中濃度が得られた 11 例
出典：モジュール 5.3.3.2.2.Table 10

図 6 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）（n = 11）



AC-052-365 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 7
n = 11

図 7 外国人小児 PAH 患者に小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を反復投与した時の個別の未変化体の AUC_{τ} （n=11）



AC-052-365 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.2 第 16.1.10.3 項より作図
n = 11

外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 4 mg/kg を b.i.d.で反復投与し、定常状態に達した後の未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータを表 10 に示した。ボセンタン小児用製剤 4 mg/kg 投与時の未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の t_{max} の中央値はいずれも 3.0 時間であり、未変化体の平均 C_{max} は 895 ng/mL（95% CI：699～1146）、Ro 48-5033 は 91 ng/mL（95% CI：67～123）であった。また AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 4383 ng·h/mL（95% CI：3461～5552）、555 ng·h/mL（95% CI：431～715）であった。代謝物の AUC_{τ} は未変化体に比較してすべて低く、その中で Ro 48-5033 の AUC_{τ} が最も高かった（モジュール 2.7.6 第 2.3.2.2.2 項）。

表 10 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 4 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL) 幾何平均値	AUC_{τ} (ng·h/mL) 幾何平均値	t_{max} (h) 中央値
	n	95% CI	95% CI	最小値, 最大値
ボセンタン	35	895	4383	3.0
		699 , 1146	3461 , 5552	0.0 , 8.5
Ro 48-5033	35	91	555	3.0
		67 , 123	431 , 715	0.0 , 12.0

AC-052-365 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.2.Table 9

3.2.2 外国人小児 PAH 患者と日本人小児 PAH 患者との比較（AC-052-365、AC-052-377）

ボセンタン小児用製剤を b.i.d.投与したときの PK を、外国人小児 PAH 患者と日本人小児 PAH 患者とで比較した。

(1) 外国人小児 PAH 患者（AC-052-365 試験）

外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの定常状態に達した後のボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の血漿中曝露量（n =11）を、第 3.2.1 項に示した。

(2) 日本人小児 PAH 患者（AC-052-377 試験）

日本人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d. で 12 週間反復投与後のボセンタン未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の全血中薬物濃度パラメータを表 11 に、全血中薬物濃度の推移を図 8 に示した。

ボセンタン未変化体の C_{max} の幾何平均値は 313.10 ng/mL（95% CI：119.3～821.4）、AUC_{τ} の幾何平均値は 1458.31 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 Ro 48-5033 の C_{max} の幾何平均値は 34.83 ng/mL（95% CI：10.1～120.1）、AUC_{τ} の幾何平均値は 191.10 ng·h/mL（95% CI：54.2～673.3）、t_{max}（中央値）は 0.5 時間であった（表 11）。

各患者の投与 12 週後のヘマトクリット値で推定した血漿中 PK パラメータの推定値（表 12）

は、$C_{max\ (推定)}$ の幾何平均値は 493.75 ng/mL（95% CI : 187.4～1301.1）、$AUC_{\tau\ (推定)}$ の幾何平均値は 2299.74 ng·h/mL（95% CI : 886.9～5963.2）であった。代謝物 Ro 48-5033 の $C_{max\ (推定)}$ の幾何平均値は 54.93 ng/mL（95% CI : 16.2～185.9）、$AUC_{\tau\ (推定)}$ の幾何平均値は 301.37 ng·h/mL（95% CI : 86.1～1054.3）であった。未変化体と比較して代謝物の AUC_{τ} はすべて低く、その中で Ro 48-5033 の AUC_{τ} が最も高かった（モジュール 5.3.5.2.2 第 11.3.2 項）。

次に患者別（n = 5）の $AUC_{\tau\ (推定)}$ を表 13 に示した。日本人小児 PAH 患者に小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの全身曝露量は、個体間のばらつきが非常に大きかった。

表 11 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 2 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 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	5 313.10 119.3，821.4	5 1458.31 554.7，3833.7	5 2.00 1.0，7.5
Ro 48-5033	5 34.83 10.1，120.1	5 191.10 54.2，673.3	5 0.50 0.0，2.0

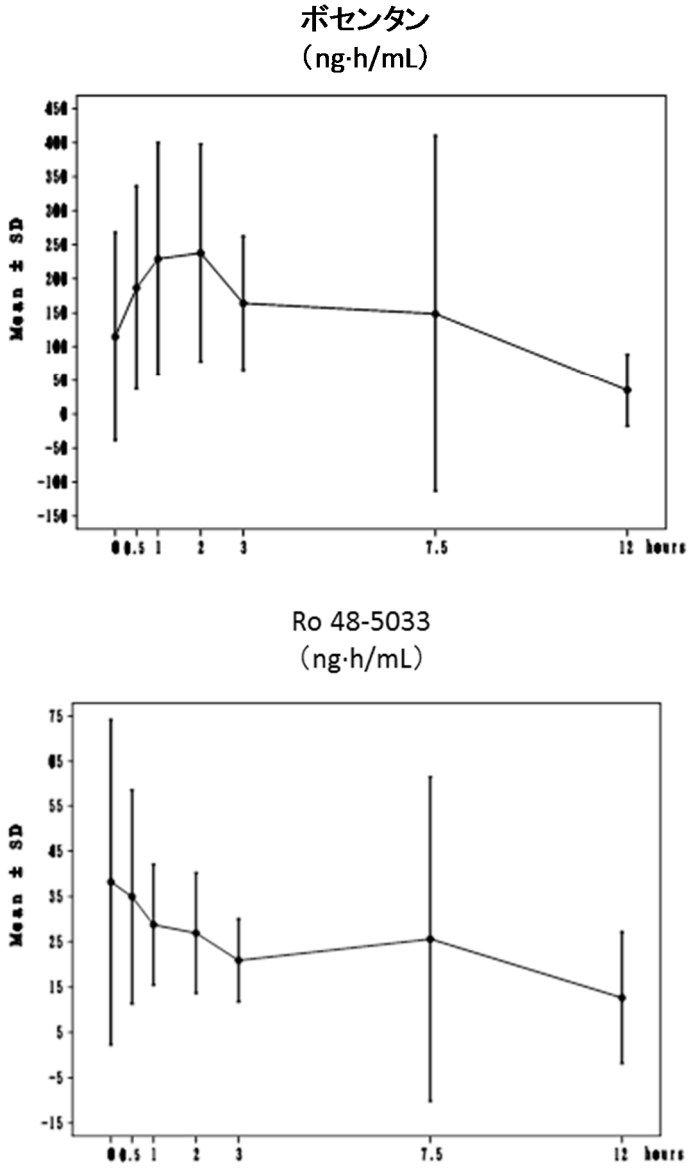
AC-052-377 試験
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 17
投与 7.5 時間後にシルデナフィルを服用した 1 例の投与 7.5 時間後及び 12 時間後のデータを含めなかった。

表 12 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を 2 mg/kg を b.i.d.反復投与したときの未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 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	5 493.75 187.4，1301.1	5 2299.74 886.9，5963.2
Ro 48-5033	5 54.93 16.2，185.9	5 301.37 86.1，1054.3

AC-052-377 試験
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 18
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 8 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 Ro 48-5033 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

表 13 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を反復投与したときの個別の未変化体の推定血漿中薬物動態パラメータ（PK set）

識別コード	C_{max}（推定）(ng/mL)	AUC_{τ}（推定）(ng·h/mL)
[redacted]-01	127.31	782.42
[redacted]-01	644.12	1915.24
[redacted]-01	551.42	2344.28
[redacted]-01	922.16	6647.08
[redacted]-01	703.76	2754.81

AC-052-377 試験
モジュール 5.3.5.2.2 第 16.2.5.2.4 項

(3) 外国人小児 PAH 患者と日本人小児 PAH 患者との薬物動態の比較

次に外国人（AC-052-365 試験）及び日本人（AC-052-377 試験）小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 2 mg/kg b.i.d.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表 14 に要約した。小児用製剤を小児患者に投与したときの全身曝露量の平均値は、外国人小児 PAH 患者と比べて日本人小児 PAH 患者の方がやや低いことが確認されたが、外国人と比べて日本人患者の方が個体間のばらつきがより大きかった。

表 14 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 2 mg/kg b.i.d.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 (最小値,最大値)
外国人小児 PAH 患者 [1)]	2 mg/ kg b.i.d.	11[2)]	583 (354, 961)	3577 (2294, 5577)	3.0 (1.0 - 7.5)
日本人小児 PAH 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 を測定したサブグループ（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ており、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算出した推定値である。
モジュール 5.3.3.2.2 Table 9 及び Table 10（365 試験）、モジュール 5.3.5.2.2 表 18 から作表（377 試験）

3.2.3 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与との比較（AC-052-373）

AC-052-373 試験で外国人小児 PAH 患者に小児用製剤 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未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の PK パラメータを表 15 に、血漿中薬物濃度の推移を図 9 及び図 10 に示した。b.i.d.群では AUC_{τ} を 2 倍して、t.i.d.

群では AUC_{τ} を 3 倍して $AUC_{0\text{-}24c}$ を算出した。また、小児用製剤の最小服用単位は 1/4 錠（すなわち 8 mg）であり、8 mg 単位で体重区分を設定して投与を行った。体重で厳密に換算した投与量ではないことが低体重の小児患者の PK パラメータの評価に影響する可能性があるため、2 mg/kg になるよう補正した血漿中濃度を用いて血漿中薬物パラメータの平均値（$AUC_{0\text{-}24C}$、C_{maxC}）を求めた。

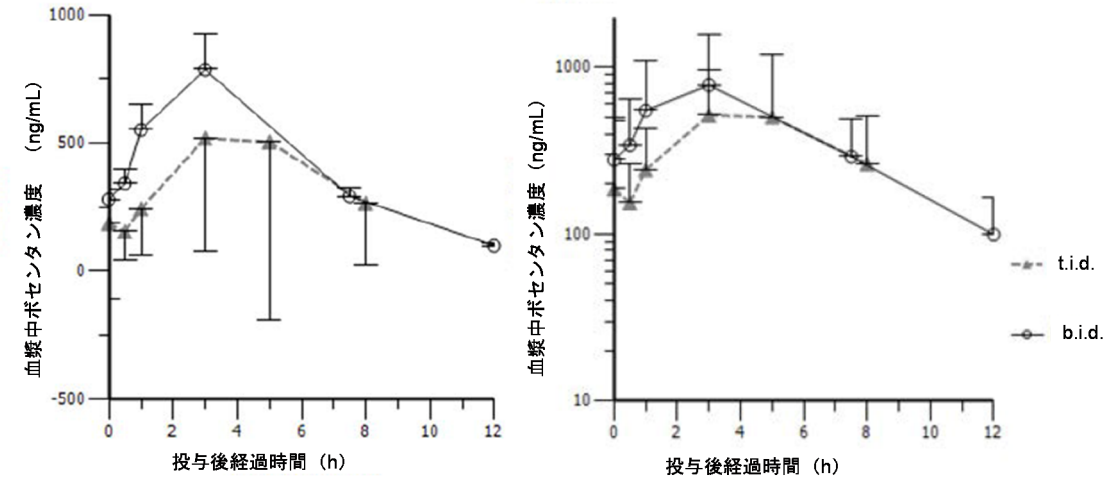
b.i.d.群及び t.i.d.群の両群のいずれの群の未変化体の血漿中薬物濃度も投与後速やかに増加し、投与後 3 時間で最高血漿中濃度に達した。未変化体の $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均値は b.i.d.群が 8535.4 ng·h/mL（95% CI：6936.0～10503.7）、t.i.d.群が 7275.1 ng·h/mL（95% CI：5468.2～9679.0）であった。

表 15 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.反復投与した 4 週後の未変化体及び Ro 48-5033 の薬物動態パラメータ（PK set）

投与群	1 日 2 回				1 日 3 回			
	n	C_{maxc} (ng/mL) 幾何平均値 (95%CI)	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng·h/mL) 幾何平均値 (95%CI)	t_{max} (h) 中央値 (最小,最大)	n	C_{maxc} (ng/mL) 幾何平均値 (95%CI)	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng·h/mL) 幾何平均値 (95%CI)	t_{max} (h) 中央値 (最小,最大)
ボセンタン	31	742.8 572.8 , 963.2	8535.4 6936.0 ,10503.7	3.0 0.0 , 7.5	27	527.9 386.0 , 721.9	7275.1 5468.2 , 9679.0	3.0 1.0 , 8.0
Ro 48-5033	31	100.4 78.1 , 129.0	1352.5 1073.4 , 1704.0	3.0 0.0 , 12.0	27	68.8 50.2 , 94.4	968.8 723.3 , 1297.7	3.0 0.0 , 8.0

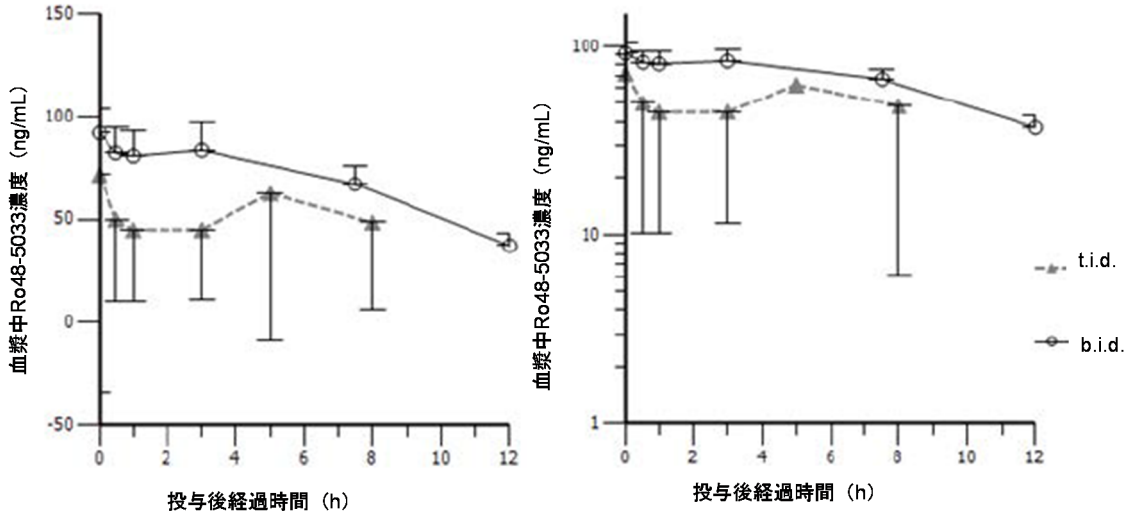
AC-052-373 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 17 から抜粋
表中の数値は幾何平均値（95% CI）、ただし t_{max} は中央値（範囲）

図 9 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.反復投与した 4 週後の未変化体の投与量補正した血漿中濃度推移（算術平均値±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）



AC-052-373 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 3

図 10 外国人小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.反復投与した 4 週後の代謝物 Ro 48-5033 の血漿中濃度推移（算術平均値±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）



AC-052-373 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 5

b.i.d.群と t.i.d.群の $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxc} の幾何平均比をそれぞれ表 16 及び表 17 に示した。t.i.d.群の $AUC_{0\text{-}24C}$ は b.i.d.群よりも 15%低かったが、幾何平均比の 95% CI は 0.61～1.20 であり、b.i.d.群と t.i.d.群との間でボセンタンの PK は類似していると考えられた。またベースライン時の体重、WHO FC、年齢及び性別を共変量として感度分析した結果得られた $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比の 95%

CI からも、b.i.d.群と t.i.d.群のボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ に大きな違いはなかった。

t.i.d.群の C_{maxC} は b.i.d.群よりも 29%低かったが、その幾何平均比の 95% CI は 0.48 ～1.05 であり、b.i.d.群と t.i.d.群におけるボセンタンの C_{maxC} は類似していると考えられた。ベースライン時の体重、WHO FC、年齢、及び性別を共変量として感度分析を行った結果でも、b.i.d.群と t.i.d.群の C_{maxC} は類似していた。

このことから 1 日の投与回数を 2 回から 3 回に投与頻度を増やした場合でも、曝露量が増加しないことが示唆された。

表 16 ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比の共変量解析結果（PK set）

推定方法	幾何平均比 （t.i.d. / b.i.d.）	両側 95% CI
未調整（n=58）	0.85	(0.61 , 1.20)
ベースライン時の体重で調整（n=58）	0.84	(0.59 , 1.18)
ベースライン時の WHO FC で調整（n=58）	0.91	(0.66 , 1.27)
試験参加時の年齢で調整（n=58）	0.83	(0.59, 1.17)
性別で調整（n=58）	0.89	(0.63, 1.26)

AC-052-373 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table1 9

表 17 ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときのボセンタン C_{maxC} の幾何平均比及びその共変量解析結果（PK set）

推定方法	幾何平均比 （t.i.d. / b.i.d.）	両側 95% CI
未調整（n=58）	0.71	(0.48 , 1.05)
ベースライン時の体重で調整（n=58）	0.70	(0.47, 1.05)
ベースライン時の WHO FC で調整（n=58）	0.74	(0.50 , 1.11)
試験参加時の年齢で調整（n=58）	0.70	(0.47, 1.05)
性別で調整（n=58）	0.75	(0.50, 1.12)

AC-052-373 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 20

3.3 内因性要因

性別、体重、年齢、PAH の疾患重症度がボセンタン未変化体の PK に与える影響を、外国人小児患者から得られた結果を用いて検討した。

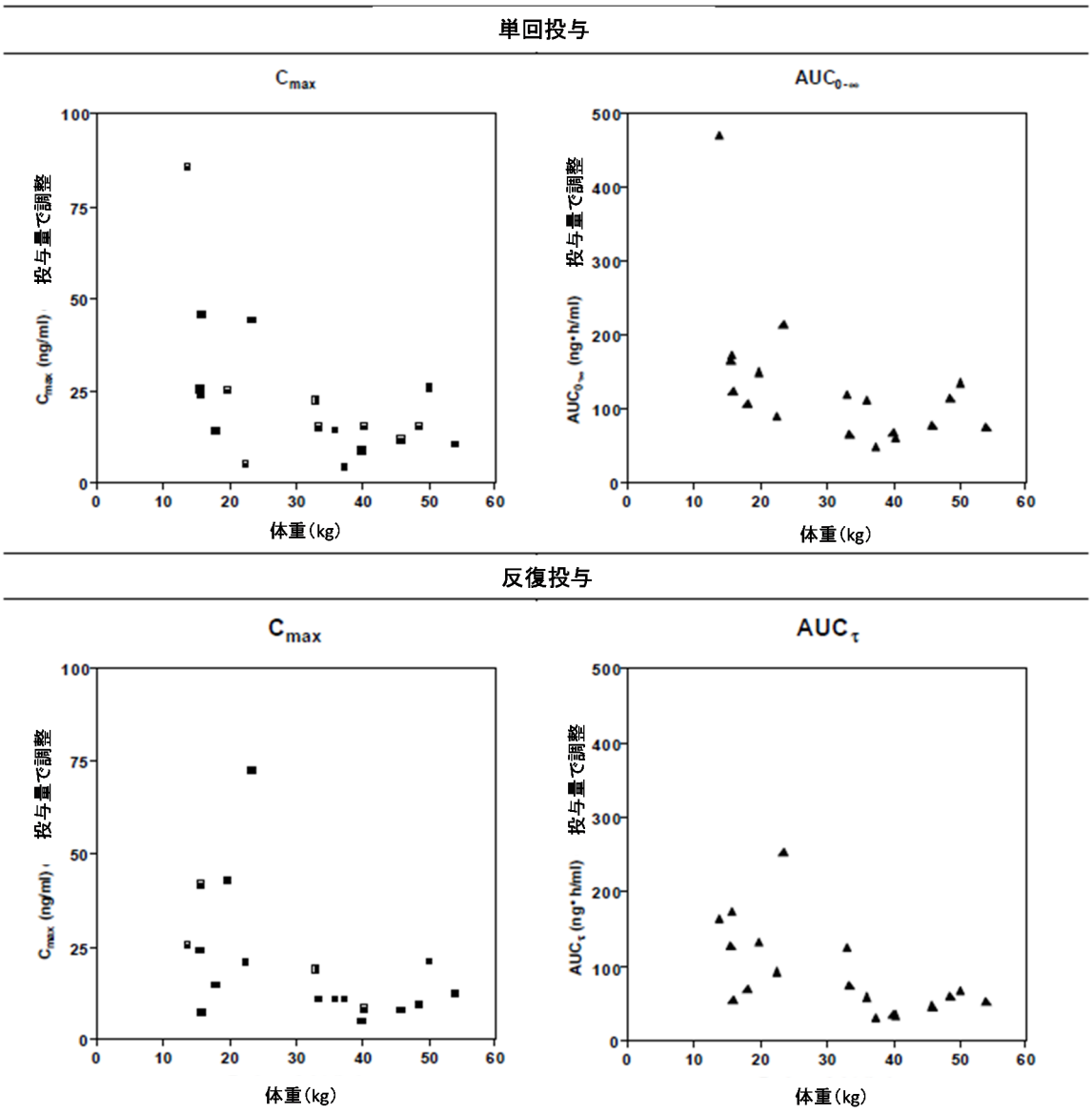
3.3.1 性別

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-356 試験及び AC-052-365 試験で、ボセンタンの PK に対する性別の影響を検討した結果、有意な影響は認められなかった（AC-052-356 試験：モジュール 5.3.3.2.1 第 3.2.4 項及び AC-052-365 試験：モジュール 5.3.3.2.2 第 11.1.5 項）。

3.3.2 体重

外国人小児 PAH 患者を対象にボセンタン既存製剤を単回及び反復投与したときの未変化体の C_{max} 及び AUC に対する体重の影響を検討した結果、体重による有意な影響は認められなかった（図 11）（AC-052-356 試験：モジュール 5.3.3.2.1 第 3.2.4 項）。

図 11 ボセンタン既存製剤を小児 PAH 患者に単回投与及び反復投与した際の未変化体薬物動態に対する体重の影響



AC-052-356 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 9

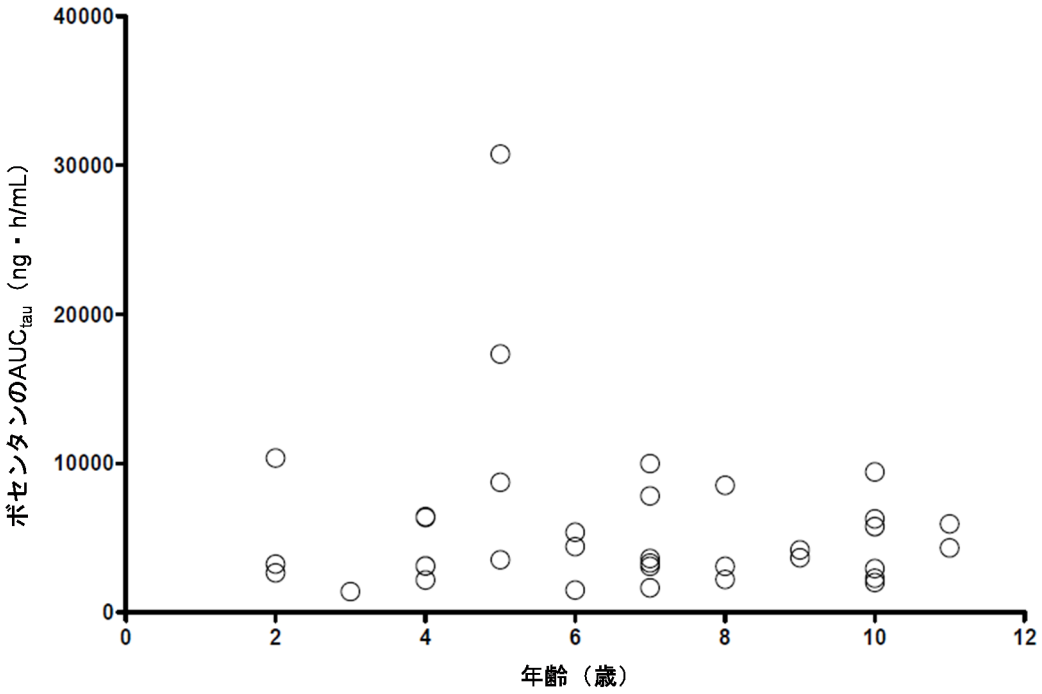
3.3.3 年齢

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験で小児用製剤を反復投与したときの未変化

体の AUC_{τ} を年齢別に検討した結果、年齢と曝露量との間に明らかな関係はみられなかった（図12）。

既存製剤を投与した AC-052-356 試験でも同様に、年齢によるボセンタンの PK に対する有意な影響は認められなかった（モジュール 5.3.3.2.1 モジュール V　3.STATISTICAL RESULTS）。

図 12 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 4 mg/kg を b.i.d.で反復投与したときの未変化体の血漿中薬物濃度（AUC_{T}）に及ぼす年齢の影響



AC-052-365 試験
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 8

3.3.4 PAH の疾患重症度（WHO FC）

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験でボセンタン小児用製剤を反復投与したときの未変化体の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{τ} 及び t_{max}）を PAH の疾患重症度である WHO FC の II 又は III のサブグループ別に検討した結果、WHO FC による曝露量への有意な影響は認められなかった（モジュール 5.3.3.2.2 Table 39）。

3.4 外因性要因

PAH に対する治療薬であるエポプロステノールの併用の有無及びボセンタンの投与経験の有無がボセンタンの PK に与える影響を、外国人小児 PAH 患者から得られた結果を用いて検討した。

3.4.1 エポプロステノール併用の有無

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験でボセンタン小児用製剤を反復投与したと

きの未変化体の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{τ} 及び t_{max}）をエポプロステノールの併用の有無別に検討した。本試験の PK 解析症例 35 例のうち、エポプロステノールを併用している患者は 9 例、併用していない患者は 26 例であった。サブグループ別解析の結果、併用の有無と曝露量との間に明らかな関係はみられなかった（モジュール 5.3.3.2.2 Table 40）。

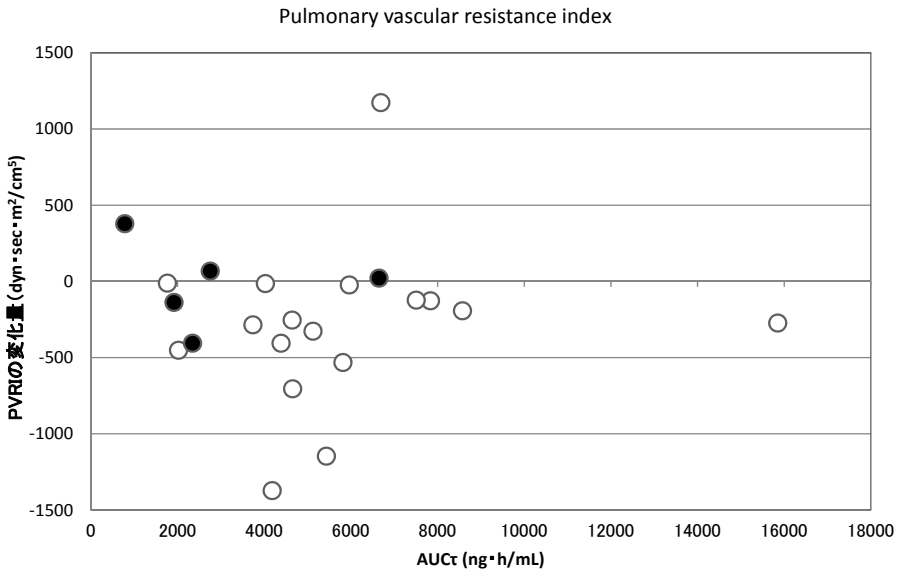
3.4.2 ボセンタン投与経験の有無

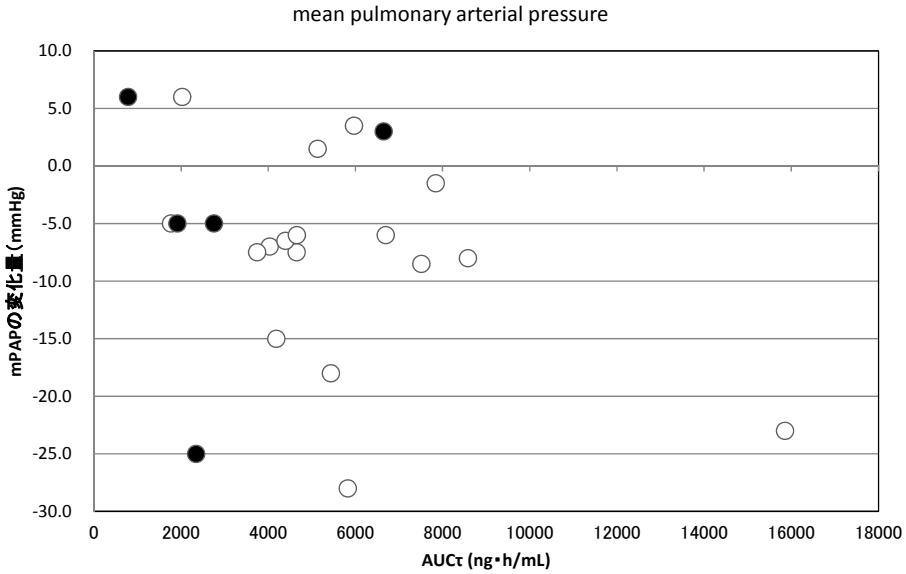
外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-052-365 試験でボセンタン小児用製剤を反復投与したときの未変化体の PK パラメータ（C_{max}、AUC_{τ} 及び t_{max}）を治験開始前のボセンタンの投与経験の有無別に検討した。本試験の PK 解析症例 35 例のうち、ボセンタンの投与経験のある患者は 14 例、投与経験のない患者は 21 例であった。サブグループ別解析の結果、投与経験の有無と曝露量との間に明らかな関係はみられなかった（モジュール 5.3.3.2.2 Table 41）。

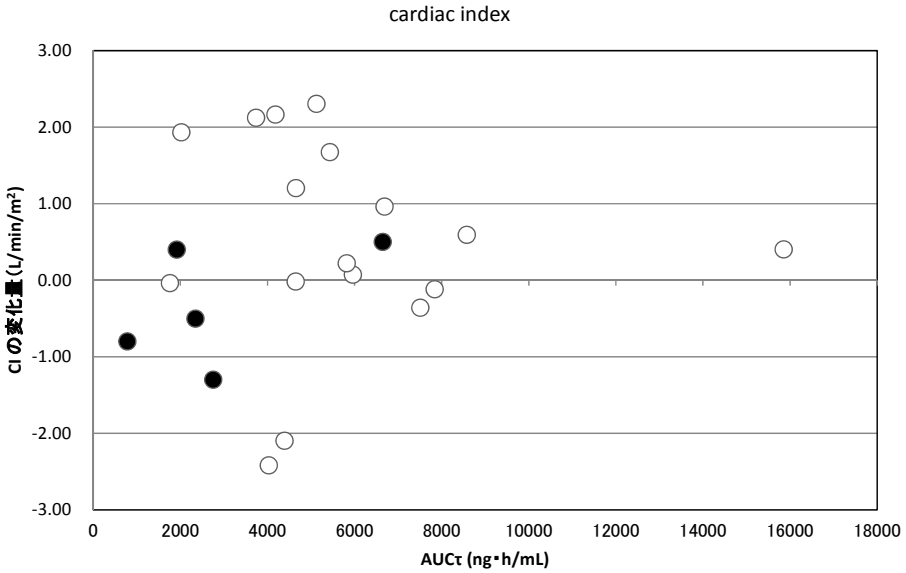
3.5 有効性と曝露量の相関性

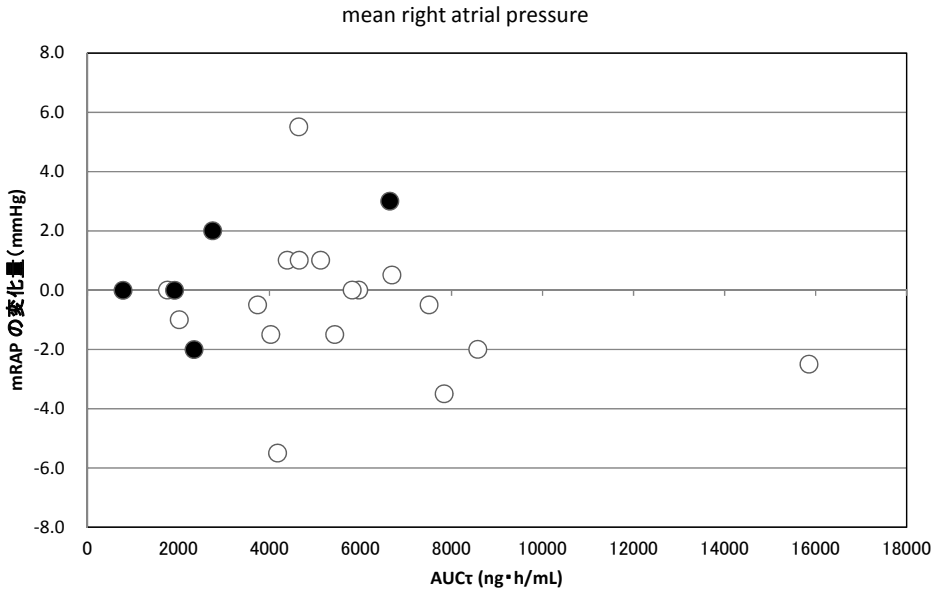
曝露量と有効性の相関性は、肺血行動態パラメータと AUC_{τ} が得られた外国人小児 PAH 患者を対象にボセンタン既存製剤を投与した AC-052-356 試験及び日本人小児 PAH 患者を対象に小児用製剤を投与した AC-052-377 試験のデータを用いて検討した。12 週間反復投与後の未変化体の全身曝露量 AUC と肺血行動態パラメータ［平均肺動脈圧（mPAP）、平均右房圧（mRAP）、心係数（CI）、PVRI］のベースラインからの変化量との関係を図 13 に示した。いずれのパラメータでも AUC との明らかな相関関係は認められなかった。しかし、これらの小児 PAH 患者を対象とした試験で得られた未変化体の AUC の範囲内で PVRI 及び mPAP のベースラインからの低下又は維持が認められており、曝露量と肺血行動態パラメータの改善との関係性は両試験で類似していると考えられた。

図 13 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、mRAP、CI）のベースラインからの変化量との関係




mean pulmonary arterial pressure
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
-20.0
-25.0
-30.0
mPAPの変化量（mmHg）
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
18000
AUCτ (ng･h/mL)


cardiac index
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
CI の変化量 (L/min/m²)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
18000
AUCτ (ng･h/mL)



●：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 5.3.3.2.1 モジュール III 3 PATIENT LISTING OF HEMODYNAMIC DATA 及びモジュール V 6.1 Individual Pharmacokinetic Parameters of Bosentan（AC-052-356 試験）、モジュール 5.3.5.2.2 第 16.2.5.2.4 項、第 16.2.6.1 項（AC-052-377 試験）より作図

3.6 QTc 間隔へのボセンタンの影響

ボセンタンの QTc 間隔への影響は既承認時提出資料中に述べている（モジュール 1.13.1.3-2.7.2 第 3.2 項）ように、これまで得られた非臨床試験、臨床試験成績及び国内外製造販売後調査のデータからは、QT/QTc 間隔へのボセンタンの影響は示唆されていない。本概要では幼若ラット及び小児患者に対する検討結果を示した。

3.6.1 非臨床試験

非臨床試験の結果から心電図の PR 間隔、QRS 時間及び QT 間隔並びに血圧に対する本薬投与の影響は認められず、ボセンタンの催不整脈リスクは極めて低いと考えられた（モジュール 1.13.1.3-2.7.2 第 3.2 項）。また、幼若ラットを用いた試験で認められた毒性は、成熟ラットに対する毒性と大きな違いはなかった（モジュール 2.6.6）。

3.6.2 小児 PAH 患者を対象とした臨床試験

国内外の小児 PAH 患者を対象とした AC-052-356、AC-052-365、AC-052-377 及び AC-052-373 の 4 試験で得られた心電図の QT/QTc 間隔のベースラインからの変化は、臨床的に問題となる変化は認められなかった（モジュール 2.7.4 表 57）。また、QTc が 450 ms を超えた患者は、AC-052-377 試験では観察されず、AC-052-373 試験では 450 ms を超え 480 ms 以下の患者は 8.3%（5/60 例）、480 ms を超え 500 ms 以下の患者は 5.0%（3/60 例）、500 ms を超えた患者は 1.7%（1/60 例）であった（モジュール 2.7.4 第 4.2.1 項 表 58）。

3.7 用法・用量の検討

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 14 に概念的に示した。また、ボセンタンを成人 PAH 患者及び小児 PAH 患者に投与したときの未変化体の曝露量を表 18 に示した。

図 14 小児 PAH 患者に対するボセンタンの試験結果の比較

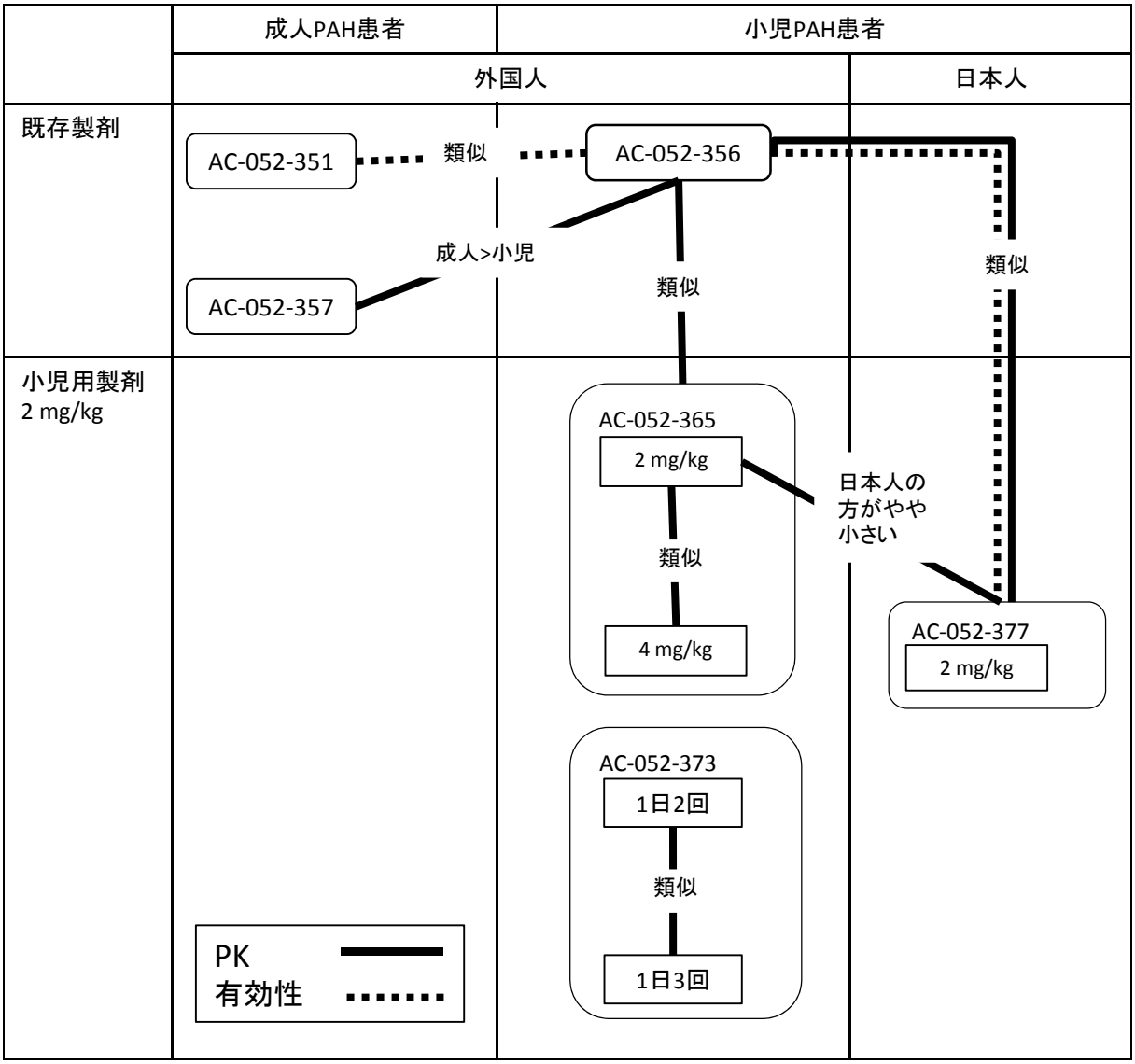


表 18 ボセンタンを成人 PAH 患者又は小児 PAH 患者に投与した時の未変化体 AUC_τ の比較

試験名	対象	n	用法・用量	AUC_τ (ng·h/mL) 幾何平均値 [5] (95% CI)	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 [5] (95% CI)
既存製剤					
AC-052-357 AC-052-356	成人 PAH 患者 外国人小児 PAH 患者	11	125 mg b.i.d.	8912 (6296, 11531)	2286 (1234, 3337)
	低体重群 [1]	6	31.25 mg b.i.d.	3496 (2411, 5070)	685 (397, 1180)
	中体重群 [1]	6	62.5 mg b.i.d.	5428 (3110, 9473)	1136 (630, 2050)
	高体重群 [1]	6	125 mg b.i.d.	6124 (4957, 7565)	1200 (820, 1757)
小児用製剤					
AC-052-365	外国人小児 PAH 患者	35	4 mg/kg b.i.d.	4383 (3461 , 5552)	895 (699, 1146)
	サブグループ [2]	11	2 mg/kg b.i.d.	3577 (2294, 5577)	583 (354, 961)
			4 mg/kg b.i.d.	3371 (2344, 4849)	649 (444, 949)
AC-052-377	日本人小児 PAH 患者	5	2 mg/kg b.i.d.	2299.74 (886.9, 5963.2)[3]	493.75 (187.4, 1301.1) [3]
AC-052-373	外国人小児 PAH 患者	31	2 mg/kg b.i.d.	8535.4 (6936.0 ,10503.7)[4]	742.8 (572.8, 963.2)[4]
		27	2 mg/kg t.i.d.	7275.1 (5468.2 , 9679.0) [4]	527.9 (386.0 , 721.9) [4]

AC-052-357 試験、AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-377 試験、AC-052-373 試験
1) 低体重群：10 kg 以上～ 20 kg 以下、中体重群：20 kg 超 ～ 40 kg 以下、高体重群：40 kg 超
2) 薬物動態用の採血を、2 回（2 mg/kg 投与後に 1 回、及び 4 mg/kg へ増量した後に 1 回）行うことができた患者
3) 全血試料を用いて薬物濃度を測定しており、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た推定値から求めた
4) $AUC_{0\text{-}24C}$ 又は C_{maxC}
5) AC-052-357 試験は算術平均値
出典：モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.453 表へ-60（357 試験）、モジュール 2.7.2 表 7（356 試験）、表 9 及び表 10（365 試験）、表 12（377 試験）、表 15（373 試験）

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）。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 4 週間投与後、約 4 mg/kg b.i.d.に増量）で投与した結果、PVRI はベースラインに比べ平均 ± SD で約 300 ± 537dyn·sec·m^2/cm^5 低下した（P = 0.0026、nonparametric signed-rank test）。この試験で得られた小児 PAH 患者の血漿中の未変化体の曝露量は、AUC_τ の幾何平均値が 3496～6124 ng·h/mL、C_{max} の幾何平均値が 685～1200 ng/mL（表 18）であり、成人 PAH 患者に既存製剤を 125 mg b.i.d. 投与した AC-052-357 試験での未変化体の曝露量（AUC_τ の幾何平均値：8912 ng·h/mL、C_{max} の幾何平均値：2286 ng/mL）と比べて低値であった（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.453）。一方、成人 PAH 患者を対象に既存製剤を 125 mg b.i.d.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）では、投与 12 週後の PVR はベースラインから平均 ± SD で 223 ± 245 dyn·sec/cm^5 低下した。このように小児患者の方が成人患者よりも曝露量は低値であるものの、肺血管抵抗の改善を指標とした有効性は同程度であった。

AC-052-356 試験の成績を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）を行った結果、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、幾何平均比の 95%信頼区間の下限が同等性の基準範囲の下限である 0.8 をわずかに下回っていた（第 3.1.1 項）。

しかし外国人小児 PAH 患者を対象に小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.を反復投与し定常状態に達したとき（AC-052-365 試験、第 3.2.1 項）の AUC_{τ}（n = 11）は幾何平均値で 3577 ng·h/mL（95%CI：2294～5577）であった（表 18）。一方、AC-052-356 試験で既存製剤を小児 PAH 患者に b.i.d.12 週間反復投与した際（定常状態に達した後）の未変化体の AUC_{τ} の幾何平均値は低体重群、中体重群及び高体重群でそれぞれ 3496 ng·h/mL（95%CI：2411～5070）、5428 ng·h/mL（95%CI：3110～9473）、6124 ng·h/mL（95%CI：4957～7565）であり（表 18）、AUC_{τ} の分布の大部分がオーバーラップしていたことから、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（AC-052-377 試験、第 3.2.2 項）の AUC_{τ}（n = 5）の推定値は幾何平均値で 2299.74 ng·h/mL（95%CI：886.9～5963.2）であり（表 18）、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用性が期待できると考えた（図 13）。

