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

2.7.6 個々の試験のまとめ

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

1. 臨床試験一覧 6
2. 個々の試験のまとめ 11
2.1 AC-052-116 11
2.2 AC-052-356 29
2.3 AC-052-365 60
2.4 AC-052-373 88
2.5 AC-052-367 138
2.6 AC-052-377 178
2.7 AC-052-378（AC-052-377 試験のベースラインより投与後 24 週まで） 207
2.8 AC-052-391 223
2.9 AC-052-378（AC-052-377 試験のベースラインより投与後 52 週まで） 257

略語の一覧

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
AE	Adverse Event	有害事象
AI	Accumulation Index	蓄積係数
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	薬物血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24C}$	Area under the plasma concentration-time curve over a period of 24 h	投与から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time t of the last measured concentration above the limit of quantification	投与から定量可能な最終時点 t までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	投与から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUCτ	Area under the plasma concentration-time curve during a dose interval	1 投与区間における血漿中濃度 - 時間曲線下面積
b.i.d	*bis in die* (twice daily)	1 日 2 回
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CHD	Congenital Heart Disease	先天性心疾患
CI	Confidential Interval	信頼区間
CI	Cardiac Index	心係数
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CO	Cardiac Output	心拍出量
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRP	C-Reactive Protein	C-反応性蛋白
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450 酵素
dPAP	Diastolic Pulmonary Artery Pressure	肺動脈拡張期圧
ECG	Electrocardiogram	心電図

ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation	体外式膜型人工肺
FiO_2	Fraction of Inspired Oxygen	吸入酸素濃度
GCIS	Global Clinical Impression Scale	臨床全般印象尺度
HR	Heart Rate	心拍数
iNO	Inhaled Nitric Oxide	一酸化窒素吸入
IVRS	Interactive Voice Response System	自動音声応答システム
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
MAP	Mean Airway Pressure	平均気道内圧
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
MLAs	Marked Laboratory Abnormality	注目すべき臨床検査値異常
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure	平均肺動脈圧
mRAP	Mean Right Atrial Pressure	平均右心房圧
OI	Oxygenation Index	酸素化指数
OTC	Over-the-counter	一般用医薬品
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAP	Pulmonary Arterial Pressure	肺動脈圧
$PaCO_2$	Partial Pressure of Carbon Dioxide	動脈血炭酸ガス分圧
PaO_2	Partial Pressure of Oxygen	動脈血酸素分圧
PDE-5	Phosphodiesterase-5 inhibitor(s)	ホスホジエステラーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PH	Pulmonary Hypertension	肺高血圧症
PPH	Primary Pulmonary Hypertension	原発性肺高血圧
PPHN	Persistent Pulmonary Hypertension of The Newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PR	Pulse Rate	脈拍数
PVR	Pulmonary Vascular Resistance	肺血管抵抗
PVRI	Pulmonary Vascular Resistance Index	肺血管抵抗係数
Q1	First Quartile	第 1 四分位数
Q3	Third Quartile	第 3 四分位数
QTc	QT Corrected for Heart Rate	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected according to Bazett’s formula	補正 QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	QT interval corrected according to Fridericia’s formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
RHC	Right Heart Catheterization	右心カテーテル検査
RVSP	Right Ventricular Systolic Pressure	右室収縮期圧

SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SaO_2	Arterial Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
SD	Standard Deviation	標準偏差
SF-10	10-Item Short Form Health Survey	－
sPAP	Systolic Pulmonary Artery Pressure	肺動脈収縮期圧
SpO_2	Oximetry Oxygen Saturation by pulse	経皮的動脈血酸素飽和度
SvO_2	Mixed Venous Oxygen Saturation	混合静脈血酸素飽和度
SVR	Systemic Vascular Resistance	全身血管抵抗
SVRI	Systemic Vascular Resistance Index	全身血管抵抗係数
$t_{1/2}$	Apparent Terminal half-life	消失半減期
t.i.d	*ter in die* (three times daily)	1 日 3 回
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPVR	Total Pulmonary Vascular Resistance	全肺血管抵抗
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
WHO FC	World Health Organization Functional Class	WHO 機能分類