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 t.i.d.群の $AUC_{0\text{-}24}c$ は、b.i.d.群よりも 15%低かったが、その幾何平均比の 95% CI は 0.61 ～1.20 であり、b.i.d.群と t.i.d.群のボセンタンの曝露量は類似していると考えられた。このことから 1 日の投与回数を 2 回から 3 回に投与頻度を増やすことで、臨床的な有益性に変化がないことが示唆された（表 16 及び表 17）。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（図 6、表 18）ことから、小児 PAH 患者ではボセンタン 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。

4. 特別な試験

該当なし

5. 臨床薬理に関する結論

- ボセンタン既存製剤及び小児用製剤を健康成人に投与した時の未変化体及び代謝物 Ro 48-5033 の曝露量は、小児用製剤の方がわずかに少なかった。小児 PAH 患者に小児用製剤 2 又は 4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与した時の曝露量は、ボセンタン既存製剤を 31.25 mg ～

125 mg（体重換算すると 1 回投与量は 1.5～3.1 mg/kg）を b.i.d.で反復投与した時の曝露量と類似していた。

- 小児 PAH 患者のボセンタンの曝露量は、1 回 2 mg/kg と 4 mg/kg の用量で差がなかったことから、健康成人と比較して小児患者ではより低用量の 2 mg/kg でプラトーに到達することが示唆された。
- 小児 PAH 患者のボセンタンの曝露量は、1 回 2 mg/kg を b.i.d.で投与した時と t.i.d.で投与した時とで違いが認められなかった。
- 日本人小児 PAH 患者に小児用製剤を投与したときの曝露量は、外国人小児 PAH 患者に比べてやや低かった。
- 体重、性別、年齢、エポプロステノールの使用及び WHO FC は、PK パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

6. 付録

該当なし

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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略語の一覧 5
1. 背景及び概観 7
1.1 デザイン 12
1.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 12
1.1.2 AC-052-377 試験 13
1.1.3 AC-052-378 試験 13
1.1.4 AC-052-365 試験（FUTURE1） 14
1.1.5 AC-052-367 試験（FUTURE2） 14
1.1.6 AC-052-373 試験（FUTURE3） 15
1.2 有効性の解析対象集団 16
1.3 有効性評価項目と評価時期 16
1.3.1 肺血行動態 17
1.3.2 WHO FC 18
1.3.3 PAH 悪化までの時間 18
1.3.4 その他の有効性評価項目 18
1.4 統計解析のデザイン及び方法 19
1.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 19
1.4.2 AC-052-377 試験 19
1.4.3 AC-052-378 試験 19
1.4.4 AC-052-365 試験（FUTURE1） 19
1.4.5 AC-052-367 試験（FUTURE2） 19
1.4.6 AC-052-373 試験（FUTURE3） 20
2. 個々の試験結果の要約 20
2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 20
2.2 AC-052-377 試験 21
2.3 AC-052-378 試験 21
2.4 AC-052-365 試験（FUTURE1） 21
2.5 AC-052-367 試験（FUTURE2） 22
2.6 AC-052-373 試験（FUTURE3） 22
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 23
3.1 試験対象集団 23
3.1.1 対象疾患及び選択除外基準等 23
3.1.2 ベースライン特性 26
3.1.3 治験薬の曝露量 29

3.1.4 患者の内訳 32
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
3.2.1 肺血行動態 39
3.2.2 WHO FC 42
3.2.3 PAH 悪化までの時間 42
3.2.4 6MWD/Borg 呼吸困難指数及びサイクル運動負荷試験 48
3.2.5 NT-proBNP 49
3.2.6 心エコー/ドプラ心エコー検査 50
3.2.7 臨床全般印象尺度（GCIS） 51
3.2.8 SF-10™ 53
3.3 部分集団における結果の比較 54
3.3.1 エポプロステノール併用の有無 54
3.3.2 ボセンタン投与経験の有無 54
3.3.3 投与方法の違い（b.i.d 又は t.i.d.） 55
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
5. 効果の持続、耐薬性 56
6. 全体的結論 57

表一覧

表 1 臨床的有効性試験の要約 8
表 2 有効性の主要な解析対象集団 16
表 3 有効性評価項目と評価時期 17
表 4 各試験の主な選択除外基準（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373） 24
表 5 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） 27
表 6 投与方法と曝露期間 30
表 7 小児を対象とした臨床試験の有効性結果の要約 37
表 8 肺血行動態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） 40
表 9 ベースラインから投与 12 週又は治験終了/早期中止時の WHO FC の変化 ― （AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373 試験） 42
表 10 PAH 悪化発現割合（AC-052-367 及び AC-052-373 試験 / All randomized set） 43
表 11 試験終了まで又は治験薬投与終了 7 日後までにみられた死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の発現又は悪化―（AC-052-373 試験/ All randomized set） 47
表 12 治験薬投与終了 7 日後までの直近に測定した NT-proBNP（pmol/L）のベースラインからの変化率（AC-052-373 試験 / All treated set） 50

表 13 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（AC-052-373 試験/ All treated set）.....51
表 14 親による GCIS が改善、不変又は悪化した小児患者の割合 （All treated set）.....52
表 15 担当医評価による GCIS が改善、不変又は悪化した小児患者の割合 （All treated set）....53
表 16 SF-10 のベースラインから投与 12 週又は投与終了時の変化（AC-052-365；Safety set 及び AC-052-367 試験；All treated set）.....54
表 17 ボセンタン投与経験有無別の WHO FC のベースラインから投与 12 週の比較（AC-052-356, AC-052-377，AC-052-365、AC-052-373 試験）.....55

図一覧

図 1 AC-052-356 試験の治験デザイン.....12
図 2 AC-052-377 試験のデザイン.....13
図 3 AC-052-378 試験のデザイン.....13
図 4 AC-052-365 試験のデザイン.....14
図 5 AC-052-367 試験のデザイン.....15
図 6 AC-052-373 試験のデザイン.....15
図 7 患者の内訳（AC-052-356 試験）.....32
図 8 患者の内訳（AC-052-377 試験）.....33
図 9 患者の内訳（AC-052-378 試験）.....33
図 10 患者の内訳（AC-052-365 試験）.....34
図 11 患者の内訳（AC-052-367 試験）.....35
図 12 患者の内訳（AC-052-373 試験）.....36
図 13 死亡、移植又は PAH 悪化による入院までの時間―Kaplan-Meier 推定（AC-052-367 試験 / All treated set）.....44
図 14 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始又は右心不全の悪化が起こるまでの時間―Kaplan-Meier 推定―（AC-052-367 試験 / All treated set）.....45
図 15 試験終了まで又は治験薬投与終了 7 日後までにみられた死亡、肺移植又は PAH 進行による入院―（AC-052-373 試験/ All randomized set）.....46
図 16 試験終了まで又は治験薬投与終了 7 日後までにみられた死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の発現又は悪化―Kaplan-Meier 推定（AC-052-373 試験/ All randomized set）.....47
図 17 ベースライン時から投与 12 週までの運動パラメータの変化（%）（AC-052-356 試験/ All-enrolled patients）.....48

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
CHD-PAH	Congenital heart disease - pulmonary arterial hypertension	先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
CI	Cardiac index	心係数
CI	Confidential Interval	信頼区間
CO	Cardiac Output	心拍出量
dPAP	diastolic Pulmonary Arterial Pressure	肺動脈拡張期圧
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
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HR	Heart Rate	心拍数
IPAH	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure	平均肺動脈圧
mRAP	Mean Right Atrial Pressure	平均右心房圧
MVsat	Mean Venous oxygen saturation	平均静脈血酸素飽和度
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
PAsat	Pulmonary Arterial oxygen saturations	肺動脈酸素飽和度
PBF	Pulmonary Blood Flow	肺血流量
PDE5	Phosphodiesterase-5 inhibitor	ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤
PH	Plumonary Hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure	肺毛細血管楔入圧
PVR	Pulmonary Vascular Resistance	肺血管抵抗
PVR/SVR	Pulmonary Vascular Resistance / Systemic Vascular Resistance	肺血管抵抗/全身血管抵抗
PVRI	Pulmonary Vascular Resistance Index	肺血管抵抗係数
PVsat	Pulmonary Venous oxygen saturations	肺静脈酸素飽和度
QOL	Quality of Life	生活の質
SaO_2	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SAP	Systemic arterial pressure	全身動脈圧

略号	略さない用語	日本語訳（内容）
SD	Standard deviation	標準偏差
sPAP	Systolic pulmonary artery pressure	肺動脈収縮期圧
SvO_2	Mixed Venous Oxygen Saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVRI	Systemic vascular resistance index	全身血管抵抗係数
TPR	Total Pulmonary Resistance	全肺血管抵抗
WHO FC	World Health Organization - Functional Class	WHO 機能分類

1. 背景及び概観

ボセンタン小児用分散錠 32 mg の有効性は、小児 PAH 患者を対象に、肺血行動態パラメータ、WHO 機能分類（WHO FC）、及び PAH 悪化までの時間等を用いて評価した。

AC-052-356 試験（BREATHE3）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 錠を使用した。表 1 に示すとおり、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 $10 \leq x \leq 20$ kg、$20 < x \leq 40$ kg 及び >40 kg の 3 カテゴリーに設定した。有効性評価項目として、肺血行動態パラメータ、WHO FC、6 分間歩行距離（6MWD）、Borg 呼吸困難指数及びサイクル運動負荷試験から得られたパラメータを用いベースライン時から投与 12 週後の変化を確認した。

AC-052-365 試験（FUTURE1）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 で 1 日 2 回（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、最大維持用量を 120 mg b.i.d.として投与した。有効性評価項目は、WHO FC、全般改善度評価（GCIS）、QOL 質問票（SF-10™）のベースラインから 12 週後の変化及び PAH 悪化までの時間とした。

AC-052-367 試験（FUTURE2）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。

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。治験期間中の増量設定はしなかった。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。また、現在 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及び安全性を確認する試験（AC-052-378 試験）を実施中である。有効性評価項目は WHO FC の変化とした。

国内で AC-052-377 試験を実施中に、AC-052-373 試験（FUTURE3）の結果がまとまった。本試験は、海外、多施設共同、無作為化、反復投与（2 用法）、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 1 日 3 回（t.i.d.）にて投与した。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、ドップラー心エコー検査）、WHO FC、GCIS、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（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患者を対象とし評価した。

臨床試験の概略を表 1 に示す。

表 1 臨床的有効性試験の要約

試験番号 ［添付資料番号］	デザイン	実施施設	試験薬/比較対照薬 投与量及び投与期間	登録被験者数	主な選択基準	有効性の主な評価項目
AC-052-356 （BREATHE3） ［5.3.3.2.1］	多施設共同 オープンラベル 非対照 並行群間 単回及び反復投与	アメリカ 2 施設	ボセンタン既存製剤/なし 体重：10≤x≤20 kg、単回：31.25 mg、初回投与量 31.25 q.d.、維持用量 31.25 mg b.i.d. 体重：20<x≤40 kg、単回：62.5 mg、初回投与量：31.25 mg b.i.d. 維持用量：62.5 mg b.i.d. 体重：＞40 kg、単回：125 mg、初回投与量：62.5 mg b.i.d. 維持用量：125 mg b.i.d. 初回投与量で 4 週間、その後維持用量で 8 週間投与。その後ボセンタンが市販されるまで継続可能とした。	19 例 6 例：＞40 kg 6 例：20 ＜x≤40 kg 7 例：10≤x≤20 kg	2～17 歳 原発性肺高血圧症（PH）、PAH（強皮症、先天性心疾患に伴う） 体重≥ 10 kg	ベースラインから 12 週までの変化 ・肺血行動態 ・運動耐容能 - 6MWD/Borg 呼吸困難指数 - サイクル運動負荷試験 ・WHO FC
AC-052-377 ［5.3.5.2.2］	多施設共同 オープンラベル 単群	日本 9 施設	ボセンタン小児用製剤/なし 2 mg/kg b.i.d.を 12 週間投与。59 kg 以上の被験者は 120 mg b.i.d.とした。	6 例	0～14 歳の日本人 体重 4 kg 以上 PAH（特発性、遺伝性、先天性心疾患に伴う） PVR：240 dyn·sec/cm^5 以上	ベースラインから 12 週までの変化 ・PVRI ・PVRI 以外の肺血行動態 ・WHO FC

試験番号 ［添付資料番号］	デザイン	実施施設	試験薬/比較対照薬 投与量及び投与期間	登録被験者数	主な選択基準	有効性の主な評価項目
AC-052-378（投与 24 週まで） ［5.3.5.2.3］	多施設共同 オープンラベル 単群	日本 9 施設	ボセンタン小児用製剤/なし 2 mg/kg b.i.d.を試験期間中投与。59 kg 以上の被験者は 120 mg b.i.d.とした。	6 例	AC-052-377 試験登録時に 0～14 歳の日本人 AC-055-377 試験終了時にボセンタンの継続投与が有用と判断された患者	ベースラインから 24 週までの変化 ・WHO FC
AC-052-378（投与 52 週まで） ［5.3.5.2.4］						ベースラインから 48 週までの変化 ・WHO FC
AC-052-365 （FUTURE1） ［5.3.3.2.2］	多施設共同 オープンラベル 単群	海外 7 か国（フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スイス、イギリス、アメリカ） 11 施設	ボセンタン小児用製剤/なし 初回投与量：2 mg/kg b.i.d.を 4 週間投与 4 週間経過後、治験薬投与終了時（12 週）までに 4 mg/kg b.i.d へ増量 30 kg 以上の被験者は初回最大投与量を 64 mg b.i.d.とし、最大維持用量を 120 mg b.i.d.とした。	36 例 4 例：2～3 歳 9 例：4～5 歳 23 例：6～11 歳	2～11 歳 PAH（特発性、家族性） WHO FC II または III PAH 治療 ・未治療 ・ボセンタン、エポプロステノール、イロプロストの単独治療 ・ボセンタンとエポプロステノール又はイロプロストの併用治療	ベースラインから 12 週までの変化 ・WHO FC ・QOL 質問票（SF-10™） ・親及び医師による GCIS 評価

試験番号 ［添付資料番号］	デザイン	実施施設	試験薬/比較対照薬 投与量及び投与期間	登録被験者数	主な選択基準	有効性の主な評価項目
AC-052-367 （FUTURE2） ［5.3.5.2.1］	多施設共同 オープンラベル 単群 長期 （AC-052-365 試験の継続）	海外 7 か国（フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スイス、イギリス、アメリカ） 11 施設	ボセンタン小児用製剤/なし 維持用量 : 4 mg/kg b.i.d. 忍容性に問題がある場合、2 mg/kg b.i.d へ減量可能。30 kg 以上の被験者は最大投与量を 120 mg b.i.d.とする。忍容性に問題がある場合は、最大維持用量を 64 mg b.i.d.。ボセンタン小児用製剤が承認されるか 12 歳になるまで服用可能。	AC-052-365 を完了した症例のうち 33 例 完了：16 例	2～11 歳 AC-052-365 試験終了時にボセンタンの継続投与が有用と判断された患者	AC-052-365 試験のベースラインから試験終了、又は AC-052-365 及び AC-052-367 試験早期中止までの変化 ·WHO FC ·QOL 質問票（SF-10TM） ·親及び医師による GCIS 評価 ･FUTURE1 試験からの期間を通して PAH の悪化が最初に発現するまでの時間

試験番号 ［添付資料番号］	デザイン	実施施設	試験薬/比較対照薬 投与量及び投与期間	登録被験者数	主な選択基準	有効性の主な評価項目
AC-052-373 (FUTURE3) ［5.3.3.2.3］	多施設共同 オープンラベル 反復投与（2 用法） 無作為化	海外 20 ヵ国（ヨーロッパ、北アメリカ、ラテンアメリカ、オーストラリア、アジア、アフリカ） 45 施設	ボセンタン小児用製剤/なし 2 mg/kg b.i.d 又は 2 mg/kg t.i.d を 24 週間投与	64 例 投与量別 33 例：2 mg/kg b.i.d 31 例：2 mg/kg t.i.d	生後 3 ヵ月～11 歳 PAH（特発性、遺伝性）、各種疾患に伴う PAH PVR>8wood かつ Qp/Qs＜2 のアイゼンメンジャー症候群を含む体肺シャント性 CHD-PAH WHO FC：I～III PAH 治療薬（Ca 拮抗薬、ボセンタン、プロスタノイド、PDE5 阻害剤）が使用されている場合、スクリーニング実施 3 か月前から治験薬投与期間中を通して一定用量。 ＜肺血行動態サブグループ用の選択基準＞ ボセンタン投与経験なし オープンシャントなし ダウン症候群ではない スクリーニングで RHC を実施	ベースラインから試験中止・終了までのベースラインからの肺血行動態パラメータの変化 ベースラインから投与 12 週、24 週、試験中止・終了までの ・ドップラー心エコーパラメータの変化 ・WHO FC の変化及び変化率 死亡、肺移植、右心不全及び PAH 悪化による入院が最初に発現するまでの時間

1.1 デザイン

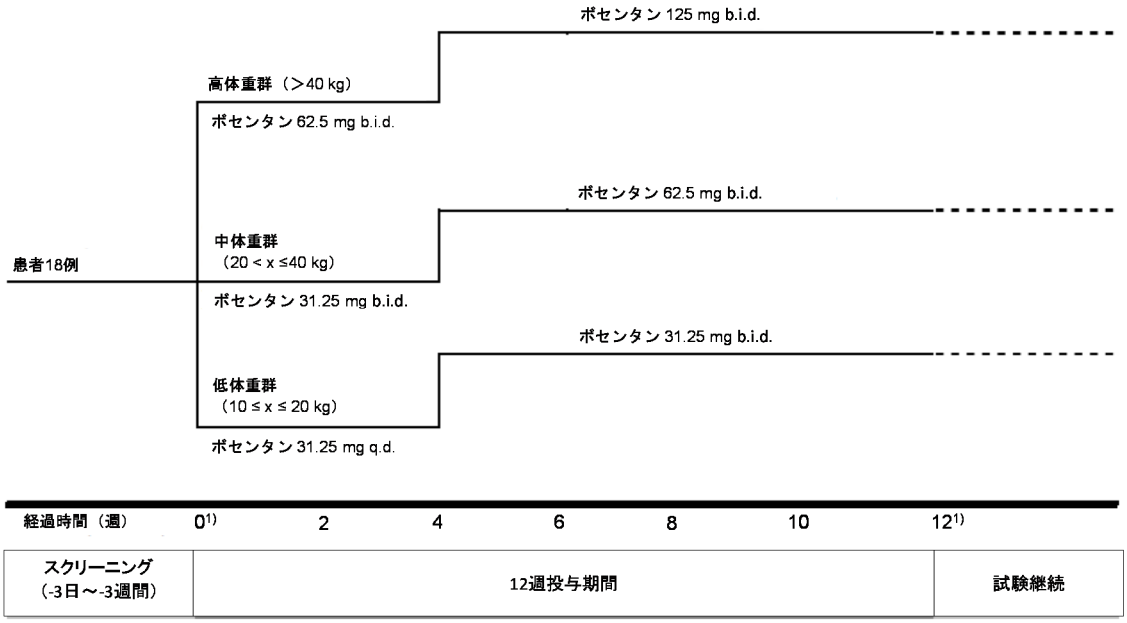
有効性評価を行った 6 つの試験のデザインを示す。

1.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

海外で実施した AC-052-356 試験（実施期間：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted]年 [redacted]月）は、2～17 歳の小児 PAH 患者を対象とした多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験である。本試験では、ボセンタン既存製剤を小児 PAH 患者に投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認した（モジュール 5.3.3.2.1）。

治験薬投与期間は 12 週間であり、ボセンタン既存製剤を体重に応じて投与した。PAH 治療薬としてエポプロステノールの併用を可能としたが、各体重群で併用例数は一定とした。投与 1 日目及び 12 週目は単回投与とし、体重 10～20 kg の患者には 31.25 mg、20 kg を超え 40 kg までの患者には 62.5 mg、40 kg を超える患者には 125 mg を投与した。投与 2 日目から 4 週目までは初期投与量として体重 10～20 kg の患者には 1 回 31.25 mg [1 日 1 回（q.d.）]、20 kg を超え 40 kg までの患者には 1 回 31.25 mg b.i.d.、40 kg を超える患者には 1 回 62.5 mg b.i.d.を投与した。初期投与量への忍容性が良好であった患者に対しては、投与 5 週目から 12 週目まで維持用量として、体重が 10～20 kg の患者には 1 回 31.25 mg b.i.d.、20 kg を超え 40 kg までの患者には 1 回 62.5 mg b.i.d.、40 kg を超える患者には 1 回 125 mg b.i.d.を投与した。投与 12 週後もボセンタンが市販されるまでボセンタン既存製剤を継続投与できることとした。

図 1 AC-052-356 試験の治験デザイン

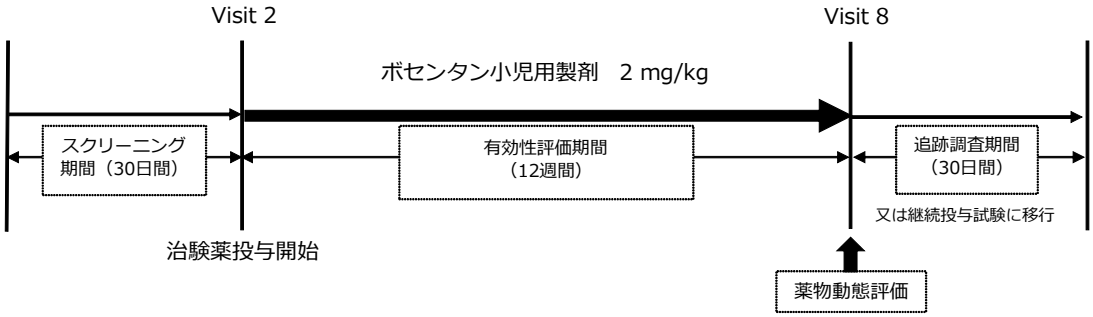


1) 投与開始日に単回投与時の薬物動態を評価し、12 週後の来院日に反復投与時の薬物動態を評価した。その単回投与の用量は高体重群で 125 mg、中体重群で 62.5 mg、低体重群で 31.25 mg とした。
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure1

1.1.2 AC-052-377 試験

本邦で実施した AC-052-377 試験（実施期間：20[redacted] 年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月）は、0～14 歳の小児 PAH 患者を対象とした多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験である。本試験では、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、安全性、忍容性、薬物動態を確認した。投与期間は 12 週間とし、ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg b.i.d.で投与した。PAH 治療薬として PDE5 阻害剤及び経口プロスタノイド製剤を併用可能とした。本試験の有効性主要評価項目はベースラインから投与 12 週後の PVRI の変化とし、副次評価項目として PVRI 以外の肺血行動態及び WHO FC の変化とした。

図 2 AC-052-377 試験のデザイン

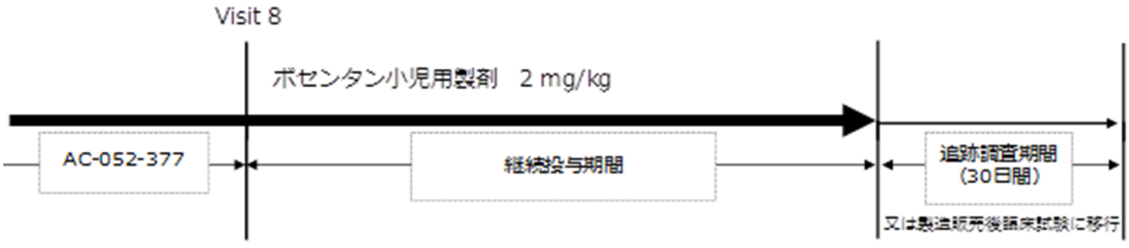


出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 1

1.1.3 AC-052-378 試験

本邦で実施した AC-052-377 試験の長期継続投与試験である。本試験では、AC-052-377 試験を完了し、ボセンタン小児用製剤の継続投与が有用と判断された患者に対し、ボセンタン小児用製剤を 2mg/kg b.i.d.で投与した際の有効性、安全性及び忍容性を確認した。投与期間はボセンタン小児用製剤の承認取得時又は開発中止までとした。有効性評価項目は AC-052-377 試験のベースライン時から各評価時点の WHO FC の変化とした。

図 3 AC-052-378 試験のデザイン



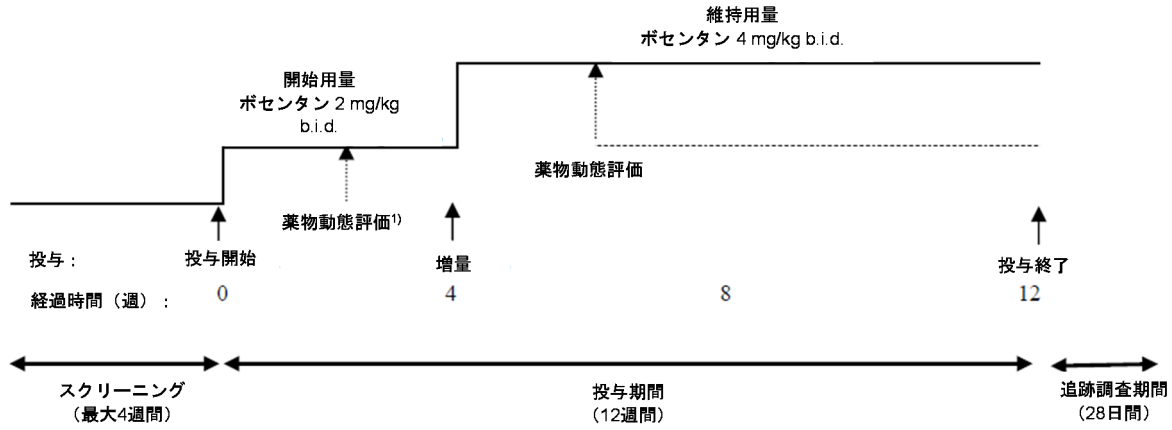
出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 2

1.1.4 AC-052-365 試験（FUTURE1）

海外で実施した AC-052-365 試験（実施期間：20[redacted] 年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月）は、2～11 歳の小児 PAH 患者を対象とした多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験である。本試験では、ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d.又は 4 mg/kg b.i.d.を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。

投与期間は 12 週間とし、ボセンタン小児用製剤を体重に応じて投与した。初期投与量としてボセンタン小児用製剤 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維持用量として 4 mg/kg b.i.d.を投与した。体重が 30kg 以上の患者には、初回最大投与量を 64 mg b.i.d.とし、最大維持用量を 120 mg b.i.d.として投与した。PAH 治療薬としてエポプロステノール及び静注又は吸入イロプロストを併用可能とした。探索的有効性評価項目はベースラインから投与 12 週後の WHO FC、全般改善度評価（GCIS）及び QOL 質問票（SF-10™）の変化、並びに PAH 悪化までの時間とした。

図 4 AC-052-365 試験のデザイン

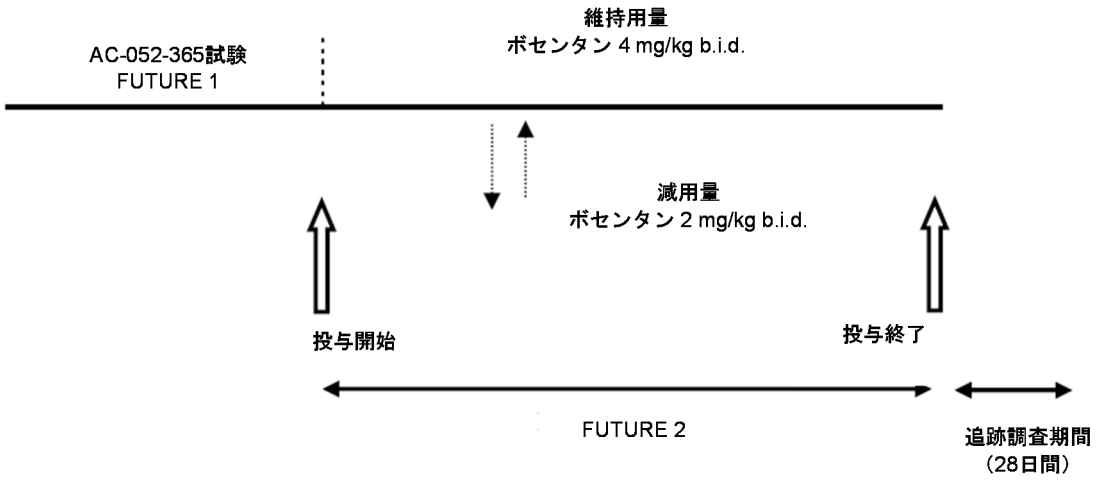


1) 治験実施計画書の改訂により 1 回 2 mg/kg b.i.d.時の薬物動態評価を追加
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure1

1.1.5 AC-052-367 試験（FUTURE2）

海外で実施した AC-052-367 試験（実施期間：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted]年 [redacted] 月）は、AC-052-365（FUTURE1）試験を終了した小児 PAH 患者に対して、ボセンタン小児用製剤を継続して投与した際の忍容性、安全性及び有効性を確認した。1 回 4 mg/kg b.i.d.投与を基本としたが、忍容性に問題がある場合 1 回 2 mg/kg b.i.d.投与とした。体重が 30 kg 以上の患者は、最高用量として 1 回 120 mg b.i.d.としたが、忍容性に問題がある場合 1 回 64 mg b.i.d.投与での投与も可能とした。PAH 治療薬として PDE5 阻害剤及び経口プロスタノイド製剤を併用可能とした。探索的有効性評価項目は、WHO FC、GCIS、QOL 質問票（SF-10™）及び PAH 悪化までの時間とした。

図 5 AC-052-367 試験のデザイン

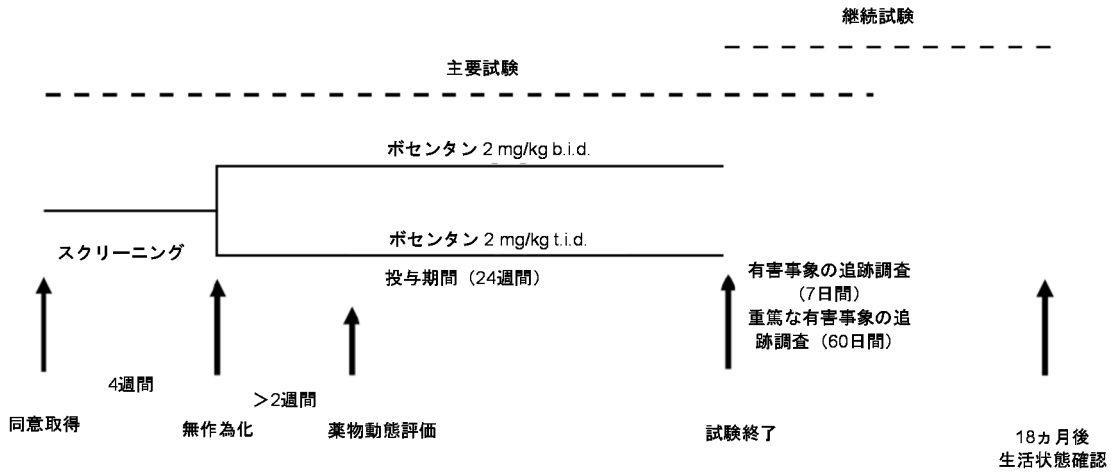


出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure1

1.1.6 AC-052-373 試験（FUTURE3）

海外で実施した AC-052-373 試験（実施期間：20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted]月）は、生後 3 ヵ月～11 歳の小児 PAH 患者を対象とした多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験である。本試験では、小児 PAH 患者に対しボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与した際の薬物動態、忍容性、安全性及び有効性を確認した。PAH 治療薬としてプロスタノイド製剤及び PDE5 阻害剤を併用可能とした。探索的有効性評価項目として、ドップラー心エコー、WHO FC、GCIS、NT-proBNP 及び PAH 悪化までの時間を設定した。サブグループとして、肺血行動態評価集団を設定し、ベースラインと投与終了時の肺血行動態パラメータの変化を確認した。

図 6 AC-052-373 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure1

1.2 有効性の解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団の定義を表 2 に示した。安全性解析集団の詳細は、本申請のモジュール 2.7.4 に示す。

表 2 有効性の主要な解析対象集団

試験	解析対象集団	定義
AC-052-356 試験（BREATHE3）	All enrolled patients	試験に登録された全ての患者集団
AC-052-377 試験	Per protocol set	Full analysis set のうち、主要有効性の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がある症例を除外した患者集団
AC-052-378 試験	Full analysis set	治験薬の投与を受け、少なくとも 1 回は有効性を評価した患者集団
AC-052-365 試験（FUTURE1）	All treated set	All enrolled set のうち治験薬の投与を受けた患者集団
AC-052-367 試験（FUTURE2）	All treated set	AC-052-365 試験で All treated set となった患者集団
AC-052-373 試験（FUTURE3）	All randomized set	治験薬投与に関わらず、無作為割付けされた全患者集団
	Per protocol set	All treated set （= All randomized set）のうち主要評価項目に対する治験薬の有効性評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなかった患者集団

1.3 有効性評価項目と評価時期

各試験の有効性評価項目と評価時期を表 3 に示した。

表 3 有効性評価項目と評価時期

	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	以降 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

1.3.1 肺血行動態

成人 PAH 患者を対象とした臨床試験では、PAH 治療薬を評価する際の項目として肺血行動態、6MWD、WHO FC 及び臨床症状の悪化までの時間が多く用いられている[Hoeper 2004]。小児 PAH 患者の治療指針でも成人同様、PAH の診断や重症度評価の指標として右心カテーテルによる肺血行動態は有用であるとされている[Banjar 2010]。

AC-052-356 試験では、薬物動態を主要評価としており、探索的評価項目として右心カテーテル検査から得られた肺血行動態パラメータを設定し、ベースラインから投与 12 週の変化を評価した。具体的には、肺動脈収縮期圧（sPAP）、肺動脈拡張期圧（dPAP）、平均肺動脈圧（mPAP）、全身動脈圧（SAP）、肺毛細血管楔入圧（PCWP）、平均右心房圧（mRAP）、心拍出量（CO）、肺血流量（PBF）、肺動脈酸素飽和度（PAsat）、肺静脈酸素飽和度（PVsat）、O_2 流入量、心拍数（HR）、動脈血酸素飽和度（SaO_2）、平均静脈血酸素飽和度（MVsat）、心係数（CI）、一回拍出係数、肺血管抵抗（PVR）、肺血管抵抗係数（PVRI）、全身血管抵抗（SVR）、全身血管抵抗係数（SVRI）及び肺血管抵抗/全身血管抵抗（PVR/SVR）比を評価項目とした。

AC-052-377 試験では、PVRI のベースラインから投与 12 週後の変化を主要評価項目に設定した。副次評価項目は、CI、mPAP、mRAP、SVRI、PVR/SVR 比及び SvO_2 を設定し、ベースラインから

投与 12 週後の変化を確認した。

AC-052-373 試験では、薬物動態の評価を主要評価としており、探索的評価項目としてベースラインから治験薬投与 24 週を最大とする治験薬投与終了までの右心カテーテル検査から得られた肺血行動態パラメータを設定した。具体的な評価パラメータは、sPAP、dPAP、mPAP、mRAP、PCWP 又は左房圧、SvO_2、CI、CO、PVRI、TPR、SVRI、HR、非侵襲的な全身動脈血圧、拡張期動脈血圧及び平均動脈血圧とした。

1.3.2 WHO FC

全例を対象に AC-052-356 試験、AC-052-365 試験及び AC-052-367 試験は 4 週毎、AC-052-378 試験及び AC-052-373 試験では 12 週毎に WHO FC を評価した。AC-052-377 試験では、WHO FC を低年齢小児で評価する場合、患者からの適切な主訴を入手できない可能性があるため[Ivy 2013] [Lammers 2011]、治験薬投与開始時に 4 歳以上の患者を対象として 4 週毎に WHO FC を評価した。AC-052-378 試験では、12 週毎に評価した。

1.3.3 PAH 悪化までの時間

PAH 悪化までの時間の評価は、AC-052-367 試験及び AC-052-373 試験で治験参加期間中を通して実施した。

AC-052-367 試験では、以下項目のいずれかが最初に確認されるまでの時間を確認した。なお、ベースラインは AC-052-365 試験のベースラインを用いた。

- 死亡、移植又は PAH 悪化による入院
- 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化

AC-052-373 試験では、以下項目のいずれかが最初に確認されるまでの時間を確認した。

- 死亡、肺移植又は PAH 進行による入院
- 死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化

1.3.4 その他の有効性評価項目

運動耐容能（6MWD/Borg 呼吸困難指数及びサイクル運動負荷試験で得られたパラメータ）は AC-052-356 試験でのみ実施した。対象年齢は、ベースライン時に 8 歳以上の患者とした。評価時期はベースライン、投与 12 週に実施した。

NT-proBNP は AC-052-373 試験でのみ治験薬投与開始前、投与 12 週及び投与 24 週に採血し、評価した。

ドプラ心エコーパラメータは AC-052-373 試験でのみスクリーニング、投与 12 週及び投与 24 週に実施した。

親又は法定代理人、及び医師による GCIS 評価は、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験で実施した。AC-052-365 試験では 4 週間ごと、AC-052-367 試験では 6 ヵ月毎又は試験中止時、

AC-052-373 試験では 12 週、24 週又は試験中止時に評価した。評価方法はベースライン時と比べて各評価時点で「有意に改善」「改善」「不変」「悪化」「有意に悪化」のいずれかを選ぶものであった。

親又は法定代理人、及び医師による SF-10™評価は、AC-052-365 試験及び AC-052-367 試験で実施した。AC-052-365 試験では 4 週間ごと、AC-052-367 試験では 6 ヵ月毎又は試験中止時に評価した。質問は 10 項目あり、身体的スコア及び心理的スコアをそれぞれ算出し、ベースラインから各評価時点の変化を確認した。

1.4 統計解析のデザイン及び方法

1.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

肺血行動態パラメータ及びサイクル運動負荷試験の結果はベースライン時から投与 12 週までの変化を記述統計量としてまとめた。探索的解析として、all enrolled patients を対象にベースライン時から投与 12 週の変化に対する p 値を対応のあるノンパラメトリック符号付順位検定により算出した。エポプロステノール併用の有無による肺血行動態パラメータのサブグループ解析結果を記述統計量で示した。WHO FC の変化は患者数及びその割合で示した。

1.4.2 AC-052-377 試験

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 Wilcoxon の符号付順位検定及び対応のある t 検定を行った。

平均値や頻度などの記述統計量で要約した。有効性評価可能例（Per Protocol Set）を対象に各評価項目のベースライン時から投与 12 週後の変動を検討した。

1.4.3 AC-052-378 試験

臨床的に評価し統計学的仮説検定は設定しなかった。Full analysis set を対象に WHO FC のベースライン時から各評価時点の変動を検討した。

1.4.4 AC-052-365 試験（FUTURE1）

探索的有効性評価項目は All treated set を対象に記述統計量で要約した。ボセンタン投与経験の有無によるサブグループ事後解析を行った。

1.4.5 AC-052-367 試験（FUTURE2）

本試験は AC-052-365 試験の継続試験であるため、AC-052-365 試験及び本試験のデータを併せて解析した。本試験のベースラインは AC-052-365 試験のベースラインを使用した。

本試験はオープンラベルで単群の継続試験であったため、統計学的仮説検定は設定しなかった。探索的有効性評価項目は All treated set を対象に記述統計量で要約した。All treated set を解析対象

とし、ボセンタン投与経験の有無によるサブグループ解析を行った。PAH 悪化までの時間は Kaplan-Meier 法により推定した。

1.4.6 AC-052-373 試験（FUTURE3）

正式な統計的仮説は立てなかった。2 歳未満群と 2 歳以上群でサブグループ解析を行った。探索的有効性価項目は主に All randomized set を対象としたが、いくつかの有効性評価項目では Per protocol set を対象とした。すべての探索的有効性評価項目に対し、95% CI を含めた t.i.d. vs. b.i.d. の幾何平均比を算出し、両投与群の有効性評価項目に対する効果を比較した。PAH 悪化までの時間は Kaplan-Meier 法により推定した。

WHO FC では、年齢別のサブグループに加えボセンタン投与経験の有無によるサブグループ解析を実施した。肺血行動態パラメータの算出は、ベースライン以降に少なくとも 1 回右心カテーテル評価が実施された患者群を対象に解析した。心エコー/ドプラ心エコーパラメータの解析では先天性心疾患に伴う PAH 以外の患者を対象とした。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

小児 PAH 患者 19 例に対しボセンタン既存製剤を投与した。男児が 9 例、女児が 10 例で、年齢は 3～15 歳（中央値 : 10 歳）であった。原発性 PH、強皮症由来 PAH 又は先天性心疾患に伴う PAH を対象としたが、強皮症由来 PAH 患者の登録はなく、原発性 PH が 10 例、先天性心疾患に伴う PAH が 9 例であった。体重が 10～20 kg であった患者 7 例中 4 例、20 kg を超え 40 kg までの患者 6 例中 3 例、40 kg を超えた患者 6 例中 3 例にエポプロステノールが投与されていた。肺血行動態パラメータは、投与 7 日で試験を中止した 1 例と CO を測定できなかった 1 例を除く 17 例で評価した（モジュール 5.3.3.2.1）。

ベースラインから投与 12 週の PVRI の変化は、17 例中 16 例で低下し、平均変化量±SD は–300 ± 537 dyn·sec·m^2/cm^5 であった。また、mPAP の変化は、18 例中 15 例で低下し、平均変化量 ± SD が –8.0 ± 8.6 mmHg であった。PVRI、mPAP、SVRI 及び心拍出量は投与 12 週後にいずれも改善し、ベースラインからの変化を符号付順位検定で探索的に検定した結果はそれぞれ p=0.0026、p=0.0003、p=0.0067 及び p=0.0490 であり、その差はいずれも統計学的に有意であった。エポプロステノール併用患者と非併用患者の PVRI の平均変化量はそれぞれ–39 ± 486 dyn·sec·m^2/cm^5 及び–593 ± 451 dyn·sec·m^2/cm^5 であり、エポプロステノールによる基礎治療がなされている患者の方が PVRI の変化は小さかった。

8 歳以上の小児患者 12 例に対し、6MWD、Borg 呼吸困難指数及びサイクル運動負荷試験パラメータを計測した。ベースライン時から投与 12 週までの運動パラメータの変化はばらつきが大きく、統計学的に有意な結果は得られなかった。最大酸素摂取量のベースラインからの平均変化量は 53.0 mL/min、その中央値は–3.5 mL/min であり統計学的に有意な差は認められなかった（探索的に行った符号付順位検定：p = 0.4697）。

本試験の結果から、ボセンタンの投与により肺血行動態が改善することが示唆された。

2.2 AC-052-377 試験

日本人小児 PAH 患者 6 例に対し、ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d.を 12 週間投与した。男児が 4 例、女児が 2 例で、年齢は 1～13 歳（中央値：5.5 歳）であった。体重は 7.7～42.1 kg（平均値：23.5 kg）であった。WHO FC 評価可能症例は 4 例であり、ベースライン時は全例 WHO FCII であった。PAH 治療薬として PDE5 阻害剤及び経口プロスタノイド製剤を併用可能とし、6 例中 5 例で何らかの PAH 治療薬を併用していた。（モジュール 5.3.5.2.2）。

主要評価項目であるベースラインから投与 12 週後の PVRI の変化は、平均変化量±SD が–4.0 ± 258.6 dyn·sec·m^2/cm^5 とわずかに低下した。個別症例でみたベースラインから投与 12 週の PVRI の変化は、2 例（被験者識別コード：[redacted]-01、[redacted]-01）で低下、3 例（被験者識別コード：[redacted]-01、[redacted]-01、[redacted]-01）で大きな変化は認めず 1 例（被験者識別コード：[redacted]-01）で上昇した。PVRI が上昇した 1 例では、投与 12 週評価時の右心カテーテル検査前日より有害事象として喘息（医師記載名：喘息性気管支炎）を発症していた。mPAP のベースラインから投与 12 週間の平均変化量±SD は–4.7 ± 10.9 mmHg であった。その他肺血行動態パラメータのベースラインから投与 12 週後の平均変化量±SD は、CI が–0.4 ± 0.71 L/min/m^2、mRAP が 1.3 ± 2.5 mmHg、SVRI が 142.8 ± 288.6 dyn·sec·m^2/cm^5、PVR/SVR 比が–5.88±13.63 %及び SvO_2 が–3.97 ± 2.93 %であった。WHO FC は治験期間中を通して悪化した症例はおらず、WHO FC II を維持していた。

2.3 AC-052-378 試験

AC-052-377 試験の投与 12 週評価を終了し、AC-052-378 試験参加に同意した患者 6 例を対象に、ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d.を長期継続投与した。AC-052-377 試験に引き続き 4 例が投与 24 週の WHO FC 評価を実施した。48 週の評価までに 2 例が治験を中止したものの、投与 48 週又は治験薬投与中止時点まで 4 例全例で安定しており、FC II を維持していた。

2.4 AC-052-365 試験（FUTURE1）

小児 PAH 患者 36 例に対し、ボセンタン小児用製剤を 12 週間投与した。男児が 21 例、女児が 15 例で、年齢は 2～11 歳（中央値：7 歳）であった。体重は 9.5～42.0 kg（平均値：22.3 kg）であった（モジュール 5.3.3.2.2）。

ベースラインから投与 12 週時点での WHO FC の変化は、WHO FC II の患者 23 例中 2 例が WHO FC I へ改善し、1 例が WHO FC III へ悪化した以外は、WHO FC II を維持していた。WHO FC III の患者 12 例中 3 例で WHO FC II へ改善し、悪化した患者はいなかった。

SF-10™、患者の両親及び担当医が評価した GCIS は大部分の患者でベースラインからの変化を認めなかった。サブグループ解析の結果、ボセンタン投与経験のない患者では、SF-10™スコアの平均値が治験薬投与 12 週までに改善傾向を示した。その中でも特に身体的スコアが改善した。

治験薬投与 12 週に小児患者の両親が評価した GCIS では、ボセンタン投与経験のない患者 20 例中 12 例で「改善」又は「有意に改善」となり、「悪化」や「有意に悪化」と評価された患者はいなかった。本試験参加前にボセンタン投与経験のある患者では、「改善」や「有意に改善」と評

価された患者が 14 例中 6 例であり、「悪化」や「有意に悪化」と評価された患者は 14 例中 3 例であった。

治験薬投与 12 週に担当医が評価した GCIS では、ボセンタン投与経験のない患者 21 例中 12 例で「改善」又は「有意に改善」となり、「悪化」や「有意に悪化」と評価された患者はいなかった。本試験参加前にボセンタンの投与経験のある小児患者では、「改善」や「有意に改善」と評価された患者は 14 例中 3 例であり、「悪化」や「有意に悪化」と評価された患者は 14 例中 2 例であった。両親と担当医が評価した GCIS の結果は類似していた。

本試験の結果から、ボセンタンの服用により多くの患者の病態が安定することが確認された。

2.5 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-365 試験を完了した小児 PAH 患者 33 例に対し、ボセンタン小児用製剤を継続して投与した。AC-052-365 試験のベースラインを使用し、AC-052-365 試験に移行しなかった症例も含め計 36 例で集計した。投与期間の中央値は 119.9 週であった（モジュール 5.3.5.2.1）。

WHO FC は、ベースラインから試験中止又は終了時まで評価可能であった 28 例中 11 例（39.3%）で改善を認めた。悪化例は 2 例（7.1 %）であった。

ベースラインから試験中止又は終了で平均 SF-10™の身体機能スコアは改善を認めたものの、心理的スコアはやや低下した。

GCIS は、両親による評価でベースラインから試験中止又は終了時点で 16 例中 13 例（81.3 %）が改善、2 例が不変、悪化が 1 例であった。担当医の評価では、26 例中 17 例（65.4 %）が改善、7 例が不変、悪化が 2 例であった。

治験薬投与開始から 5 年時点で PAH が悪化していない患者の割合は 63.1 %（95%CI：35.3～81.6）であった。同様に、治験薬投与開始から 5 年時点で PAH が悪化しておらず、かつ新規右心不全及び右心不全の悪化を認めない患者の割合は 44.5 %（95%CI：24.2～62.8）であった。

本試験の結果から、ボセンタンを長期投与した際、短期投与と同様の有効性を得られることが示唆された。

2.6 AC-052-373 試験（FUTURE3）

小児 PAH 患者 64 例に対しボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d.（n=33）又は 1 回 2 mg/kg t.i.d.（n=31）を 24 週間投与した。男児が 36 例、女児が 28 例であり、年齢は 0.3～11.4 歳（中央値：3.8 歳）であった。体重は、3.6～32.6 kg（平均値：16.3 kg）であった。肺血行動態計測サブグループは 10 例（b.i.d.：4 例、 t.i.d.：6 例）であった（モジュール 5.3.3.2.3）。

肺血行動態パラメータは、ベースラインから治験薬投与 24 週又は治験薬投与終了時の変化を確認した。mPAP の平均変化量 ± SD は、b.i.d 群 4 例、t.i.d.群 6 例でそれぞれ–15.9 ± 5.33 mmHg 及び–2.8 ± 2.53 mmHg であった。PVRI の平均変化量 ± SD は、b.i.d 群、t.i.d.群各 2 例でそれぞれ–55.0 ± 77.71 及び–160.5 ± 226.98 dyn·sec·m^2/cm^5 であった。心エコー/ドプラ心エコー検査の結果は、b.i.d.群及び t.i.d.群で類似していた。

WHO FC は、ベースラインから治験薬投与 24 週又は投与終了 7 日目までの評価で 64 例中 10 例の改善を認めた。そのうち、WHO FC III から II へ改善した患者が 5 例（b.i.d. : 5 例）で、WHO FC II から I へ改善した患者も 5 例（b.i.d. : 2 例、t.i.d. : 3 例）であった。b.i.d.群 1 例で WHO FC が III から IV へ悪化した。WHO FC を改善した 10 例中 7 例がボセンタン投与未経験群（b.i.d. : 4 例、t.i.d. : 3 例）であり、3 例がボセンタン投与経験のある群（b.i.d. : 3 例）であった。

PAH の悪化（死亡、肺移植、PAH の悪化による入院、新規 PAH 治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化）は 4 例（6.3 %）で報告された。内訳は b.i.d.群が 3 例、t.i.d.群は 1 例であった。

両親及び担当医の GCIS 評価は類似していた。GCIS が期間中安定していると評価した両親は b.i.d.群で 57.6%、t.i.d.群で 61.3%であり、担当医師の評価は b.i.d.群で 72.7%、t.i.d.群で 77.4%であった。

ベースラインから治験薬投与 24 週又は投与終了 7 日目までの NT-proBNP の変化率は、b.i.d.群で幾何平均比が 88.94 %（95%CI : 62.40～126.78）、t.i.d.群で幾何平均比が 83.65 %（95%CI : 57.88～120.87）であり両群類似していた。

本試験の結果から、b.i.d.群と t.i.d.群で有効性に違いはなく、過去に実施した小児 PAH 患者を対象とした臨床試験と同様の有効性が示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 対象疾患及び選択除外基準等

各試験の選択・除外基準を表 4 に示した。

AC-052-356 試験でのみ強皮症由来 PAH 罹患患者を対象としていたが、対象患者の登録はなかったため、PAH の診断の分類は全ての試験でほぼ同様の患者群が対象となった。

対象年齢は各試験で異なるが全試験を通して 2～11 歳の範囲内を対象としていた。

WHO FC は全試験で実施したが、AC-052-377 試験では治験登録時点で 4 歳以上の患者のみ対象とした。

AC-052-365 及び AC-052-373 試験では、治験薬投与切り替え直前まで市販のボセンタンの使用を可としていた。一方、AC-052-356 試験では、試験実施時点でボセンタンが市販されていなかったこと、AC-052-377 試験ではボセンタンの使用経験がある患者を除外していたことから、この両試験ではボセンタン使用経験のある患者は登録されなかった。PAH 治療薬の併用可否は、各試験実施当時に臨床試験中であった薬剤及び他のエンドセリン受容体拮抗薬を除き、治験薬投与開始の約 3 ヵ月前から一定用量であるという条件はあるものの治験薬との併用を可能とした。ただし、AC-052-377 試験では PAH の病態が重度の患者を除くため、エポプロステノールの併用を不可としていた。

AC-052-356、AC-052-377 及び AC-052-373 試験では、スクリーニング時に右心カテーテル検査を必須とした。AC-052-365 では、右心カテーテル検査結果を踏まえて PAH と診断された患者を対象としたが、スクリーニング時の右心カテーテル検査実施を必要としなかった。

全ての試験で肝機能臨床検査値や血液学的検査値による除外基準を設けていた。

表 4 各試験の主な選択除外基準（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
年齢	2~17 歳	0～14 歳	-	2~11 歳	-	生後 3 ヵ月～11 歳
体重	≥ 10 kg	≥ 4 kg	-	≥ 4 kg	-	≥ 3.5 kg
PAH の診断	原発性 PH、強皮症由来、先天性心疾患に伴う PAH	特発性、遺伝性、先天性心疾患に伴う PAH	-	特発性、家族性	-	特発性、遺伝性、先天性心疾患に伴う PAH
WHO FC	II 又は III	II～IV	-	II 又は III	-	I～III
ボセンタン	治験薬投与直前までボセンタン既存製剤服用可能	ボセンタン既存製剤服用経験のある患者及びその効果が明らかな患者は治験参加不可	-	治験薬投与直前までボセンタン既存製剤服用可能	-	治験薬投与直前までボセンタン既存製剤服用可能
併用可能な PAH 治療薬	エポプロステノール	・PDE5 阻害剤 ・経口プロスタノイド ・Ca 拮抗薬	・PDE5 阻害剤 ・経口プロスタノイド ・Ca 拮抗薬	・エポプロステノール ・イロプロスト ・Ca 拮抗薬 ・抗血小板薬 ・利尿剤 ・ジゴキシン	・エポプロステノール ・イロプロスト ・Ca 拮抗薬 ・抗血小板薬 ・利尿剤 ・ジゴキシン	・プロスタノイド ・PDE5 阻害剤 ・Ca 拮抗薬 ・抗血小板薬 ・利尿剤 ・ジゴキシン
併用禁止の PAH 治療薬	-	・エポプロステノール ・ボセンタン以外の ERA ・治験薬投与開始後の新規 PAH 治療薬の使用	・エポプロステノール ・ボセンタン以外の ERA ・可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（治験実施計画書第 3.0 版で追加）	・シルデナフィル ・イロプロスト、エポプロステノール以外のプロスタサイクリン誘導体 ・ボセンタン以外の ERA	・シルデナフィル（ただし、PAH 悪化時併用可能） ・ボセンタン以外の ERA	・ボセンタン以外の ERA

	AC-052-356	AC-052-377	AC-052-378	AC-052-365	AC-052-367	AC-052-373
右心カテーテル検査に関する基準	CI が 2L/min/m^2 未満	右心カテーテル検査により PAH と診断された患者	-	-	-	・右心カテーテル検査により PAH と診断された患者 ・アイゼンメンジャー罹患患者は PVR> 640dyn·sec/cm^5 かつ Qp/Qs＜2
肝機能検査に関する規定	AST 及び/又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える場合除外	・AST 及び/又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える場合除外 ・Child-Pugh ClassB 又は C は除外	・AC-052-377 試験中に AST 及び/又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超えた患者 ・Child-Pugh ClassB 又は C は除外	・AST 及び/又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える場合除外 ・Child-Pugh ClassB 又は C は除外	ボセンタンの継続投与ができない様な臨床検査値異常がある場合除外	・AST 及び/又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える場合除外 ・Child-Pugh ClassB 又は C は除外
血液学的検査	Hb 及び/又は Hct が基準値下限の 70%を下回る場合除外	Hb 及び/又は Hct が基準値下限の 75%を下回る場合除外	-	Hb 及び/又は Hct が基準値下限の 75%を下回る場合除外	ボセンタンの継続投与ができない様な臨床検査値異常がある場合除外	Hb 及び/又は Hct が基準値下限の 75%を下回る場合除外

3.1.2 ベースライン特性

各試験の人口統計学的特性を表 5 に示した。

AC-052-378 試験は AC-052-377 試験のベースラインを使用し、AC-052-367 試験は AC-052-365 試験のベースラインを使用したため人口統計学的特性は両試験同一となる。

女児の割合は AC-052-356 試験で 52.6 %（10/19 例）、AC-052-377 試験で 33.3%（2/6 例）、AC-052-365 試験では 41.7%（15/36 例）及び AC-052-373 試験の b.i.d.群では 54.5%（18/33 例）であった。年齢は AC-052-356 試験で 9.7 ± 4.0 歳（平均値 ± SD）とやや高く、AC-052-377 試験で 6.7 ± 4.8 歳、AC-052-365 試験では 6.8 ± 2.7 歳と類似していた。AC-052-373 試験 b.i.d.群の年齢はやや低く 4.5 ± 3.35 歳であった。身長及び体重は、年齢の違いを反映しており、AC-052-356 試験でやや高く、AC-052-377 試験及び AC-052-365 試験でほぼ同様、AC-052-373 試験がやや低い結果となった。人種は AC-052-377 試験を除き白人の割合がいずれも 50%以上と高かった。PAH の疾患分類は、いずれの試験も原発性 PH 又は特発性 PAH 患者の組入れが多かった。WHO FC は AC-052-373 試験でのみ WHO FC I を対象とした。AC-052-377 試験では全例 FC II であったが、AC-052-356 試験で FC II が 78.9%、FC III が 21.1%、AC-052-365 試験では FC II が 63.9% 、FC III が 36.1%、AC-052-373 試験 b.i.d.群は FC I が 24.2%、FCII が 39.4%及び FC III が 36.4 %であった。

表 5 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）（平均値±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）（平均値±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）（平均値±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	-	-	-	-	-	-	-	-	-

		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
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 %
	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」と AC-052-377、AC-052-378 及び AC-052-373 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 5.3.3.2.1 Table4、Table5、Figure3、appendix11、モジュール 5.3.5.2.2 表 7、表 8、表 9、表 14、付録 16.2.4.2、モジュール 5.3.3.2.2 Table7、Table28、Table42、モジュール 5.3.3.2.3 Table10、Table11、Table103

3.1.3 治験薬の曝露量

AC-052-356 試験は、小児 PAH 患者に対しボセンタン小児用製剤を投与した試験である。当該試験の有効性評価期間は 12 週間としたが、ボセンタンが市販されるまで継続投与可能な試験としたため治験薬の平均曝露期間は 23.9 ± 10.8 週であった。

AC-052-377 試験及び AC-052-365 試験の両試験終了後は継続試験に移行するデザインであったため、ほぼ同様のそれぞれ 12.1 週又は 13.1 週の投与期間となった。

AC-052-365 試験の継続試験である AC-052-367 試験の治験期間は、患者が 12 歳になるまで又はボセンタン小児用製剤が各国で承認されるまでとしたため、投与期間は平均 134.7 週（中央値：119.9 週）、最大 258.0 週であった。

AC-052-373 試験は、投与期間が 23.5 週（中央値：24.2 週）であった。

表 6 投与方法と曝露期間

	投与方法	投与期間 平均±SD
AC-052-356 （n=19）		23.9 ± 10.8 週 中央値：23.9 週
10-20 kg （n=7）	Day 1 及び 12 週目にボセンタン既存製剤 31.25 mg を q.d.、 Day 2 から 4 週目まで 31.25 mg q.d.（1.9 [1.5～2.3] mg/kg）[1] を開始し、 5 週目から 1 回 31.25 mg b.i.d.（1.9 [1.5～2.3] mg/kg）[1]	16.8 ± 8.3 週 [2] 中央値：17.9 週
>20-40 kg （n=6）	Day 1 及び 12 週目にボセンタン既存製剤 62.5 mg を q.d、 Day 2 から 4 週目まで 1 回 31.25 mg b.i.d.（1.1 [0.8～1.4] mg/kg）[1]を開始し、 5 週目から 1 回 62.5 mg b.i.d.（2.1 [1.7～2.8] mg/kg）[1]	30.7 ± 6.7 週 中央値：32.6 週
＞40kg （n=6）	Day 1 及び 12 週目にボセンタン既存製剤 125 mg を q.d、 Day 2 から 4 週目まで 1 回 62.5 mg b.i.d.（1.4 [1.2～1.6] mg/kg）[1]を開始し、 5 週目から 1 回 125 mg b.i.d.（2.7 [2.3～3.1] mg/kg）[1]	25.2 ± 12.9 週 中央値：24.7 週
AC-052-377 （n=6）	ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d を 12 週間投与	12.1 ± 0.6 週 [3] 中央値：12.0 週 [3]
AC-052-378 （n=6）	ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d を承認取得時又は開発中止時まで投与	【24 週】 23.6 ± 1.06 週 [3)4)] 中央値：23.2 週 [3)4)] 【52 週】 46.0 ± 11.2 週 [3)4)] 中央値：53.0 週 [3)4)]
AC-052-365 （n=36）	ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d.を 4 週間投与。4 週以降は用量を 1 回 4 mg/kg b.i.d.に増量し、12 週の投与終了まで維持。維持用量に対する忍容性が不良の場合は、開始用量に減量する。体重 30 kg 以上の小児患者は開始用量を最大 64 mg b.i.d.とし、維持用量は 120 mg b.i.d.。	13.1 ± 2.0 週 中央値：13.1 週

	投与方法	投与期間 平均±SD
AC-052-367 （n=33）	ボセンタン小児用製剤 4 mg/kg b.i.d.を患者が 12 歳になるまで又はボセンタン小児用製剤が各国で承認されるまで継続投与。維持用量に対する忍容性が不良の場合は、開始用量に減量する。体重 30 kg 以上の小児患者は開始用量を最大 64 mg b.i.d.とし、維持用量は減量を必要としない場合は最大 120 mg b.i.d.、減量を必要とする場合は 64 mg b.i.d.。	134.7 ± 85.7 週 中央値：119.9 週
AC-052-373 （n=64）		23.5 ± 4.36 週 中央値：24.2 週
b.i.d. (n=33)	ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d. を 24 週間投与（オプションとして更に 1 年の継続投与可能）	23.6 ± 3.71 週 中央値：24.1 週
t.i.d. (n=31)	ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg t.i.d.（オプションとして更に 1 年の継続投与可能）	23.3 ± 5.02 週 中央値：24.3 週

1) 実際の体重当たりの 1 回投与量を換算（平均値[最小～最大]）
2) Day 7 で投与中止に至った症例あり
3) 投与日数を 7 で割って算出
4) AC-052-377 試験のベースラインからの集計
出典：モジュール 5.3.3.2.1 ModuleI Table11、ModuleIV 4、モジュール 5.3.5.2.2 表 20、モジュール 5.3.5.2.3 表 16、モジュール 5.3.5.2.4 表 16、モジュール 5.3.3.2.2 Table14、モジュール 5.3.5.2.1 Table9、モジュール 5.3.3.2.3 Table29

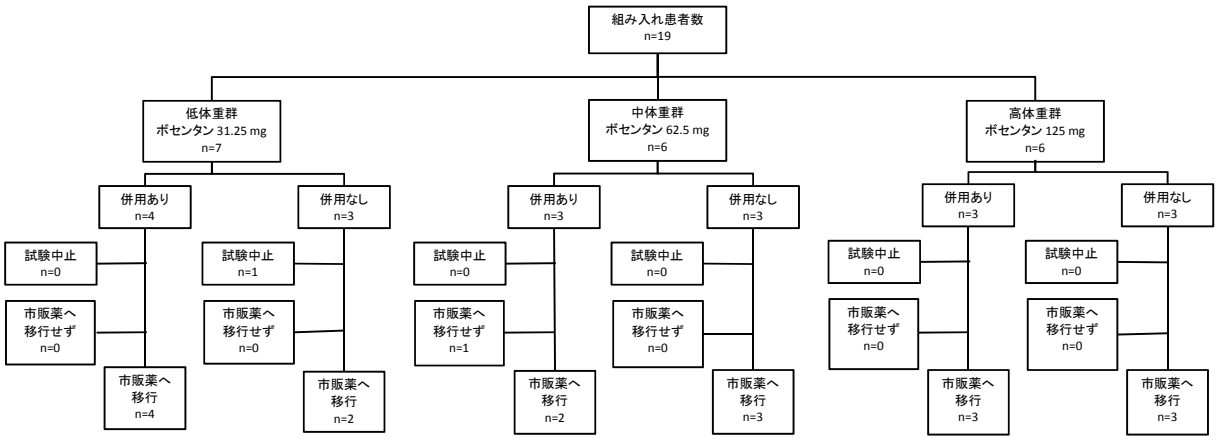
3.1.4 患者の内訳

3.1.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

本試験の患者内訳を図 7 に示した。

小児 PAH 患者 19 例を組み入れ、ベースライン時の体重に基づき 7 例を低体重群（10～20 kg）、6 例を中体重群（20 kg 超～40 kg）、6 例を高体重群（>40 kg）に割り付けた。低体重群の 1 例はアミノトランスフェラーゼ増加により投与 7 日目に中止し、残りの 18 例が 12 週間の評価を完了した。また、本試験の終了間際（197 日目）に中体重群の 1 例が ALT 増加の再発により試験を中止した。残りの 17 例は試験終了時点で市販のボセンタン既存製剤を用いた治療に移行した。

図 7 患者の内訳（AC-052-356 試験）



出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure3 から改編

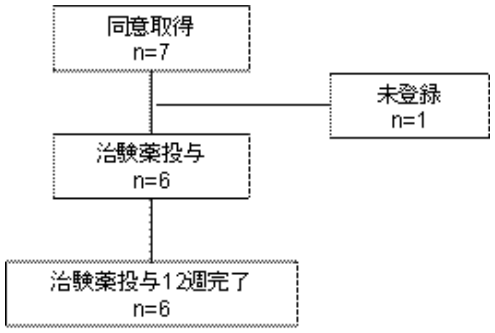
3.1.4.2 AC-052-377 試験

患者の内訳を図 8 に示した。

7 例から同意を取得し、症例登録用紙を用いて 6 例を登録し治験薬を投与した。同意取得後登録及び治験薬投与に至らなかった 1 例は、主要体肺側副動脈（MAPCA）合併患者であり、肺血行動態の評価は治験実施上困難と考えられたため、医学専門家及び治験責任医師との各協議により本治験に組入れなかった。

投与開始後 12 週間の評価期間中に治験薬の投与を中止した症例はなかった。

図 8 患者の内訳（AC-052-377 試験）



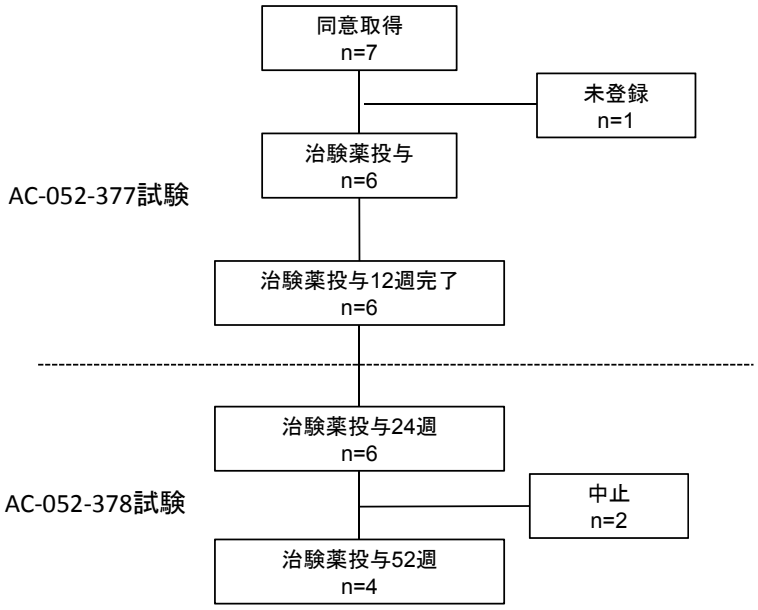
出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 3

3.1.4.3 AC-052-378 試験

患者の内訳を図 9 に示した。

6 例全例が AC-052-377 試験から本試験に移行した。AC-052-377 試験の投与 12 週評価実施後、投与 24 週までの間で治験薬の投与を中止した症例はなかった。投与 52 週までの間で 2 例が治験薬の投与を中止した。中止の理由は、1 例が治験スケジュールに沿った 4 週に 1 度の来院が困難となったこと、もう 1 例が治療強化のためフローランの投与を検討していることによるものであった。

図 9 患者の内訳（AC-052-378 試験）



出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 3

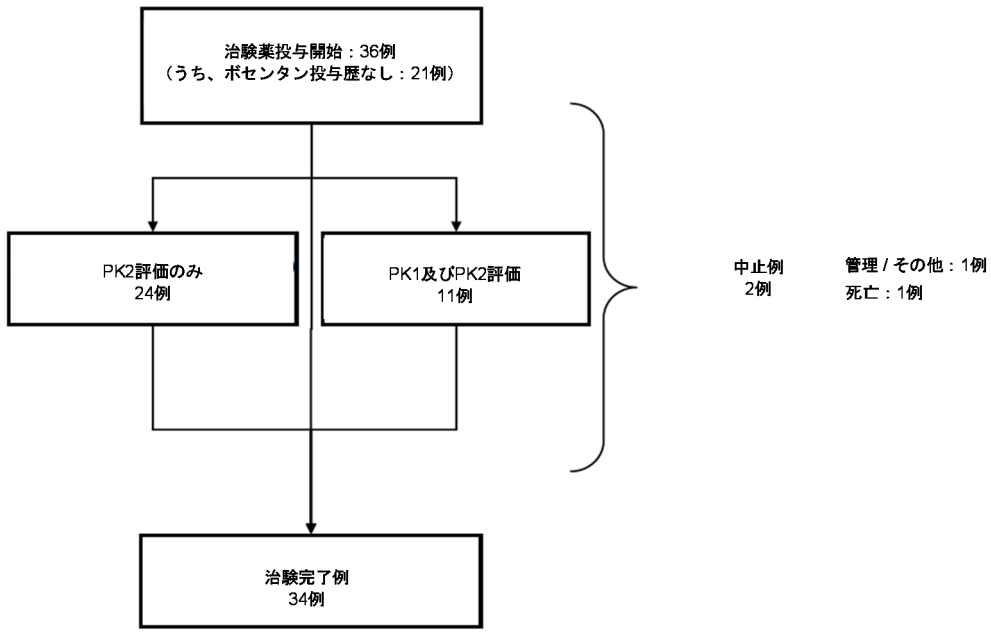
3.1.4.4 AC-052-365 試験（FUTURE1）

患者の内訳を図 10 に示した。

本試験に組み入れた小児 PAH 患者数は 36 例であった。全例が治験薬投与を 1 回以上受けたが、1 例は小児用製剤の投与が困難となり本試験を中止した。また他の 1 例は治験薬投与開始 72 日後に右室不全により死亡した。よって 34 例が本試験を完了した。

有効性解析は 35 例を対象としたが、失神の既往のあった 1 例は、原疾患の悪化により心房中隔裂開術を施行したため有効性解析対象集団（Per protocol for clinical assessment set： WHO FC 及び Quality of Life）から除外した。

図 10 患者の内訳（AC-052-365 試験）



PK1：1 回 2mg/kg b.i.d.時の PK 評価　PK2: 1 回 4 mg/kg b.i.d.時の PK 評価
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 2

3.1.4.5 AC-052-367 試験（FUTURE2）

患者の内訳を図 11 に示した。

AC-052-365 試験に組み入れられた 36 例のうち 15 例は AC-052-365 試験開始前にボセンタン投与経験のある患者、21 例はボセンタン投与経験のない患者であった。36 例全例が 1 回以上の治験薬の投与を受けたため、All enrolled set と All treated set は同一となった。

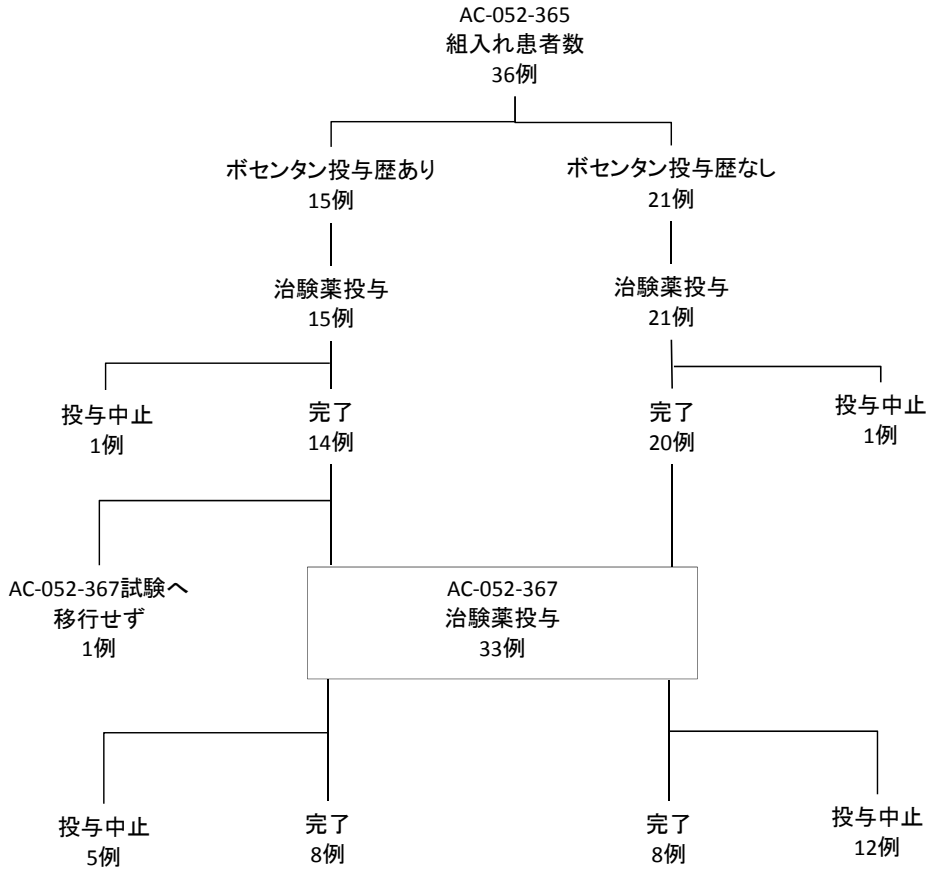
AC-052-365 試験中に治験を中止したボセンタン既存製剤投与経験群及びボセンタン既存製剤投与未経験群の各 1 例計 2 例は、本試験には組み入れなかった。また、AC-052-365 試験を完了したものの本試験に参加しなかった小児患者が 1 例あったため本試験に組み入れられた小児患者は 33 例であった。

本試験に組み入れた小児患者 33 例のうちボセンタン既存製剤投与経験群の 5 例及びボセンタン既存製剤投与未経験群の 12 例が治験を中止し、各群 8 例が本治験を完了した。

したがって AC-052-365 試験又は AC-052-367 試験の中止症例数は 19 例であった。そのうち 5 例は疾患の悪化、有害事象発現、移植、又は有効性欠如により治験を中止し、4 例は PAH 又は感

染による死亡例であった。残りの 10 例は管理上の理由/その他（新規 PAH 治療薬の追加を含む）の理由、又は同意の撤回による中止であった。本試験は長期継続投与試験であり、これら中止理由は投与期間の長さから想定しうるものであった。また、管理上の理由/その他の理由で中止した患者のうち 1 例は成人体重に達し、成人用のボセンタン既存製剤に切り替えた症例であった。

図 11 患者の内訳（AC-052-367 試験）



FUTURE 1 を完了したボセンタン投与歴ありの症例のうち 1 例は FUTURE 2 に参加しなかった
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure2 から改編

3.1.4.6 AC-052-373 試験（FUTURE3）

患者の内訳を図 12 に示した。

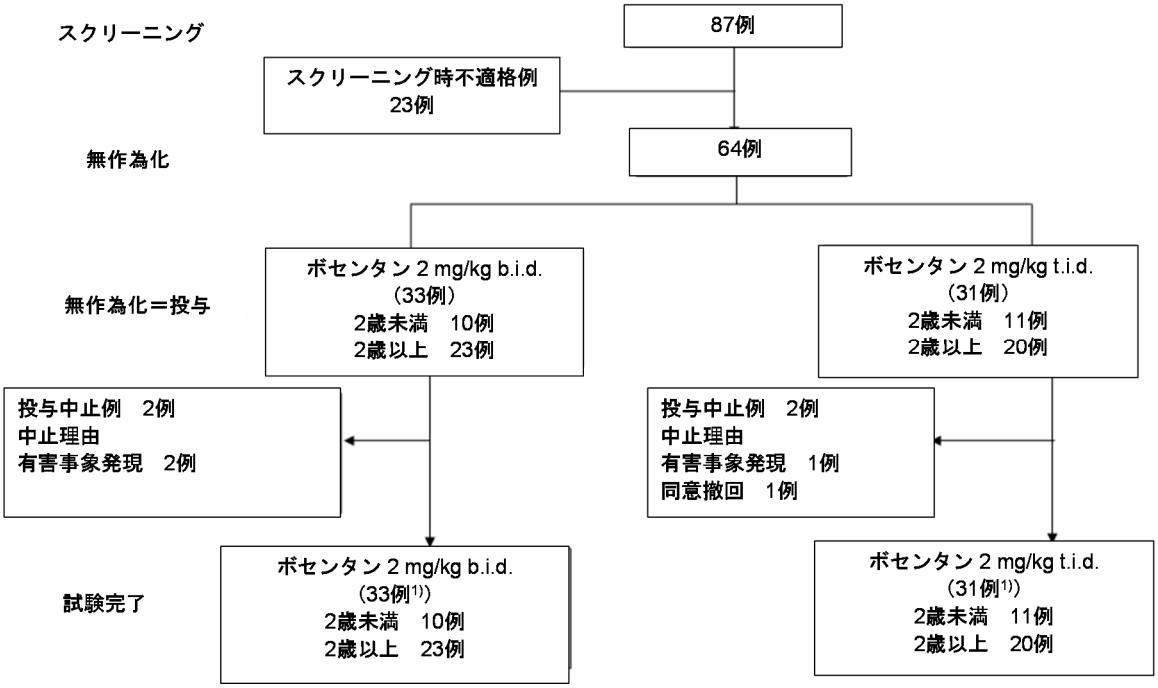
スクリーニングを実施した小児患者 87 例のうち 64 例を無作為に組み入れ、33 例にボセンタン小児用製剤 2 mg/kg を 1 日 2 回（b.i.d.群）、31 例に 1 日 3 回（t.i.d.群）投与した。本試験では、24 週間の治験薬投与期間を満了、又は、早期中止した場合でも治験終了時の評価（Visit5 / 投与 24 週、有害事象、治験終了/早期中止）を完了した患者を治験完了と定義した。組み入れた 64 例中 4 例が治験薬投与を中止したが、その中止した 4 例を含め全 64 例が試験終了時評価を完了し、追跡不能となることはなかった。試験に組み入れた 64 例を All treated set、そのうちの 56 例を Per protocol set とした。

治験薬投与を中止した 4 例中 2 例は b.i.d.群の 2 歳未満 1 例及び 2 歳以上 1 例であり、有害事象の発現により中止した。残りの 2 例は t.i.d.群でいずれも 2 歳未満の小児患者であり、有害事象の発現又は同意の撤回により治験薬投与を中止した。

肺血行動態の評価は 10 例（b.i.d.群 4 例、t.i.d.群 6 例）及び心エコー/ドプラ心エコー評価は 56 例（b.i.d.群 27 例、t.i.d.群 29 例）を対象とした。なお、ダウン症候群の小児患者は 8 例（b.i.d.群 4 例、t.i.d.群 4 例）であった。

24 週間の投与を完了した小児患者のうち 58 例が継続試験に参加した。

図 12 患者の内訳（AC-052-373 試験）



1) 本試験では、24 週間の治験薬投与期間を満了したか、早期中止した場合でも治験終了時の評価（Visit5 / 投与 24 週、有害事象、治験終了/早期中止）を完了した患者を治験完了と定義した

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure2

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性が検討された試験結果を要約し、表 7 に示す。

表 7 小児を対象とした臨床試験の有効性結果の要約

試験	小児被験者数	年齢 平均値±SD	PAH 疾患分類	用量	投与期間中央値	有効性の結果
AC-052-356 (BREATHE3)	19	9.7 ± 4.0 歳	原発性 PH、先天性心疾患に伴う PAH	10-20 kg 31.25 mg q.d.～ 31.25 mg b.i.d. >20-40 kg 31.25 mg b.i.d. ~ 62.5 mg b.i.d. >40 kg 62.5 mg b.i.d. ~ 125 mg b.i.d.	23.9 週	ベースラインから 12 週まで PVRI：平均変化量：−300±537dyn·sec·m^2 /cm^5 mPAP：15/18 例改善 WHO FC：5/19 例改善、13 例安定、1 例悪化
AC-052-377	6	6.7 ±4.8 歳	特発性、遺伝性、先天性心疾患に伴う PAH	2 mg/kg b.i.d	12.0 週 [1)]	ベースラインから 12 週まで PVRI：平均変化量：−4±258.6dyn·sec·m^2/cm^5 2/6 例改善、3/6 例不変、1/6 例悪化
AC-052-378	6				24 週まで：23.2 週 [1)] 52 週まで：53.0 週 [1)]	mPAP：平均変化量：−4.7±10.9 mmHg WHO FC（AC-052-377 試験のベースラインから） 12 週：4 例中 4 例安定（全例 WHO FC II） 24 週：4 例中 4 例安定（全例 WHO FC II） 48 週：2 例中 2 例安定（全例 WHO FC II）[2)]
AC-052-365 (FUTURE1)	36	6.8 ± 2.7 歳	特発性、家族性	2 又は 4 mg/kg b.i.d. 体重 30kg 以上の場合最大 64 mg b.i.d.又は最大 120 mg b.i.d.	13.1 週	WHO FC（AC-052-365 試験のベースラインから） 6 ヵ月：29 例中 9 例改善、20 例安定 12 ヵ月：26 例中 9 例改善、17 例安定 FUTURE1 及び FUTURE2 の治験薬投与中止・終了時：11/28 例改善、2 例悪化
AC-052-367 (FUTURE2)	33				119.9 週	PAH 悪化までの時間（Kaplan-Meier 推定）： 6 ヵ月目：88.1 % 12、24 ヵ月目：78.9 % 60 ヵ月目（5 年）：63.1 %
AC-052-373 (FUTURE3)	Total n=64	4.8 ±3.6 歳	特発性、遺伝性、先天性心疾患に伴う PAH		24.2 週	b.i.d.群 ベースラインから 24 週又は治験薬投与終了時点 PVRI：2 例の平均変化量（−55.0±77.71 dyn·sec·m^2/cm^5） WHO FC：7/33 例改善、25 例安定、1 例悪化
	b.i.d.群 n=33	4.5 ± 3.4 歳		b.i.d.群：2 mg/kg b.i.d.	24.1 週	
	t.i.d.群 n=31	5.2 ±3.8 歳		t.i.d.群：2 mg/kg t.i.d.	24.3 週	

1）投与日数を 7 で割って算出

2）4 例中 2 例が治験中止。WHO FC は 12 週毎の評価であるため、48 週時点の評価が 52 週直近の評価となる。

出典：モジュール 5.3.3.2.1 ModuleI 第 3.1 項、Table11、Appendix 11、モジュール 5.3.5.2.2 表 8、表 14、モジュール 5.3.5.2.3 表 16、モジュール 5.3.5.2.4 表 14、モジュール 5.3.3.2.2 Table7、Table14、モジュール 5.3.5.2.1 Table9、Table50、モジュール 5.3.3.2.3Table10、Table29、Table50、Table 103

3.2.1 肺血行動態

右心カテーテル検査は 3 試験（AC-052-356、AC-052-377 及び AC-052-373）で実施した（表 8）。AC-052-356 試験及び AC-052-377 試験ではベースラインから投与 12 週後の肺血行動態パラメータの変化を評価し、AC-052-373 試験ではベースラインから投与 24 週又は投与終了時の変化を評価した。全体的な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。

3 試験全ての PVRI の平均変化量はベースラインから投与 12 週又は 24 週で低下した。AC-052-356 試験ではエポプロステノールを併用していない群の PVRI の低下が–593 ± 451 dyn·sec·m^2/cm^5（平均値±SD）と大きく、全体の PVRI 平均変化量は–300.0 ±537 dyn·sec·m^2/cm^5（平均値±SD）となった。AC-052-377 試験及び AC-052-373 試験では、PDE5 阻害剤及びプロスタノイド製剤の併用を可能としており、AC-052-356 試験のエポプロステノールを併用していない群と比較して PVRI の平均変化量は小さかった。ばらつきは大きいものの、その他肺血行動態パラメータは 3 試験で類似した変動を示した。

表 8 肺血行動態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）

		AC-052-356			AC-052-377	AC-052-373	
		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		b.i.d 群	t.i.d 群
PVRI (dyn.sec.m^2/cm^5)	n	17	9	8	6	2	2
	平均値±SD	–300 ± 537	–39 ± 486	–593 ± 451	–4.0 ± 258.6	–55.0 ± 77.71	–160.5 ± 226.98
	中央値	–274	–130	–430	37.5	-55.0	–160.5
	95 % CI	–453, –124	–328, –13	–1148, –124	–-275.4, 267.4	–109.9, 0.0	–321.0, 0.0
CI (L/min/m^2)	n	17	9	8	6	2	2
	平均値±SD	0.50 ± 1.37	0.41 ± 1.39	0.61 ± 1.43	–0.40 ± 0.71	–3.1 ± 1.13	0.2 ± 0.27
	中央値	0.40	0.22	0.80	-0.60	–3.1	0.2
	95 % CI	–0.04, 1.67	–0.12, 2.12	–0.37, 2.16	–1.15, 0.35	–3.9, –2.3	0.0, 0.4
mRAP (mmHg)	n	18	10	8	6	4	5
	平均値±SD	–0.5 ± 2.3	–0.6 ± 1.3	–0.4 ± 3.2	1.3 ± 2.5	–1.8 ± 3.19	0.0 ± 1.87
	中央値	–0.3	0.0	-0.8	1.0	–1.0	0.0
	95 % CI	–1.5, 0.5	–2.0, 0.5	–2.5, 5.5	–1.3, 4.0	–6.9, 3.3	–2.3, 2.3
mPAP (mmHg)	n	18	10	8	6	4	6
	平均値±SD	–8.0 ± 8.6	–6.5 ± 8.5	–9.8 ± 8.9	–4.7 ± 10.9	–15.9 ± 5.33	–2.8 ± 2.53
	中央値	–7.0	–6.5	-8.0	-3.5	–17.8	–3.0
	95 % CI	–8.5, 5.0	–8.0, 1.5	–18.0, 6.0	–16.1, 6.8	–19.9, –8.0	–6.5, 0.0
SVRI (dyn.sec.m^2/cm^5)	n	17	9	8	6	2	1
	平均値±SD	–426 ± 613	–209 ± 211	–671 ± 824	142.8 ± 288.6	4.2 ± 1.75	–3.6
	中央値	–384	–195	–749	308.0	4.2	–3.6
	95 % CI	–638, –142	–389, –31	–1253, 669	–160.0, 445.7	3.0, 5.4	-

		AC-052-356			AC-052-377	AC-052-373	
		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		b.i.d 群	t.i.d 群
PVR / SVR 比 (%)	n	17	9	8	6	-	-
	平均値±SD	0.02 ± 0.50	–0.11 ± 0.64	–0.09 ± 0.28	–5.88 ± 13.63	-	-
	中央値	–0.02	–0.03	0.00	–4.60	-	-
	95 % CI	–0.17, 0.03	–0.23, 0.07	–0.23, 0.23	–20.18, 8.42	-	-

出典：モジュール 5.3.3.2.1 Appendix11、 Appendix 17、 Appendix 18、 モジュール 5.3.5.2.2 表 15、 モジュール 5.3.3.2.3 Table103

3.2.2 WHO FC

WHO FC 評価は全試験（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373）で実施した。AC-052-367 及び AC-052-378 試験以外のベースラインから投与 12 週で評価している 4 試験（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-365 及び AC-052-373）では、多くの患者が改善又は安定しており、悪化症例は AC-052-377 試験の 12 週及び AC-052-378 試験の投与 24 及び 48 週で 0 例、その他 4 試験では各 1 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 を評価しており、その結果は投与 12 週と同様の結果であった。

表 9 ベースラインから投与 12 週、24 週、48 週又は治験終了/早期中止時の WHO FC の変化 —（AC-052-356、AC-052-377、AC-052-378、AC-052-365、AC-052-367、AC-052-373 試験）

試験	n	改善	安定	悪化
BL から投与 12 週				
AC-052-356	19	5 (26.3 %)	13 (68.4 %)	1 (5.3 %)
AC-052-377	4	0 (0.0%)	4 (100.0 %)	0 (0.0 %)
AC-052-365	35	5 (14.3 %)	29 (82.9%)	1 (2.9 %)
AC-052-373 b.i.d.[1)]	33	5 (15.2 %)	27 (81.8 %)	1 (3.0 %)
AC-052-373 t.i.d.[1)]	31	3 (9.7 %)	28 (90.3 %)	0 (0.0 %)
BL から投与 24 週				
AC-052-378	4	0 (0.0%)	4 (100.0 %)	0 (0.0 %)
BL から投与 48 週				
AC-052-378	2	0 (0.0%)	2 (100.0 %)	0 (0.0 %)
BL から治験終了/早期中止時				
AC-052-367[2)]	28	11 (39.3 %)	15 (53.6 %)	2 (7.1 %)
AC-052-373 b.i.d.[1)]	33	7 (21.2 %)	25 (75.8 %)	1 (3.0 %)
AC-052-373 t.i.d.[1)]	31	3 (9.7 %)	28 (90.3 %)	0 (0.0 %)

出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table9、5.3.5.2.2 表 16、5.3.5.2.3 表 14、5.3.5.2.4 表 14、5.3.3.2.2 Table44、5.3.5.2.1 Table5、5.3.3.2.3 Table24 及び Table131