1. 臨床試験一覧

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 または患者 の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
比較バイオアベイラビリティ（BA）試験及び生物学的同等性（BE）試験	AC-052-116	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薬物動態特性、安全性及び忍容性の評価	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	**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 日～14 日間	16 例	健康成人男性被験者	単回（2 回）	完了 最終報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
患者における薬物動態（PK）及び初期忍容性試験報告書	AC-052-356（BREATHE3）	5.3.3.2.1	小児 PAH 患者に対し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、安全性及び有効性の評価	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	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 20kg 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.、 5 週目から 31.25 mg b.i.d.	評価期間 19 例 体重 40 kg 超 6 例 体重 20kg 超～40 kg 6 例 体重 10～20 kg 7 例 継続投与期間 18 例 体重 40 kg 超 6 例 体重 20kg 超～40 kg 6 例 体重 10～20 kg 6 例	小児 PAH 患者	12 週間（評価期間） 継続投与 [1)]	完了 最終報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
患者における薬物動態（PK）及び初期忍容性試験報告書	AC-052-365（FUTURE 1）	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際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と、忍容性、安全性及び有効性の評価	多施設共同 非対照 オープンラベル 単群 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	小児 PAH 患者	12 週間	完了 最終報告書
患者における薬物動態（PK）及び初期忍容性試験報告書	AC-052-373（FUTURE 3）	5.3.3.2.3	小児 PAH 患者に対する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、安全性及び有効性の評価	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	小児 PAH 患者	24 週間 継続投与[2)]	完了 最終報告書
申請適応症の非対照試験	AC-052-367（FUTURE 2）	5.3.5.2.1	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、安全性及び有効性の評価	多施設共同 非対照 単群 オープンラベル 第 3 相試験 （AC-052-365 試験の継続投与試験）	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[3)]	小児 PAH 患者	継続投与[4)]	完了 最終報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請適応症の非対照試験	AC-052-377	5.3.5.2.2	日本人の小児 PAH 患者におけるボセンタン小児用製剤の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態の評価	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	小児 PAH 患者	12 週間	完了 最終報告書
申請適応症の非対照試験	AC-052-378 （24 週まで）	5.3.5.2.3	日本人の小児 PAH 患者におけるボセンタン小児用製剤の長期投与時の安全性及び忍容性の評価	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	小児 PAH 患者	12 週間 継続投与 [5)]	12 週間：完了 継続投与：実施中 AC-052-377 試験のベースラインから投与 24 週までの報告書
	AC-052-378 （52 週まで）	5.3.5.2.4						40 週間 継続投与 [5)]	40 週間：完了 継続投与：実施中 AC-052-377 試験のベースラインから投与 52 週までの報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
その他（申請適応症以外の比較対照試験）	AC-052-391（FUTURE 4）	5.3.5.4	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有効性、薬物動態及び安全性の評価	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	23 例 [6] ボセンタン 15 例 プラセボ 8 例	PPHN 患者	14 日間又は iNO 離脱後 24 時間まで	完了 最終報告書

1) 評価期間（投与 12 週間）終了後、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
2) 評価期間（投与 24 週間）終了後に 1 年間、投与期間を延長できるものとした
3) AC-052-367 試験を実施した症例は 33 例。評価は AC-052-365 試験のベースライン値を使用したことから 36 例で実施
4) 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
5) 承認取得時あるいは開発中止時まで
6) 無作為化症例数 23 例（ボセンタン 15 例、プラセボ 8 例）とした

2 個々の試験のまとめ

2.1 AC-052-116 試験（モジュール 5.3.1.2）

目次

2 個々の試験のまとめ 11
2.1 AC-052-116 試験（モジュール 5.3.1.2） 11
2.1.1 試験方法 13
2.1.2 試験の結果 18
2.1.2.1 症例の内訳及びベースライン特性 18
2.1.2.2 薬物動態 21
2.1.2.3 安全性 26
2.1.3 結論 27

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約 20
表 2 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の薬物動態パラメータ 24
表 3 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 24
表 4 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 64-1056 の薬物動態パラメータ 24
表 5 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 47-8634 の薬物動態パラメータ 25
表 6 ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤を単回経口投与したときのボセンタンの薬物動態パラメータの比 26
表 7 ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存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比 26
表 8 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際に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む） 27

図一覧

図 1 治験デザイン 18
図 2 被験者の内訳 19
図 3 健康成人男性に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ボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD） 22
図 4 健康成人男性に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代謝物 Ro