1）改善例の%は、改善例数/n 例で算出。

2）AC-052-365 試験で治験終了/早期中止した患者を含む

3.2.3 PAH 悪化までの時間

PAH 悪化までの時間の評価は、AC-052-367 試験及び AC-052-373 試験で治験参加期間中を通して実施した。各試験の PAH 悪化までの時間の定義は 1.3.3 項に示した。AC-052-367 試験では最大評価期間が 60 ヵ月であり、AC-052-373 試験では 6 ヵ月（投与 25 週）であった。

表 10 PAH 悪化発現割合（AC-052-367 及び AC-052-373 試験 / All randomized set）

	6 ヵ月 [1)]	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月	48 ヵ月	60 ヵ月
AC-052-367 試験 n=36						
PAH の悪化 1						
イベント発現例	4	7	7	8	8	9
KM 推定値（%）	88.1	78.9	78.9	73.6	73.6	63.1
PAH の悪化 2						
イベント発現例	9	12	15	16	16	17
KM 推定値（%）	74.4	65.8	56.2	51.9	51.9	44.5
AC-052-373 試験 b.i.d.群 n=33						
PAH の悪化 3						
b.i.d.群 n=33						
イベント発現例	1					
KM 推定値（%）	96.9	-	-	-	-	-
t.i.d.群 n=31						
イベント発現例	1					
KM 推定値（%）	96.7					
PAH の悪化 4						
b.i.d.群 n=33						
イベント発現例	3					
KM 推定値（%）	89.7	-	-	-	-	-
t.i.d.群 n=31						
イベント発現例	1					
KM 推定値（%）	96.7					

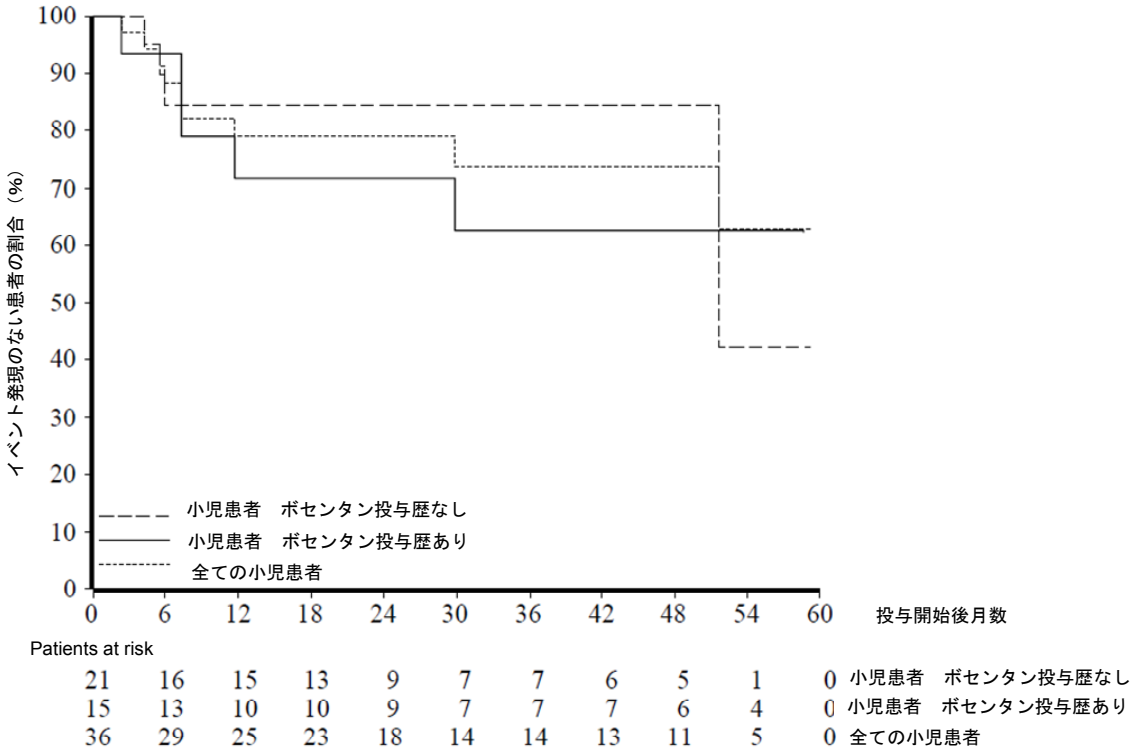
PAH の悪化 1：死亡、移植又は PAH 悪化による入院
PAH の悪化 2：死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始又は右心不全の悪化
PAH の悪化 3：死亡、肺移植又は PAH 進行による入院
PAH の悪化 4：死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化
1) AC-052-373 試験は投与 25 週までの評価
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table50 及び Table51、5.3.3.2.3 Table 147 及び Table151

3.2.3.1 AC-052-367 試験

3.2.3.1.1 死亡、移植又は PAH 悪化による入院

死亡、移植又は PAH 悪化による入院までの時間を Kaplan-Meier 法で推定した結果を図 13 に示した。PAH が悪化しなかった小児患者の Kaplan-Meier 推定値は投与開始から 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。ボセンタン投与歴ありと投与歴なしでは、それぞれ 1 年目で 71.8 %及び 84.4 %、3 年目で 62.8 %及び 84.4 %、5 年目で 62.8 %及び 42.2 %であった。

図 13 死亡、移植又は PAH 悪化による入院までの時間—Kaplan-Meier 推定（AC-052-367 試験 / All treated set）

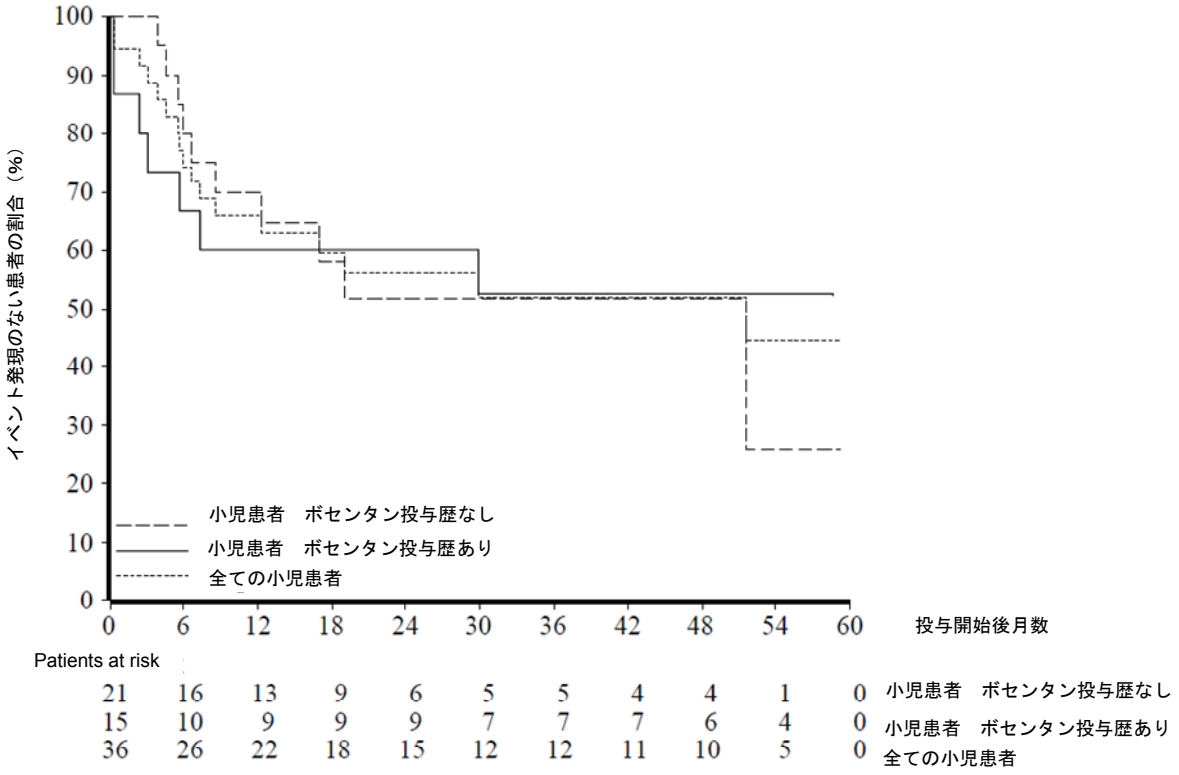


PAH：肺動脈性肺高血圧症
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure3

3.2.3.1.2 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始又は右心不全の悪化

死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始又は右心不全の悪化のいずれかが起こるまでの期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果を図 14 に示した。PAH の悪化が起こらなかった小児患者の Kaplan-Meier 推定値は投与開始から 1 年目で 65.8%（95% CI：47.7%～78.9%）、3 年目で 51.9%（95% CI：33.4%～67.5%）、5 年目で 44.5%（95% CI：24.2～62.9）であった。ボセンタン投与歴ありと投与歴なしでは、それぞれ 1 年目で 60.0 %及び 70.0 %、3 年目で 52.5 %及び 51.7 %、5 年目で 52.5%及び 25.8 %であった。

図 14 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始又は右心不全の悪化が起こるまでの時間—Kaplan-Meier 推定—（AC-052-367 試験 / All treated set）



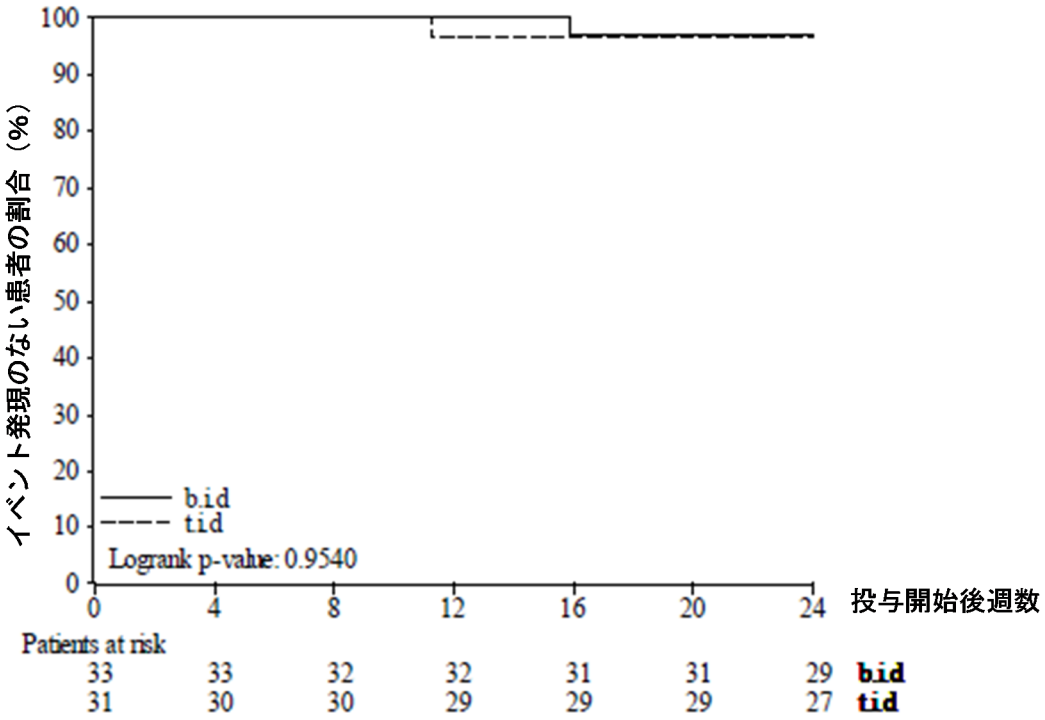
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure 4

3.2.3.2 AC-052-373 試験

3.2.3.2.1 死亡、肺移植又は PAH 進行による入院

死亡、肺移植又は PAH 進行による入院が起こるまでの期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果を図 15 に示した。この基準に該当した小児患者は b.i.d.群、t.i.d.群で各 1 例のみであった。

図 15 試験終了まで又は治験薬投与終了 7 日後までにみられた死亡、肺移植又は PAH 進行による入院—（AC-052-373 試験/ All randomized set）



出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure14

3.2.3.2.2 死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の発現又は悪化

死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の発現又は悪化が起こるまでの期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果を図 16 に示した。

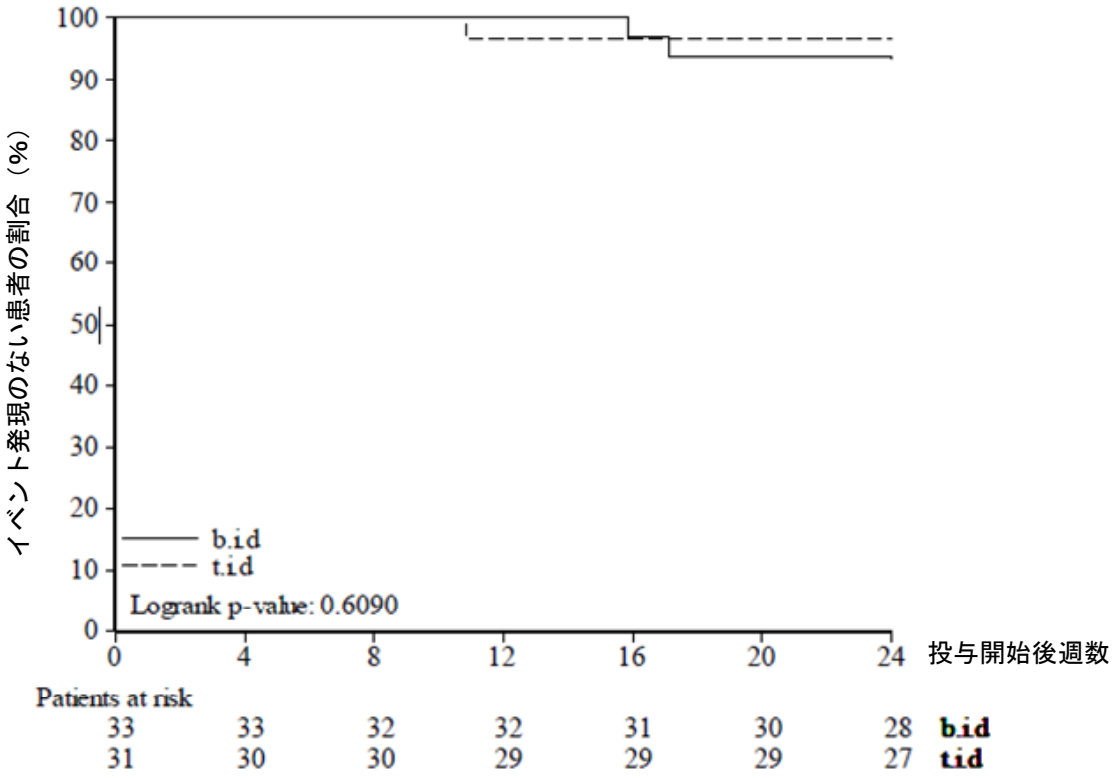
少なくとも 1 つ以上の基準に該当した小児患者は 4 例で、内訳は b.i.d.群で 3 例、t.i.d.群で 1 例であった（表 11）。4 例全てが右心不全の発現又は悪化に該当した。そのうちの t.i.d.群の 1 例は入院を要し、死亡した。

表 11 試験終了まで又は治験薬投与終了 7 日後までにみられた死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の発現又は悪化—（AC-052-373 試験/ All randomized set）

	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31	
	No.	%	No.	%
1 イベント以上を経験した患者総数	3	9.1%	1	3.2%
右心不全の発現又は悪化	3	9.1%	1	3.2%
PAH 進行による入院	1	3.0%	1	3.2%
死亡	-		1	3.2%
PAH に対する新たな治療の開始	1	3.0%	-	

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 25

図 16 試験終了まで又は治験薬投与終了 7 日後までにみられた死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の発現又は悪化—Kaplan-Meier 推定（AC-052-373 試験/ All randomized set）



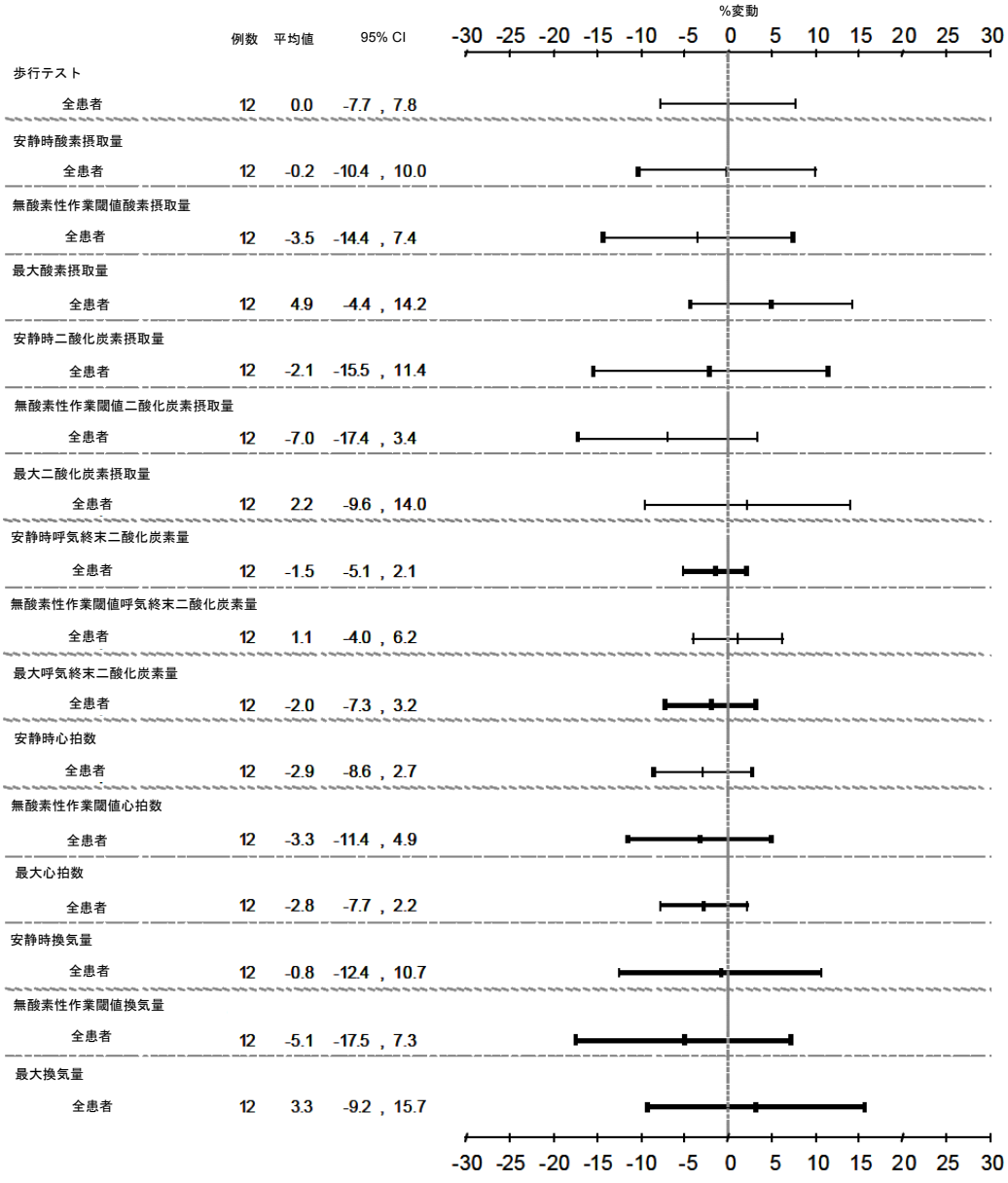
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 16

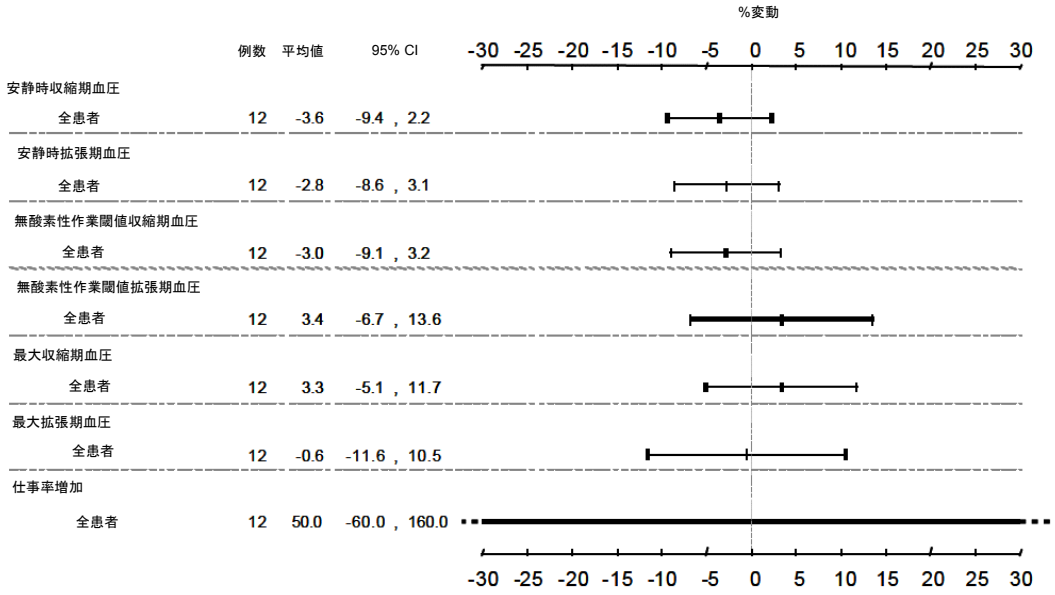
3.2.4 6MWD/Borg 呼吸困難指数及びサイクル運動負荷試験

AC-052-356 試験では、6MWD、Borg 呼吸困難指数、及びサイクル運動負荷試験を 8 歳以上の小児患者 12 例で評価した。ベースライン時から投与 12 週までの運動パラメータの変化 (%) を図 17 に示した。

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。最大酸素摂取量のベースラインからの平均変化率は 4.9 %、平均変化量は 53.0 mL/min、その中央値は–3.5 mL/min であった（p = 0.4697）。

図 17 ベースライン時から投与 12 週までの運動パラメータの変化（%）（AC-052-356 試験/ All-enrolled patients）





出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure14

3.2.5 NT-proBNP

NT-proBNP は AC-052-373 試験でのみ実施した。

b.i.d.群のベースライン中央値は 71.70 pmol/L であった。治験薬投与終了 7 日後までの最後に得られた幾何平均値は 71.64 pmol/L であり、ベースライン時の幾何平均値 80.55 pmol/L の 88.94%（95% CI：62.40～126.78）となった（表 12）。t.i.d.群のベースライン中央値は 31.70 pmol/L であった。治験薬投与終了 7 日後までの最後に得られた幾何平均値は 37.24 pmol/L であり、ベースライン時の幾何平均値 44.52 pmol/L の 83.65%（95% CI：57.88～120.87）となった。b.i.d.群と 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。

表 12 治験薬投与終了 7 日後までの直近に測定した NT-proBNP（pmol/L）のベースラインからの変化率（AC-052-373 試験 / All treated set）

	b.i.d. 群 n=33	t.i.d.群 n=31
ベースライン		
例数	31	27
中央値	71.70	31.70
Q1、Q3	20.80 、 389.00	16.00 、 147.00
最小値、最大値	6 、 3286	4 、 2285
幾何平均値	80.55	44.52
変動係数（%）	362.8	349.7
幾何平均値の 95% CI	44.33 、 146.36	23.58 、 84.07
投与終了 7 日後までの最新値		
例数	31	27
中央値	51.40	31.90
Q1、Q3	16.90 、 300.00	12.50 、 107.00
最小値、最大値	8 、 927	2 、 1801
幾何平均値	71.64	37.24
変動係数（%）	304.0	361.5
幾何平均値の 95% CI	40.94 、 125.36	19.57 、 70.85
欠測値の補完		
キャーリーフォーワード	1 3.2%	1 3.2%
ベースラインからの変化		
例数	31	27
中央値	2.50	–0.10
Q1、Q3	–17.90 、 60.60	–14.40 、 15.10
最小値、最大値	–3128 、 358	–2243 、 776
投与終了 7 日後までの最後に得られた値とベースライン値とのパーセント比		
幾何平均値	88.94	83.65
変動係数（%）	124.3	117.4
幾何平均値の 95% CI	62.40 、 126.78	57.88 、 120.87

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 28

3.2.6 心エコー/ドプラ心エコー検査

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。先天性心疾患に伴う PAH 以外の全小児患者 56 例（b.i.d.群 27 例、t.i.d.群 29 例）を対象とした。

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。また小児患者全例の結果と、2 歳未満および 2 歳以上の年齢別の結果も同様であった（モジュール 5.3.3.2.3 table118）。しかし、下大静脈径の虚脱変動の平均が t.i.d.群に比べ（–0.71%）b.i.d.群（13.12%）で大きかった（表 13）。

ベースラインから治験薬投与 12 週及び試験終了時の心エコー/ドプラ心エコーパラメータの変化は、上述した治験薬投与終了 7 日後までの評価と同様であった。

表 13 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（AC-052-373 試験/ All treated set）

パラメータ 平均値 ± 標準偏差	n	b.i.d.群（n=27）	n	t.i.d.群（n=29）
右室分画サイズの変化	14	–0.79 ± 15.954	20	0.78 ± 12.954
下大静脈径虚脱割合（%）	22	13.12 ± 22.925	21	–0.71 ± 18.734
右室収縮期圧（mmHg）	24	7.95 ± 23.271	18	–3.37 ± 25.301
三尖弁輪収縮期移動距離（BSA で標準化、cm/m^2）	21	–0.25 ± 0.666	19	–0.33 ± 0.834
左室離心率指数（拡張期）	22	–0.09 ± 0.542	24	–0.08 ± 0.356
左室離心率指数（収縮期）	22	–0.03 ± 0.983	24	–0.03 ± 0.677
E/A 比僧帽弁流量	14	0.13 ± 0.407	20	0.32 ± 0.722

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 23

3.2.7 臨床全般印象尺度（GCIS）

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-052-367 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（表 14 及び表 15）。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。ボセンタン投与歴のない患者では、投与歴のある患者に比べ、ボセンタンの投与により「改善した」と評価された割合が親及び担当医師の評価共に高かった。

表 14 親による GCIS が改善、不変又は悪化した小児患者の割合 （All treated set）

	全患者	ボセンタン投与歴のある患者	ボセンタン投与歴のない患者
AC-052-365 試験 12 週評価時			
例数	34	14	20
悪化した患者	3 (8.8%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)
不変であった患者	13 (38.2%)	5 (35.7%)	8 (40.0%)
改善した患者	18 (52.9%)	6 (42.9%)	12 (60.0%)
AC-052-367 試験 終了/中止時 [1)]			
例数	16	4	12
悪化した患者	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
不変であった患者	2 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
改善した患者	13 (81.3%)	4 (100.0)	9 (75.0%)
AC-052-373 試験 b.i.d.群 24 週終了/中止時			
例数	33	-	-
悪化した患者	3 (10.0%)	-	-
不変であった患者	19 (57.6%)	-	-
改善した患者	11 (33.3%)	-	-
AC-052-373 試験 t.i.d.群 24 週終了/中止時			
例数	31	-	-
悪化した患者	4 (12.9%)	-	-
不変であった患者	19 (61.3%)	-	-
改善した患者	8 (25.8%)	-	-

1）最大で治験薬投与 52 週時点の評価
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 47、モジュール 5.3.5.2.1 Table7、モジュール 5.3.3.2.3 Table27

表 15 担当医評価による GCIS が改善、不変又は悪化した小児患者の割合 （All treated set）

	全患者	ボセンタン投与歴のある患者	ボセンタン投与歴のない患者
AC-052-365 試験 12 週評価時			
例数	35	14	21
悪化した患者	2 (5.7%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
不変であった患者	18 (51.4%)	9 (64.3%)	9 (42.9%)
改善した患者	15 (42.9%)	3 (21.4%)	12 (57.1%)
AC-052-367 試験 終了/中止時 [1)]			
例数	26	10	16
悪化した患者	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)
不変であった患者	7 (26.9%)	5 (50.0%)	2 (12.5%)
改善した患者	17 (65.4%)	5 (50.0%)	12 (75.0%)
AC-052-373 試験 b.i.d.群 24 週終了/中止時			
例数	33		
悪化した患者	2 (6.5%)	-	-
不変であった患者	24 (72.7%)	-	-
改善した患者	7 (26.9%)	-	-
AC-052-373 試験 t.i.d.群 24 週終了/中止時			
例数	31		
悪化した患者	2 (6.5%)		
不変であった患者	24 (77.4%)	-	-
改善した患者	5 (16.1%)		

1）最大で治験薬投与 52 週時点の評価
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table50、モジュール 5.3.5.2.1 Table8、モジュール 5.3.3.2.3 Table26

3.2.8 SF-10™

AC-052-365 及び AC-052-367 試験でベースラインからの SF-10™ 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から投与中止時の比較（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。

表 16 SF-10 のベースラインから投与 12 週又は投与終了時の変化（AC-052-365；Safety set 及び AC-052-367 試験；All treated set）

	AC-052-365		AC-052-367	
	身体的スコア	心理的スコア	身体的スコア	心理的スコア
n	34	34	15	16
平均	1.6	0.1	10.2	-4.4
標準偏差	14.3	12.1	16.56	9.56
標準誤差	2.5	2.1	4.28	2.39
平均値の 95%CL	–3.4 , 6.6	–4.1 , 4.3	1.0 , 19.3	–9.5 , 0.7
中央値	1.3	0.0	4.7	–4.0
Q1，Q3	–2.5 , 9.3	–5.7 , 10.3	0.0 , 14.9	–13.7 , 3.4
最大，最小	–53.2 , 33.6	–24.0 , 20.6	–10.2 , 48.5	–18.3 , 13.7

出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table53、モジュール 5.3.5.2.1 Table6

3.3 部分集団における結果の比較

AC-052-356 試験では、エポプロステノール併用の有無による肺血行動態の有効性部分集団解析を実施した。

AC-052-365、AC-052-367 及び AC-052-373 試験では、ボセンタン投与経験の有無による WHO FC の有効性部分集団解析を実施した。

AC-052-377 及び AC-052-378 試験では、登録症例が 6 例と少数例であることから有効性部分集団解析は実施しなかった。なお、本試験ではエポプロステノールが併用禁止薬であった。また、ボセンタン投与経験のある患者の登録はなかった。

AC-052-373 試験では、投与方法の違い（b.i.d.又は t.i.d.）で有効性の結果に違いがあるかを確認した。

3.3.1 エポプロステノール併用の有無

AC-052-356 試験（実施期間：20[redacted] 年 [redacted]月～20[redacted] 年 [redacted]月）は、PAH 治療薬としてエポプロステノールのみが販売されている状況下で実施しており、これを併用可能薬としていたため、エポプロステノール併用の有無による肺血行動態パラメータを比較した。詳細は 3.2.1 に示した。

3.3.2 ボセンタン投与経験の有無

ボセンタンの投与経験の有無別に WHO FC の変化を確認した（表 17）。AC-052-365、AC-052-377 及び AC-052-365 試験はベースラインから投与 12 週の WHO FC の変化を比較し、AC-052-373 試験ではベースラインから投与終了時の WHO FC の変化を比較した。

AC-052-365 試験では、ボセンタン投与経験のない患者で悪化例はなかったものの、ボセンタン投与経験のある患者で 1 例が WHO FC II から III に悪化した。AC-052-373 試験では、ボセンタン投与経験がある患者で悪化例はなかったものの，ボセンタン投与経験のない患者で 1 例 WHO FC

III から IV へ悪化した。

AC-052-356 試験及び AC-052-377 試験は全例ボセンタン投与経験がない症例であった。両試験のベースラインから投与 12 週の変化は AC-052-356 試験の 1 例で WHO FC II から III に悪化した以外、全例安定または改善した。

ボセンタン投与経験の有無による WHO FC に違いは認めなかった。

表 17 ボセンタン投与経験有無別の WHO FC のベースラインから投与 12 週の比較（AC-052-356, AC-052-377, AC-052-365、AC-052-373 試験）

WHO FC の変化	経験あり		経験なし			
	AC-052-365	AC-052-373[1)]	AC-052-356	AC-052-377	AC-052-365	AC-052-373[1)]
n	15	18	19	4	20	46
改善	0	3	5	0	5	7
不変	14	15	13	4	15	38
悪化	1	0	1	0	0	1

1）AC-052-373 試験はベースラインから投与終了時の WHO FC の変化とした
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Appendix 16.2.6.1、Appendix 16.2.4.4、モジュール 5.3.3.2.3 Table 138、表 9

3.3.3 投与方法の違い（b.i.d 又は t.i.d.）

AC-052-373 試験では、ボセンタン小児用製剤を b.i.d.又は t.i.d.で投与した際の違いが有効性評価に及ぼす影響を確認した。各有効性評価の結果は 3.2.1 、3.2.2 、3.2.3.2 、3.2.5 、3.2.6 及び 3.2.7 項に示した。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。

本試験の結果から、ボセンタン小児用製剤を b.i.d.又は t.i.d.で投与した際の違いが有効性評価に影響を及ぼすことはないことが確認された。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。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 4 週間投与後、約 4 mg/kg b.i.d.に増量）で投与した結果、肺血管抵抗係数（PVRI）はベースラインに比べ平均変化量 ± SD で約 300 ± 537dyn·sec·m^2/cm^5 低下した（P = 0.0026、nonparametric signed-rank test）。この試験で得られた小児患者の血漿中の未変化体の曝露量は、成人 PAH 患者に既存製剤を 125 mg b.i.d.投与した AC-052-357 試験での未変化体の曝露量と比べて低値であった（モジュール 1.13.1.1 資料概要 P.453）。一方、成人 PAH 患者を対象に既存製剤を 125 mg b.i.d.で投与した臨床試験（AC-052-351 試験、既提出資料ト-3 項）では、投与 12 週後の PVR はベースラインから平均 ± SD で 223 ± 245 dyn·sec /cm^5 低下した。このように小児患者の方が成人患者よりも曝露量は低値であるものの、肺血管抵抗の改善を指標とした有効性は同程度であった。

AC-052-356 試験の成績を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）を行った結果、同等性の基準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）。しかし外国人小児 PAH 患者を対象に小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d.を反復投与し定常状態に達したときの AUC_{τ} は、AC-052-356 試験で既存製剤を小児 PAH 患者に 1 日 2 回 12 週間反復投与した際（定常状態に達した後）の未変化体の AUC_{τ} と比較すると、両試験の個々の患者の 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、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（モジュール 2.7.2 第 3.2 項）。

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血漿中の AUC_{τ}（n = 5）の推定値は AC-052-356 及び AC-052-365 試験で得られた外国人小児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が認められ（モジュール 2.7.2 図 13）、日本人小児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用性が期待できると考えた。

一方、AC-052-373 試験で小児用製剤を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの曝露量は、t.i.d.群の $AUC_{0\text{-}24C}$ は b.i.d.群よりもやや低かったが、その幾何平均比の 95% CI は 0.61～1.20 であり、b.i.d.群と t.i.d.群のボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ は類似していると考えられた。このことから 1 日の投与回数を 2 回から 3 回に増やしても、臨床的な有益性に変化がないことが示唆された。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.で投与したときの薬物動態パラメータに違いはなかった（モジュール 2.7.2 図 6、表 18）ことから、小児 PAH 患者ではボセンタン 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。

以上より、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小児患者に対して推奨される用法・用量と考えられた。

5. 効果の持続、耐薬性

AC-052-367 試験は、AC-052-365 試験の継続投与試験である。AC-052-365 試験のベースラインから AC-052-367 試験投与終了までのボセンタン小児用製剤の平均投与期間は 134.7 週間（中央値：119.9 週間）であり、最大投与期間は 258.0 週であった。この期間中のボセンタン小児用製剤服用中止・終了時の 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。

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 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）であり、ボセンタン小児用製剤投与開始から 5 年目でも高い値を維持していた。長期投与による新たなリスクは確認されておらず、小児 PAH 患者に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ている（モジュール 5.3.5.2.1）。

6. 全体的結論

海外で実施した AC-052-356 試験では、ボセンタンを小児 PAH 患者に 12 週間投与した際の PVRI がベースラインと比べ 300 dyn·sec·m^2/cm^5 低下した。一方、本邦で実施した AC-052-377 試験ではベースラインから投与 12 週の PVRI の低下が 4 ± 258.6 dyn·sec·m^2/cm^5 と AC-052-356 試験で得られた結果に比べて小さかった。これは、AC-052-377 試験では 6 例中 5 例で PDE5 阻害薬や経口プロスタノイド製剤が既に使用されており、本剤はこれらの薬剤に上乗せする形で投与されたため、本剤の有効性がマスクされた可能性が考えられた。また、小児の PAH は成人の PAH と比べ病態が急速に進行し予後が不良と言われているが[Sandoval 1995][van Loon 2011]、これに対し、AC-052-377 試験では、PVRI の変化は小さかったものの、6 例中 5 例で PVRI が改善又はベースラインの値を維持しており、この結果は臨床的に意味のある結果であったと考える。また、小児 PAH 患者に対しボセンタン既存製剤又は小児用製剤を投与した際の WHO FC の変動は、多くが安定又は改善している結果であった。さらに、親及び担当医師の GCIS 評価では、ボセンタン小児用製剤の服用により多くが「有意に改善」、「改善」又は「不変」と評価されており、小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤を服用することで、PAH の病態が全般的に改善又は維持することが確認された。これらは病態が急速に進行し予後不良となる小児 PAH 患者に対し、ボセンタン小児用製剤を投与することの有用性を示した結果であると考える。

長期投与試験である AC-052-367 試験では、投与期間の中央値が 119.9 週と 2 年以上、最大約 5 年となった。ベースラインと投与中止時の WHO FC の変化は、改善例が 39.3%（11/28 例）に対し悪化例が 7.1%（2/28 例）と AC-052-365 試験で得られた投与 12 週時点の 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は、PAH の病態を長期的に安定又は改善することが示された。

以上より、小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d.で服用することで、病態が安定し、さらには改善を示すことが示された。また、ボセンタン小児用製剤を最大約 5 年間投与した際の WHO FC 改善例は悪化例よりも多く、ボセンタン小児用製剤を長期投与しても、小児 PAH 患者の病態を安定又は改善する有効性が示された。

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）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

目次 2
表一覧 6
図一覧 8
略語 9
1. 医薬品への曝露 10
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
1.1.1 安全性の概要 10
1.1.2 安全性の評価に用いた臨床試験の説明 13
1.1.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）：海外 13
1.1.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）：海外 15
1.1.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）：海外 16
1.1.2.4 AC-052-377 試験：日本 17
1.1.2.5 AC-052-378 試験：日本 18
1.1.2.6 AC-052-373 試験（FUTURE3）：海外 19
1.1.2.7 AC-052-391 試験（FUTURE4）：海外 20
1.1.3 総括的安全性計画 21
1.1.3.1 有害事象の評価定義 21
1.1.3.1.1 有害事象の定義 21
1.1.3.1.2 有害事象の読み替え 21
1.1.3.1.3 有害事象の重症度 21
1.1.3.1.4 治験薬との因果関係判定 21
1.1.3.1.5 有害事象の重篤度判定 22
1.1.3.2 有害事象の収集期間 22
1.2 全般的な曝露状況 23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
1.3.1 人口統計学的特性 26
1.3.1.1 AC-052-391 試験（FUTURE4） 29
1.3.2 既往歴及び合併症 33
1.3.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 33
1.3.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 33
1.3.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 33
1.3.2.4 AC-052-378 試験（日本） 33
1.3.2.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 33
1.3.2.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 34
1.3.3 ベースライン時の併用薬 34
1.3.3.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 34

1.3.3.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 34
1.3.3.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 35
1.3.3.4 AC-052-378 試験（日本） 35
1.3.3.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 35
1.3.3.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 35
1.3.4 試験中の併用薬 36
1.3.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 36
1.3.4.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 36
1.3.4.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 36
1.3.4.4 AC-052-378 試験（日本） 36
1.3.4.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 36
1.3.4.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 37
2. 有害事象 37
2.1 有害事象の解析 37
2.1.1 有害事象の概要 37
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 40
2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析 40
2.1.2.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 40
2.1.2.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 40
2.1.2.1.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 41
2.1.2.1.4 AC-052-378 試験（日本） 42
2.1.2.1.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 43
2.1.2.1.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 45
2.1.2.1.7 比較的よく見られる有害事象の要約 46
2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 47
2.1.2.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 47
2.1.2.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 48
2.1.2.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 48
2.1.2.2.4 AC-052-378 試験（日本） 49
2.1.2.2.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 49
2.1.2.2.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 50
2.1.2.2.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約 50
2.1.2.3 有害事象の重症度 51
2.1.2.3.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 51
2.1.2.3.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 52
2.1.2.3.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 52
2.1.2.3.4 AC-052-378 試験（日本） 53
2.1.2.3.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 55

2.1.2.3.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 57
2.1.2.3.7 有害事象の重症度の要約 58
2.1.3 死亡 58
2.1.3.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 58
2.1.3.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 58
2.1.3.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 58
2.1.3.4 AC-052-378 試験（日本） 60
2.1.3.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 60
2.1.3.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 60
2.1.3.7 死亡の要約 60
2.1.4 その他の重篤な有害事象 61
2.1.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 61
2.1.4.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 62
2.1.4.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 63
2.1.4.4 AC-052-378 試験（日本） 64
2.1.4.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 65
2.1.4.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 66
2.1.4.7 その他の重篤な有害事象の要約 67
2.1.5 その他の重要な有害事象 67
2.1.5.1 投与中止に至った有害事象 67
2.1.5.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 67
2.1.5.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE2） 67
2.1.5.1.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 68
2.1.5.1.4 AC-052-378 試験（日本） 68
2.1.5.1.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 68
2.1.5.1.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 69
2.1.5.1.7 投与中止に至った有害事象の要約 69
2.1.5.2 注目すべき有害事象 69
2.2 個別有害事象の文章による説明 73
3. 臨床検査値の評価 73
3.1 臨床検査データの評価 73
3.1.1 アミノトランスフェラーゼ 73
3.1.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 73
3.1.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 73
3.1.1.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 74
3.1.1.4 AC-052-378 試験（日本） 74
3.1.1.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 74
3.1.1.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 75

3.1.1.7 アミノトランスフェラーゼの要約 75
3.1.2 ヘモグロビン 76
3.1.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3） 76
3.1.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1） 76
3.1.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2） 76
3.1.2.4 AC-052-378 試験（日本） 77
3.1.2.5 AC-052-373 試験（FUTURE3） 77
3.1.2.6 AC-052-391 試験（FUTURE4） 77
3.1.2.7 ヘモグロビンの要約 78
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 78
4.1 バイタルサイン 78
4.2 心電図 79
4.2.1 QTc 79
4.2.2 その他 80
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
5.1 内因性要因 81
5.1.1 体重 81
5.1.2 年齢 82
5.2 外因性要因 84
5.3 薬物相互作用 84
5.4 妊娠及び授乳時の使用 84
5.5 過量投与 84
5.6 薬物乱用 85
5.7 離脱症状及び反跳現象 85
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 85
6. 市販後データ 85
6.1 安全性定期報告（第 12 回、調査単位期間：2013 年 5 月 20 日～2014 年 5 月 19 日） 85
6.2 定期的安全性最新報告（PSUR、第 20 回、調査単位期間：2013 年 11 月 20 日～2014 年 11 月 19 日） 86
6.3 市販後データの結論 86
7. 付録 87
7.1 一覧表 87
7.1.1 死亡例一覧 87
7.1.2 重篤な有害事象 92
7.1.3 中止に至った症例 113

表一覧

表 1　安全性の評価に用いた臨床試験 11
表 2　有害事象収集期間 23
表 3　治験薬曝露状況（Safety Set） 24
表 4　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 27
表 5　人口統計学的特性（Safety Set）：AC-052-391 試験 29
表 6　PPHN 関連のベースライン特性の要約（Safety Set）：AC-052-391 試験 30
表 7　酸素化及び血圧関連データのベースライン特性の要約（Safety Set）：AC-052-391 試験 31
表 8　有害事象の概要（Safety Set） 38
表 9　ボセンタン投与期間中の有害事象の概要（Safety Set） 38
表 10　有害事象の発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-356 試験 40
表 11　有害事象の発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-365 試験 41
表 12　有害事象の発現の割合（3 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験 42
表 13　有害事象の発現の割合（Safety Set）：AC-052-378 試験 43
表 14　有害事象の発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 44
表 15　投与期間中の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 45
表 16　有害事象の発現の割合（Safety Set）：AC-052-391 試験 46
表 17　比較的よく見られた有害事象（Safety Set） 47
表 18　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-356 試験 47
表 19　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-365 試験 48
表 20　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験 49
表 21　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-378 試験 49
表 22　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験 50
表 23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-391 試験 50
表 24　発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set） 51
表 25　有害事象の重症度別発現の割合（Safety Set）：AC-052-356 試験 51
表 26　有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-365 試験 52
表 27　有害事象の重症度別発現の割合（3 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験 53
表 28　有害事象の重症度別発現の割合（Safety Set）：AC-052-378 試験（24 週） 54
表 29　有害事象の重症度別発現の割合（Safety Set）：AC-052-378 試験（52 週） 54
表 30　投与終了 7 日後までに発現した有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 55
表 31　有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 57
表 32　有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-391 試験 57
表 33　死亡の原因となった有害事象（Safety Set）：AC-052-367 試験 59
表 34　投与期間中に発現した死亡の原因となった有害事象（Safety Set）：AC-052-367 試験 59

表 35　ボセンタン投与終了 7 日後までに発現した死亡の原因となった有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験 60
表 36　ボセンタン投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-356 試験 62
表 37　ボセンタン投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-365 試験 62
表 38　ボセンタン投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験 63
表 39　ボセンタン投与終了日までに発現した重篤な有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験 64
表 40　試験中に発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-378 試験 64
表 41　ボセンタン投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験 65
表 42　治験薬投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-391 試験 66
表 43　投与中止に至った有害事象（Safety Set）：AC-052-365 試験 67
表 44　投与中止に至った有害事象（Safety Set）：AC-052-367 試験 68
表 45　投与中止に至った有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験 69
表 46　投与中止に至った有害事象の要約 69
表 47　注目すべき有害事象（Safety Set） 71
表 48　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）：AC-052-356 試験 73
表 49　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）：AC-052-367 試験 74
表 50　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）：AC-052-373 試験 75
表 51　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set） 76
表 52　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-367 試験 77
表 53　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-378 試験 77
表 54　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-373 試験 77
表 55　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-391 試験 78
表 56　バイタルサインのベースラインからの変化（Safety Set） 79
表 57　QTc のベースラインからの変化（Safety Set） 80
表 58　QTc の変化（Safety Set） 80
表 59　心電図のベースラインからの変化（Safety Set） 81
表 60　2 歳未満群の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 82
表 61　2 歳以上群の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 83
表 62　投与期間中に発現した 2 歳以上群の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験 83
表 63　死亡症例一覧：AC-052-365 試験 88
表 64　死亡症例一覧：AC-052-367 試験 89
表 65　死亡症例一覧：AC-052-373 試験 91
表 66　重篤な有害事象一覧：AC-052-356 試験 92

表 67　重篤な有害事象一覧：AC-052-365 試験 93
表 68　重篤な有害事象一覧：AC-052-367 試験 94
表 69　重篤な有害事象一覧：AC-052-373 試験 103
表 70　重篤な有害事象一覧：AC-052-378 試験 110
表 71　重篤な有害事象一覧：AC-052-391 試験 112
表 72　中止に至った症例一覧 113

図一覧

図 1　AC-052-356 試験のデザイン 14
図 2　AC-052-365 試験のデザイン 15
図 3　AC-052-367 試験のデザイン 16
図 4　AC-052-377 試験のデザイン 17
図 5　AC-052-378 試験のデザイン 18
図 6　AC-052-373 試験のデザイン 19
図 7　AC-052-391 試験のデザイン 20

略語

略語	略さない用語	日本語訳（内容）
$AaDO_2$	Alveolar-arterial oxygen difference	肺胞気 - 動脈血酸素分圧較差
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
b.i.d.	bis in die	1 日 2 回
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
iNO	Inhaled nitric oxide	一酸化窒素吸入
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OI	Oxygenation index	酸素化指数
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PDE5	Phosphodiesterasetype-5 inhibitor	ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤
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
PT	Preferred Term	基本語
PVRI	Pulmonary Vascular Resistance Index	肺血管抵抗係数
q.d.	quaque die	1 日 1 回
RHC	Right Heart Catheterization	右心カテーテル検査
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
t.i.d.	ter in die	1 日 3 回
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WHO FC	World Health Organization-Functional Class	WHO 機能分類

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性の概要

肺動脈性肺高血圧症（PAH）の小児患者に対する有効性及び安全性を評価するため、海外では AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験、国内では AC-052-377 試験及び AC-052-378 試験を実施した。

AC-052-356 試験は、小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤を単回及び反復経口投与したときのボセンタンの薬物動態を検討することを目的として実施された。試験方法は多施設共同、オープンラベル、非対照、並行群間、単回及び反復投与試験とし、試験期間は 12 週間の評価期間と、その後小児患者が試験を中止するまで又はボセンタンが発売されるまでの継続投与期間とした。

AC-052-365 試験は、特発性又は家族性 PAH の小児患者にボセンタン小児用製剤を投与した際のボセンタンの薬物動態が成人 PAH 患者で得られた結果と類似しているかを検討することを目的として実施された。試験方法は、多施設共同、オープンラベル、単群、非対照、第 3 相試験で、試験期間は 12 週間の投与期間と、その後 28 日間の追跡調査期間とした。

AC-052-367 試験は、AC-052-365 試験の継続試験であり、AC-052-365 試験を完了した小児患者を対象として、ボセンタン小児用製剤の長期安全性と忍容性を確認することを目的として実施された。試験方法はオープンラベル継続試験で、試験期間は小児患者が 12 歳になるまで又はボセンタン小児用製剤が承認されるまでとした。

AC-052-373 試験は、生後 3 ヵ月から 12 歳未満の小児 PAH 患者を対象としてボセンタン小児用製剤を 1 日 2 回（b.i.d.）投与又は 1 日 3 回（t.i.d.）投与したときの薬物動態を評価することを目的として実施された。試験方法は、多施設共同、無作為化、オープンラベル、反復投与試験で、試験期間は 24 週間の投与期間と 24 週間投与終了後 1 年間の継続試験とした。

AC-052-391 試験は、一酸化窒素吸入（iNO）の継続を必要とする新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）患者を対象としてボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性を評価することを目的として実施された。試験方法は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 3 相試験とし、試験期間は投与開始 14 日後まで又は iNO 離脱後 24 時間までの投与期間と、その後 7 日間の追跡調査期間とした。

AC-052-377 試験は、日本人の小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を確認することを目的に実施した。試験方法は、他施設共同、オープンラベル、第 3 相試験で、試験期間は 12 週間であった。

AC-052-378 試験は、AC-052-377 試験の継続試験として、長期投与時の有効性、安全性及び忍容性を確認することを目的に実施された。試験方法は、多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験で、試験期間はボセンタン小児用製剤の承認取得時又は開発中止時までとしており、20[redacted] 年 [redacted]月現在も本試験は継続中である。

安全性の評価に用いた臨床試験の概略を表 1 に示した。

表 1　安全性の評価に用いた臨床試験

治験実施計画書番号 ［添付資料番号］	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	患者数 （安全性）	投与期間
AC-052-356 （海外） BREATHE3 ［モジュール 5.3.3.2.1］ 評価資料	・多施設共同 ・オープンラベル ・非対照 ・並行群間 ・単回及び反復投与	ボセンタン既存製剤　経口投与 体重 40 kg 超 単回投与：Day 1 及び 12 週目に 125 mg 反復投与：Day 2 から 4 週目まで 62.5 mg b.i.d.、 5 週目から 125 mg b.i.d. 体重 20 kg 超～40 kg 単回投与：Day 1 及び 12 週目に 62.5 mg 反復投与：Day 2 から 4 週目まで 31.25 mg b.i.d.、 5 週目から 62.5 mg b.i.d. 体重 10～20 kg 単回投与：Day 1 及び 12 週目に 31.25mg 反復投与：Day 2 から 4 週目まで 31.25 mg q.d.[1)]、 5 週目から 31.25 mg b.i.d.	19 例 体重 40 kg 超　6 例 体重 20 kg 超～40 kg 6 例 体重 10～20 kg 7 例	12 週間 （評価期間）
	評価期間から継続		18 例 体重 40 kg 超　6 例 体重 20 kg 超～40 kg 6 例 体重 10～20 kg 6 例	小児患者が試験を中止するまで又はボセンタンが発売されるまで
AC-052-365 （海外） FUTURE1 ［モジュール 5.3.3.2.2］ 評価資料	・多施設共同 ・オープンラベル ・単群 ・非対照 ・第 3 相試験	ボセンタン小児用製剤 （4 週目まで） 2 mg/kg（最大 64 mg まで）、b.i.d.、経口投与 （5 週目以降） 4 mg/kg 又は 2 mg/kg（最大 120 mg まで）、b.i.d.、経口投与	36 例	12 週間
AC-052-367 （海外） FUTURE2 ［モジュール 5.3.5.2.1］ 評価資料	AC-052-365 試験の継続試験 ・多施設共同 ・オープンラベル ・単群 ・非対照 ・第 3 相試験	ボセンタン小児用製剤 4 mg/kg 又は 2 mg/kg （最大 120 mg まで） b.i.d. 経口投与	36 例	小児患者が 12 歳になるまで又はボセンタン小児用製剤が承認されるまで

治験実施計画書番号 ［添付資料番号］	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	患者数 （安全性）	投与期間
AC-052-377 （日本） ［モジュール 5.3.5.2.2］ 評価資料	・多施設共同 ・オープンラベル ・第 3 相試験	ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg （最大 120 mg まで） b.i.d. 経口投与	6 例	12 週間
AC-052-378 （日本） ［モジュール 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4］評価資料	AC-052-377 継続試験 ・多施設共同 ・オープンラベル ・第 3 相試験	ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg （最大 120 mg まで） b.i.d. 経口投与	6 例	承認取得時又は開発中止時まで [2)]
AC-052-373 （海外） FUTURE3 ［モジュール 5.3.3.2.3］ 評価資料	・多施設共同 ・オープンラベル ・無作為化 ・反復投与（2 用法） ・第 3 相試験	ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg b.i.d.又は t.i.d. 経口投与	64 例 b.i.d.投与 33 例 t.i.d.投与 31 例	24 週間 24 週間投与終了後 1 年間（任意）
AC-052-391 （海外） FUTURE4 ［モジュール 5.3.5.4］ 評価資料	・多施設共同 ・無作為化 ・二重盲検 ・プラセボ対照 ・並行群間 ・第 3 相試験	ボセンタン小児用製剤又はプラセボ 2 mg/kg（出生時体重） b.i.d. 経鼻又は経口胃チューブを介して投与	21 例 ボセンタン 13 例 プラセボ 8 例	14 日間又は iNO 離脱後 24 時間まで

1) 1 日 1 回（q.d.）
2) 20[redacted] 年 [redacted]月現在で継続中である

1.1.2 安全性の評価に用いた臨床試験の説明

1.1.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）：海外

AC-052-356 試験は、小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤を単回及び反復経口投与したときのボセンタンの薬物動態、忍容性及び安全性を評価することを目的として多施設共同、オープンラベル、非対照、並行群間、単回及び反復投与試験により検討した（図 1）。

対象年齢はスクリーニング時に 2～17 歳とした。投与方法は、高体重群（40 kg 超）で、1 日目及び 12 週目来院日にボセンタン 125 mg を単回投与､2 日目から 4 週目までボセンタン 62.5 mg b.i.d.投与、5 週目からボセンタン 125 mg b.i.d.投与とした。中体重群（20 kg 超～40 kg）は、1 日目及び 12 週目来院日にボセンタン 62.5 mg を単回投与、2 日目から 4 週目までボセンタン 31.25 mg b.i.d.投与、5 週目から 62.5 mg b.i.d.投与とした。低体重群（10～20 kg）は、1 日目及び 12 週目来院日にボセンタン 31.25 mg を単回投与、2 日目から 4 週目まで 31.25 mg q.d.投与、5 週目から 31.25 mg b.i.d.投与とした。単回投与は午前中、反復投与では b.i.d.投与で朝夕に 12 時間間隔、q.d.投与で朝に 24 時間間隔で食事の有無にかかわらず投与した。なお、忍容性に問題が生じた場合は、初回用量に減量することを可能とした。

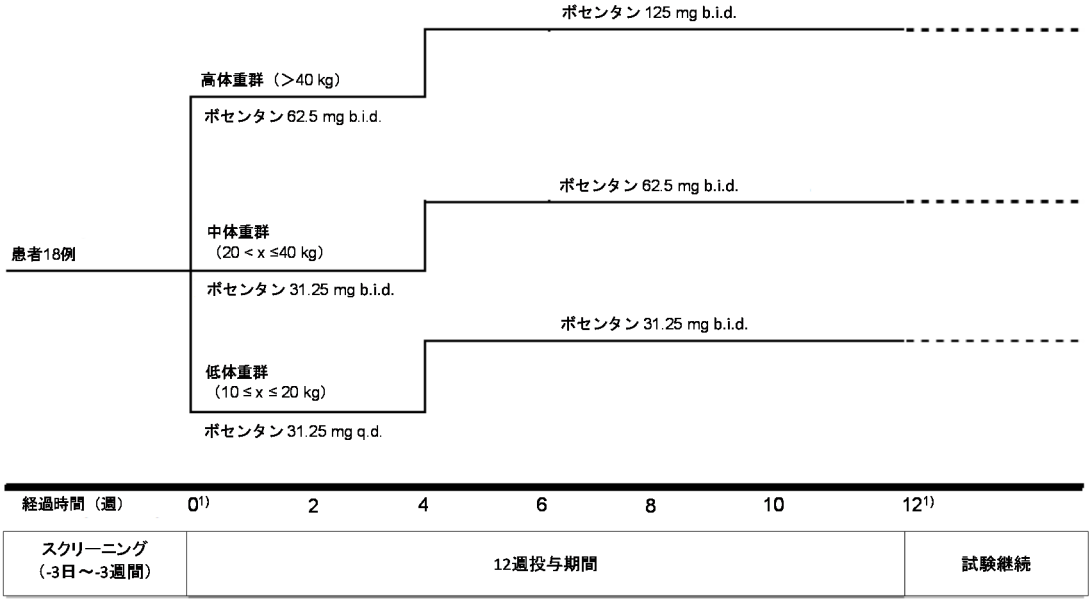
AC-052-356 試験では患者の安全性を確保するため､中体重群の最初の 4 例の単回投与後に得られた忍容性データを評価後、低体重群の患者にボセンタンを投与した。

試験期間は 12 週間の評価期間と、その後小児患者が試験を中止するまで又はボセンタンが発売されるまでの継続投与期間とし、本試験は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に終了した。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- バイタルサイン及び体重
- 心電図
- 臨床検査値

図 1　AC-052-356 試験のデザイン



1) 投与開始日に単回投与時の薬物動態を，12 週後の来院日に反復投与時の薬物動態を評価した。単回投与の用量は高体重群で 125 mg，中体重群で 62.5 mg，低体重群で 31.25 mg とした。

出典：モジュール 5.3.3.2.1 figure1

1.1.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）：海外

AC-052-365 試験は、小児の特発性又は家族性 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与したときのボセンタンの薬物動態が成人 PAH 患者で得られた結果と類似しているかを検討するために実施された。試験方法は、多施設共同、オープンラベル、単群、非対照、第 3 相試験とし、忍容性及び安全性も評価した（図 2）。

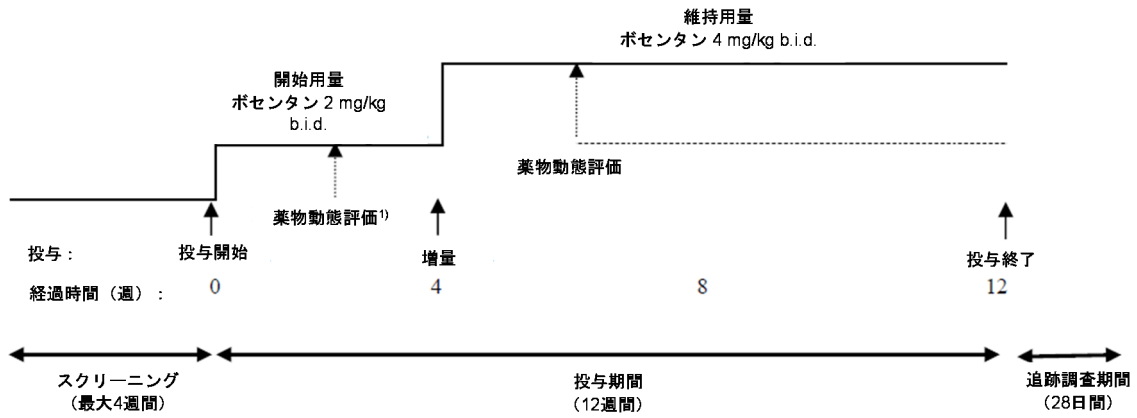
対象年齢はスクリーニング時に 2 歳以上 12 歳未満とした。投与方法は、ボセンタン小児用製剤を朝夕 12 時間間隔で食事の有無にかかわらず投与し、投与開始から 4 週間はボセンタン 2 mg/kg b.i.d.投与、5 週目以降はボセンタン 4 mg/kg b.i.d.投与とした。また、体重 30 kg 以上の小児患者では、投与開始から 4 週間は、最大投与量をボセンタン 64 mg b.i.d.投与とし、その後はボセンタン 120 mg b.i.d.投与とした。なお、忍容性が不良の場合は、開始用量に減量することとした。

試験期間は 12 週間の投与期間と、その後 28 日間の追跡調査期間とし、本治験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に終了した。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- バイタルサイン及び体重
- 心電図
- 臨床検査値

図 2　AC-052-365 試験のデザイン



1) 治験実施計画書の変更により 2 mg/kg b.i.d.投与時の薬物動態評価を追加
出典：モジュール 5.3.3.2.2 figure1

1.1.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）：海外

AC-052-367 試験は、AC-052-365 試験の継続試験であり、AC-052-365 試験を完了した小児患者を対象としてボセンタン小児用製剤の長期の安全性及び忍容性を確認することを目的に実施された。試験方法は国際、多施設共同、オープンラベル、単群、非対照、第 3 相試験とした（図 3）。

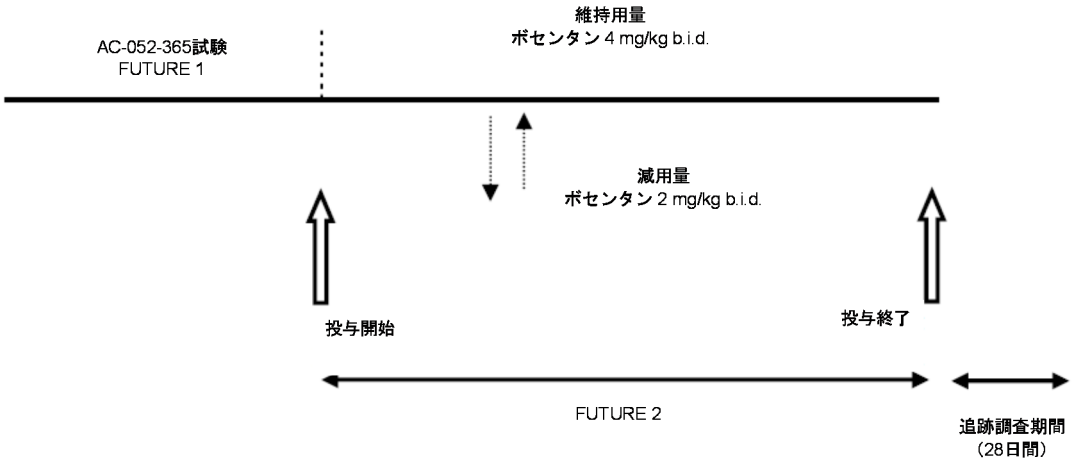
投与方法は、ボセンタン小児用製剤を 4 mg/kg b.i.d.投与とした。維持用量（4mg/kg b.i.d.投与）に対する忍容性が不良の場合は、2 mg/kg b.i.d.まで減量することを可能とした。体重 30 kg 以上の小児患者に対する最大投与量は、減量を必要としない場合は 120 mg b.i.d.投与、減量を必要とした場合は 64 mg b.i.d.投与とした。

試験期間は、小児患者が 12 歳になるまで又はボセンタン小児用製剤が承認されるまでとし、試験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- バイタルサイン、体重及び身長
- 臨床検査値

図 3　AC-052-367 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.1 figure1

1.1.2.4 AC-052-377 試験：日本

AC-052-377試験は、日本人の小児PAH患者にボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を確認することを目的に実施された。試験方法は、多施設共同、オープンラベル、第3相試験とした（図 4）。

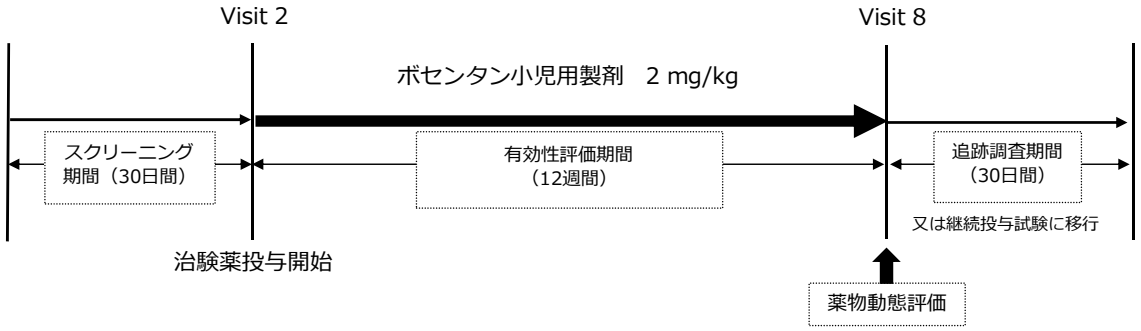
対象年齢は、0歳以上15歳未満で、特発性、遺伝性又は先天性心疾患（CHD）に伴うPAH患者を対象とした。投与方法は、ボセンタン小児用製剤を2 mg/kg b.i.d.投与とした。なお、体重59 kg以上の小児患者はボセンタン120 mgb.i.d.投与とした。試験期間は12週間とした。

本試験に登録された全例が継続試験であるAC-052-378試験へ移行した。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- 血圧、脈拍、身長及び体重
- 心電図
- 臨床検査値

図 4　AC-052-377 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 1

1.1.2.5 AC-052-378 試験：日本

AC-052-378 試験は、日本人の小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与した際の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を確認した AC-052-377 試験の継続試験として、長期投与時の有効性、安全性及び忍容性を確認することを目的に実施された。試験方法は、多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験とした（図 5）。

対象年齢は、AC-052-377 試験投与開始時の年齢が 0 歳以上 15 歳未満で、AC-052-377 試験の有効性評価（投与 12 週）を終了し、AC-052-378 試験への参加に同意取得した患者を対象とした。投与方法は、ボセンタン小児用製剤を 2 mg/kgb.i.d.投与とした。なお、体重 59 kg 以上の小児患者はボセンタン 120 mgb.i.d.投与とした。

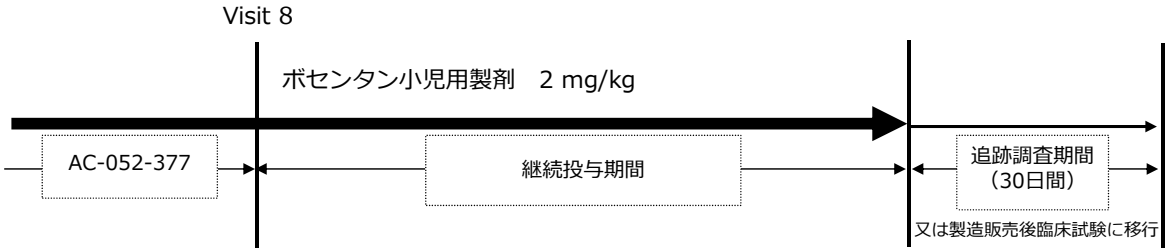
試験期間はボセンタン小児用製剤の承認取得時又は開発中止時までとした。

本試験は AC-052-377 試験の継続試験であるため、ベースラインは AC-052-377 試験の治験薬の初回投与前直近に行った評価と定義した。また、本臨床的安全性では、「AC-052-378 試験（24 週）」と記載する場合には AC-052-377 試験のベースライン時から 24 週まで、「AC-052-378 試験（52 週）」と記載する場合には AC-052-377 試験のベースライン時から 52 週までの集計データを示した。本試験は 20[redacted] 年 [redacted]月現在も継続中である。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- 血圧、脈拍、身長及び体重
- 心電図
- 臨床検査値

図 5　AC-052-378 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 2

1.1.2.6 AC-052-373 試験（FUTURE3）：海外

AC-052-373 試験は、小児 PAH 患者を対象としてボセンタン小児用製剤を b.i.d.投与又は t.i.d.投与したときの薬物動態、忍容性、安全性及び有効性を評価することを目的として実施された。試験方法は、多施設共同、無作為化、オープンラベル、反復投与、第 3 相試験とした（図 6）。

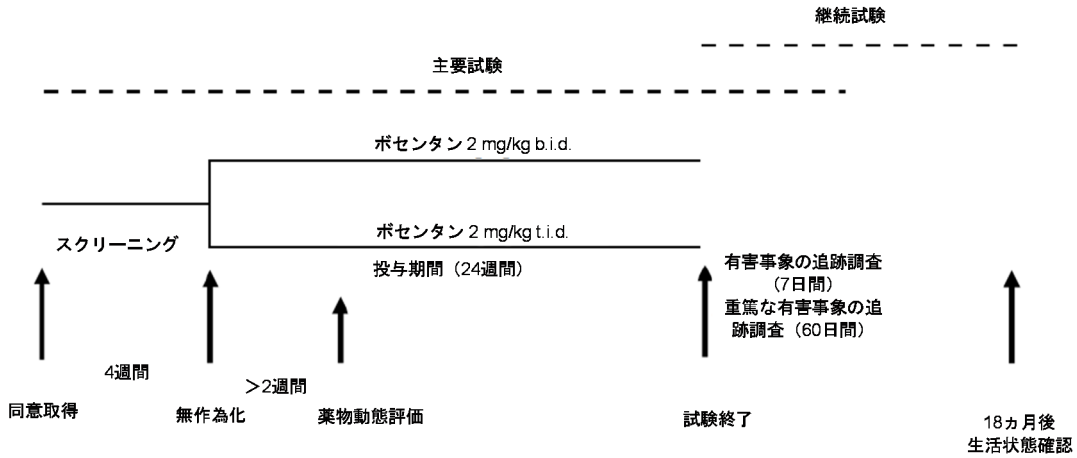
対象年齢はスクリーニング時に生後 3 ヵ月以上 12 歳未満とした。投与方法は、ボセンタン小児用製剤を 2 mg/kg を b.i.d.投与又は t.i.d.投与とした。

試験期間は、24 週間の投与期間と 24 週間投与終了後に任意の 1 年間の継続試験とし、本試験は 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に終了した。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 死亡
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- バイタルサイン、体重、ボディマス指数及び身長
- 心電図
- 臨床検査値

図 6　AC-052-373 試験のデザイン



出典：モジュール 5.3.3.2.3 figure1

1.1.2.7 AC-052-391 試験（FUTURE4）：海外

AC-052-391 試験は、iNO で治療を受けている PPHN 患者にボセンタン小児用製剤を追加投与したときの薬物動態、安全性及び有効性を評価する目的で実施された。試験方法は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験とした（図 7）。

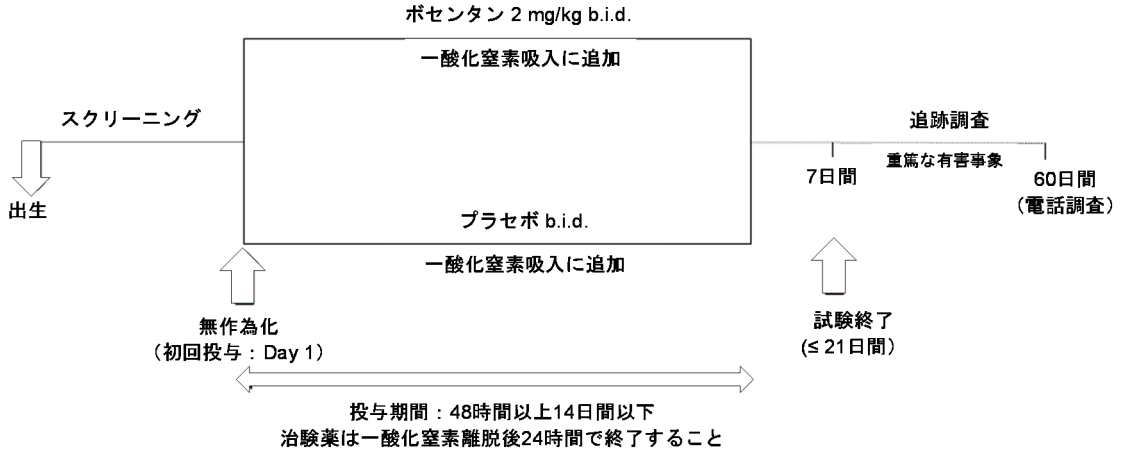
対象は、スクリーニング時に正期又はほぼ正期に出生した新生児（在胎期間 34 週超）で、無作為化時に出生後 12 時間以上 7 日未満とした。投与方法は、ボセンタン小児用製剤又はプラセボを水に分散し、経鼻又は経口胃チューブを介して 2 mg/kg を b.i.d.投与した。

試験期間は投与開始 14 日後又は iNO 離脱後 24 時間までの投与期間と、その後 7 日間の追跡調査期間とし、本試験は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に終了した。

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬投与中止に至った有害事象
- バイタルサイン
- 有害事象として報告された心電図異常
- 臨床検査値
- 重度の頭蓋内出血（グレード III 又は IV）、脳室周囲白質軟化及び脳室拡大

図 7　AC-052-391 試験のデザイン



治験薬は少なくとも 2 日連続（すなわち、48 時間 4 回投与）で投与することとした。
出典：モジュール 5.3.5.4 figure1

1.1.3 総括的安全性計画

1.1.3.1 有害事象の評価定義

1.1.3.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、患者の治験薬投与前の状態からの、あらゆる有害な変化、すなわち、治験薬との因果関係の有無を問わず、治験期間中に生じた臨床検査の異常、症状又は疾患をはじめとする、あらゆる好ましくない、及び意図しない徴候のことである。

1.1.3.1.2 有害事象の読み替え

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

各試験の総括報告書は、AC-052-356 試験（モジュール 5.3.3.2.1）は MedDRA Ver.3.3、AC-052-365 試験（モジュール 5.3.3.2.2）は MedDRA Ver.9.0、AC-052-367 試験（モジュール 5.3.5.2.1）は MedDRA Ver.14.0、AC-052-373 試験（モジュール 5.3.3.2.3）及び AC-052-391 試験（モジュール 5.3.5.4）は MedDRA Ver. 16.0 を用いたが、本臨床的安全性においては全試験の有害事象名を更に MedDRA/J Ver. 17.0 を用いて読み替えた。

1.1.3.1.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、AC-052-391 試験を除き各試験が以下のほぼ同様の重症度判定基準に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が軽度、中等度、重度の 3 段階で判定した。

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

AC-052-391 試験では対象が新生児のため、日常生活機能を基にした重症度を評価できなかった。したがって、有害事象の重症度は治験責任医師又は治験分担医師による医学的判断によって評価された。

1.1.3.1.4 治験薬との因果関係判定

AC-052-356 試験では治験薬との因果関係は以下の定義に基づき治験責任医師又は治験分担医師により判定された。

- PROBABLE：多分関連あり
- POSSIBLE：関連はあるらしい
- REMOTE：関連はないらしい

- UNRELATED：関連はない

AC-052-356 試験を除いた各試験で治験薬との因果関係は治験責任医師又は治験分担医師により関連あり又は関連なしのいずれかで判定された。

- 関連あり：治験薬の使用と合理的な因果関係があると考えられる
- 関連なし：治験薬の使用と合理的な因果関係がないと考えられる

本臨床的安全性では、AC-052-356 試験で「多分関連あり」及び「関連はあるらしい」と判断された有害事象、その他の試験では「関連あり」と判断された有害事象を、因果関係が否定できない有害事象とした。

1.1.3.1.5 有害事象の重篤度判定

重篤な有害事象は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従い、以下の判断基準のうち少なくとも 1 つを満たす有害事象とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天性異常/先天性欠損を来たすもの
- 医学的に意味のある、又は上記の転帰の少なくとも 1 つを回避するために診療を必要とするもの

1.1.3.2 有害事象の収集期間

各試験の有害事象の収集期間を表 2 に示した。

表 2　有害事象収集期間

試験	有害事象収集期間
AC-052-356	有害事象：投与開始～投与終了 1 日後 重篤な有害事象：投与開始～投与終了 28 日後
AC-052-365	有害事象：投与開始～投与終了 1 日後 重篤な有害事象：投与開始～投与終了 28 日後 [1)]
AC-052-367	有害事象：投与開始～投与終了 1 日後 重篤な有害事象：投与開始～投与終了 28 日後 [1)]
AC-052-378	有害事象：投与開始～投与終了 30 日後 重篤な有害事象：同意取得後～投与終了 30 日後
AC-052-373	有害事象：投与開始～投与終了 7 日後 重篤な有害事象：投与開始～投与終了 60 日後 [2)]
AC-052-391	有害事象：投与開始～投与終了 7 日後 重篤な有害事象：投与開始～投与終了 60 日後 [2)]

1) 投与開始前に発現した重篤な有害事象は治験責任医師によりプロトコールの手順に関連すると判断された有害事象のみを収集
2) スクリーニング期間に発現した重篤な有害事象は治験責任医師によりプロトコールの手順に関連すると判断された有害事象のみを収集

1.2 全般的な曝露状況

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］。甘味剤を使用し、少量の水で懸濁するボセンタン小児用製剤を使用した国内では AC-052-377 試験及び AC-052-378 試験、海外では AC-052-365 試験、AC-052-367 試験及び AC-052-373 試験を通して、本剤の味が合わないという理由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。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維持できることが示された。

各試験の治験薬曝露状況を表 3 に示した。平均投与期間は AC-052-367 試験は 134.7 週間と長く、それ以外の試験は 0.7～46.0 週間であった。平均 1 日投与量は 4.8～98.3 mg であった。

安全性解析対象（Safety Set）は治験薬を 1 回以上投与した患者とした。AC-052-367 試験は AC-052-365 試験の継続試験であり、AC-052-365 試験のボセンタンの投与開始から AC-052-367 試験の終了までの安全性を総合的に評価するため、Safety Set は AC-052-365 試験に組み入れた患者 36 例とした。

表 3　治験薬曝露状況（Safety Set）

	AC-052-356	AC-052-365	AC-052-367[1)]	AC-052-378（0～24 週）	AC-052-378（0～52 週）	AC-052-373	AC-052-391 ボセンタン群	AC-052-391 プラセボ群
	n=19	n=36	n=36	n=6	n=6	n=64	n=13	n=8
投与期間（週）[2)]								
例数	19	36	36	6	6	64	13	8
平均値	23.9	13.1	134.7	23.6	46.0	23.5	0.7	0.6
SD	10.8	2.0	85.7	1.1	11.2	4.4	0.4	0.2
標準誤差	-	-	14.3	0.4	4.6	0.5	0.1	0.1
中央値	23.9	13.1	119.9	23.2	53.0	24.2	0.6	0.6
Q1、Q3	-	12.1，13.5	64.4，216.7	23.1，23.9	33.7，53.4	23.9，25.0	0.5，0.9	0.5，0.7
最小値、最大値	1.0，39.0	8.4，21.1	8.4，258.0	22.6，25.6	30.0，53.6	0.4，28.7	0.1，1.4	0.4，0.9
平均 1 日投与量（mg）								
例数	-	-	-	6	6	64	13	8
平均値	-	-	-	96.4	98.3	4.8	14.7	14.0
SD	-	-	-	53.8	55.8	2.9	2.2	2.0
標準誤差	-	-	-	22.0	22.8	0.4	0.6	0.7
中央値	-	-	-	80.0	81.6	4.2	14.4	14.4
Q1、Q3	-	-	-	64.0，149.0	64.0，151.6	3.7，5.5	12.0，16.0	12.0，14.4
最小値、最大値	-	-	-	32.0，173.6	32.0，179.3	2.2，26.1	12.0，18.0	12.0，18.0
投与期間別患者数 [n（%）]								
例数	19	36	36	6	6	64		
2 週以上	18（94.7）	-	-	-	-	-	-	-
4 週以上	18（94.7）	36（100）	36（100）	-	-	63（98.4）	-	-
8 週以上	18（94.7）	36（100）	36（100）	-	-	62（96.9）	-	-
12 週以上	18（94.7）	30（83.3）	34（94.4）	6（100）	6（100）	62（96.9）	-	-
16 週以上	13（68.4）	1（2.8）	-	6（100）	6（100）	61（95.3）	-	-

	AC-052-356	AC-052-365	AC-052-367[1)]	AC-052-378（0～24 週）	AC-052-378（0～52 週）	AC-052-373	AC-052-391	
							ボセンタン群	プラセボ群
	n=19	n=36	n=36	n=6	n=6	n=64	n=13	n=8
24 週以上	-	-	31 (86.1)	6 (100)	6 (100)	48 (75.0)	-	-
48 週以上	-	-	29 (80.6)	-	4 (66.7)	-	-	-

SD：標準偏差
1) AC-052-367 試験は AC-052-365 試験の治験薬投与開始から終了まで
2) AC-052-378 試験及び AC-052-391 試験の投与期間（週）は投与日数を 7 で割って算出
出典：モジュール 5.3.3.2.1 table11、モジュール 5.3.3.2.2 table14、モジュール 5.3.5.2.1 table9、モジュール 5.3.5.2.3 表 15、表 16、モジュール 5.3.5.2.4 表 15、表 16、モジュール 5.3.3.2.3 table29、モジュール 5.3.5.4 table12

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

各試験の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 4 に示した。AC-052-391 試験では対象が新生児であるため、1.3.1.1 項に詳細をまとめた。

AC-052-367 試験の Safety Set は AC-052-365 試験と同様であるため、人口統計学的特性は同一である。

男性の割合は 47.4～66.7%、平均年齢は 4.8～9.7 歳であった。身長及び体重は年齢の違いを反映していた。人種は AC-052-378 試験を除き白人の割合が 75.0～88.9%と高かった。

PAH 疾患分類は、いずれの試験も原発性 PH 患者又は特発性 PAH 患者の組入れが多かった。WHO FC は AC-052-373 試験でのみ WHO FC I を対象とした。FC II の割合は 46.9～100%、FC III の割合は 21.1～33.3%であった。AC-052-378 試験では全例 FC II であった。

表 4　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

		AC-052-356				AC-052-365 AC-052-367	AC-052-378	AC-052-373		
		10 - 20 kg n=7	> 20 - 40 kg n=6	> 40 kg n=6	全体 n=19	n= 36	n=6	b.i.d. n=33	t.i.d. n=31	全体 n=64
性別	男性	4（57.1%）	2（33.3%）	3（50.0%）	9（47.4%）	21（58.3%）	4（66.7%）	15（45.5%）	21（67.7%）	36（56.3%）
	女性	3（42.9%）	4（66.7%）	3（50.0%）	10（52.6%）	15（41.7%）	2（33.3%）	18（54.5%）	10（32.3%）	28（43.8%）
年齢（歳）（平均値 ± SD）		5.7 ± 1.9	10.0 ± 2.4	14.2 ± 1.2	9.7 ± 4.0	6.8 ± 2.7	6.7 ± 4.8	4.5 ± 3.35	5.2 ± 3.81	4.8 ± 3.57
身長（cm）（平均値 ± SD）		108.8 ± 8.0	135.9 ± 11.2	156.8 ± 6.1	132.5 ± 22.0	119.5 ± 18.6	119.2 ± 33.1	100.1 ± 23.3	102.5 ± 27.5	101.3 ± 25.2
体重（kg）（平均値 ± SD）		17.1 ± 2.5	31.0 ± 6.4	46.5 ± 5.5	30.8 ± 13.3	22.3 ± 8.0	23.5 ± 13.1	15.6 ± 7.3	16.9 ± 8.8	16.3 ± 8.0
人種	白人	6（85.7 %）	6（100 %）	3（50.0 %）	15（78.9 %）	32（88.9 %）	-	25（75.8 %）	23（74.2 %）	48（75.0 %）
	黒人	-	-	-	-	1（2.8 %）	-	1（3.0 %）	2（6.5 %）	3（4.7 %）
	アジア人	1（14.3 %）	-	-	1（5.3 %）	-	6（100%）[1]	6（18.2 %）	4（12.9 %）	10（15.6 %）
	ヒスパニック	-	-	2（33.3 %）	2（10.5 %）	2（5.6 %）	-	-	1（3.2 %）	1（1.6 %）
	その他	-	-	1（16.7 %）	1（5.3 %）	1（2.8 %）	-	1（3.0 %）	1（3.2 %）	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	31.6 ± 31.0	30.4 ± 58.0	20.1 ± 24.5	26.7 ± 31.1	23.0 ± 27.5
PAH 疾患分類	原発性/特発性	3（42.9 %）	4（66.7 %）	3（50.0 %）	10（52.6 %）	31（86.1 %）	4（66.7 %）	14（42.4 %）	15（50.0 %）	29（46.0 %）
	遺伝性/家族性[3]	-	-	-	-	5（13.9 %）	1（16.7 %）	2（6.1 %）	-	2（3.2 %）
	先天性[4]	4（57.1 %）	2（33.3 %）	3（50.0%）	9（47.4 %）	-	1（16.7 %）	11（33.3 %）	13（43.3 %）	24（38.1 %）
	先天性（シャントあり）[4]	-	-	-	-	-	-	6（18.2 %）	2（6.7 %）	8（12.7 %）
WHO FC	I	-	-	-	-	-	-	8（24.2 %）	8（25.8 %）	16（25.0 %）
	II	7（100 %）	5（83.3 %）	3（50.0 %）	15（78.9 %）	23（63.9 %）	4（100 %）	13（39.4 %）	17（54.8 %）	30（46.9 %）
	III	-	1（16.7 %）	3（50.0 %）	4（21.1 %）	13（36.1 %）	-	12（36.4 %）	6（19.4 %）	18（28.1 %）
	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAH 治療薬使	なし[5]	3（42.9 %）	3（50 %）	3（50 %）	9（47.4 %）	-	1（16.7 %）	13（39.4 %）	10（32.3 %）	23（35.9 %）
	ボセンタン[6]	-	-	-	-	15（41.7 %）	-	10（30.3 %）	8（25.8 %）	18（28.1 %）

		AC-052-356				AC-052-365 AC-052-367	AC-052-378	AC-052-373		
		10 - 20 kg n=7	> 20 - 40 kg n=6	> 40 kg n=6	全体 n=19	n= 36	n=6	b.i.d. n=33	t.i.d. n=31	全体 n=64
用状況	PDE5	-	-	-	-	-	5（83.3 %）	10（30.3 %）	12（38.7 %）	22（34.4 %）
	エポプロステノール	4（57.1%）	3（50 %）	3（50 %）	10（52.6 %）	9（25.0 %）	-	-	1（3.2 %）	1（1.6 %）
	経口プロスタノイド	-	-	-	-	1（2.8 %）	3（50.0 %）	-	-	-
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

PDE5：ホスホジエステラーゼ-5、PVRI：肺血管抵抗係数
1) 全て日本人
2) 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 試験（AC-052-367 試験）の「家族性 PAH」と AC-052-378 試験及び AC-052-373 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 5.3.3.2.1 table4、table5、figure3、Appendix11、モジュール 5.3.3.2.2 table7、table28、table42、モジュール 5.3.5.2.3 表 7、表 8、表 9、表 14、付録 16.2.4.2、モジュール 5.3.3.2.3 table10、table11、table103

1.3.1.1 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験の人口統計学的特性を表 5 に示した。

人口統計学的特性はボセンタン群とプラセボ群の間で違いはなかった。在胎期間の中央値はボセンタン群 40.0 週（36.0～41.0 週）、プラセボ群 38.5 週（36.0～42.0 週）であり、両群間で類似していた。初回治験薬投与時の年齢の中央値はボセンタン群 1.4 日（0.6～5.6 日）、プラセボ群 1.7 日（0.6～5.9 日）であり、両群間で類似していた。出生時の身長及び体重も両群間で類似しており、各群とも女児及び白人が多くを占めた。

ベースライン時の PPHN 関連データ、酸素化及び血圧関連データをそれぞれ表 6 及び表 7 に示した。PPHN の病因は実質性肺疾患によるものがボセンタン群で 100%（13/13 例）、プラセボ群で 62.5%（5/8 例）といずれの群でも多く、プラセボ群の残り 3 例（37.5%）は特発性 PPHN であった。PPHN と診断を受けた時点の年齢の中央値はボセンタン群で 13.1 時間（2.0～33.9 時間）、プラセボ群で 18.1 時間（4.0～43.0 時間）であった。

ベースライン時の酸素化指数（OI）の中央値はボセンタン群で 18.3（5.9～44.3）、プラセボ群で 13.2（7.1～39.4）であり、肺胞気 - 動脈血酸素分圧較差（$AaDO_2$）の中央値はボセンタン群で 481.0 mmHg（177.8～606.9 mmHg）、プラセボ群で 429.0 mmHg（255.8～619.3 mmHg）であり、疾患状態はプラセボ群に比べてボセンタン群で重度であった。

iNO 開始から治験薬投与開始までの時間の中央値はボセンタン群で 20.7 時間（7.9～115.5 時間）、プラセボ群で 23.5 時間（6.0～118.2 時間）であり、その一酸化窒素の吸入量の中央値は両群とも 20 ppm であった。