64-1056 及び Ro 47-8634 の血漿中濃度推移（算術平均値 ± SD）.....23

2.1.1 試験方法

治験の標題	ボセンタン既存製剤及び小児用製剤服用時の薬物動態を比較する健康男性被験者を対象とした 1 施設、オープンラベル、2 群 2 期、無作為化、クロスオーバー試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	[redacted] / フランス		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	1
目的	• 健康成人男性被験者にボセンタン既存製剤又はボセンタン小児用製剤を単回投与したときの相対的な薬物動態特性を評価する • 健康成人男性被験者にボセンタン既存製剤又はボセンタン小児用製剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を確認する		
試験デザイン	プロスペクティブ、1 施設、オープンラベル、2 群 2 期、無作為化、クロスオーバーデザイン • スクリーニング期間：初回投与 21 日前から 3 日前 • 投与期 A：ボセンタン既存製剤単回投与から 3 日間 • ウォッシュアウト期間：7～14 日間 • 投与期 B：ボセンタン小児用製剤単回投与から 3 日間		
被験者数	計画数：16 例 投与例数：16 例 薬物動態解析例数：16 例 安全性解析例数：16 例		
選択基準	(1) 治験参加に先立ち、文書同意が得られた者 (2) スクリーニング時の年齢が 18～45 歳の者 (3) スクリーニング検査で臨床的に意味のある身体所見を認めなかった者 (4) ボディマス指数（BMI）が 18～28 kg/m^2 の者 (5) スクリーニング時に仰臥位 10 分後に利き腕（文字を書く腕）で測定した収縮期血圧が 100～145 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg、及び心拍数が 45～90 bpm の者 (6) スクリーニング時の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に意味のある異常がないと判断された者 (7) スクリーニング時の血液学的検査、生化学的検査、尿検査の結果が臨床的に意味のある異常がないと判断された者 (8) スクリーニング時の呼気中アルコール検査及び尿中薬物検査の結果が陰性の者 (9) 治験薬の初回投与から治験終了時評価を終えるまで予防的にバリア避妊法（コンドーム類）を用いることができる者 (10)治験責任医師とコミュニケーションを取ることができ、治験の		

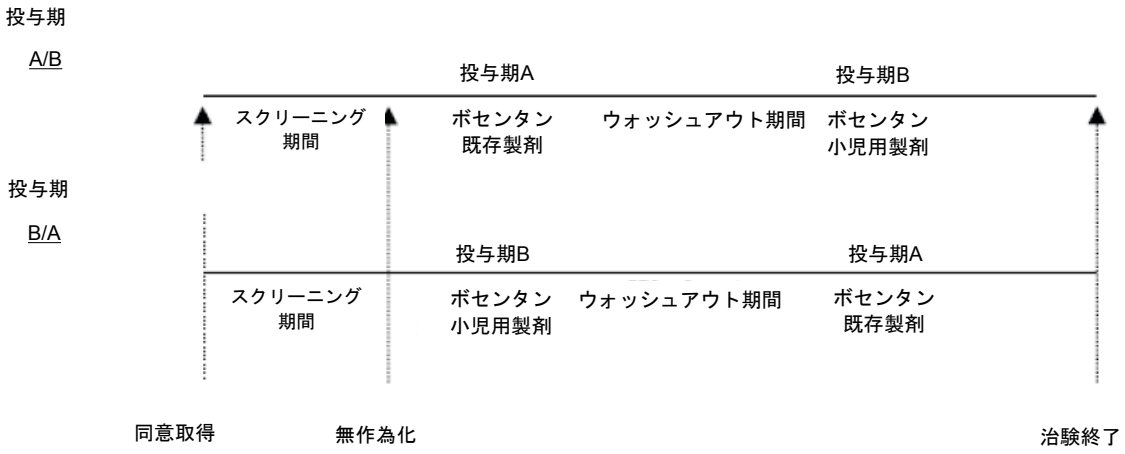
	要件を理解し従うことができる者 (11)健康保険に加入している者及び / 又は臨床研究に関連する国内法の勧告に従って加入した者
除外基準	(1) ボセンタン両製剤の賦形剤に過敏性を示すことが分かっている者 (2) スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者 (3) スクリーニングで 1 日 800 mg 以上の過剰なカフェインを摂取していることが判明した者 (4) 治験薬の吸収、分布、代謝、又は排泄を妨げる疾患及び / 又は外科的又は内科的状態の既往を有する者、あるいは診断を受けた者 (5) 両腕とも静脈穿刺に適さない者（例：位置の特定、到達、又は穿刺が困難な静脈、穿刺中又は穿刺後に裂傷しそうな静脈） (6) 失神、虚脱、一時的な意識喪失、起立性低血圧、又は血管迷走神経反射の既往を有する者（起立性低血圧は体位を仰臥位から立位に変えた際に収縮期血圧が 20 mmHg を超えた又は拡張期血圧が 10 mmHg を超えて低下した場合とした） (7) 治験薬投与前 3 ヵ月以内に喫煙した者 (8) 治験薬投与前 1 ヵ月以内に薬物代謝酵素を誘導又は阻害することが知られている処方薬や OTC 薬や漢方薬を使用した者 (9) 治験薬投与前 1 週以内にパラセタモール以外の処方薬、OTC 薬又は漢方薬を使用した者 (10)スクリーニング前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の失血があった者 (11)スクリーニングで肝炎血清反応が陽性である者、ただしワクチン接種を受けた者は除く (12)スクリーニングで HIV 血清反応が陽性である者 (13)スクリーニングの時点で法的責任能力がない者又は法的責任能力に制限がある者 (14)アルコール依存症又は薬物乱用の既往を有する者 (15)アルコールの摂取量が週に 21 unit 又は 1 日に 3 unit を超える者（1 unit はビール 0.5 pint、蒸留酒シングル、小グラスワインに相当） (16)治験参加経験があり、次の治験への参加が禁止された時期にある者 (17)本試験も含め、最近 12 ヵ月以内に臨床研究に参加して受けた報酬が 4500 ユーロを超える者 (18)緊急時に連絡が取れない可能性がある者
治験薬/ロット番号 / 使用	ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠

期限	• ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 ボセンタン小児用製剤 32 mg • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted]年 [redacted]月
比較対照薬 / ロット番号 / 使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 投与期間	投与期 A • ボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠を 240 mL の水とともに単回経口投与 投与期 B • ボセンタン小児用製剤 32 mg 錠 2 錠を 240 mL の水とともに単回経口投与 投与はすべて午前 8 時ごろ、10 時間以上絶食した空腹時とした。
評価基準：	**薬物動態評価項目** • ノンコンパートメントモデルで解析して得られた血漿中薬物動態パラメータ • ボセンタン既存製剤及び小児用製剤を投与したときのボセンタン及び代謝物（Ro 47-8634、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056）の最高血漿中濃度（C_{max}）、薬物血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）すなわち AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ • ボセンタン既存製剤及び小児用製剤を投与したときのボセンタン及び代謝物の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$） • 製剤の違いによる、ボセンタン及び Ro 48-5033 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$への影響 ただし、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び $t_{1/2}$ は対数値で正規分布し、時期効果や持ち越し効果はないと仮定した。 **安全性評価項目** 血液検査、生化学的検査、バイタルサイン、及び ECG のベースラインは各投与期のボセンタン投与前直近の値とした。他の安全性評価項目のベースラインはスクリーニング検査で得た結果とした。 • 各投与期間中の各時点（投与から 48 時間後まで）で測定したバイタルサイン（仰臥位での血圧及び心拍数）のベースラインからの変化 • 各投与期間中の各時点（投与から 48 時間後まで）で測定した ECG パラメータのベースラインからの変化 • 各投与期間中の各時点（投与から 48 時間後まで）で測定した臨床検査値のベースラインからの変化

	• 治験終了時に測定した体重のベースラインからの変化 • 各投与期間の治験薬投与から 48 時間後までに発現した有害事象 • 治験中止に至った有害事象 • 各投与期間の治験薬投与から 48 時間後までに発現した重篤な有害事象
統計手法：	**目標被験者数** 目標被験者数は正式な統計学的仮説は立てず経験に基づいて決定した。 **精度推定** AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} の比較には精度推定アプローチを適用した。すなわち、投与を固定因子、被験者を変量因子とする混合モデルにより、対数値の被験者内標準偏差（SD）を AC-052-106 試験から推定した。被験者内 SD はボセンタンの AUC_{0-t} で 0.11、$AUC_{0-\infty}$ で 0.11、及び C_{max} では 0.23 とした。同様に、代謝物 Ro 48-5033 の AUC_{0-t} では 0.17、$AUC_{0-\infty}$では 0.15、及び C_{max} では 0.25 とした。 評価可能な被験者数が 14 例とすると、ボセンタン既存製剤に対する小児用製剤の真の比に対する 90%信頼区間（CI）の下限及び上限はボセンタン既存製剤の AUC_{0-t} で 6.9%以内、$AUC_{0-\infty}$で 6.9%以内、及び C_{max} で 14.3%以内とした。同様に、Ro 48-5033 の AUC_{0-t} で 10.8%以内、$AUC_{0-\infty}$で 9.4%以内、及び C_{max} で 15.5%以内とした。 **薬物動態** 薬物動態評価項目の解析はすべて Per-protocol analysis set を対象とした。 ボセンタン及び代謝物の濃度-時間データの解析 • 個々の血漿中濃度-時間データを被験者ごとに一覧表示し、投与期（A 及び B）及び投与順（A-B 又は B-A）ごとに分けた • 血漿中濃度-時間データを投与期（A 及び B）別に要約し、観察例数、算術平均値、幾何平均値、最小値、中央値、及び最大値と、算術平均値及び幾何平均値それぞれの SD、標準誤差（SE）、被験者間変動係数（%）、及び 95% CI を示した ボセンタン及び代謝物の薬物動態パラメータの解析 • 個々の薬物動態パラメータすなわち AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$t_{1/2}$、及び t_{max} を被験者ごとに一覧表示し、投与期（A 及び B）及び投与順（A-B 又は B-A）ごとに分けた • AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$t_{1/2}$、及び t_{max} を投与期（A 及び B）別に要約し、算術平均値、幾何平均値、最小値、中央値、及び最大値と、算術平均値及び幾何平均値それぞれの SD、SE、