表 5　人口統計学的特性（Safety Set）：AC-052-391 試験

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
在胎期間（週）		
例数	13	8
平均値	39.2	38.6
SD	2.05	2.00
標準誤差	0.57	0.71
中央値	40.0	38.5
Q1,Q3	37.0 , 41.0	37.0 , 40.0
最小値,最大値	36.0 , 41.0	36.0 , 42.0
初回投与時の年齢（日数）		
例数	13	8
平均値	1.9	2.2
SD	1.32	1.64
標準誤差	0.37	0.58
中央値	1.4	1.7
Q1,Q3	1.1 , 2.6	1.3 , 2.5
最小値,最大値	0.6 , 5.6	0.6 , 5.9
性別　[n（%）]		

	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
例数	13		8	
男性	4	(30.8)	2	(25.0)
女性	9	(69.2)	6	(75.0)
症例報告書上の出生体重（kg）				
例数	13		8	
平均値	3.4		3.2	
SD	0.48		0.45	
標準誤差	0.13		0.16	
中央値	3.2		3.1	
Q1,Q3	2.9 , 3.8		2.9 , 3.3	
最小値,最大値	2.8 , 4.1		2.8 , 4.2	
IVRS による出生体重 [n（%）]				
例数	13		8	
2.5 - 3 kg	4	(30.8)	3	(37.5)
3 - 3.5 kg	3	(23.1)	4	(50.0)
3.5 - 4 kg	4	(30.8)	-	
4 - 4.5 kg	2	(15.4)	1	(12.5)
体長（cm）				
例数	7		6	
平均値	54.1		52.6	
SD	3.39		4.73	
標準誤差	1.28		1.93	
中央値	53.0		50.4	
Q1,Q3	53.0 , 55.0		50.0 , 53.0	
最小値,最大値	50.0 , 61.0		50.0 , 62.0	
人種 [n（%）]				
例数	13		8	
白人	11	(84.6)	6	(75.0)
アジア人	1	(7.7)	-	
ヒスパニック	1	(7.7)	1	(12.5)
その他	-		1	(12.5)

出典：モジュール 5.3.5.4 table4

表 6 PPHN 関連のベースライン特性の要約（Safety Set）：AC-052-391 試験

	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
PPHN 病因 [n（%）][1)]				
例数	13		8	
特発性	-		3	(37.5)

	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
実質性肺疾患	13	(100)	5	(62.5)
新生児吸引	9	(69.2)	3	(37.5)
新生児呼吸窮迫症候群	4	(30.8)	-	
肺炎	2	(15.4)	2	(25.0)
敗血症	2	(15.4)	1	(12.5)
PPHN 診断時の年齢（時間）				
例数	13		8	
平均値	14.9		19.4	
SD	9.3		13.8	
標準誤差	2.6		4.9	
中央値	13.1		18.1	
Q1,Q3	7.5 , 19.4		6.6 , 29.3	
最小値,最大値	2.0 , 33.9		4.0 , 43.0	
診断から治験薬初回投与までの期間（時間）				
例数	13		8	
平均値	32.9		34.0	
SD	28.1		38.1	
標準誤差	7.8		13.5	
中央値	26.0		18.8	
Q1,Q3	14.9 , 32.0		12.2 , 41.1	
最小値,最大値	8.0 , 100.1		6.3 , 121.4	

1) 実質性肺疾患に起因した病態も含めた
出典：モジュール 5.3.5.4 table5

表 7 酸素化及び血圧関連データのベースライン特性の要約（Safety Set）：AC-052-391 試験

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
無作為化前最終 2 回の酸素化指数 [1)]		
例数	9	6
平均値	23.0	18.5
SD	8.67	6.47
標準誤差	2.89	2.64
中央値	22.0	17.5
Q1,Q3	15.0 , 27.0	13.0 , 23.0
最小値,最大値	15.0 , 39.0	12.0 , 28.0
無作為化前最終酸素化指数 [1)]		
例数	9	6
平均値	29.0	21.2
SD	19.23	6.88
標準誤差	6.41	2.81
中央値	16.0	20.5

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
Q1,Q3	16.0 , 49.0	16.0 , 28.0
最小値,最大値	13.0 , 62.0	12.0 , 30.0
ベースラインの酸素化指数		
例数	13	8
平均値	21.1	17.3
SD	12.95	11.37
標準誤差	3.59	4.02
中央値	18.3	13.2
Q1,Q3	11.5 , 34.0	8.5 , 24.2
最小値,最大値	5.9 , 44.3	7.1 , 39.4
ベースラインの $AaDO_2$ (mmHg)		
例数	13	8
平均値	468.5	421.4
SD	132.50	139.72
標準誤差	36.75	49.40
中央値	481.0	429.0
Q1,Q3	405.2 , 577.6	283.9 , 535.0
最小値,最大値	177.8 , 606.9	255.8 , 619.3
右室収縮期圧(RVSP) (mmHg)		
例数	8	7
平均値	43.0	48.1
SD	23.93	19.10
標準誤差	8.46	7.22
中央値	44.5	51.0
Q1,Q3	28.0 , 55.5	38.0 , 58.0
最小値,最大値	6.0 , 82.0	13.0 , 75.0
全身収縮期血圧(SSBP) (mmHg)[2)]		
例数	12	8
平均値	70.3	67.8
SD	16.89	12.89
標準誤差	4.88	4.56
中央値	70.0	67.5
Q1,Q3	58.5 , 76.5	57.5 , 73.5
最小値,最大値	48.0 , 113.0	52.0 , 93.0

1) iNO 時に評価した無作為化前直近 2 ポイントの OI
2) SSBP は心エコー時に測定
出典：モジュール 5.3.5.4 table6

1.3.2 既往歴及び合併症

1.3.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験のベースライン時の既往歴及び合併症をモジュール 5.3.3.2.1 Appendix4 に示した。

ベースライン時に既往歴又は合併症を有する小児患者は 78.9%（15/19 例）であった。発現の割合が高かった主な既往歴又は合併症（SOC）とその割合は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」36.8%（7/19 例）、「皮膚および皮下組織障害」31.6%（6/19 例）、「胃腸障害」26.3%（5/19 例）、「免疫系障害」21.1%（4/19 例）及び「神経系障害」21.1%（4/19 例）であった。

2 例以上に見られた既往歴又は合併症（PT）とその割合は、皮膚炎 21.1%（4/19 例）、薬剤過敏症 15.8%（3/19 例）、頭痛 15.8%（3/19 例）、副鼻腔炎 10.5%（2/19 例）、季節性アレルギー10.5%（2/19 例）及び下痢 10.5%（2/19 例）であった。

1.3.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験のベースライン時の既往歴及び合併症をモジュール 5.3.3.2.2 table26 に示した。

ベースライン時に既往歴又は合併症を有する小児患者は 66.7%（24/36 例）であった。発現の割合が高い主な既往歴又は合併症（SOC）とその割合は、「先天性、家族性および遺伝性障害」30.6%（11/36 例）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」30.6%（11/36 例）であった。「外科および内科処置」は 30.6%（11/36 例）で報告され、既往歴として 1 回以上の処置を受けていた。

本試験では特発性又は家族性 PAH を対象としたが、既往歴又は合併症として、心室中隔欠損症が 13.9%（5/36 例）、心房中隔欠損症が 11.1%（4/36 例）に認められた。

これらの既往歴又は合併症と PAH との関連性は、治験責任医師が否定した。

1.3.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験の Safety Set は AC-052-365 試験と同様であり、詳細は 1.3.2.2 項に記載した。

1.3.2.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験のベースライン時の既往歴をモジュール 5.3.5.2.3 表 10、合併症をモジュール 5.3.5.2.3 表 11 に示した。

ベースライン時に既往歴を有する小児患者は 33.3%（2/6 例）であった。

合併症は全例が有しており、主な合併症とその割合は鼻出血 66.7%（4/6 例）、心不全 33.3%（2/6 例）、便秘 33.3%（2/6 例）及びアレルギー性鼻炎 33.3%（2/6 例）であった。

1.3.2.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験のベースライン時の既往歴及び合併症をモジュール 5.3.3.2.3 table59 に示し

た。

ベースライン時に既往歴又は合併症を有する小児患者は 93.8%（60/64 例）で、b.i.d.群で 90.9%（30/33 例）、t.i.d.群で 96.8%（30/31 例）であった。

発現の割合が高い主な既往歴又は合併症（SOC）は、「先天性、家族性および遺伝性障害」であり、その割合は b.i.d.群で 57.6%（19/33 例）、t.i.d.群で 64.5%（20/31 例）であった。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」は b.i.d.群及び t.i.d.群の両群で割合が類似しており、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は b.i.d.群で 42.4%（14/33 例）、t.i.d.群で 35.5%（11/31 例）で、「感染症および寄生虫症」は b.i.d.群で 24.2%（8/33 例）、t.i.d.群で 22.6%（7/31 例）であった。「胃腸障害」は b.i.d.群で 6.1%（2/33 例）、t.i.d.群で 22.6%（7/31 例）であった。

1.3.2.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験のベースライン時の既往歴及び合併症をモジュール 5.3.5.4 table23 に示した。

プラセボ群の 1 例を除き、全例が既往歴又は合併症を有していた。主な既往歴又は合併症（SOC）は、「代謝および栄養障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」に分類される既往歴又は合併症のうち、肺炎の割合はボセンタン群で 38.5%（5/13 例）、プラセボ群で 25.0%（2/8 例）、新生児敗血症/敗血症の割合はボセンタン群で 15.4%（2/13 例）、プラセボ群で 25.0%（2/8 例）であった。

「血液およびリンパ系障害」の割合は、ボセンタン群で 23.1%（3/13 例）、プラセボ群で 25.0%（2/8 例）であり、すべて貧血と関連する既往歴又は合併症であった。

1.3.3 ベースライン時の併用薬

1.3.3.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験のベースライン時の併用薬をモジュール 5.3.3.2.1 Appendix5 に示した。

ベースライン時に併用割合の高い薬剤は、薬効分類別に、「抗血栓薬」100%（19/19 例）、「ループ利尿薬」52.6%（10/19 例）、「強心配糖体」42.1%（8/19 例）及び「カルシウム拮抗薬」26.3%（5/19 例）であった。

酸素療法及びエポプロステノールの併用割合は、それぞれ 47.4%（9/19 例）及び 57.9%（11/19 例）であった。

1.3.3.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験のベースライン時の併用薬をモジュール 5.3.3.2.2 table28 に示した。

ベースライン時の併用薬の使用割合は 75.0%（27/36 例）であった。併用割合の高い薬剤は、エポプロステノール 25.0%（9/36 例）、フロセミド 22.2%（8/36 例）であった。また、酸素療法の使用割合は 19.4%（7/36 例）であった。

ボセンタンでの治療歴がある患者は 15 例であった（モジュール 5.3.3.2.2 Appendix 16.2.4.4）。

1.3.3.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験の Safety Set は AC-052-365 試験と同様であり、詳細は 1.3.3.2 項に記載した。

1.3.3.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験のベースライン時の併用薬をモジュール 5.3.5.2.3 表 30 に示した。

PAH 治療を目的としたベースライン時の併用薬で併用割合の高い薬剤は、ベラプロストナトリウム 50.0%（3/6 例）、タダラフィル 50.0%（3/6 例）及びシルデナフィルクエン酸塩 33.3%（2/6 例）であった。

PAH 治療以外を目的としたベースライン時の併用薬で最も併用割合の高い薬剤は、酸化マグネシウム 33.3%（2/6 例）であった。

1.3.3.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験のベースライン時の併用薬をモジュール 5.3.3.2.3 table69 に示した。

ベースライン時の併用薬の使用割合は 89.1%（57/64 例）で、b.i.d.群で 87.9%（29/33 例）、t.i.d.群で 90.3%（28/31 例）であり、両群で使用割合は類似していた。併用割合の高い薬剤はシルデナフィルであり、b.i.d.群で 51.5%（17/33 例）、t.i.d.群で 51.6%（16/31 例）であった。また、薬効分類別で「利尿薬」の併用割合は、b.i.d.群で 48.5%（16/33 例）、t.i.d.群 48.4%（15/31 例）であり、両群で使用割合は類似していた。

なお、ベースライン時の併用薬及びその併用割合は、2 歳未満群と 2 歳以上群で類似していた（モジュール 5.3.3.2.3 table70）。

1.3.3.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験のベースライン時の前治療をモジュール 5.3.5.4 table 24 に示した。

全例がベースライン時に前治療を使用していた。併用割合の高い薬剤は薬効分類別で「代用血液と灌流液」であり、ボセンタン群で 84.6%（11/13 例）、プラセボ群で 75.0%（6/8 例）であった。輸血（ヒト濃縮血球）の割合は、ボセンタン群で 23.1%（3/13 例）、プラセボ群で 37.5%（3/8 例）であった。ボセンタン群の 1 例は血小板輸血を行っていた。血漿輸血の割合は、ボセンタン群で 15.4%（2/13 例）、プラセボ群で 25.0%（2/8 例）であった。

「全身用抗菌薬」の併用割合は、ボセンタン群で 69.2%（9/13 例）、プラセボ群で 37.5%（3/8 例）であった。「全身用抗菌薬」の中で併用割合の高い薬剤は、ゲンタマイシン、アンピシリン、ベンジルペニシリン及びアミカシンであった。

「心疾患治療」の併用割合は、ボセンタン群で 69.2%（9/13 例）、プラセボ群で 12.5%（1/8 例）であり、昇圧剤の静脈内投与が多かった。プラセボ群よりボセンタン群で使用割合が高く、ベースラインにおいてボセンタン群がプラセボ群に比べて重症度が高かったことに起因すると考えられた。

1.3.4 試験中の併用薬

1.3.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験では試験中の併用薬の集計は行わなかった。

1.3.4.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験の試験中の併用薬をモジュール 5.3.3.2.2 table 29 に示した。

試験中の併用薬の使用割合は 83.3%（30/36 例）であった。併用割合の高い薬剤は、フロセミド 27.8%（10/36 例）、エポプロステノール 25.0%（9/36 例）及び酸素療法 22.2%（8/36 例）であった。

1.3.4.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験の試験中の併用薬をモジュール 5.3.5.2.1 table52 に示した。

試験中の併用薬の使用割合は 91.7%（33/36 例）であった。併用割合の高い薬剤は、パラセタモール 38.9%（14/36 例）、アモキシシリン 33.3%（12/36 例）及びエポプロステノール 33.3%（12/36 例）であった。

1.3.4.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験のボセンタン投与 24 週後までに使用した併用薬をモジュール 5.3.5.2.3 表 31 に、52 週後までに使用した併用薬をモジュール 5.3.5.2.4 表 31 に示した。全例が併用薬を使用していた。

ボセンタン投与 24 週後までに使用した併用薬のうち併用割合の高い薬剤は、薬効分類別では、「その他の循環器官用薬」83.3%（5/6 例）であった。「その他の循環器官用薬」の中で主な併用薬は、ベラプロストナトリウム 50.0%（3/6 例）、タダラフィル 50.0%（3/6 例）及びシルデナフィルクエン酸塩 33.3%（2/6 例）であった。

ボセンタン投与 52 週後までに使用した併用薬のうち併用割合の高い薬剤は、薬効分類別では「その他の循環器官用薬」であり、全例（6/6 例）が使用していた。「その他の循環器官用薬」の中で主な併用薬は、タダラフィル 66.7%（4/6 例）、ベラプロストナトリウム 50.0%（3/6 例）及びシルデナフィルクエン酸塩 33.3%（2/6 例）であった。

1.3.4.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験の試験中の併用薬をモジュール 5.3.3.2.3 table181 に示した。

試験中の併用薬の使用割合は、b.i.d.群で 97.0%（32/33 例）、t.i.d.群で 96.8%（30/31 例）であった。併用割合の高い薬剤は、シルデナフィル、スピロノラクトン及びフロセミドで、b.i.d.群と t.i.d.群で使用割合は類似していた。薬効分類別で「胃腸障害」に分類される薬剤は、ベースライン時より試験中に併用割合が増加した。これは、試験中に胃腸関連の有害事象の発現があったためであった。

2 歳未満群の試験中の併用薬の使用割合は、b.i.d.群で 90.0%（9/10 例）、t.i.d.群で 100%（11/11 例）、2 歳以上群の試験中の併用薬の使用割合は、b.i.d.群で 100%（23/23 例）、t.i.d.群で 95.0%（19/20 例）であり、両群で類似していた（モジュール 5.3.3.2.3 table182）。

1.3.4.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験の試験中の併用薬をモジュール 5.3.5.4 table58 に示した。

試験中の併用薬はボセンタン群とプラセボ群で類似していた。併用割合の高い薬剤は、薬効分類別では「代用血液と灌流液」であり、ボセンタン群で 100%（13/13 例）、プラセボ群で 75.0%（6/8 例）であった。輸血の割合はボセンタン群で 30.8%（4/13 例）、プラセボ群で 12.5%（1/8 例）、血小板輸血の割合はボセンタン群で 7.7%（1/13 例）であった。

「抗血栓薬」の併用割合は、ボセンタン群で 69.2%（9/13 例）、プラセボ群で 50%（4/8 例）であった。「心疾患治療」の併用割合は、ボセンタン群で 100%（13/13 例）、プラセボ群で 87.5%（7/8 例）であった。プラセボ群と比較してボセンタン群で「心疾患治療」の併用割合が高いが、これはベースライン時でも同様であった。「閉塞性気道障害用薬」の併用割合は、ボセンタン群で 30.8%（4/13 例）、プラセボ群で 12.5%（1/8 例）であった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

各試験の有害事象の概要を表 8 及び表 9 に示した。各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。成人の PAH を対象としたピボタル臨床第 3 相試験（AC-052-352 試験）ボセンタン群では、有害事象の発現割合は 94.4%、因果関係の否定できない有害事象の発現割合は 59.7%、重篤な有害事象の発現割合は 18.1%であった。全体的に有害事象の発現割合はおおむね類似していた（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.597）。

表 8　有害事象の概要（Safety Set）

	AC-052-356 n=19		AC-052-365 n=36		AC-052-367 n=36		AC-052-378（0～24 週） n=6		AC-052-378（0～52 週） n=6		AC-052-373[2] n=64		AC-052-391[2] ボセンタン群 n=13		AC-052-391[2] プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	17	89.5%	22	61.1%	32	88.9%	5	83.3%	5	83.3%	43[3]	67.2%	10	76.9%	4	50.0%
重度の有害事象発現例数	1	5.3%	2	5.6%	14	38.9%	0	0.0%	0	0.0%	5	7.8%	3	23.1%	3	37.5%
因果関係が否定できない有害事象発現例数	8	42.1%	13	36.1%	15	41.7%	1	16.7%	1	16.7%	8	12.5%	2	15.4%	-	
死亡数	0	0.0%	1	2.8%	6	16.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.6%	-		-	
重篤な有害事象発現例数	2	10.5%	4	11.1%	18	50.0%	1	16.7%	2	33.3%	11[3]	17.2%	2	15.4%	3	37.5%
投与中止に至った有害事象	2[1]	10.5%	1	2.8%	6	16.7%	0	0.0%	0	0.0%	3	4.7%	1	7.7%	-	

1) 12 週の評価終了後に肝機能異常により治験薬投与中止となった症例（患者番号 1004）を含む
2) 治験薬投与終了 7 日後までに発現した有害事象を集計
3) データベースロック後に報告されたアデノウイルス性胃腸炎を含む
出典：モジュール 5.3.3.2.1 table12、table13、Module IV-6、モジュール 5.3.3.2.2 table78、Appendix16.2.7.1、モジュール 5.3.5.2.1 table10、Appendix16.2.7、モジュール 5.3.5.2.3 表 17、モジュール 5.3.5.2.4 表 17、モジュール 5.3.3.2.3 Appendix16.2.7、モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.7.1

表 9　ボセンタン投与期間中の有害事象の概要（Safety Set）

	AC-052-356 n=19		AC-052-365 n=36		AC-052-367 n=36		AC-052-378（0～24 週） n=6		AC-052-378（0～52 週） n=6		AC-052-373 n=64		AC-052-391[2] ボセンタン群 n=13		AC-052-391[2] プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	17	89.5%	22	61.1%	32	88.9%	5	83.3%	5	83.3%	43[3]	67.2%	10	76.9%	4	50.0%
重度の有害事象発現例数	1	5.3%	2	5.6%	14	38.9%	0	0.0%	0	0.0%	5	7.8%	3	23.1%	3	37.5%
因果関係が否定できない有害事象発現例数	8	42.1%	13	36.1%	15	41.7%	1	16.7%	1	16.7%	8	12.5%	2	15.4%	-	
死亡数	0	0.0%	1	2.8%	4	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.6%	-		-	
重篤な有害事象発現例数	2	10.5%	4	11.1%	18	50.0%	1	16.7%	2	33.3%	11[3]	17.2%	2	15.4%	3	37.5%
投与中止に至った有害事象	2[1]	10.5%	1	2.8%	6	16.7%	0	0.0%	0	0.0%	3	4.7%	1	7.7%	-	

1) 12 週の評価終了後に肝機能異常により治験薬投与中止となった症例（患者番号 1004）を含む
2) 治験薬投与終了 7 日後までに発現した有害事象を集計
3) データベースロック後に報告されたアデノウイルス性胃腸炎を含む
出典：モジュール 5.3.3.2.1 table12、table13、Module IV-6、モジュール 5.3.3.2.2 table78、Appendix16.2.7.1、モジュール 5.3.5.2.1 table10、Appendix16.2.7、
モジュール 5.3.5.2.3 表 17、モジュール 5.3.5.2.4 表 17、モジュール 5.3.3.2.3 Appendix16.2.7、モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.7.1

2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象の解析

2.1.2.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験でボセンタン投与終了 1 日後までに 2 例以上発現した有害事象を表 10 に示した。

有害事象の発現割合は 89.5%（17/19 例）であった。複数例で報告された有害事象は少なく、2 例以上で発現した有害事象は、潮紅で 21.1%（4/19 例）、頭痛及び肝機能異常でそれぞれ 15.8%（3/19 例）、浮動性めまい、体液貯留、肺高血圧症、発熱、医療機器関連感染、レンサ球菌性咽頭炎、肺炎、口腔咽喉痛及び上気道感染でそれぞれ 10.5%（2/19 例）であった。

潮紅、頭痛及び肝機能異常は、これまでに実施された成人 PAH を対象としたボセンタンの臨床試験で貧血や浮腫とともに報告される有害事象である。潮紅はエポプロステノールを併用していた患者にのみ発現した。本試験で貧血は見られなかったが、軽度の体液貯留が 2 例、中等度の浮腫が 1 例に見られた。これらを含めた有害事象の発現割合は、体重及びボセンタンの曝露量（薬物濃度-時間曲線下面積、最高血漿中濃度）と相関したものではなかった（モジュール 5.3.3.2.1 第 3.4.2 項）。

表 10　有害事象の発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-356 試験

基本語	低体重群 10 - 20 kg n=7		中体重群 >20 - 40 kg n=6		高体重群 >40 kg n=6		全体 n=19	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	6	85.7%	6	100%	5	83.3%	17	89.5%
有害事象発現件数	16		27		14		57	
潮紅	2	28.6%	2	33.3%	-		4	21.1%
頭痛	-		3	50.0%	-		3	15.8%
肝機能異常	1	14.3%	2	33.3%	-		3	15.8%
浮動性めまい	-		2	33.3%	-		2	10.5%
体液貯留	1	14.3%	-		1	16.7%	2	10.5%
医療機器関連感染	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%
レンサ球菌性咽頭炎	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%
肺炎	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%
肺高血圧症	-		2	33.3%	-		2	10.5%
発熱	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%
口腔咽頭痛	-		1	16.7%	1	16.7%	2	10.5%
上気道感染	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%

出典：モジュール 5.3.3.2.1 table12

2.1.2.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験でボセンタン投与終了 1 日後までに 2 例以上発現した有害事象を表 11 に示

した。

有害事象の発現割合は 61.1%（22/36 例）であった。最も発現割合が高い有害事象は腹痛で 11.1%（4/36 例）であった。次いで発現割合が高い有害事象は嘔吐で 8.3%（3/36 例）であった。本試験では肝酵素上昇や貧血は発現しなかった。

表 11　有害事象の発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-365 試験

基本語	ボセンタン n=36	
	No.	%
有害事象発現例数	22	61.1%
有害事象発現件数	69	
腹痛	4	11.1%
嘔吐	3	8.3%
上腹部痛	2	5.6%
攻撃性	2	5.6%
無力症	2	5.6%
気管支炎	2	5.6%
胸痛	2	5.6%
疲労	2	5.6%
潮紅	2	5.6%
頭痛	2	5.6%
鼻閉	2	5.6%
四肢痛	2	5.6%
肺高血圧症	2	5.6%
扁桃炎	2	5.6%
ウイルス感染	2	5.6%

出典：モジュール 5.3.3.2.2 table79

2.1.2.1.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験でボセンタン投与終了 1 日後までに 3 例以上発現した有害事象を表 12 に示した。

有害事象の発現割合は 88.9%（32/36 例）であった。最も発現割合が高い有害事象は腹痛及び鼻咽頭炎でそれぞれ 19.4%（7/36 例）であった。次いで発現割合が高い有害事象は肺動脈性肺高血圧症及び肺高血圧症でそれぞれ 16.7%（6/36 例）であった。

有害事象には上気道感染、鼻咽頭炎、気管支炎、中耳炎、嘔吐及び下痢といった小児でよく見られる有害事象や基礎疾患と関連性がある胸痛、疲労、失神が見られた。これら以外の多くの有害事象の発現例数は 1 例であった（モジュール 5.3.5.2.1 table 56）。

表 12　有害事象の発現の割合（3 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	32	88.9%	13	86.7%	19	90.5%
有害事象発現件数	238		71		167	
腹痛	7	19.4%	2	13.3%	5	23.8%
鼻咽頭炎	7	19.4%	3	20.0%	4	19.0%
肺動脈性肺高血圧症	6	16.7%	4	26.7%	2	9.5%
肺高血圧症	6	16.7%	1	6.7%	5	23.8%
気管支炎	5	13.9%	2	13.3%	3	14.3%
上気道感染	5	13.9%	1	6.7%	4	19.0%
胸痛	4	11.1%	1	6.7%	3	14.3%
疲労	4	11.1%	1	6.7%	3	14.3%
潮紅	4	11.1%	1	6.7%	3	14.3%
頭痛	4	11.1%	1	6.7%	3	14.3%
肺炎	4	11.1%	2	13.3%	2	9.5%
失神	4	11.1%	3	20.0%	1	4.8%
嘔吐	4	11.1%	-		4	19.0%
上腹部痛	3	8.3%	-		3	14.3%
無力症	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
咳嗽	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
医療機器関連感染	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
下痢	3	8.3%	2	13.3%	1	4.8%
浮動性めまい	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
鼻閉	3	8.3%	-		3	14.3%
発熱	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
ウイルス感染	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table56

2.1.2.1.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験で治験薬投与期間中に発現した有害事象を表 13 に示した。

(1) ボセンタン投与開始から 24 週までに発現した有害事象の発現割合は 83.3%（5/6 例）であった。最も発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎及び皮膚乾燥で 33.3%（2/6 例）であり、その他すべての有害事象はそれぞれ 1 例で発現した。

(2) ボセンタン投与開始から 52 週までに発現した有害事象の発現割合も同様に 83.3%(5/6 例)であった。最も発現割合が高い有害事象は鼻咽頭炎で 66.7%（4/6 例)、次いで発熱 33.3%（2/6 例)、皮膚乾燥 33.3%（2/6 例）及び嘔吐 33.3%（2/6 例）であり、その他すべての有害事象はそれぞれ 1 例で発現した。

表 13　有害事象の発現の割合（Safety Set）：AC-052-378 試験

基本語	0～24 週 ボセンタン n=6		0～52 週 ボセンタン n=6	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	5	83.3%	5	83.3%
有害事象発現件数	17		45	
鼻咽頭炎	2	33.3%	4	66.7%
発熱	1	16.7%	2	33.3%
皮膚乾燥	2	33.3%	2	33.3%
嘔吐	1	16.7%	2	33.3%
おむつ皮膚炎	1	16.7%	1	16.7%
鼻出血	1	16.7%	1	16.7%
インフルエンザ	-		1	16.7%
腹痛	1	16.7%	1	16.7%
アデノウイルス性上気道感染	1	16.7%	1	16.7%
貧血	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	1	16.7%	1	16.7%
喘息	1	16.7%	1	16.7%
Ｃ－反応性蛋白増加	1	16.7%	1	16.7%
アレルギー性結膜炎	1	16.7%	1	16.7%
咳嗽	1	16.7%	1	16.7%
紅斑	1	16.7%	1	16.7%
筋肉痛	1	16.7%	1	16.7%
中耳炎	-		1	16.7%
咽頭炎	-		1	16.7%
肺炎	1	16.7%	1	16.7%
網膜静脈閉塞	-		1	16.7%
血中リン増加	1	16.7%	1	16.7%
横隔神経麻痺	1	16.7%	1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 18、モジュール 5.3.5.2.4 表 18

2.1.2.1.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験でボセンタン投与終了 7 日後までに 2 例以上発現した有害事象を表 14 に、投与期間中に 2 例以上発現した有害事象を表 15 に示した。

ボセンタン投与終了 7 日後までに発現した有害事象の割合は b.i.d.群で 66.7%（22/33 例）、t.i.d.群で 67.7%（21/31 例）であった。最も発現割合が高い有害事象は上気道感染で、b.i.d.群で 18.2%（6/33 例）、t.i.d.群で 35.5%（11/31 例）であった。また、上気道感染関連の有害事象（上気道感染、鼻咽頭炎、インフルエンザ、喉頭炎、咽頭炎、扁桃炎、細菌性上気道感染、ウイルス性咽頭炎又はウイルス性鼻炎）の発現割合は、b.i.d.群で 36.4%（12/33 例）、t.i.d.群で 45.2%（14/31 例）であり、発現割合は両群間で類似していた（モジュール 5.3.3.2.3 table189）。

表 14　有害事象の発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n =31		全体 n =64	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	22	66.7%	21	67.7%	43	67.2%
有害事象発現件数	62		92		154	
上気道感染	6	18.2%	11	35.5%	17	26.6%
発熱	4	12.1%	7	22.6%	11	17.2%
鼻咽頭炎	5	15.2%	3	9.7%	8	12.5%
下痢	2	6.1%	4	12.9%	6	9.4%
嘔吐	1	3.0%	4	12.9%	5	7.8%
肺動脈性肺高血圧症	3	9.1%	1	3.2%	4	6.3%
気管支炎	2	6.1%	1	3.2%	3	4.7%
便秘	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
咳嗽	-		3	9.7%	3	4.7%
鼻出血	-		3	9.7%	3	4.7%
発疹	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
気道感染	2	6.1%	1	3.2%	3	4.7%
ウイルス性気道感染	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
ウイルス感染	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
関節痛	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
血中ブドウ糖増加	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
気管支肺炎	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
潮紅	-		2	6.5%	2	3.1%
胃腸炎	-		2	6.5%	2	3.1%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
中耳炎	2	6.1%	-		2	3.1%
血小板減少症	2	6.1%	-		2	3.1%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table189

表 15　投与期間中の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n =31		全体 n =64	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	21	63.6%	21	67.7%	42	65.6%
有害事象発現件数	61		92		153	
上気道感染	6	18.2%	11	35.5%	17	26.6%
発熱	4	12.1%	7	22.6%	11	17.2%
鼻咽頭炎	5	15.2%	3	9.7%	8	12.5%
下痢	2	6.1%	4	12.9%	6	9.4%
嘔吐	1	3.0%	4	12.9%	5	7.8%
肺動脈性肺高血圧症	3	9.1%	1	3.2%	4	6.3%
気管支炎	2	6.1%	1	3.2%	3	4.7%
便秘	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
咳嗽	-		3	9.7%	3	4.7%
鼻出血	-		3	9.7%	3	4.7%
発疹	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
気道感染	2	6.1%	1	3.2%	3	4.7%
ウイルス性気道感染	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
ウイルス感染	1	3.0%	2	6.5%	3	4.7%
関節痛	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
気管支肺炎	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
潮紅	-		2	6.5%	2	3.1%
胃腸炎	-		2	6.5%	2	3.1%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
中耳炎	2	6.1%	-		2	3.1%
血小板減少症	2	6.1%	-		2	3.1%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table189、16.2.5.1、16.2.7.1

2.1.2.1.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験で治験薬投与終了 7 日後までに発現した有害事象を表 16 に示した。

有害事象の発現割合はボセンタン群で 76.9%（10/13 例）、プラセボ群で 50.0%（4/8 例）であった。最も発現割合が高い有害事象は貧血であり、ボセンタン群で 23.1%（3/13 例）、プラセボ群で 12.5%（1/8 例）であった。次いで発現割合の高い有害事象は全身性浮腫及び嘔吐で、それぞれボセンタン群で 23.1%（3/13 例）及び 15.4%（2/13 例）であった。

表 16　有害事象の発現の割合（Safety Set）：AC-052-391 試験

基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	10	76.9%	4	50.0%
有害事象発現件数	26		9	
貧血	3	23.1%	1	12.5%
全身性浮腫	3	23.1%	-	
嘔吐	2	15.4%	-	
気胸	1	7.7%	2	25.0%
凝血異常	1	7.7%	1	12.5%
代謝性アシドーシス	1	7.7%	1	12.5%
抱合ビリルビン増加	1	7.7%	-	
体温上昇	1	7.7%	-	
C-反応性蛋白増加	1	7.7%	-	
循環虚脱	1	7.7%	-	
発声障害	1	7.7%	-	
気管内挿管合併症	1	7.7%	-	
胃出血	1	7.7%	-	
肝炎	1	7.7%	-	
高炭酸ガス血症	1	7.7%	-	
伝染病病原体キャリアー	1	7.7%	-	
メトヘモグロビン血症	1	7.7%	-	
僧帽弁閉鎖不全症	1	7.7%	-	
気縦隔症	1	7.7%	-	
処置合併症	1	7.7%	-	
血小板減少症	1	7.7%	-	
低血糖症	-		1	12.5%
低カリウム血症	-		1	12.5%
低リン酸血症	-		1	12.5%
敗血症	-		1	12.5%

出典：モジュール 5.3.5.4 table13

2.1.2.1.7 比較的よく見られる有害事象の要約

各試験で発現割合の高い有害事象を表 17 に示した。発現した有害事象はボセンタンの特徴的な有害事象として報告されている頭痛、浮腫及び肝機能に関連した有害事象、PAH に起因すると思われる有害事象、嘔吐、下痢及び感染症など小児に特有な有害事象が多かった。

表 17　比較的よく見られた有害事象（Safety Set）

試験	発現頻度の高い有害事象
AC-052-356	潮紅 21.1%（4/19 例）、頭痛 15.8%（3/19 例）、肝機能異常 15.8%（3/19 例）
AC-052-365	腹痛 11.1%（4/36 例）、嘔吐 8.3%（3/36 例）
AC-052-367	腹痛 19.4%（7/36 例）、鼻咽頭炎 19.4%（7/36 例）、肺動脈性肺高血圧症 16.7%（6/36 例）、肺高血圧症 16.7%（6/36 例）
AC-052-378（0～24 週）	鼻咽頭炎 33.3%（2/6 例）、皮膚乾燥 33.3%（2/6 例）
AC-052-378（0～52 週）	鼻咽頭炎 66.7%（4/6 例）、発熱 33.3%（2/6 例）、皮膚乾燥 33.3%（2/6 例）、嘔吐 33.3%（2/6 例）
AC-052-373	上気道感染 26.6%（17/64 例）、発熱 17.2%（11/64 例）、鼻咽頭炎 12.5%（8/64 例）、下痢 9.4%（6/64 例）、嘔吐 7.8%（5/64 例）、肺動脈性肺高血圧症 6.3%（4/64 例）
AC-052-391　ボセンタン群	貧血 23.1%（3/13 例）、全身性浮腫 23.1%（3/13 例）、嘔吐 15.4%（2/13 例）
AC-052-391　プラセボ群	気胸 25.0%(2/8 例)

出典：モジュール 5.3.3.2.1 table12、モジュール 5.3.3.2.2 table79、モジュール 5.3.5.2.1 table56、モジュール 5.3.5.2.3　表 18、モジュール 5.3.5.2.4　表 18、モジュール 5.3.3.2.3 table189、モジュール 5.3.5.4 table13

2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.1.2.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 18 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 42.1%（8/19 例）であった。発現割合の高い因果関係を否定できない有害事象は、肝機能異常 15.8%（3/19 例）であった。その他の因果関係の否定できない有害事象は、潮紅、頭痛、浮腫、悪心、低血圧、頻脈、高血圧、振戦及び浮動性めまいであり、発現例数はすべて 1 例であった。

表 18　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-356 試験

基本語	低体重群 10 - 20 kg n=7		中体重群 >20 - 40 kg n=6		高体重群 >40 kg n=6		全体 n=19	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	2	28.6%	4	66.7%	2	33.3%	8	42.1%
有害事象発現件数	2		8		2		12	
肝機能異常	1	14.3%	2	33.3%	-		3	15.8%
悪心	1	14.3%	-		-		1	5.3%
潮紅	-		1	16.7%	-		1	5.3%
頻脈	-		1	16.7%	-		1	5.3%
高血圧	-		1	16.7%	-		1	5.3%
振戦	-		1	16.7%	-		1	5.3%
浮動性めまい	-		1	16.7%	-		1	5.3%
頭痛	-		1	16.7%	-		1	5.3%
浮腫	-		-		1	16.7%	1	5.3%

基本語	低体重群 10 - 20 kg n=7		中体重群 >20 - 40 kg n=6		高体重群 >40 kg n=6		全体 n=19	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
低血圧	-		-		1	16.7%	1	5.3%

投与開始から投与終了 1 日後までの因果関係判定が PROBABLE（多分関連あり）及び POSSIBLE（関連はあるらしい）の有害事象を集計
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module IV-6

2.1.2.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験で 2 例以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 19 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 36.1%（13/36 例）であった。最も発現割合の高い因果関係が否定できない有害事象は腹痛 11.1%（4/36 例）であった。2 例以上に発現した因果関係が否定できない有害事象は、腹痛、上腹部痛、無力症、胸痛、潮紅、頭痛、鼻閉及び嘔吐であった。

表 19　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-365 試験

基本語	ボセンタン n=36	
	No.	%
有害事象発現例数	13	36.1%
有害事象発現件数	31	
腹痛	4	11.1%
上腹部痛	2	5.6%
無力症	2	5.6%
胸痛	2	5.6%
潮紅	2	5.6%
頭痛	2	5.6%
鼻閉	2	5.6%
嘔吐	2	5.6%

出典：モジュール 5.3.3.2.2 table81

2.1.2.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験で 2 例以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 20 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 41.7%（15/36 例）であった。3 例以上に発現した因果関係が否定できない有害事象は、腹痛 11.1%（4/36 例）、胸痛、頭痛及び鼻閉でそれぞれ 8.3%（3/36 例）であった。

表 20　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	15	41.7%	3	20.0%	12	57.1%
有害事象発現件数	46		6		40	
腹痛	4	11.1%	1	6.7%	3	14.3%
胸痛	3	8.3%	-		3	14.3%
頭痛	3	8.3%	-		3	14.3%
鼻閉	3	8.3%	-		3	14.3%
上腹部痛	2	5.6%	-		2	9.5%
無力症	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
潮紅	2	5.6%	-		2	9.5%
動悸	2	5.6%	-		2	9.5%
嘔吐	2	5.6%	-		2	9.5%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table60

2.1.2.2.4 AC-052-378 試験（日本）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 21 に示した。

AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに因果関係が否定できない有害事象は血中リン増加 16.7%（1/6 例）であった。

表 21　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-378 試験

基本語	ボセンタン [1)] n=6	
	No.	%
有害事象発現例数	1	16.7%
有害事象発現件数	1	
血中リン増加	1	16.7%

1) AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに同じ結果であった。
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 19、5.3.5.2.4 表 19

2.1.2.2.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 22 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は b.i.d.群で 9.1%（3/33 例）、t.i.d.群で 16.1%（5/31 例）であった。2 例以上に発現した因果関係が否定できない有害事象は血小板減少のみであった。なお、治験薬投与期間中で集計した場合も投与終了 7 日後までと同じ結果であった。

表 22　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	全体 n＝64		b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	8	12.5%	3	9.1%	5	16.1%
有害事象発現件数	15		4		11	
血小板減少	2	3.1%	2	6.1%	-	
白血球減少	1	1.6%	1	3.0%	-	
ヘマトクリット減少	1	1.6%	1	3.0%	-	
血中ビリルビン増加	1	1.6%	-		1	3.2%
心電図 QT 延長	1	1.6%	-		1	3.2%
アレルギー性結膜炎	1	1.6%	-		1	3.2%
アレルギー性皮膚炎	1	1.6%	-		1	3.2%
ヘモグロビン減少	1	1.6%	-		1	3.2%
鼻出血	1	1.6%	-		1	3.2%
食欲減退	1	1.6%	-		1	3.2%
潮紅	1	1.6%	-		1	3.2%
鼻閉	1	1.6%	-		1	3.2%
下痢	1	1.6%	-		1	3.2%
肝機能検査異常	1	1.6%	-		1	3.2%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Appendix16.2.7.1

2.1.2.2.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 23 に示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、ボセンタン群のみで 15.4%（2/13 例）であった。因果関係の否定できない有害事象は嘔吐及び全身性浮腫で、発現例数はそれぞれ 1 例であった。

表 23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）：AC-052-391 試験

基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	2	15.4%	0	0%
有害事象発現件数	2		0	
嘔吐	1	7.7%	-	
全身性浮腫	1	7.7%	-	

投与開始から投与終了 7 日後までの有害事象を収集
出典：モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.7.1

2.1.2.2.7 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約

各試験で発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 24 に示した。治

験薬との因果関係が否定できない有害事象はボセンタンの特徴的な有害事象として報告されている頭痛、浮腫及び肝機能に関連した有害事象が多かった。

表 24　発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Safety Set）

試験	発現割合の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象
AC-052-356[1)]	肝機能異常 15.8%（3/19 例）
AC-052-365	腹痛 11.1%（4/36 例）
AC-052-367	腹痛 11.1%（4/36 例）、胸痛 8.3%（3/36 例）、頭痛 8.3%（3/36 例）、鼻閉 8.3%（3/36 例）
AC-052-378[2)]	血中リン増加 16.7%（1/6 例）
AC-052-373	血小板減少 3.1%（2/64 例）
AC-052-391　ボセンタン群	嘔吐 7.7%（1/13 例）、全身性浮腫 7.7%（1/13 例）
AC-052-391　プラセボ群	-

1) 投与開始から投与終了 1 日後までの因果関係判定が PROBABLE（多分関連あり）及び POSSIBLE（関連はあるらしい）の有害事象を集計
2) AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに同じ結果であった
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module IV-6、モジュール 5.3.3.2.2 table81、モジュール 5.3.5.2.1 table60、モジュール 5.3.5.2.3 表 19、モジュール 5.3.5.2.4 表 19、モジュール 5.3.3.2.3 Appendix16.2.7.1、モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.7.1

2.1.2.3 有害事象の重症度

2.1.2.3.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験の重症度別の有害事象を表 25 に示した。
有害事象の重症度は軽度又は中等度が多く、重度の有害事象は肝機能異常のみであった。

表 25　有害事象の重症度別発現の割合（Safety Set）：AC-052-356 試験

	軽度	中等度	重度	該当なし	合計
低体重群 10 - 20 kg　n＝7					
有害事象発現例数（%）	2（28.6）	3（42.9）	1（14.3）	-	6（85.7）
有害事象発現件数	12	3	1	-	16
中体重群>20 - 40 kg　n=6					
有害事象発現例数（%）	3（50.0）	3（50.0）	-	-	6（100）
有害事象発現件数	16	11	-	-	27
高体重群>40 kg　n=6					
有害事象発現例数（%）	4（66.7）	1（16.7）	-	-	5（83.3）
有害事象発現件数	12	1	-	1	14
全体　n=19					
有害事象発現例数（%）	9（47.4）	7（36.8）	1（5.3）	-	17（89.5）
有害事象発現件数	40	15	1	1	57

ボセンタン投与開始から投与終了 1 日後までに発現した有害事象を集計

患者が同一事象（PT）を 1 件以上発現した場合は 1 件の有害事象とし、より高い重症度を集計
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module IV-6

2.1.2.3.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験で 2 例以上発現した重症度別の有害事象を表 26 に示した。

有害事象の重症度は軽度又は中等度が多く、重度の有害事象の発現割合は 5.6%（2/36 例）であった。2 例のうち 1 例は失神、耳感染及び右室不全、もう 1 例は肺高血圧症であった（モジュール 5.3.3.2.2 table 83）。

表 26　有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-365 試験

n=36	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	6	16.7%	14	38.9%	2	5.6%	-		22	61.1%
有害事象発現件数	30		33		4		2		69	
腹痛	2	5.6%	2	5.6%	-		-		4	11.1%
嘔吐	2	5.6%	1	2.8%	-		-		3	8.3%
上腹部痛	-		2	5.6%	-		-		2	5.6%
攻撃性	-		1	2.8%	-		1	2.8%	2	5.6%
無力症	-		2	5.6%	-		-		2	5.6%
気管支炎	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%
胸痛	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%
疲労	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%
潮紅	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%
頭痛	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%
鼻閉	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%
四肢痛	2	5.6%	-		-		-		2	5.6%
肺高血圧症	-		1	2.8%	1	2.8%	-		2	5.6%
扁桃炎	2	5.6%	-		-		-		2	5.6%
ウイルス感染	1	2.8%	1	2.8%	-		-		2	5.6%