	被験者間変動係数（%）、及び 95% CI を示した • AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、及び $t_{1/2}$ の対数変換値を投与期(A 及び B)ごとに要約し、他の試験結果と比較できるように算術平均値、SD、及び平均値の 95% CI を示した <u>ボセンタン及び Ro 48-5033 の薬物動態に及ぼす製剤の影響</u> 製剤の違いがボセンタン及びRo 48-5033 の血漿中薬物濃度に及ぼす影響を評価した。小児用製剤 32 mg 2 錠を単回経口投与した時（投与期 B）とボセンタン既存製剤 62.5 mg 1 錠を単回経口投与した時（投与期 A）の各薬物動態パラメータを対数値変換し、比較した。 • AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、及び $t_{1/2}$ に及ぼす製剤の影響は幾何平均比とその 90%CI 及び線形混合効果モデルを用いて探索的に評価した。この解析の前に C_{max} と AUC 値は用量補正した。 • 製剤の違いが t_{max} に及ぼす影響は、両製剤間の t_{max} 中央値の差の Hodges-Lehmann 点推定及びそれに相当する 90% CI を用いて探索的に評価した。その 90% CI の比較には Tukey 法を用いた。 <u>**安全性及び忍容性評価項目の解析**</u> • 忍容性及び安全性のデータは一覧表示し記述統計量で要約した。 • Safety analysis set を対象とした。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.1.2 Figure 1

2.1.2 試験の結果

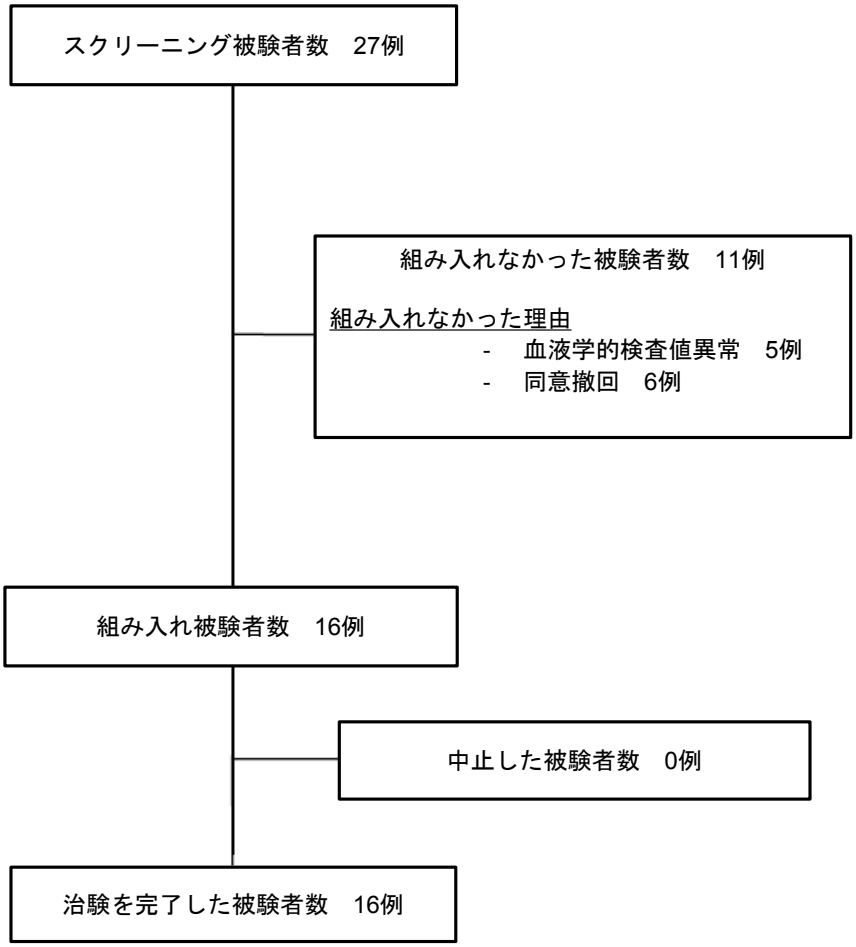
2.1.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.1.2.1.1 症例の内訳

スクリーニングを行った 27 例のうち、16 例を本試験に組み入れた。11 例が本試験組み入れに至らなかった。その理由及び被験者の内訳は図 2 に示した。

適格性基準を満たした被験者 16 例全例が試験を完了し、薬物動態、安全性、及び忍容性の解析対象となった。プロトコールからの逸脱例はなく全 16 例がプロトコールどおりに試験を完了した。

図 2 被験者の内訳



出典：モジュール 5.3.1.2 Figure 2

2.1.2.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性の要約を表 1 に示した。

本試験に組み入れた被験者 16 例はすべて白人男性で、平均年齢は 31.9 歳（範囲：20～43 歳）、平均体重は 75.7 kg（範囲：62～89 kg）、平均身長は 179.0 cm（範囲：169～191 cm）、平均 BMI は 23.6 kg/m^2（範囲：20～27 kg/m^2）であった。