出典：モジュール 5.3.3.2.2 table83

2.1.2.3.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験で 3 例以上発現した重症度別の有害事象を表 27 に示した。

重度の有害事象の発現割合は 38.9%（14/36 例）であった。2 例以上に発現した重度の有害事象は、肺高血圧症で 8.3%（3/36 例）、肺動脈性肺高血圧症及び医療機器関連感染でそれぞれ 5.6%（2/36 例）であった。

表 27　有害事象の重症度別発現の割合（3 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験

n=36	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	2	5.6%	15	41.7%	14	38.9%	1	2.8%	32	88.9%
有害事象発現件数	102		102		25		9		238	
腹痛	2	5.6%	5	13.9%	-		-		7	19.4%
鼻咽頭炎	5	13.9%	2	5.6%	-		-		7	19.4%
肺動脈性肺高血圧症	-		3	8.3%	2	5.6%	1	2.8%	6	16.7%
肺高血圧症	1	2.8%	2	5.6%	3	8.3%	-		6	16.7%
気管支炎	3	8.3%	2	5.6%	-		-		5	13.9%
上気道感染	3	8.3%	2	5.6%	-		-		5	13.9%
胸痛	2	5.6%	2	5.6%	-		-		4	11.1%
疲労	2	5.6%	2	5.6%	-		-		4	11.1%
潮紅	2	5.6%	2	5.6%	-		-		4	11.1%
頭痛	1	2.8%	2	5.6%	1	2.8%	-		4	11.1%
肺炎	-		3	8.3%	1	2.8%	-		4	11.1%
失神	-		2	5.6%	1	2.8%	1	2.8%	4	11.1%
嘔吐	2	5.6%	2	5.6%	-		-		4	11.1%
上腹部痛	1	2.8%	2	5.6%	-		-		3	8.3%
無力症	-		3	8.3%	-		-		3	8.3%
咳嗽	2	5.6%	1	2.8%	-		-		3	8.3%
医療機器関連感染	-		1	2.8%	2	5.6%	-		3	8.3%
下痢	3	8.3%	-		-		-		3	8.3%
浮動性めまい	2	5.6%	1	2.8%	-		-		3	8.3%
鼻閉	2	5.6%	1	2.8%	-		-		3	8.3%
発熱	2	5.6%	1	2.8%	-		-		3	8.3%
ウイルス感染	2	5.6%	-		1	2.8%	-		3	8.3%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table58

2.1.2.3.4 AC-052-378 試験（日本）

(1) ボセンタン投与開始から 24 週後までに発現した有害事象を重症度別に表 28 に示した。中等度の有害事象はアデノウイルス性上気道感染及び肺炎でそれぞれ 1 例であった。

(2) 投与 52 週後までに発現した有害事象を重症度別に表 29 に示した。24 週以降に発現した中等度の有害事象は中耳炎及び網膜静脈閉塞でそれぞれ 1 例であった。

ボセンタン投与開始から 52 週までの期間を通して、重度の有害事象は発現しなかった。

表 28　有害事象の重症度別発現の割合（Safety Set）：AC-052-378 試験（24 週）

n=6	軽度		中等度		重度		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	4	66.7%	1	16.7%	-		5	83.3%
有害事象発現件数	28		2		0		30	
鼻咽頭炎	2	33.3%	-		-		2	33.3%
皮膚乾燥	2	33.3%	-		-		2	33.3%
おむつ皮膚炎	1	16.7%	-		-		1	16.7%
鼻出血	1	16.7%	-		-		1	16.7%
発熱	1	16.7%	-		-		1	16.7%
腹痛	1	16.7%	-		-		1	16.7%
アデノウイルス性上気道感染	-		1	16.7%	-		1	16.7%
貧血	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	1	16.7%	-		-		1	16.7%
喘息	1	16.7%	-		-		1	16.7%
Ｃ－反応性蛋白増加	1	16.7%	-		-		1	16.7%
アレルギー性結膜炎	1	16.7%	-		-		1	16.7%
咳嗽	1	16.7%	-		-		1	16.7%
紅斑	1	16.7%	-		-		1	16.7%
筋肉痛	1	16.7%	-		-		1	16.7%
肺炎	-		1	16.7%	-		1	16.7%
嘔吐	1	16.7%	-		-		1	16.7%
血中リン増加	1	16.7%	-		-		1	16.7%
横隔神経麻痺	1	16.7%	-		-		1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 36

表 29　有害事象の重症度別発現の割合（Safety Set）：AC-052-378 試験（52 週）

n=6	軽度		中等度		重度		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	2	33.3%	3	50.0%	-		5	83.3%
有害事象発現件数	41		4		0		45	
鼻咽頭炎	4	66.7%	-		-		4	66.7%
発熱	2	33.3%	-		-		2	33.3%
皮膚乾燥	2	33.3%	-		-		2	33.3%
嘔吐	2	33.3%	-		-		2	33.3%
おむつ皮膚炎	1	16.7%	-		-		1	16.7%
鼻出血	1	16.7%	-		-		1	16.7%
インフルエンザ	1	16.7%	-		-		1	16.7%
腹痛	1	16.7%	-		-		1	16.7%
アデノウイルス性上気道感染	-		1	16.7%	-		1	16.7%
貧血	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	1	16.7%	-		-		1	16.7%
喘息	1	16.7%	-		-		1	16.7%

C－反応性蛋白増加	1	16.7%	-		-	1	16.7%
アレルギー性結膜炎	1	16.7%	-		-	1	16.7%
咳嗽	1	16.7%	-		-	1	16.7%
紅斑	1	16.7%	-		-	1	16.7%
筋肉痛	1	16.7%	-		-	1	16.7%
中耳炎	-		1	16.7%	-	1	16.7%
咽頭炎	1	16.7%	-		-	1	16.7%
肺炎	-		1	16.7%	-	1	16.7%
網膜静脈閉塞	-		1	16.7%	-	1	16.7%
血中リン増加	1	16.7%	-		-	1	16.7%
横隔神経麻痺	1	16.7%	-		-	1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 36

2.1.2.3.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験でボセンタン投与終了 7 日後までに 2 例以上発現した有害事象を重症度別に表 30 に、投与期間中に 2 例以上で発現した有害事象を重症度別に表 31 に示した。

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。重度の有害事象の発現割合は 7.8%（5/64 例）で、b.i.d.群及び t.i.d.群で 2 例以上発現した有害事象のうち重度の有害事象は、b.i.d.群で肺動脈性肺高血圧症 3.0%（1/33 例）、t.i.d.群で発熱及びウイルス性気道感染でそれぞれ 3.2%（1/31 例）であった。

表 30　投与終了 7 日後までに発現した有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

b.i.d.群　n=33	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	12	36.4%	8	24.2%	2	6.1%	-		22	66.7%
有害事象発現件数	43		13		5		1		62	
上気道感染	5	15.2%	1	3.0%	-		-		6	18.2%
発熱	4	12.1%	-		-		-		4	12.1%
鼻咽頭炎	4	12.1%	1	3.0%	-		-		5	15.2%
下痢	2	6.1%	-		-		-		2	6.1%
肺動脈性肺高血圧症	2	6.1%	-		1	3.0%	-		3	9.1%
気管支炎	1	3.0%	1	3.0%	-		-		2	6.1%
気道感染	1	3.0%	1	3.0%	-		-		2	6.1%
中耳炎	2	6.1%	-		-		-		2	6.1%
血小板減少症	-		2	6.1%	-		-		2	6.1%

t.i.d.群　n=31	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	7	22.6%	11	35.5%	3	9.7%	-		21	67.7%
有害事象発現件数	64		22		4		2		92	

上気道感染	7	22.6%	4	12.9%	-		-		11	35.5%
発熱	4	12.9%	2	6.5%	1	3.2%	-		7	22.6%
鼻咽頭炎	2	6.5%	1	3.2%	-		-		3	9.7%
下痢	3	9.7%	1	3.2%	-		-		4	12.9%
嘔吐	3	9.7%	1	3.2%	-		-		2	6.5%
便秘	2	6.5%	-		-		-		2	6.5%
発疹	2	6.5%	-		-		-		2	6.5%
ウイルス性気道感染	1	3.2%	-		1	3.2%	-		2	6.5%
ウィルス感染	1	3.2%	1	3.2%	-		-		2	6.5%
咳嗽	1	3.2%	2	6.5%	-		-		3	9.7%
鼻出血	3	9.7%	-		-		-		3	9.7%
潮紅	2	6.5%	-		-		-		2	6.5%
胃腸炎	1	3.2%	1	3.2%	-		-		2	6.5%

全体　n=64	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	19	29.7%	19	29.7%	5	7.8%	-		43	67.2%
有害事象発現件数	107		35		9		3		154	
上気道感染	12	18.8%	5	7.8%	-		-		17	26.6%
発熱	8	12.5%	2	3.1%	1	1.6%	-		11	17.2%
鼻咽頭炎	6	9.4%	2	3.1%	-		-		8	12.5%
下痢	5	7.8%	1	1.6%	-		-		6	9.4%
嘔吐	4	6.3%	1	1.6%	-		-		5	7.8%
肺動脈性肺高血圧症	2	3.1%	-		2	3.1%	-		4	6.3%
気管支炎	1	1.6%	2	3.1%	-		-		3	4.7%
気道感染	2	3.1%	1	1.6%	-		-		3	4.7%
便秘	3	4.7%	-		-		-		3	4.7%
発疹	3	4.7%	-		-		-		3	4.7%
ウイルス性気道感染	2	3.1%	-		1	1.6%	-		3	4.7%
ウイルス感染	1	1.6%	2	3.1%	-		-		3	4.7%
咳嗽	1	1.6%	2	3.1%	-		-		3	4.7%
鼻出血	3	4.7%	-		-		-		3	4.7%
中耳炎	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
血小板減少症	-		2	3.1%	-		-		2	3.1%
関節痛	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
血中ブドウ糖増加	1	1.6%	1	1.6%	-		-		2	3.1%
気管支肺炎	-		1	1.6%	1	1.6%	-		2	3.1%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
潮紅	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
胃腸炎	1	1.6%	1	1.6%	-		-		2	3.1%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table193

表 31　有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

全体　n=64	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	19	29.7%	18	28.1%	5	7.8%	-		42	65.6%
有害事象発現件数	107		34		9		3		153	
上気道感染	12	18.8%	5	7.8%	-		-		17	26.6%
発熱	8	12.5%	2	3.1%	1	1.6%	-		11	17.2%
鼻咽頭炎	6	9.4%	2	3.1%	-		-		8	12.5%
下痢	5	7.8%	1	1.6%	-		-		6	9.4%
嘔吐	4	6.3%	1	1.6%	-		-		5	7.8%
肺動脈性肺高血圧症	2	3.1%	-		2	3.1%	-		4	6.3%
気管支炎	1	1.6%	2	3.1%	-		-		3	4.7%
気道感染	2	3.1%	1	1.6%	-		-		3	4.7%
便秘	3	4.7%	-		-		-		3	4.7%
発疹	3	4.7%	-		-		-		3	4.7%
ウイルス性気道感染	2	3.1%	-		1	1.6%	-		3	4.7%
ウイルス感染	1	1.6%	2	3.1%	-		-		3	4.7%
咳嗽	1	1.6%	2	3.1%	-		-		3	4.7%
鼻出血	3	4.7%	-		-		-		3	4.7%
中耳炎	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
血小板減少症	-		2	3.1%	-		-		2	3.1%
関節痛	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
気管支肺炎	-		1	1.6%	1	1.6%	-		2	3.1%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
潮紅	2	3.1%	-		-		-		2	3.1%
胃腸炎	1	1.6%	1	1.6%	-		-		2	3.1%

b.i.d.群及び t.i.d.群の集計は変更なし
出典：モジュール 5.3.3.2.3 table193、16.2.5.1、16.2.7.1

2.1.2.3.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験で 2 例以上発現した有害事象を重症度別に表 32 に示した。
重度の有害事象の発現割合は、ボセンタン群で 15.4%（2/13 例）、プラセボ群で 37.5%（3/8 例）であった。2 例以上に発現した重度の有害事象はプラセボ群の気胸 25.0%（2/8 例）のみであった。ボセンタン群の重度の有害事象は、循環虚脱、高炭酸ガス血症、代謝性アシドーシス、肝炎及び抱合ビリルビン増加で、発現例数はすべて 1 例であった。

表 32　有害事象の重症度別発現の割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-391 試験

ボセンタン群　n=13	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	5	38.5%	3	23.1%	2	15.4%	-		10	76.9%

有害事象発現件数	16		6		4		-		26	
貧血	3	23.1%	-		-		-		3	23.1%
全身性浮腫	3	23.1%	-		-		-		3	23.1%
嘔吐	2	15.4%	-		-		-		2	15.4%

プラセボ群　n=8	軽度		中等度		重度		該当なし		合計	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	1	12.5%	-		3	37.5%	-		4	50.0%
有害事象発現件数	6		-		3		-		9	
気胸	-		-		2	25.0%	-		2	25.0%

患者が同一事象（PT）を 1 件以上発現した場合は 1 件の有害事象とし、より高い重症度を集計
出典：モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.7.1

2.1.2.3.7 有害事象の重症度の要約

各試験で発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度が多かった。重度の有害事象の発現割合は 0.0～38.9%、1 事象での発現例数は 0～3 例であり、有害事象の発現に特徴的な傾向はみられなかった。AC-052-367 試験の重度の有害事象の発現割合は 38.9%（14/36 例）と他の試験より発現割合が高かったが、AC-052-367 試験では平均投与期間は 134.7 週間であり、試験期間が他の試験（平均投与期間 0.7～23.9 週間）より長かったためと考えられた。

2.1.3 死亡

安全性の評価に用いたすべての臨床試験の死亡症例一覧を付録 7.1.1 の表 63～表 65 に示した。

2.1.3.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験は投与終了 28 日後まで、死亡の原因となった有害事象の報告はなかった。

2.1.3.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験の投与終了 28 日後までに死亡の原因となった有害事象を発症した症例は 1 例であった。この 1 例（患者番号 102-115）は治験薬投与 69 日目に耳感染に罹り、治験薬投与 72 日目に右室不全により死亡した。耳感染の程度は軽度から中等度で、治験責任医師は耳感染が死亡の原因であった右室不全の進行を早める引き金になったと判断した。耳感染及び右室不全と治験薬との因果関係はないと報告された。なお、投与期間中に発生した死亡の原因となった有害事象を集計した際も上記 1 例のみが該当した。

2.1.3.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

治験期間終了後であっても AC-052-367 試験としてアクテリオン社の安全性データベースに

記録された死亡の原因となった有害事象を表 33 に、投与期間中に発現した死亡の原因となった有害事象を表 34 に示した。

投与終了 28 日後までに 4 例が死亡の原因となった有害事象を発症し、投与終了 28 日後以降に残りの 2 例が死亡の原因となった有害事象を発症した。投与期間中に死亡の原因となった有害事象を発症した症例で集計した際も、投与終了 28 日後までと同一の 4 例であった。2 例以上に発現した死亡の原因となった有害事象は右室不全であった。死亡の原因となった有害事象はすべてボセンタン小児用製剤投与との因果関係はないと報告された。

表 33　死亡の原因となった有害事象（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
死亡数	6	16.7%	3	20.0%	3	14.3%
右室不全	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
心停止	1	2.8%	1	6.7%	-	
心不全	1	2.8%	-		1	4.8%
心カテーテル	1	2.8%	-		1	4.8%
耳感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺炎	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺動脈性肺高血圧症	1	2.8%	-		1	4.8%
肺高血圧症	1	2.8%	1	6.7%	-	
呼吸不全	1	2.8%	1	6.7%	-	
失神	1	2.8%	1	6.7%	-	
体循環肺動脈シャント	1	2.8%	-		1	4.8%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table61

表 34　投与期間中に発現した死亡の原因となった有害事象（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
死亡数	4	11.1%	2	13.3%	2	9.5%
右室不全	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
心不全	1	2.8%	-		1	4.8%
耳感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺炎	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺動脈性肺高血圧症	1	2.8%	-		1	4.8%
呼吸不全	1	2.8%	1	6.7%	-	
体循環肺動脈シャント	1	2.8%	-		1	4.8%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table61、12.3.4、16.2.4.1

2.1.3.4 AC-052-378 試験（日本）

AC -052-378 試験は投与終了 30 日後まで死亡の原因となった有害事象の報告はなかった。

2.1.3.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験で投与終了 7 日後までに発現した死亡の原因となった有害事象を表 35 に示した。

投与終了 7 日後まで、又は投与終了 7 日以降に死亡の原因となった有害事象を発現した症例は各 1 例であった。

投与終了 7 日後までに死亡の原因となった有害事象を発現した t.i.d.群の 1 例は、治験薬投与 77 日後に肺動脈性肺高血圧症の悪化及び気管支肺炎を併発し、治験薬投与投与 84 日後に死亡した。なお、投与期間中に発生した死亡の原因となった有害事象として集計しても上記 1 例のみが該当した。

投与終了 7 日以降に死亡の原因となった有害事象を発現した b.i.d.群の 1 例は、治験薬投与 28 日後に感染、多臓器不全及び代謝障害を起こしたことで心不全が悪化し、治験薬投与 42 日後にボセンタン小児用製剤の投与を中止した。小児患者の状態は悪化し、投与中止 89 日後に拘束性心筋症により死亡した。

表 35　ボセンタン投与終了 7 日後までに発現した死亡の原因となった有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		合計 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
死亡数	-		1	3.2%	1	1.6%
気管支肺炎	-		1	3.2%	1	1.6%
肺動脈性肺高血圧症	-		1	3.2%	1	1.6%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table32

2.1.3.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC -052-391 試験は投与終了 60 日後まで、死亡の原因となった有害事象の報告はなかった。

2.1.3.7 死亡の要約

死亡の原因となる有害事象の発現は、AC-052-365 試験で 1 例、AC-052-367 試験で 6 例（投与期間中の発現は 4 例）、AC-052-373 試験で 2 例であった。死亡の原因となる有害事象は PAH に起因すると思われる有害事象が多く、全試験を通して治験薬との因果関係が否定できない死亡の報告はなかった。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

安全性の評価に用いたすべての臨床試験の重篤な有害事象症例一覧を付録 7.1.2 の表 66～表 71 に示した。

2.1.4.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験でボセンタン投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象を表 36 に示した。本試験では重篤な有害事象が 2 例報告された。

1 例（患者番号 2026）は低体重群で重篤な肝機能異常を発現し、ボセンタン投与を中止した。この患者はボセンタン投与開始前（–1 日目）から潰瘍性大腸炎と硬化性胆管炎を併発しており、それらが肝機能異常の発現に関与している可能性があった。

残りの 1 例（患者番号 2021）は中体重群で、投与 1 日目に頻脈、高血圧、振戦及び浮動性めまいを発現し入院を延長した。治験責任医師は、これらの有害事象はボセンタンの初回投与が高用量であったことに関連する可能性があるが、併用していたニフェジピン、ワルファリン及びジピリダモールの関連性も疑われるとした。なお、治験薬投与期間中で集計した場合も投与終了 28 日後までと同じ結果であった。

表 36　ボセンタン投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-356 試験

基本語	低体重群 10 - 20 kg n=7		中体重群 >20 - 40 kg n=6		高体重群 >40 kg n=6		全体 n=19	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%
重篤な有害事象発現件数	1		5		-		6	
中心静脈カテーテル留置	-		1	16.7%	-		1	5.3%
浮動性めまい	-		1	16.7%	-		1	5.3%
高血圧	-		1	16.7%	-		1	5.3%
頻脈	-		1	16.7%	-		1	5.3%
振戦	-		1	16.7%	-		1	5.3%
肝機能異常	1	14.3%	-		-		1	5.3%

出典：モジュール 5.3.3.2.1 table13

2.1.4.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験のボセンタン投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象を表 37 に示した。本試験の重篤な有害事象の発現割合は 11.1%（4/36 例）であった。重篤な有害事象を発現した 4 例のうち 1 例（患者番号 102-115）は死亡し、詳細は 2.1.3.2 項に記載した。

1 例（患者番号 103-122）は、重篤な有害事象として肺高血圧症が報告された。治験責任医師は、ボセンタン小児用製剤の服薬不良を要因の 1 つと考え、治験薬投与と因果関係ありと判断した。他の患者の重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定された。なお、治験薬投与期間中で集計した場合も投与終了 1 日後までと同じ結果であった。

表 37　ボセンタン投与終了 1 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-365 試験

基本語	ボセンタン n=36	
	No.	%
重篤な有害事象発現例数	4	11.1%
重篤な有害事象発現件数	8	
アデノイド切除	1	2.8%
細菌感染	1	2.8%
咳嗽	1	2.8%
耳感染	1	2.8%
疲労	1	2.8%
高血圧	1	2.8%
肺高血圧症	1	2.8%
右室不全	1	2.8%

出典：モジュール 5.3.3.2.2 table16

2.1.4.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験でボセンタン投与終了 28 日後までに 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 38 に、ボセンタン投与終了日までに 2 例以上発現した重篤な有害事象を表 39 に示した。本試験の重篤な有害事象の発現割合は 50.0%（18/36 例）であった。最も発現割合の高い重篤な有害事象は、肺動脈性肺高血圧、肺高血圧症及び医療機器関連感染でそれぞれ 3 例に発現した。

1 例（患者番号 101-104）は重篤な有害事象として自己免疫性肝炎が報告され、治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された。治験薬投与開始 273 日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2 倍超（51 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 4 倍超（125 U/L）に増加し、ボセンタン小児用製剤の用量は 48 mg b.i.d.から 24 mg b.i.d.に減量した。追加の臨床検査で F-Actin 抗体及び抗平滑筋免疫グロブリン G（IgG）抗体が陽性となり、自己免疫性肝炎又は慢性活動性肝炎が疑われ、治験薬投与開始 287 日目にボセンタン小児用製剤投与を中断した。その後、検査を繰り返し肝機能検査値の改善が見られたのでボセンタン小児用製剤投与を再開したが、その 11 日後には AST が基準値上限の 3 倍超（95 U/L）、ALT が基準値上限の 7 倍超（219 U/L）に増加したため、治験薬投与を中止した。本事象は治験薬投与中止から 3.5 ヵ月経過後に後遺症を残すことなく回復した（モジュール 5.3.5.2.1 第 12.3.4.19 項）。

治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象は、自己免疫性肝炎及び肺高血圧症でそれぞれ 1 例であった。

表 38　ボセンタン投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	18	50.0%	9	60.0%	9	42.9%
重篤な有害事象発現件数	51		26		25	
医療機器関連感染	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
肺動脈性肺高血圧症	3	8.3%	2	13.3%	1	4.8%
肺高血圧症	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
疲労	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
右室不全	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
体循環肺動脈シャント	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table12

表 39　ボセンタン投与終了日までに発現した重篤な有害事象（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	18	50.0%	9	60.0%	9	42.9%
重篤な有害事象発現件数	50		26		24	
医療機器関連感染	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
肺動脈性肺高血圧症	3	8.3%	2	13.3%	1	4.8%
肺高血圧症	3	8.3%	1	6.7%	2	9.5%
疲労	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
右室不全	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
体循環肺動脈シャント	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table12、16.2.4.1、16.2.7.1

2.1.4.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験の重篤な有害事象を表 40 に示した。

(1) ボセンタン投与開始から 24 週までに発現した重篤な有害事象の発現割合は 16.7%（1/6 例）で、事象はアデノウイルス性上気道感染及び、肺炎であった。両事象とも入院が必要となったため重篤な有害事象として報告され、重症度は中等度であった。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与は継続された。

(2) ボセンタン投与開始から 52 週までに発現した重篤な有害事象の発現割合は 33.3%（2/6 例）だった。24 週以降に発現した重篤な有害事象は網膜静脈閉塞で、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものと判断され重篤な有害事象として報告された。重症度は中等度であった。治験責任医師は治験薬との因果関係は完全に否定できないが、併用薬（タダラフィル）の副作用に当事象が報告されていることからこの影響が強いと判断し、関連なしとした。

表 40　試験中に発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-378 試験

基本語	0~24 週 ボセンタン n=6		0~52 週 ボセンタン n=6	
	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	1	16.7%	2	33.3%
重篤な有害事象発現件数	1		3	
アデノウイルス性上気道感染	1	16.7%	1	16.7%
肺炎	1	16.7%	1	16.7%
網膜静脈閉塞	-		1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 22、モジュール 5.3.5.2.4 表 22

2.1.4.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験でボセンタン投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象を表 41 に示した。

本試験の重篤な有害事象の発現割合は 17.2%（11/64 例）、b.i.d.群で 12.1%（4/33 例）、t.i.d.群で 22.6%（7/31 例）であった。発現したすべての重篤な有害事象はボセンタン小児用製剤投与との因果関係はないと判断された。

b.i.d.群で発現した重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症、心不全、心臓手術、薬物過敏症、感染、意識消失、代謝障害及び多臓器不全であった。

t.i.d.群で発現した重篤な有害事象は肺動脈性肺高血圧症、心房中隔欠損修復、体温上昇、気管支肺炎、胃腸炎、酸素飽和度低下、発熱、呼吸窮迫、ウイルス性気道感染及びウイルス感染であった。また、t.i.d.群の患者 1 例（3605/62004）は治験薬投与 29 日目にアデノウイルス性胃腸炎により入院していたが、この事象の報告はデータベース固定後に報告されたため、表 41 の集計には含まれなかった。

なお、治験薬投与期間中で集計した場合も投与終了 7 日後までと同じ結果であった。

表 41　ボセンタン投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）: AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		合計 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	4	12.1%	6	19.4%	10	15.6%
重篤な有害事象発現件数	8		10		18	
肺動脈性肺高血圧症	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
心房中隔欠損修復	-		1	3.2%	1	1.6%
体温上昇	-		1	3.2%	1	1.6%
気管支肺炎	-		1	3.2%	1	1.6%
心不全	1	3.0%	-		1	1.6%
心臓手術	1	3.0%	-		1	1.6%
薬物過敏症	1	3.0%	-		1	1.6%
胃腸炎	-		1	3.2%	1	1.6%
感染	1	3.0%	-		1	1.6%
意識消失	1	3.0%	-		1	1.6%
代謝障害	1	3.0%	-		1	1.6%
多臓器不全	1	3.0%	-		1	1.6%
酸素飽和度低下	-		1	3.2%	1	1.6%
発熱	-		1	3.2%	1	1.6%
呼吸窮迫	-		1	3.2%	1	1.6%
ウイルス性気道感染	-		1	3.2%	1	1.6%
ウイルス感染	-		1	3.2%	1	1.6%

t.i.d.群の患者 1 例（3605/62004）の SAE（アデノウイルス性胃腸炎）はデータベース固定後に報告されたため、含まれず
出典：モジュール 5.3.3.2.3 table33

2.1.4.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験で治験薬投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象を表 42 に示した。

本試験の重篤な有害事象の発現例数は 5 例で、発現割合はボセンタン群で 15.4%（2/13 例）、プラセボ群で 37.5%（3/8 例）であった。

ボセンタン群の 1 例（患者番号 2002/10652）は、ボセンタン初回投与直後 PPHN が悪化し、循環虚脱、高炭酸ガス血症及び代謝性アシドーシスを発現し、体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とした。治験薬投与は治験実施計画書に従って中止した。小児患者は非重篤な胃出血も併発した。PPHN の悪化は後遺症を残すことなく治験薬投与開始から 39 日目に回復した。

ボセンタン群の 1 例（患者番号 2103/30455）は治験薬投与中止 3 日後（治験薬投与開始後 8 日）に肝炎を発現した。その診断は肝臓の超音波検査異常と CRP の増加に基づいて行われたが、肝機能検査値への影響はなく、ALT はわずかに増加（62.4 IU/L：基準値上限の 1.6 倍）したが、AST は正常であった。小児患者は 4.5 日間のボセンタン投与を受けた。最終的に肝臓の超音波検査異常は臍帯カテーテル留置と関連する可能性があるとされた。本事象は後遺症を残し 2 週間後に回復した。

プラセボ群の 2 例（患者番号 2002/10651 及び 2103/30452）は治験薬投与開始日に気胸を発現し、両患者とも回復した。残りの 1 例（患者番号 2013/30457）は治験薬投与開始 3 日目に敗血症を発現し、投与開始から 15 日目には後遺症なく回復した。

治験薬投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係はないと判断された。

追跡調査期間中にボセンタン群の 1 例（患者番号 5502/30552）で、ボセンタン投与中止 8 日後に新生児肝炎により入院を延長した。ボセンタン投与中止 4 日後には非重篤な総ビリルビン増加（基準値上限の 2 倍未満；アミノトランスフェラーゼは正常）を発現したが、ウルソデオキシコール酸の投与を開始し、3 日後には回復した。その翌日（ボセンタン投与中止 17 日後）に新生児肝炎を発現し、ALT（基準値上限の 10.7 倍）、AST（基準値上限の 9.9 倍）、ALP（基準値上限の 2.7 倍）及び総ビリルビン（基準値上限の 2 倍未満）増加が認められた。同日に B 型肝炎ワクチンを接種し、本事象は後遺症を残すことなく 5 週間後に回復した。本事象は治験薬投与と因果関係ありと判断された。

表 42　治験薬投与終了 7 日後までに発現した重篤な有害事象（Safety Set）：AC-052-391 試験

基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
重篤な有害事象発現例数	2	15.4%	3	37.5%
重篤な有害事象発現件数	4		3	
肝炎	1	7.7%	-	
代謝性アシドーシス	1	7.7%	-	
高炭酸ガス血症	1	7.7%	-	

気胸	-		2	25.0%
循環虚脱	1	7.7%	-	
敗血症	-		1	12.5%

出典：モジュール 5.3.5.4 table14

2.1.4.7 その他の重篤な有害事象の要約

各試験で複数例で発現した重篤な有害事象の発現割合は、AC-052-367 試験では医療機器関連感染、肺動脈性肺高血圧症及び肺高血圧症でそれぞれ 8.3%（3/36 例）、疲労及び右室不全でそれぞれ 5.6%（2/36 例）、AC-052-373 試験では肺動脈性肺高血圧症 3.1%（2/64 例）、AC-052-391 試験ではプラセボ群で気胸 25.0%（2/8 例）であった。AC-052-356 試験及び AC-052-365 試験で発現した重篤な有害事象はそれぞれ 1 例のみに認めた。AC-052-378 試験ではボセンタン投与開始から 52 週までに重篤な有害事象は 2 例に発現した。PAH に起因すると思われる重篤な有害事象の発現が多かった。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験の投与中止に至った有害事象は肝機能異常で 2 例に発現した。低体重群の 1 例（患者番号 2026）は治験薬投与 5 日目に ALT 及び AST がそれぞれ 131 U/L 及び 46 U/L に増加し、重篤な有害事象として肝機能異常が報告され、7 日目にボセンタン既存製剤投与を中止した。

中体重群の 1 例（患者番号 1004）は、ALT 増加を再発し、肝機能異常が報告され、治験薬投与後 197 日目にボセンタン既存製剤投与を中止した。

2.1.5.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE2）

AC-052-365 試験の投与中止に至った有害事象を表 43 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現例数は 1 例で、投与中止に至った有害事象は耳感染及び右室不全であった。

表 43 投与中止に至った有害事象（Safety Set）：AC-052-365 試験

基本語	ボセンタン n=36	
	No.	%
有害事象発現例数	1	2.8%
有害事象発現件数	2	
耳感染	1	2.8%
右室不全	1	2.8%

出典：モジュール 5.3.3.2.2 table18

2.1.5.1.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験の投与中止に至った有害事象を表 44 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は 16.7%（6/36 例）であった。投与中止に至った有害事象は、右室不全 2 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、肺高血圧症及び体循環肺動脈シャントでそれぞれ 1 例であった。

表 44 投与中止に至った有害事象（Safety Set）：AC-052-367 試験

基本語	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	6	16.7%	1	6.7%	5	23.8%
有害事象発現件数	9		2		7	
右室不全	2	5.6%	1	6.7%	1	4.8%
自己免疫性肝炎	1	2.8%	-		1	4.8%
心不全	1	2.8%	-		1	4.8%
労作性呼吸困難	1	2.8%	-		1	4.8%
耳感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺動脈性肺高血圧症	1	2.8%	-		1	4.8%
肺高血圧症	1	2.8%	-		1	4.8%
体循環肺動脈シャント	1	2.8%	-		1	4.8%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table63

2.1.5.1.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験では試験期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.1.5.1.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験の投与中止に至った有害事象を表 45 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、b.i.d.群で 6.1%（2/33 例）、t.i.d.群で 3.2%（1/31 例）で、発現例数は 3 例であった。投与中止に至った有害事象は、肺動脈性肺高血圧症 2 例、気管支肺炎及び心不全でそれぞれ 1 例で、すべてが重篤な有害事象であった。

表 45　投与中止に至った有害事象（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		合計 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	2	6.1%	1	3.2%	3	4.7%
有害事象発現件数	2		2		4	
肺動脈性肺高血圧症	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
気管支肺炎	-		1	3.2%	1	1.6%
心不全	1	3.0%	-		1	1.6%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table34

2.1.5.1.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験の投与中止に至った有害事象はボセンタン群の 1 例に発現した。発現した有害事象は PPHN の悪化（重篤な有害事象として高炭酸ガス血症、代謝性アシドーシス及び循環虚脱）から ECMO を必要としたため、治験実施計画書に従って治験薬の投与が中止された。

2.1.5.1.7 投与中止に至った有害事象の要約

各試験の投与中止に至った有害事象を表 46 に示した。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右室不全や肺動脈性肺高血圧症等の PAH に起因すると思われる有害事象が多かった。

表 46　投与中止に至った有害事象の要約

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 2.8%（1/36 例）、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 2.8%（1/36 例）、心不全 2.8%（1/36 例）、労作性呼吸困難 2.8%（1/36 例）、耳感染 2.8%（1/36 例）、肺動脈性肺高血圧症 2.8%（1/36 例）、肺高血圧症 2.8%（1/36 例）、体循環肺動脈シャント 2.8%（1/36 例）
AC-052-378		-
AC-052-373		肺動脈性肺高血圧症 3.1%（2/64 例）、気管支肺炎 1.6%（1/64 例）、心不全 1.6%（1/64 例）
AC-052-391	ボセンタン群	高炭酸ガス血症 7.7%（1/13 例）、代謝性アシドーシス 7.7%（1/13 例）、循環虚脱 7.7%（1/13 例）
	プラセボ群	-

出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module IV-6、モジュール 5.3.3.2.2 table18、モジュール 5.3.5.2.1 table63、モジュール 5.3.3.2.3 table34、モジュール 5.3.5.4Appendix16.2.7.1

2.1.5.2 注目すべき有害事象

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

の集計を行った。

貧血、浮腫及び肝機能異常に関連する有害事象の PT を以下に示した。

貧血に関連する有害事象：貧血、鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減
浮腫に関連する有害事象：浮腫、末梢性浮腫、全身性浮腫、浮腫、顔面浮腫、体液貯留
肝機能異常に関連する有害事象：肝機能異常、肝機能検査異常、肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加

各試験の注目すべき有害事象を表 47 に示した。

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、治験薬との因果関係は全て否定された。

浮腫に関連する有害事象で 2 例以上で発現した有害事象は、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。それ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 例以上で発現した有害事象は、AC-052-356 試験で肝機能異常 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。

なお、貧血及び肝機能異常と関連する臨床検査値であるヘモグロビンとアミノトランスフェラーゼについては、「3 項.臨床検査値の評価」に記載した。

表 47　注目すべき有害事象（Safety Set）

基本語	AC-052-356 n=19		AC-052-365 n＝36		AC-052-367 n=36		AC-052-378[1)] n=6		AC-052-373[2)] n=64		AC-052-391 ボセンタン群 n＝13		AC-052-391 プラセボ群 n＝8	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
貧血に関連する有害事象														
貧血	-		-		1	2.8%	1	16.7%	-		3	23.1%	1	12.5%
鉄欠乏性貧血	-		-		1	2.8%	-		-		-		-	
ヘモグロビン減少	-		-		2	5.6%	-		1	1.6%	-		-	
ヘマトクリット減少	-		-		1	2.8%	-		1	1.6%	-		-	
浮腫に関連する有害事象														
浮腫	1	5.3%	-		-		-		-		-		-	
末梢性浮腫	-		-		-		-		1	1.6%	-		-	
全身性浮腫	-		-		-		-		-		3	23.1%	-	
浮腫	-		-		-		-		-		-		-	
顔面浮腫	-		1	2.8%	1	2.8%	-		-		-		-	
体液貯留	2	10.5%	-		-		-		-		-		-	
肝機能異常に関連する有害事象														
肝機能異常	3	15.8%	-		-		-		-		-		-	
肝機能検査異常	-		-		-		-		1	1.6%	-		-	
肝炎	-		-		-		-		-		1	7.7%	-	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-		-		1	2.8%	-		-		-		-	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-		-		1	2.8%	1	16.7%	-		-		-	
血中ビリルビン増加	-		-		-		-		1	1.6%	-		-	
抱合ビリルビン増加	-		-		-		-		-		1	7.7%	-	

1) AC-052-378（24 週）及び AC-052-378（52 週）ともに同じ結果であった。
2) 治験薬投与期間中で集計した場合も投与終了 7 日後までと同じ結果であった。
出典：モジュール 5.3.3.2.1 table12、モジュール 5.3.3.2.2 table79、モジュール 5.3.5.2.1 table56、モジュール 5.3.5.2.4 表 18、モジュール 5.3.3.2.3 table189、モジュール 5.3.5.4 table13

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別報告はモジュール 5 の各試験報告書［AC-052-356 試験（モジュール 5.3.3.2.1）、AC-052-365 試験（モジュール 5.3.3.2.2）、AC-052-367 試験（モジュール 5.3.5.2.1）、AC-052-378 試験（24 週）（モジュール 5.3.5.2.3）、AC-052-378 試験（52 週）（モジュール 5.3.5.2.4）、AC-052-373 試験（モジュール 5.3.3.2.3）、AC-052-391 試験（モジュール 5.3.5.4）］に記載した。

3. 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査データの評価

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

3.1.1 アミノトランスフェラーゼ

3.1.1.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験のアミノトランスフェラーゼ増加を表 48 に示した。

試験期間中、小児患者 2 例に基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加が認められた。そのうち 1 例（患者番号 1004）は中体重群の小児患者で ALT 及び AST が増加したが、基準値上限の 3 倍を超えたのは ALT のみだった。他 1 例（患者番号 2026）は低体重の小児患者で ALT のみが基準値上限の 3 倍を超えて増加した。両患者ともボセンタン既存製剤投与を中止した。

表 48　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）：AC-052-356 試験

臨床検査値	低体重群 10 - 20 kg n=7		中体重群 > 20 - 40 kg n=6		高体重群 > 40 kg n=6		全体 n=19	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ALT >3×ULN	1 / 7	14.3%	1 / 6	16.7%	0 / 6		2 / 19	10.5%
AST >3×ULN	0 / 7		0 / 6		0 / 6		0 / 19	
ALT 又は AST >3×ULN	1 / 7	14.3%	1 / 6	16.7%	0 / 6		2 / 19	10.5%

ULN：基準値上限
出典：モジュール 5.3.3.2.1 table16

3.1.1.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験では基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加は観察されなかった（モジュール 5.3.3.2.2 Appendix16.2.8.1）。

3.1.1.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験のアミノトランスフェラーゼ増加を表 49 に示した。

基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び AST の増加が 1 例で認められた。この患者（患者番号 101-104）は AST が基準値上限の 3 倍超（95 U/L）、ALT が基準値上限の 7 倍超（219 U/L）に増加し、治験薬投与を中止した。重篤な有害事象を発現した患者であり、詳細は 2.1.4.3 項に示した。

表 49　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）：AC-052-367 試験

臨床検査異常	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
ALT > 3×ULN	1/36	2.8%	0/15		1/21	4.8%
AST > 3×ULN	1/36	2.8%	0/15		1/21	4.8%
ALT 又は AST > 3×ULN	1/36	2.8%	0/15		1/21	4.8%
ALT > 3×ULN かつ≤ 5×ULN	0/36		0/15		0/21	
ALT > 5×ULN かつ≤ 8×ULN	1/36	2.8%	0/15		1/21	4.8%
ALT > 8×ULN	0/36		0/15		0/21	
AST > 3×ULN かつ≤ 5×ULN	1/36	2.8%	0/15		1/21	4.8%
AST > 5×ULN かつ≤ 8×ULN	0/36		0/15		0/21	
AST > 8×ULN	0/36		0/15		0/21	

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table65

3.1.1.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加は観察されなかった（モジュール 5.3.5.2.3 表 24、モジュール 5.3.5.2.4 表 24）。

3.1.1.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験のアミノトランスフェラーゼ増加を表 50 に示した。

基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST の増加が t.i.d.群の 1 例に見られた。この患者は t.i.d.群の 2 歳以上の 1 例で、ボセンタン小児用製剤投与開始 169 日後に ALT が 204 U/L（基準値上限の 5 倍超）、AST が 112 U/L に増加し、ボセンタン小児用製剤投与中止後に回復した。

ボセンタン小児用製剤投与開始前に t.i.d.群の 2 歳未満の 1 例で ALT が 144 U/L（基準値上限の 3 倍超）に増加したが、その後正常化し試験期間中安定していた。

表 50　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）：AC-052-373 試験

臨床検査値異常	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		合計 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
ALT > 3×ULN	0 / 33		1 / 30	3.3%	1 / 63	1.6%
AST > 3×ULN	0 / 33		0 / 30		0 / 63	
ALT 又は AST > 3×ULN	0 / 33		1 / 30	3.3%	1 / 63	1.6%
ALT 又は AST > 3×ULN 及びビリルビン> 2×ULN 及びアルカリホスファターゼ≤ 2×ULN[1)]	0 / 33		0 / 30		0 / 63	
ALT > 3×ULN 及び≤ 5×ULN	0 / 33		0 / 30		0 / 63	
ALT > 5×ULN 及び≤ 8×ULN	0 / 33		1 / 30	3.3%	1 / 63	1.6%
ALT > 8×ULN	0 / 33		0 / 30		0 / 63	
AST > 3×ULN 及び≤ 5×ULN	0 / 33		0 / 30		0 / 63	
AST > 5×ULN 及び≤ 8×ULN	0 / 33		0 / 30		0 / 63	
AST > 8×ULN	0 / 33		0 / 30		0 / 63	

1) ビリルビン>2×ULN 及びアルカリホスファターゼ ≤2×ULN が ALT 又は AST >3×ULN と同時に得られた場合のみ
出典：モジュール 5.3.3.2.3 table36

3.1.1.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加は観察されなかった。ボセンタン群の 1 例及びプラセボ群の 2 例はベースライン時に基準値内であった総ビリルビンが治験薬投与後に基準値上限を上回ったものの、いずれも基準値上限の 2 倍未満であり、ALT の増加を伴っていなかった。

3.1.1.7 アミノトランスフェラーゼの要約

各試験のアミノトランスフェラーゼ増加を表 51 に示した。各試験の基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加は、AC-052-365 試験、AC-052-378 試験及び AC-052-391 試験では観察されなかった。基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び/又は AST の増加の発現割合は、成人と比べて低かった。

表 51　ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者数（Safety Set）

臨床検査異常	AC-052-356 n=19		AC-052-367 n=36		AC-052-373 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
ALT > 3×ULN	2 / 19	10.5%	1/36	2.8%	1 / 63	1.6%
AST > 3×ULN	0 / 19		1/36	2.8%	0 / 63	
ALT 又は AST > 3×ULN	2 / 19	10.5%	1/36	2.8%	1 / 63	1.6%
ALT > 3×ULN かつ≤ 5×ULN	-		0/36		0 / 63	
ALT > 5×ULN かつ≤ 8×ULN	-		1/36	2.8%	1 / 63	1.6%
ALT > 8×ULN	-		0/36		0 / 63	
AST > 3×ULN かつ≤ 5×ULN	-		1/36	2.8%	0 / 63	
AST > 5×ULN かつ≤ 8×ULN	-		0/36		0 / 63	
AST > 8×ULN	-		0/36		0 / 63	

出典：モジュール 5.3.3.2.1 table16、モジュール 5.3.5.2.1 table65、モジュール 5.3.3.2.3 table36

3.1.2 ヘモグロビン

3.1.2.1 AC-052-356 試験（BREATHE3）

AC-052-356 試験では、ヘモグロビン値が「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超える減少」は観察されなかった。

3.1.2.2 AC-052-365 試験（FUTURE1）

AC-052-365 試験では、ヘモグロビン値が「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超える減少」は観察されなかった。

3.1.2.3 AC-052-367 試験（FUTURE2）

AC-052-367 試験でヘモグロビン値が「10 g/dL 以下かつベースラインから 15%を超える減少」を表 52 に示した。

本試験ではヘモグロビン減少が 4 例（11.1%）で見られた。1 例（患者 105-145）は治験薬投与 894 日目にヘモグロビン減少が見られ、同日に肺炎による呼吸不全により入院しており、その後に死亡した。ほか 1 例（患者 107-161）はヘモグロビン減少による疲労のため入院し、輸血が行われた。

表 52　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-367 試験

臨床検査異常	全患者 n=36		ボセンタン投与歴のある患者 n=15		ボセンタン投与歴のない患者 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
ヘモグロビン≤ 10 g/dL　かつ　ベースラインから15%を超える減少	4	11.1%	2	13.3%	2	9.5%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 table16

3.1.2.4 AC-052-378 試験（日本）

AC-052-378 試験でヘモグロビン値が 10 g/dL 以下に至った変動を表 53 に示した。

AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともにヘモグロビン減少は 1 例（16.7 %）で見られた。ヘモグロビン値はベースライン 10.9g/dL から治験薬投与 8 週目に 7.6 g/dL に減少したが、治験薬投与 20 週目に 12.1g/dL まで増加した。

表 53　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-378 試験

臨床検査異常	ボセンタン 1) n=6	
	No.	%
ヘモグロビン≤ 10 g/dL	1	16.7%

1)　AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに同じ結果であった。
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 24、モジュール 5.3.5.2.4 表 24

3.1.2.5 AC-052-373 試験（FUTURE3）

AC-052-373 試験でヘモグロビン値が 10 g/dL 未満に至った変動を表 54 に示した。

本試験では 2 歳以上の小児患者 4 例（b.i.d.群 3 例、t.i.d.群 1 例）がヘモグロビンが 10 g/dL 未満に減少したが、その値はすべてボセンタン小児用製剤投与継続中に正常化又は改善した。

表 54　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-373 試験

臨床検査異常	全体 n＝64		b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31	
	No.	%	No.	%	No.	%
ヘモグロビン値 ＜10 g/dL	4	6.3%	3	9.1%	1	3.3%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table35

3.1.2.6 AC-052-391 試験（FUTURE4）

AC-052-391 試験でヘモグロビン値が基準値下限未満に至った変動を表 55 に示した。ヘモグロビン減少を発現した小児患者の基準値範囲はモジュール 5.3.5.4 表 15 に示した。

本試験ではボセンタン群で 46.2%（6/13 例）及びプラセボ群で 12.5%（1/8 例）が、ベースライン時に基準値内にあったヘモグロビンが治験薬投与後に基準値下限未満に減少した。

表 55　ヘモグロビン減少（Safety Set）：AC-052-391 試験

臨床検査異常	ボセンタン群 n＝13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
ヘモグロビン値 ＜LLN	6	46.2%	1	12.5%

LLN：基準値下限
出典：モジュール 5.3.5.4 table15

3.1.2.7 ヘモグロビンの要約

各試験のヘモグロビン減少は、AC-052-367 試験ではヘモグロビン値が「10 g/dL 以下かつベースラインから 15%を超える減少」は 11.1%（4/36 例）、AC-052-378 試験ではヘモグロビン値が 10 g/dL 以下に至った変動はボセンタン投与開始から 52 週を通して 16.7 %（1/6 例）、AC-052-373 試験ではヘモグロビン値が 10 g/dL 未満に至った変動は 6.3%（4/64 例）、AC-052-391 試験ではヘモグロビン値が基準値下限未満に至った変動はボセンタン群 46.2%（6/13 例）及びプラセボ群 12.5%（1/8 例）であった。AC-052-356 試験及び AC-052-365 試験では、ヘモグロビン値が「10 g/dL 未満かつベースラインから 15%を超える減少」は観察されなかった。

AC-052-391 試験ではヘモグロビン減少が多く発現しているが、本試験中で最も併用割合の高い薬剤は薬効分類別で「代用血液と灌流液」［ボセンタン群 100%（13/13 例）、プラセボ群 75.0%（6/8 例）］であり、輸液等が多く使われていたためと考えられた。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

各試験のバイタルサインのベースラインからの変化を表 56 に示した。

小児を対象とした臨床試験のため、各試験で身長や体重は増加したが、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の変化は小さかった。

表 56　バイタルサインのベースラインからの変化（Safety Set）

	AC-052-356[2)] n=19	AC-052-365[3)] n=36	AC-052-367[3)] n=36	AC-052-378[4)] n=6	AC-052-378[5)] n=6	AC-052-373[6)] n=64
脈拍（bpm）[1)]						
n	18	36	25	6	4	45
ベースラインからの変化	-5.4 ± 13.8	-2.6 ± 18.0	-9.0 ± 17.9	-3.5 ± 16.5	1.0 ± 23.9	-3.9 ± 15.9
収縮期血圧（mmHg）[1)]						
n	18	36	24	6	4	44
ベースラインからの変化	1.3 ± 10.6	-3.0 ± 14.4	-0.4 ± 15.4	-2.3 ± 10.1	-4.0 ± 9.5	-2.3 ± 9.3
拡張期血圧（mmHg）[1)]						
n	18	36	23	6	4	44
ベースラインからの変化	-2.4 ± 11.7	-1.7 ± 11.6	-1.7 ± 11.5	-4.2 ± 7.2	-9.8 ± 11.8	-0.9 ± 9.8
体重（kg）						
n	19	36	24	6	4	45
ベースラインからの変化	1.4 ± 2.1	1.1 ± 1.0	8.8 ± 5.3	1.9 ± 2.1	1.9 ± 1.5	1.2 ± 1.3
身長（cm）						
n	19	-	24	6	4	45
ベースラインからの変化	2.8 ± 2.8	-	16.6 ± 9.3	2.5 ± 2.4	6.5 ± 2.6	3.8 ± 3.5

AC-052-391 試験の対象は iNO で治療を受けている PPHN 患者であり病態が大きく異なり、試験期間が短いため、本表では集計しなかった。
1) AC-052-356 試験は立位の値を使用
2) 最終来院時のベースラインからの変化
3) 投与終了時のベースラインからの変化
4) 24 週目のベースラインからの変化
5) 52 週目のベースラインからの変化
6) 24 週目のベースラインからの変化
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Appendix30、モジュール 5.3.3.2.2 table21、モジュール 5.3.5.2.1 table72、モジュール 5.3.5.2.3 表 25、表 26、モジュール 5.3.5.2.4 表 25、表 26、モジュール 5.3.3.2.3 table221、table223

4.2 心電図

AC-052-367 試験では心電図の測定は行わなかった。AC-052-391 試験では安全性評価項目として有害事象と報告された心電図異常を観察したが、心電図異常は報告されなかった。

4.2.1 QTc

各試験の QTc のベースラインからの変化を表 57、450ms を超える QTc の延長を表 58 に示した。

QTc のベースラインからの変化に臨床的に問題となる変化は観察されなかった。

AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに、QTc が 450ms を超えた患者は観察されなかった。AC-052-373 試験では 450ms を超えた患者は 5 例、480ms を超えた患者は 3 例、500ms を超えた患者は 1 例であった。

表 57　QTc のベースラインからの変化（Safety Set）

	AC-052-356[2)] n=19	AC-052-365[3)] n=36	AC-052-378[4)] n=6	AC-052-378[5)] n=6	AC-052-373[6)] n=64
QTc（ms）					
n	17	33	-	-	-
ベースライン	428.1 ± 34.9	407.3 ± 43.2	-	-	-
ベースラインからの変化	6.5 ± 46.3	4.9 ± 39.3	-	-	-
補正した QTc（ms）[1)]					
n	-	33	6	4	44
ベースライン	-	415.5 ± 35.8	409. 0 ± 8.2	409.3 ± 9.6	408.7 ± 42.9
ベースラインからの変化	-	10.0 ± 43.0	8.0 ± 11.9	-4.5 ± 15.9	-2.4 ± 40.5

平均値 ± SD
1) AC-052-365 試験は Bazett の式を用いて補正した QTc、AC-052-378 試験及び AC-052-373 試験は Fridericia 法で補正した QTc を記載
2) 最終来院時のベースラインからの変化
3) 投与終了時のベースラインからの変化
4) 24 週目のベースラインからの変化
5) 52 週目のベースラインからの変化
6) 24 週目のベースラインからの変化
出典：モジュール 5.3.3.2.1Appendix27、モジュール 5.3.3.2.2 table22、モジュール 5.3.5.2.3 表 27、モジュール 5.3.5.2.4 表 27、モジュール 5.3.3.2.3 table225

表 58　QTc の変化（Safety Set）

心電図異常	AC-052-378[1)] n=6		AC-052-373 n=64	
	No.	%	No.	%
Fridericia 法で補正した QTc（ms）				
450 < ≤ 480	-		5 / 60	8.3%
480 < ≤ 500	-		3 / 60	5.0%
500 <	-		1 / 60	1.7%

1)　AC-052-378 試験（24 週）及び AC-052-378 試験（52 週）ともに同じ結果であった。
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 46、モジュール 5.3.5.2.4 表 46、モジュール 5.3.3.2.3 table37

4.2.2 その他

各試験の心電図パラメータ（PR、QRS、QT 及び心拍数）のベースラインからの変化を表 59 に示した。心電図パラメータのベースラインからの変化は小さく、また心電図の異常所見は報告されなかった。

表 59　心電図のベースラインからの変化（Safety Set）

	AC-052-356[1)] n=19	AC-052-365[2)] n=36	AC-052-378[3)] n=6	AC-052-378[4)] n=6	AC-052-373[5)] n=64
PR（ms）					
n	16	33	6	4	41
ベースライン	150.0 ± 21.9	138.8 ± 23.9	150.2 ± 21.0	138.3 ± 12.0	128.2 ± 21.0
ベースラインからの変化	3.1 ± 14.9	–5.4 ± 16.5	3.8 ± 9.1	1.5 ± 11.1	7.3 ± 16.3
QRS（ms）					
n	17	33	6	4	44
ベースライン	104.5 ± 33.7	90.0 ± 31.3	90.5 ± 15.1	86.5 ± 13.2	95.3 ± 27.3
ベースラインからの変化	10.0 ± 30.3	6.5 ± 13.3	–3.7 ± 6.9	–1.3 ± 5.7	–2.1 ± 15.9
QT（ms）					
n	17	33	6	4	44
ベースライン	357.3 ± 42.7	345.0 ± 41.8	359.8 ± 33.1	343.0 ± 17.1	350.0 ± 58.3
ベースラインからの変化	7.1 ± 52.9	11.9 ± 44.8	8.3 ± 9.9	-4.3 ± 19.5	1.4 ± 49.9
心拍数（bpm）					
n	17	33	6	4	44
ベースライン	88.5 ± 16.2	89.6 ± 19.4	86.0 ± 22.4	97.0 ± 17.3	101.1 ± 26.4
ベースラインからの変化	–0.6 ± 17.3	–1.8 ± 16.7	–2.3 ± 6.1	–0.5 ± 8.1	–5.9 ± 20.5

平均値 ± SD
1) 最終来院時のベースラインからの変化
2) 投与終了時のベースラインからの変化
3) 24 週目のベースラインからの変化
4) 52 週目のベースラインからの変化
5) 24 週目のベースラインからの変化
出典：モジュール 5.3.3.2.1Appendix27、モジュール 5.3.3.2.2 table22、モジュール 5.3.5.2.3 表 27、モジュール 5.3.5.2.4 表 27、モジュール 5.3.3.2.3 table225

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

AC-052-356 試験では体重群別の有害事象、AC-052-373 試験では年齢群別の有害事象を検討した。体重群別及び年齢群別で有害事象の発現に特徴的な傾向はなかった。

5.1.1 体重

AC-052-356 試験では体重群別の有害事象を検討した。体重群は低体重群（10～20 kg）、中体重群（20 kg 超～40 kg）及び高体重群（40 kg 超）とした。

小児患者で発現した有害事象の割合は 89.5%（17/19 例）で、低体重群で 85.7%（6/7 例）、中体重群で 100%（6/6 例）、高体重群で 83.3%（5/6 例）であった（表 10）。体重群別の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

5.1.2 年齢

AC-052-373 試験では年齢群別の有害事象を検討した。年齢群は 2 歳未満群と 2 歳以上群とした。ボセンタン投与終了 7 日後までに 2 例以上に発現した有害事象を 2 歳未満群は表 60、2 歳以上群は表 61 に示した。2 歳以上群のボセンタン投与期間中に 2 例以上に発現した有害事象を表 62 に示した。2 歳未満群ではボセンタン投与期間中と 7 日後までで有害事象の発現に違いはなかった。

2 歳未満群の有害事象の発現割合は 66.7%（14/21 例）、2 歳以上群の有害事象の発現割合は 67.4%（29/43 例）であり、発現割合はおおむね類似していた。2 歳未満群、2 歳以上群ともに感染症関連の有害事象が多く、発現した有害事象は類似していた。

表 60　2 歳未満群の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=10		t.i.d.群 n=11		合計 n=21	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	6	60.0%	8	72.7%	14	66.7%
有害事象発現件数	19		31		50	
発熱	2	20.0%	5	45.5%	7	33.3%
上気道感染	2	20.0%	5	45.5%	7	33.3%
鼻咽頭炎	3	30.0%	2	18.2%	5	23.8%
便秘	-		2	18.2%	2	9.5%
下痢	2	20.0%	-		2	9.5%
胃腸炎	-		2	18.2%	2	9.5%
肺動脈性肺高血圧症	1	10.0%	1	9.1%	2	9.5%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table190

表 61　2 歳以上群の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=23		t.i.d.群 n=20		合計 n=43	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	16	69.6%	13	65.0%	29	67.4%
有害事象発現件数	43		61		104	
上気道感染	4	17.4%	6	30.0%	10	23.3%
嘔吐	1	4.3%	4	20.0%	5	11.6%
下痢	-		4	20.0%	4	9.3%
発熱	2	8.7%	2	10.0%	4	9.3%
気管支炎	2	8.7%	1	5.0%	3	7.0%
鼻出血	-		3	15.0%	3	7.0%
鼻咽頭炎	2	8.7%	1	5.0%	3	7.0%
発疹	1	4.3%	2	10.0%	3	7.0%
ウイルス感染	1	4.3%	2	10.0%	3	7.0%
関節痛	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
血中ブドウ糖増加	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
咳嗽	-		2	10.0%	2	4.7%
潮紅	-		2	10.0%	2	4.7%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
中耳炎	2	8.7%	-		2	4.7%
肺動脈性肺高血圧症	2	8.7%	-		2	4.7%
気道感染	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
ウイルス性気道感染	-		2	10.0%	2	4.7%
血小板減少症	2	8.7%	-		2	4.7%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table190

表 62　投与期間中に発現した 2 歳以上群の有害事象の発現割合（2 例以上）（Safety Set）：AC-052-373 試験

基本語	b.i.d.群 n=23		t.i.d.群 n=20		合計 n=43	
	No.	%	No.	%	No.	%
有害事象発現例数	15	65.2%	13	65.0%	28	65.1%
有害事象発現件数	42		61		103	
上気道感染	4	17.4%	6	30.0%	10	23.3%
嘔吐	1	4.3%	4	20.0%	5	11.6%
下痢	-		4	20.0%	4	9.3%
発熱	2	8.7%	2	10.0%	4	9.3%
気管支炎	2	8.7%	1	5.0%	3	7.0%
鼻出血	-		3	15.0%	3	7.0%
鼻咽頭炎	2	8.7%	1	5.0%	3	7.0%
発疹	1	4.3%	2	10.0%	3	7.0%

基本語	b.i.d.群 n=23		t.i.d.群 n=20		合計 n=43	
	No.	%	No.	%	No.	%
ウイルス感染	1	4.3%	2	10.0%	3	7.0%
関節痛	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
咳嗽	-		2	10.0%	2	4.7%
潮紅	-		2	10.0%	2	4.7%
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
中耳炎	2	8.7%	-		2	4.7%
肺動脈性肺高血圧症	2	8.7%	-		2	4.7%
気道感染	1	4.3%	1	5.0%	2	4.7%
ウイルス性気道感染	-		2	10.0%	2	4.7%
血小板減少症	2	8.7%	-		2	4.7%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 table190、16.2.5.1、16.2.7.1

5.2 外因性要因

各試験において外因性要因に関連する安全性データは集計しておらず、外因性要因に関する因子は検討できなかった。

5.3 薬物相互作用

ボセンタンの血中濃度に影響を及ぼすと考えられる薬剤との併用に関する臨床薬理試験の結果は、これまでに既に報告している（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.361）。

AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験において、新たに注意すべき薬物相互作用は報告されていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験において、妊娠及び授乳時の使用に関する報告はなかった。しかし、エンドセリン受容体拮抗薬では動物実験で催奇形性が報告されており、既承認添付文書の記載と同様に小児 PAH 患者に対してもボセンタン投与中の妊娠は避ける必要があると考える。

5.5 過量投与

AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験において、過量投与の報告はなかった。既承認添付文書の記載と同様に小児 PAH 患者においても、過量投与は重度の血圧低下を起こす可能性があるため注意する必要がある。

5.6 薬物乱用

AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験において、該当する報告はなく、本剤の作用機序及び PAH を適応とした承認取得以降にも薬物乱用の報告はないことから、小児 PAH 患者においても薬物乱用の可能性は低いと考える。

5.7 離脱症状及び反跳現象

AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験において、離脱症状及び反跳現象に関連する新たな安全性情報は得られておらず、成人と同様、離脱症状及び反跳現象に対する懸念は低いと推測される。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまで本剤は自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関わる安全性情報は得られていない。なお、AC-052-356 試験、AC-052-365 試験、AC-052-367 試験、AC-052-378 試験、AC-052-373 試験及び AC-052-391 試験では重篤な神経系障害は認められなかった。

6. 市販後データ

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

ボセンタン承認後の国内外の市販後データを以下に要約した。

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

ボセンタンは、本邦では 2005 年 4 月 11 日に「肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る）」の適応で承認され（販売名「トラクリア®錠 62.5 mg」）、2005 年 6 月 10 日より販売を開始した。

承認条件に基づき、特定使用成績調査（長期）として全例調査を実施し、2005 年 6 月 10 日（発売）から 2014 年 5 月 19 日までに収集した 5100 例を Safety Set として安全性に関する集計・解析を行った。

Safety Set 症例 5100 例において、副作用発現例率は 26.06%（1329/5100 例）、発現件数は 2366 件であった。主な副作用は、「肝機能障害関連の副作用」（肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、肝障害など）15.24%（777/5100 例）1206 件、「血液関連の副作用」（血小板数減少、貧血、白血球数減少、ヘモグロビン減少など）3.92%（200/5100 例）300 件であった。「肝機能障害関連の副作用」は投与開始後 4～8 週間をピークに、「血液関連の副作用」は投与開始後 4 週以内をピークに、投与開始後 6 ヵ月以内に多く発現していた。

重篤な副作用は 4.84%（247/5100 例）337 件に発現した。

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

262 件］は、これまでと比較し、副作用の種類、発現傾向に変化はみられなかった。

6.2 定期的安全性最新報告（PSUR、第 20 回、調査単位期間：2013 年 11 月 20 日～2014 年 11 月 19 日）

Actelion 社が作成した最新の定期的安全性最新報告書（PSUR；Periodic Safety Update Report, 第 20 回、作成日 2015 年 1 月 15 日）の概要を示す。

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

本 PSUR において、国際誕生日である 2001 年 11 月 20 日から 2014 年 11 月 19 日までの 13 年間に、本剤はおよそ 147197 例に使用されたと推定される。

今回の調査単位期間中、62361 例に使用され、うち 3853 例は小児患者（18 歳未満）に使用された。新たな有害事象は 9048 件報告され、最も報告割合の高い有害事象は、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。

これらの有害事象分布は、全体として前回の PSUR 対象期間（調査対象期間：2012 年 11 月 20 日～2013 年 11 月 19 日）と同様であった。

6.3 市販後データの結論

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

7. 付録

7.1 一覧表

7.1.1 死亡例一覧

AC-052-365 試験の死亡症例一覧を表 63 に、AC-052-367 試験の死亡症例一覧を表 64 に、AC-052-373 試験の死亡症例一覧を表 65 に示した。AC-052-356 試験、AC-052-378 試験及び AC-052-391 試験では死亡は認められなかった。

表 63　死亡症例一覧：AC-052-365 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰
ボセンタン（n=1）	102-115	白人	208mg/日	女性	10	失神	10 日目	1 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						耳感染、右室不全	69 日目	4 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

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

出典：モジュール 5.3.3.2.2Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.2

表 64　死亡症例一覧：AC-052-367 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰
ボセンタン（n=6）	102-112	白人	144 mg/日	男性	5	疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	74 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						アデノイド切除・菌血症	84 日目	23 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						肺感染	218 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	290 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						浮動性めまい	575 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発熱・鼻咽頭炎	609 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						咽頭炎	1047 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻出血	1108 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						失神	1412 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・心嚢液貯留	1428 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						下痢	1428 日目	135 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・心嚢液貯留	1596 日目	31 日間	なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)
						心停止・肺高血圧症・失神 4)	1664 日目	－	－	－	－	該当せず	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

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

3) 試験中止から 327 日後に情報を入手

4) 治験薬投与終了後に発現

出典：モジュール 5.3.5.2.1Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.2

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰
ボセンタン（n=6）	102-115	白人	208 mg/日	女性	10	失神	10 日目	1 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						耳感染・右室不全	69 日目	4 日間	なし	重度	重篤	中止	死亡
	102-116	白人	144 mg/日	男性	2	心カテーテル 3),4)	1186 日目	－	－	－	－	該当せず	死亡
	104-133	ヒスパニック	144 mg/日	男性	5	肺動脈性肺高血圧症・右室不全・体循環肺動脈シャント	121 日目	17 日間	なし	該当せず	重篤	中止	死亡
	105-145	白人	224 mg/日	女性	8	肺炎・呼吸不全	894 日目	19 日間	なし	重度	重篤	なし	死亡
	110-193	白人	144 mg/日	男性	7	ウイルス性気管支炎・ウイルス性鼻炎	115 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	181 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						腹痛	203 日目	7 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						心不全	265 日目	1 日間	なし	重度	重篤	中止	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

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

3) 試験中止から 327 日後に情報を入手

4) 治験薬投与終了後に発現

出典：モジュール 5.3.5.2.1Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.2

表 65　死亡症例一覧：AC-052-373 試験

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢（年/月）	有害事象	有害事象発現日 1)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 2)	転帰
ボセンタン（n=2）	3605-62005	白人	3.98mg/kg/day	女性	0/03	心不全・疾患進行・感染・代謝障害・多臓器不全	28 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						心不全・疾患進行	40 日目	－	なし	重度	重篤	中止	死亡
	5106-63955	アジア	4.87mg/kg/day	男性	1/02	鼻咽頭炎・発熱	36 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支肺炎	77 日目	－	なし	重度	重篤	中止	死亡
						疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	77 日目	－	なし	重度	重篤	中止	死亡

1) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算

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

出典：モジュール 5.3.3.2.3Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.2

7.1.2 重篤な有害事象

表 66　重篤な有害事象一覧：AC-052-356 試験

投与群	症例番号	人種	投与量 [1]	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [2]	持続期間	因果関係 [3]	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [4]	転帰 [5]
ボセンタン低体重群 10-20kg（n = 1）	2026	白人	31.25 mg/日	男性	8	潰瘍性大腸炎・硬化性胆管炎	–1 日目	―	なし	重度	重篤	投与中断	未回復
						肝機能異常	5 日目	61 日間	多分関連あり	重度	重篤	投与中止	回復
ボセンタン中体重群 >20-40kg（n = 1）	2021	白人	375mg/日 [6]	男性	13	頻脈・高血圧・振戦・浮動性めまい	1 日目	2 日間	多分関連あり	中等度	重篤	なし	回復
						鼻出血	3 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺炎	17 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						気管支痙攣	91 日目	15 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						歯肉手術	108 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症	153 日目	―	なし	中等度	非重篤	増量	未回復
						中心静脈カテーテル留置	175 日目	4 日間	なし	軽度	重篤	減量	回復

1) 単回投与の用量は高体重群で 125 mg、中体重群で 62.5 mg、低体重群で 31.25 mg とした。投与 4 週目までは q.d.、投与 5 週目からは b.i.d.投与とした
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 「多分関連あり」、「関連はあるらしい」、「関連はないらしい」、「関連はない」の 4 段階で判定
4) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
5) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
6) 有害事象の治療の為、375mg/日まで増量した
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module III-1、Module IV-6

表 67　重篤な有害事象一覧：AC-052-365 試験

投与群	症例番号	人種	投与量 [1]	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [2]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン（n = 4）	102-112	白人	112 mg/日	男性	5	疾患進行・肺高血圧症	74 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						アデノイド切除・細菌感染	84 日目	23 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	102-115	白人	208 mg/日	女性	10	失神	10 日目	1 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						耳感染・右室不全	69 日目	4 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	103-122	白人	176 mg/日	男性	5	腹痛	2 日目	40 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						無力症	10 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						チアノーゼ	10 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症・疾患進行	10 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						消化管感染・ウイルス感染	19 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						肺高血圧症・疾患進行	33 日目	68 日間	あり	重度	重篤	なし	回復
	112-211	白人	240 mg/日	女性	10	咳嗽・疲労・高血圧	27 日目	8 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
						紅斑	27 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						紅斑	50 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 投与 4 週目までは用法用量（2 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 64 mg b.i.d.）。投与 5 週目からは用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

表 68　重篤な有害事象一覧：AC-052-367 試験

投与群	症例番号	人種	投与量 [1)]	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [2)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（n = 18）	101-104	白人	96 mg/日	女性	2	ウイルス性上気道感染	17 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						横隔膜ヘルニア	64 日目	89 日間	なし	中等度	重篤	投与中断	回復
						自己免疫性肝炎	273 日目	176 日間	あり	重度	重篤	投与中止	回復
	102-112	白人	144 mg/日	男性	5	疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	74 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						アデノイド切除・菌血症	84 日目	23 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						肺感染	218 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	290 日目	－	なし	中等度	重篤	なし	未回復
						浮動性めまい	575 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発熱・鼻咽頭炎	609 日目	3 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						咽頭炎	1047 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻出血	1108 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						失神	1412 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・心嚢液貯留	1428 日目	17 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						下痢	1428 日目	135 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・心嚢液貯留	1596 日目	31 日間	なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（n = 18）	102-114	黒人	112 mg/日	女性	2	気管支炎	1140 日目	26 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						動脈カテーテル・肺動脈圧	1215 日目	3 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復
						肺静脈狭窄	1247 日目	64 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	102-115	白人	208 mg/日	女性	10	失神	10 日目	1 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						耳感染・右室不全	69 日目	4 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	103-122	白人	176 mg/日	男性	5	腹痛	2 日目	40 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						無力症	10 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						チアノーゼ	10 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	10 日目	4 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性消化管感染	19 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	33 日目	68 日間	あり	重度	重篤	なし	回復
	104-132	インディアン	192 mg/日	女性	10	疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	175 日目	92 日間	なし	重度	重篤	なし	回復(後遺症あり)
						消化不良	193 日目	38 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋骨格痛	224 日目	21 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						医薬品副作用・潮紅・頭痛・悪心・羞明	224 日目	21 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（n = 18）	104-132 (続き)	インディアン	192 mg/日	女性	10	気管支炎	240 日目	ー	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疾患進行・肺動脈性肺高血圧症・体循環肺動脈シャント	378 日目	20 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	534 日目	10 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						ウイルス感染	566 日目	2 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						カテーテル留置部位疼痛	581 日目	79 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						乳頭腫脹	644 日目	18 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						カテーテル留置部位感染	653 日目	12 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	104-133	ヒスパニック	144 mg/日	男性	5	肺動脈性肺高血圧症・右室不全・体循環肺動脈シャント	121 日目	17 日間	なし	該当せず	重篤	投与中止	死亡
	105-142	白人	240 mg/日	女性	8	医療機器合併症	106 日目	2 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	519 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	760 日目	21 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	1007 日目	5 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
	105-145	白人	224 mg/日	女性	8	肺炎・呼吸不全	894 日目	19 日間	なし	重度	重篤	なし	死亡

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（n = 18）	107-161	白人	160 mg/日	男性	7	扁桃炎	3 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)
						霧視	6 日目	23 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						扁桃炎	42 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						湿疹	176 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						口腔咽頭痛	349 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	484 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔咽頭痛	516 日目	22 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						便秘	627 日目	－	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疲労・ヘモグロビン減少・鉄欠乏性貧血	778 日目	43 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	110-191	白人	192 mg/日	男性	4	そう痒症	5 日目	59 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						四肢痛	7 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						動悸	14 日目	1 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	19 日目	29 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						動悸	24 日目	1 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						咽頭扁桃炎	77 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						レンサ球菌性扁桃炎	239 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						ジストニア	250 日目	403 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（n = 18）	110-191 (続き)	白人	192 mg/日	男性	4	気管支炎	326 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻炎	349 日目	24 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔ヘルペス	449 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						レンサ球菌性扁桃炎	952 日目	31 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	1412 日目	7 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						発熱	1412 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ジアルジア症	1432 日目	10 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						乾癬	1440 日目	32 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	110-192	白人	160 mg/日	男性	3	気管支炎	23 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性肺炎	576 日目	6 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						痙攣	705 日目	4 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	110-193	白人	144 mg/日	男性	7	ウイルス性気管支炎・ウイルス性鼻炎	115 日目	9 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	181 日目	―	なし	重度	重篤	なし	未回復
						腹痛	203 日目	7 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						心不全	265 日目	1 日間	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	111-201	白人	240 mg/日	男性	10	睡眠時驚愕	1 日目	―	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						睡眠期リズム障害	1 日目	―	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						疲労	1 日目	―	あり	中等度	非重篤	なし	未回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 [1)]	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [2)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（n = 18）	111-201 (続き)	白人	240 mg/日	男性	10	睡眠時驚愕	1 日目	173 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						睡眠期リズム障害	1 日目	173 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疲労	1 日目	―	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						顎痛	17 日目	13 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻出血	18 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻乾燥	19 日目	―	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						鼻閉	21 日目	―	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						挫傷	22 日目	47 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹部不快感・嘔吐	41 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胸部損傷・呼吸困難	142 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						結膜炎	155 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						遺尿	163 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						筋痙縮	166 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	168 日目	125 日間	あり	重度	重篤	投与中止	回復
	111-202	白人	240 mg/日	女性	4	疾患進行・上腹部痛	22 日目	27 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						チアノーゼ・疾患進行	83 日目	32 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						心カテーテル・処置による嘔吐	113 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（n = 18）	111-202 (続き)	白人	240 mg/日	女性	4	バルーン心房中隔裂開術・心カテーテル	113 日目	1 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						蜂巣炎・医療機器関連感染	128 日目	16 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						ウイルス感染	158 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						転倒・引っかき傷	185 日目	20 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						節足動物咬傷	190 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	191 日目	19 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						レッドマン症候群	191 日目	1 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						注射部位結節	203 日目	928 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	279 日目	6 日間	なし	重度	非重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	284 日目	32 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						鉄欠乏	284 日目	－	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						ヘモグロビン減少	284 日目	32 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						ヘマトクリット減少	284 日目	32 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						易刺激性	314 日目	860 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	314 日目	19 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	391 日目	16 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						胸痛・疾患進行	536 日目	45 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 [1]	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [2]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン（n = 18）	111-202 (続き)	白人	240 mg/日	女性	4	疾患進行・蒼白	536 日目	45 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						節足動物咬傷	573 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	574 日目	12 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胸痛	663 日目	363 日間	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	708 日目	34 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						発熱	823 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						カテーテル留置部位分泌物・化膿性分泌物	862 日目	22 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復(後遺症あり)
						歯肉肥厚	977 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						浮動性めまい	1014 日目	10 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						カテーテル留置部位分泌物・化膿性分泌物	1035 日目	11 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						カテーテル留置部位分泌物・疾患進行・注射部位結節	1089 日目	42 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						浮動性めまい	1117 日目	274 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						耳管障害	1173 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						疼痛	1294 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						医療機器関連感染	1355 日目	19 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 [1)]	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 [2)]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3)]	転帰 [4)]
ボセンタン（n = 18）	111-202 (続き)	白人	240 mg/日	女性	4	レッドマン症候群	1356 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・肺高血圧症	1429 日目	85 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						抗リン脂質抗体陽性	1530 日目	―	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						大葉性肺炎 [5)]	1547 日目	15 日間	なし	中等度	重篤	該当せず	回復
	112-211	白人	240 mg/日	女性	10	咳嗽・疲労・高血圧	27 日目	8 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
						紅斑	27 日目	5 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						紅斑	50 日目	4 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
	112-212	白人	224 mg/日	男性	10	疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	95 日目	122 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						側腹部痛	334 日目	2 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
						気管支閉塞・喘鳴	424 日目	6 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
	112-213	白人	176 mg/日	女性	8	失神	222 日目	1 日間	なし	該当せず	重篤	なし	回復
						胸痛	247 日目	2 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
						貧血	254 日目	90 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛	281 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						植物アレルギー	326 日目	―	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

1) 用法用量（4 mg/kg/回、b.i.d.）に体重を乗じて投与量を算出（最大投与量 120 mg b.i.d.）
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 28 日間追跡した結果を示した
5) 治験薬投与終了後に発現
出典：モジュール 5.3.5.2.1　Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

表 69　重篤な有害事象一覧：AC-052-373 試験

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢 (年/月)	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン b.i.d.群 5) 2 歳未満 （n = 2）	3605-62005	白人	3.98 mg/kg/日	女性	00/03	心不全・疾患進行・感染・代謝障害・多臓器不全	28 日目	－	なし	重度	重篤	なし	未回復
						心不全・疾患進行	40 日目	－	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
	5106-63956	アジア人	4.31 mg/kg/日	女性	01/04	下痢	21 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎・発熱	21 日目	11 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						心臓手術	57 日目	19 日間	なし	該当せず	重篤	投与中断	回復

1) 用法用量（2 mg/kg/回、1 日 2 回又は 1 日 3 回）に体重を乗じて投与量を算出。投与期間の平均 1 日投与量を記載した。
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した。
5) 1 日 2 回投与群を b.i.d.群、1 日 3 回投与群を t.i.d.群と記載した。
事象名：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3　Appendix 16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 [1]	性別	年齢(年/月)	有害事象	有害事象発現日 [2]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン b.i.d.群 [5] 2 歳以上（n = 2）	2202-61201	白人	3.31 mg/kg/日	男性	04/11	疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	112 日目	－	なし	重度	重篤	投与中止	未回復
						血小板減少症	112 日目	－	あり	中等度	非重篤	該当せず	未回復
	3901-62804	白人	3.91 mg/kg/日	男性	04/10	意識消失	47 日目	16 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						薬物過敏症	69 日目	21 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復

1) 用法用量（2 mg/kg/回、1 日 2 回又は 1 日 3 回）に体重を乗じて投与量を算出。投与期間の平均 1 日投与量を記載した。
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した。
5) 1 日 2 回投与群を b.i.d.群、1 日 3 回投与群を t.i.d.群と記載した。
事象名：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3　Appendix 16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 [1]	性別	年齢(年/月)	有害事象	有害事象発現日 [2]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン t.i.d.群 [5] 2 歳未満（n = 4）	1404-60401	白人	4.65 mg/kg/日	男性	00/07	発熱	18 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						流涎過多	102 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						呼吸窮迫	102 日目	8 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						蕁麻疹	102 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	129 日目	14 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						偶発的過量投与	171 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	1404-60403	白人	3.57 mg/kg/日	男性	00/04	酸素飽和度低下・体温上昇	6 日目	10 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
						上気道感染	6 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱・胃腸炎	26 日目	5 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						発熱	67 日目	5 日間	なし	重度度	重篤	なし	回復
						便秘	89 日目	―	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿路感染	153 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	5105-67101	アジア人	26.1 mg/kg/日	女性	00/08	心房中隔欠損修復	3 日目	22 日間	なし	軽度	重篤	なし	回復
	5106-63955	アジア人	4.87 mg/kg/日	男性	01/02	鼻咽頭炎・発熱	36 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支肺炎	77 日目	―	なし	重度	重篤	投与中止	死亡
						疾患進行・肺動脈性肺高血圧症	77 日目	―	なし	重度	重篤	投与中止	死亡

1) 用法用量（2 mg/kg/回、1 日 2 回又は 1 日 3 回）に体重を乗じて投与量を算出。投与期間の平均 1 日投与量を記載した。
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した。
5) 1 日 2 回投与群を b.i.d.群、1 日 3 回投与群を t.i.d.群と記載した。
事象名：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3　Appendix 16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢(年/月)	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン t.i.d.群 5) 2 歳未満（n = 4） 6)	3605-62004 6)	白人	6.04 mg/kg/日	男性	01/01	突発性発疹	8 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						アデノウィルス性胃腸炎	29 日目	3 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						細菌性上気道感染	33 日目	8 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	82 日目	16 日間	なし	中等度	非重篤	なし	回復

1) 用法用量（2 mg/kg/回、1 日 2 回又は 1 日 3 回）に体重を乗じて投与量を算出。投与期間の平均 1 日投与量を記載した。
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した。
5) 1 日 2 回投与群を b.i.d.群、1 日 3 回投与群を t.i.d.群と記載した。
6) 3605-62004 のアデノウィルス性胃腸炎はデータベースロック後に報告されたため、重篤な有害事象の集計には含まれていない。
事象名：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3　Appendix 16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3、Appendix 16.2.7.6

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢(年/月)	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン t.i.d.群 5) 2 歳以上（n = 2）	5001-63302	インディアン	5.72 mg/kg/日	女性	07/05	不安	1 日目	－	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						睡眠障害	1 日目	120 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	3 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						目の隈・皮膚変色	3 日目	209 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口唇乾燥	3 日目	209 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	24 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱	39 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性気道感染	40 日目	5 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						嘔吐	40 日目	6 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	42 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	120 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						悪寒	121 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱	122 日目	3 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス感染	122 日目	30 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	9101-64701	白人	5.09 mg/kg/日	男性	08/03	食欲減退	10 日目	40 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						疾患進行・潮紅	10 日目	40 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻閉	10 日目	137 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						ウイルス性消化管感染	19 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						下痢	66 日目	13 日間	あり	軽度	非重篤	なし	回復

1) 用法用量（2 mg/kg/回、1 日 2 回又は 1 日 3 回）に体重を乗じて投与量を算出。投与期間の平均 1 日投与量を記載した。
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した。
5) 1 日 2 回投与群を b.i.d.群、1 日 3 回投与群を t.i.d.群と記載した。
事象名：MedDRA/J ver 17.0

出典：モジュール 5.3.3.2.3　Appendix 16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

投与群	症例番号	人種	投与量 [1]	性別	年齢(年/月)	有害事象	有害事象発現日 [2]	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 [3]	転帰 [4]
ボセンタン t.i.d.群 [5] 2 歳以上（n = 2）	9101-64701 (続き)	白人	5.09 mg/kg/日	男性	08/03	ウイルス感染	114 日目	11 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						関節痛	121 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肝機能検査異常	143 日目	29 日間	あり	中等度	非重篤	投与中断	回復

1) 用法用量（2 mg/kg/回、1 日 2 回又は 1 日 3 回）に体重を乗じて投与量を算出。投与期間の平均 1 日投与量を記載した。
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算した。
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した。
5) 1 日 2 回投与群を b.i.d.群、1 日 3 回投与群を t.i.d.群と記載した。
事象名：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3　Appendix 16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

表 70　重篤な有害事象一覧：AC-052-378 試験

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日 2)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 3)	転帰 4)
ボセンタン（n＝2）	■-01	日本人	80mg/日	男児	6	喘息	83 日目	5 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	309 日目	8 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						咳嗽	158 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						インフルエンザ	221 日目	10 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						インフルエンザ	278 日目	6 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						咽頭炎	341 日目	7 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						網膜静脈閉塞	358 日目	15 日間	なし	中等度	重篤	なし	未回復
	■-01 5)	日本人	32mg/日	男児	1	アデノウイルス性上気道感染	2 日目	28 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						鼻出血	4 日目	2 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	24 日目	48 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						おむつ皮膚炎	24 日目	56 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚乾燥	24 日目	56 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺炎	106 日目	22 日間	なし	中等度	重篤	なし	回復
						鼻咽頭炎	94 日目	13 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						おむつ皮膚炎	107 日目	56 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						皮膚乾燥	108 日目	55 日間	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						鼻出血	107 日目	9 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						紅斑	81 日目	15 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	110 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復

1) 投与開始時の投与量
2) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
3) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
4) 治験薬投与終了後 30 日間追跡した結果を示した

5) [redacted]-01 で発現した重篤な有害事象は投与 24 週までの期間に全て回復しているため、24 週を過ぎて発現した有害事象情報は記載していない。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 15.4.2、付録 16.2.5.1

表 71　重篤な有害事象一覧：AC-052-391 試験

投与群	症例番号	人種	投与量 1)	性別	日齢 2)	有害事象	有害事象発現日 3)	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置 4)	転帰 5)
ボセンタン（n = 3）	2002-10652	白人	9 mg/日	男性	0.6	循環虚脱・高炭酸ガス血症・代謝性アシドーシス	1 日目	39 日間	なし	重度	重篤	投与中止	回復
						胃出血	5 日目	6 日間	なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
	2103-30455	白人	12 mg/日	女性	2.6	肝炎	8 日目	14 日間	なし	重度	重篤	該当せず	回復（後遺症あり）
	5502-30552	アジア人	12 mg/日	男性	1.0	C-反応性蛋白増加	2 日目	28 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						抱合ビリルビン増加	8 日目	6 日間	なし	中等度	非重篤	該当せず	回復
						僧房弁閉鎖不全症	9 日目	―	なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
						抱合ビリルビン増加	14 日目	52 日間	なし	重度	非重篤	該当せず	回復
						新生児肝炎	14 日目	52 日間	あり	重度	重篤	該当せず	回復
プラセボ（n = 3）	2202-10651	白人	―	男性	0.6	気胸	1 日目	13 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
						低血糖症	1 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						凝血異常	1 日目	1 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						低リン酸血症	1 日目	16 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						代謝性アシドーシス	3 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						低カリウム血症	4 日目	4 日間	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	2103-30452	白人	―	女性	1.4	疾患進行・気胸	1 日目	7 日間	なし	重度	重篤	なし	回復
	2103-30457	白人	―	女性	1.3	敗血症	3 日目	13 日間	なし	重度	重篤	なし	回復

1) 用法用量（2 mg/kg/回、b.i.d.）に出生時の体重を乗じて投与量を算出
2) 治験薬の投与開始時点を記載
3) 有害事象発現日は投与開始日を 1 日目として起算
4) 休薬中、治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象については「該当せず」と記載
5) 治験薬投与終了後 60 日間追跡した結果を示した
出典：モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.1、Appendix16.2.7.3

7.1.3 中止に至った症例

表 72　中止に至った症例一覧

試験		中止例数							中止理由			
		合計	男性/女性	人種					有害事象	PAH 悪化	死亡	その他
				白人	黒人	アジア	ヒスパニック	その他				
AC-052-356[1)]	ボセンタン n=19	2（10.5）	1（5.3）/ 1（5.3）	2（10.5）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（10.5）	0（0）	0（0）	0（0）
AC-052-365[2)]	ボセンタン n=36	2（5.6）	0（0）/ 2（5.6）	2（5.6）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（2.8）	1（2.8）
AC-052-367[3)]	ボセンタン n=36	19（52.8）	10（27.8）/ 9（25.0）	17（47.2）	1（2.8）	0（0）	1（2.8）	0（0）	1（2.8）	2（5.6）	4（11.1）	12（33.3）
AC-052-378[4)]	ボセンタン n=6	2（33.3）	1（16.7）/ 1（16.7）	0（0）	0（0）	2（33.3）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（33.3）
AC-052-373[5)]	ボセンタン n=64	4（6.3）	2（3.1）/ 2（3.1）	2（3.1）	0（0）	2（3.1）	0（0）	0（0）	3（4.7）	0（0）	0（0）	1（1.6）
AC-052-391[6)]	ボセンタン n=13	1（7.7）	1（7.7）/ 0（0）	1（7.7）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1（7.7）	0（0）	0（0）	0（0）
	プラセボ n=8	0（0）	0（0）/ 0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

[n（%）]

1) 出典：モジュール 5.3.3.2.1 Module III -1、Module IV-6

2) 出典：モジュール 5.3.3.2.2 Appendix16.2. 1、Appendix16.2.4.1

3) 出典：モジュール 5.3.5.2.1 Appendix16.2.1、Appendix16.2.4.1

4) 出典：モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.1.1、付録 16.2.4.1

5) 出典：モジュール 5.3.3.2.3 Appendix16.2.1.3、Appendix16.2.4.1

6) 出典：モジュール 5.3.5.4 Appendix16.2.4.1、Appendix16.2.7.4

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）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

[Banjar 2010]Banger H. Review of management guidelines of pulmonary arterial hypertension in the pediatric population. PVRI review. 2010; 2(3): 100-13.

[Hoeper 2004]Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):48S-55S.

[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.

[Lammers 2011]Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011;1(2):280–5.

[Sandoval 1995] Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Guerra ML, Furuya ME. 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):268-73

[Taguchi 2011] Taguchi M, Ichida F, Hirono K, Miyawaki T, Yoshimura N, Nakamura T, et al. Pharmacokinetics of Bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Drug Metab Pharmacokinet. 2011;26(3):280-7.

[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.

[Weber 1999] Weber C, Schmitt R, Birnboeck H, Hopfgartner G, Eggers H, Meyer J, et al.. Multiple-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in healthy male volunteers.. J Clin Pharmacol. 1999;39(7):703-14.