被験者の 62.5%（10/16 例）がなんらかの既往症を有していたが、本試験での安全性及び薬物動態の評価に影響を及ぼすものではなかった。

表 1 人口統計学的特性の要約

	投与期順 A→B n=8	投与期順 B→A n=8	全体 n=16
年齢（歳）			
例数	8	8	16
平均値	31.6	32.1	31.9
SD	7.7	8.3	7.8
最小値	20	24	20
最大値	42	43	43
体重（kg）			
例数	8	8	16
平均値	75.5	76.0	75.7
SD	9.3	9.3	9.0
最小値	62	63	62
最大値	89	86	89
身長（cm）			
例数	8	8	16
平均値	180.1	177.9	179.0
SD	6.0	7.0	6.4
最小値	172	169	169
最大値	190	191	191
BMI（kg/m^2）			
例数	8	8	16
平均値	23.3	24.0	23.6
SD	2.1	2.3	2.1
最小値	20	20	20
最大値	25	27	27
人種			
白人			
例数	8	8	16
%	100	100	100

投与期 A：ボセンタン既存製剤投与、投与期 B：ボセンタン小児用製剤投与
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 2

2.1.2.1.3 曝露量

各被験者は、投与期 A にボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠、さらに投与期 B にボセンタン小

児用製剤 32 mg 錠 2 錠の単回経口投与を受けた。

2.1.2.2 薬物動態

2.1.2.2.1 ボセンタン及び代謝物の血漿中薬物濃度

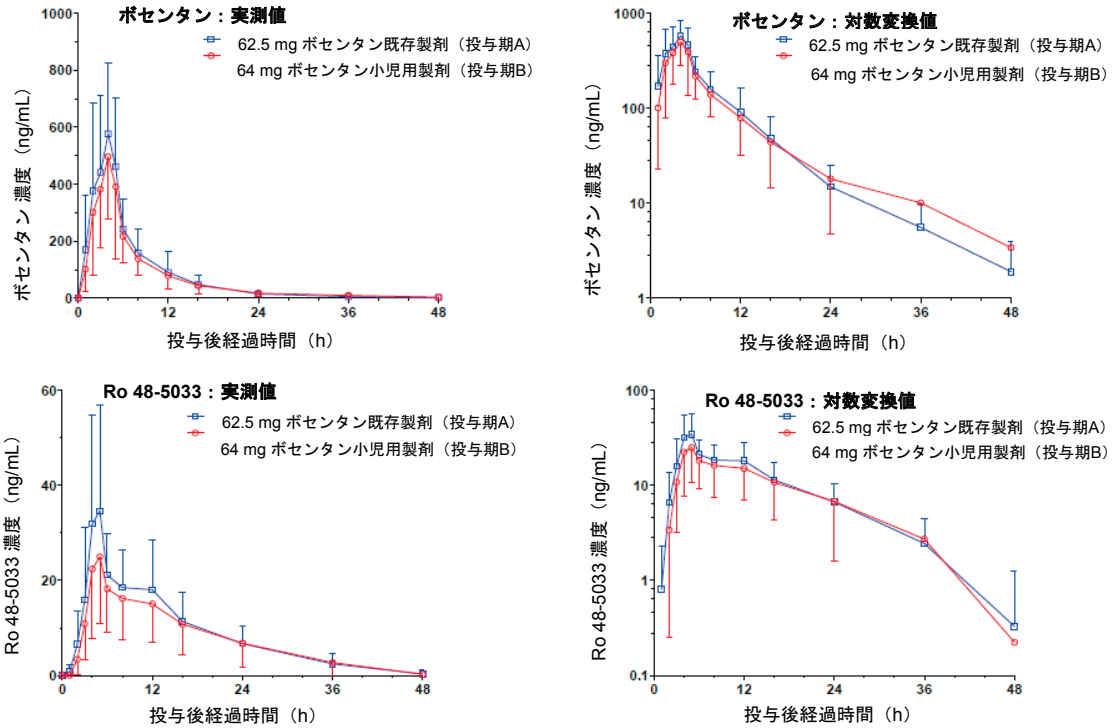
健康成人男性にボセンタン既存製剤 62.5 mg 錠 1 錠又は小児用製剤 32 mg 錠 2 錠を単回経口投与したときのボセンタン、代謝物 Ro 48-5033、Ro 64-1056、及び Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移を図 3 及び図 4 に示した。また、その際の薬物動態パラメータを表 2～表 5 に要約した。

ボセンタン既存製剤及び小児用製剤のいずれを投与した際にもボセンタンの血漿中薬物濃度は速やかに増加し、4 時間（中央値）で最高に達した。その後、ボセンタンの血漿中薬物濃度は速やかに減少した。消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値はボセンタン既存製剤投与時で 8.3 時間、小児用製剤投与時で 9.3 時間であった。

ボセンタン既存製剤を単回経口投与したときの代謝物 Ro 48-5033、Ro 64-1056、及び Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度は、それぞれ 5、6、及び 5 時間で最高に達し、小児用製剤を単回経口投与した際はそれぞれ 5、6、及び 4.5 時間で最高に達した。その後、血漿中薬物濃度は全ての代謝物で速やかに減少した。代謝物 Ro 48-5033 の $t_{1/2}$ の幾何平均値はボセンタン既存製剤で 10 時間、小児用製剤で 11 時間であった。

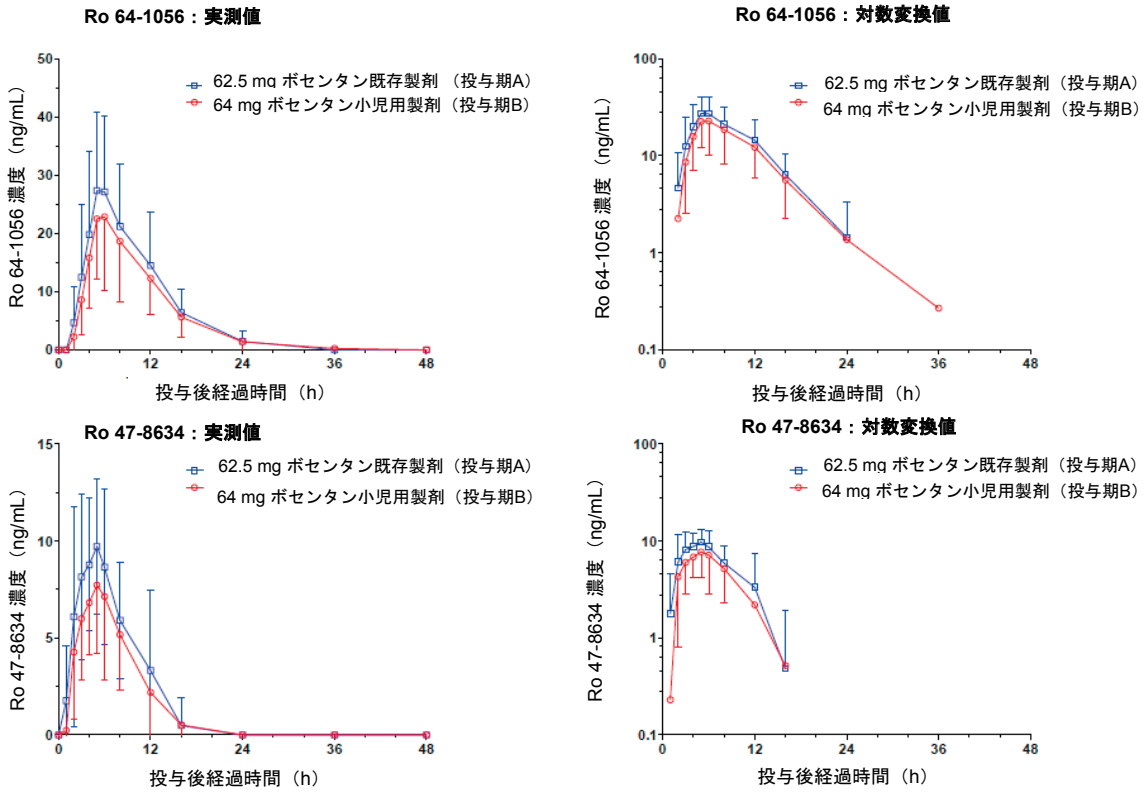
代謝物 Ro 64-1056 及び Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度は大部分の被験者で測定できたが、消失相の血漿中薬物濃度は測定できなかった。両代謝物は最高血漿中薬物濃度に達した後、速やかに定量限界未満に減少した。よって代謝物 Ro 64-1056 及び Ro 47-8634 の $t_{1/2}$ は過小評価している可能性がある（表 4 及び表 5 ）

図 3 健康成人男性に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ボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）



出典：モジュール 5.3.1.2 Figure 3

図 4 健康成人男性に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代謝物 Ro 64-1056 及び Ro 47-8634 の血漿中濃度推移（算術平均値　　SD）



出典：モジュール 5.3.1.2 Figure 4

表 2 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)	$t_{1/2}$ (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)

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
出典：モジュール.5.3.1.2 Table 3

表 3 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

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)	$t_{1/2}$ (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)

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
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 4

表 4 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 64-1056 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)	$t_{1/2}$ (h)
A	16	27.3 (21.0 , 35.4)	-	6.0 (5.0 - 12.0)	231 (175 , 304)	-	264 (209 , 333)	-	4.8 (4.2 , 5.4)
B	16	22.8 (17.6 , 29.6)	22.3 (17.2 , 28.9)	6.0 (4.0 - 12.0)	196 (149 , 259)	191 (145 , 253)	230 (182 , 290)	224 (177 , 284)	5.4 (4.4 , 6.4)

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
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 5

表 5 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 47-8634 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)	$t_{1/2}$ (h)
A	16	10.4 (8.1 , 13.2)	-	5.0 (2.0 - 6.0)	65.4 (49.9 , 85.9)	-	89.2 (72.5 , 110)	-	4.3 (3.4 , 5.4)
B	16	8.0 (6.2 , 10.4)	7.8 (6.0 , 10.1)	4.5 (3.0 - 6.0)	47.6 (34.3 , 66.1)	46.5 (33.5 , 64.6)	78.3 (64.9 , 94.3)	76.4 (63.4 , 92.1)	5.2 (3.7 , 7.4)

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
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 6

2.1.2.2.2 薬物動態の製剤間比較

ボセンタン既存製剤とボセンタン小児用製剤を単回経口投与したときのボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態パラメータの比をそれぞれ表 6 及び表 7 に示した。

ボセンタン小児用製剤を単回経口投与したときのボセンタンの C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$はボセンタン既存製剤を単回経口投与したときと比較して、それぞれ 18%、13%、及び 13%低かった。

ボセンタンの C_{max} の幾何平均比（ボセンタン小児用製剤/ボセンタン既存製剤）が 0.82、90% CI が 0.65～1.04 であり同等性の基準範囲である 0.8～1.25 に収まらなかった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$では、幾何平均比がそれぞれ 0.87 及び 0.87 で、90% CI はそれぞれ 0.78～0.96 及び 0.78～0.97 であり、同等性の基準範囲からわずかに外れていた。

Ro 48-5033 の C_{max} の幾何平均比（ボセンタン小児用製剤/ボセンタン既存製剤）が 0.70、90% CI は 0.55～0.88、AUC_{0-t} の幾何平均比が 0.82、90% CI は 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 $AUC_{0-\infty}$は、幾何平均比が 0.91、90% CI が 0.81～1.01 であり、同等性の基準範囲であった。

ボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の $t_{1/2}$ の幾何平均比（ボセンタン小児用製剤/ボセンタン既存製剤）はそれぞれ 1.12（90% CI：0.95～1.33）及び 1.10（90% CI：0.85～1.42）であり有意な差はみられなかった。

表 6 ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤を単回経口投与したときのボセンタンの薬物動態パラメータの比

	統計量	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
B vs 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	-	-	-

C_{max} 及び AUC は投与量 62.5 mg で換算
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 7 ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存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比

	統計量	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
B vs 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	-	-	-

C_{max} 及び AUC は投与量 62.5 mg で換算
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

2.1.2.3 安全性

2.1.2.3.1 有害事象

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際に発現した有害事象を表 8 に要約した。

被験者 16 例に、ボセンタン既存製剤を単回経口投与した際、有害事象は発現しなかったが、小児用製剤を単回経口投与した際には 12.5%（2/16 例）に 3 件の有害事象として頭痛 2 件及び下痢 1 件が発現した。頭痛 2 件は中等度、下痢は軽度であり、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。なお、いずれの有害事象も治験終了よりも前に消失した。

表 8 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際に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）

投与期	器官別大分類	基本語	軽度		中等度	
			n	% (n = 16)	n	% (n = 16)
A	有害事象を 1 件以上発現した全被験者数		0		0	
	有害事象発現件数		0		0	
B	有害事象を 1 件以上発現した全被験者数		1	6.3	2	12.5
	有害事象発現件数		1	6.3	2	
		頭痛	0		2	12.5
		下痢	1	6.3	0	

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.1.2 Table 9

2.1.2.3.2 死亡、その他重篤な有害事象

死亡例及びその他の重篤な有害事象はなかった。

2.1.2.3.3 投与の中止に至った有害事象

治験薬投与の中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.1.2.3.4 臨床検査値

治験期間中、多くの被験者で基準値を逸脱する臨床検査項目が散見されたが、臨床的に意味のある変動ではなく、製剤間での違いもみられなかった。

2.1.2.3.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

被験者によっては収縮期血圧、拡張期血圧、又は心拍数に基準値を逸脱する変動がみられたが、臨床的に意味のある変動ではなく、製剤間での違いもなかった。

ボセンタンが体重に影響を及ぼすことを示すような所見は観察されなかった。

ボセンタンが心電図パラメータに影響を及ぼすことを示すような所見はみられなかった。

2.1.3 結論

- 小児用製剤を単回経口投与した際、2 例の被験者で中等度の頭痛 2 件及び軽度の下痢 1 件が発現したが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定され、治験終了前に消失した。
- 重篤な有害事象は発現しなかった。

- これまでに行ったボセンタンの臨床第 1 相試験で得られた結果と同様に、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、及び身体所見でボセンタン投与に関連した臨床的に意味のある変動はみられなかった。
- ボセンタン小児用製剤投与後のボセンタン及び代謝物の血漿中薬物濃度は、ボセンタン既存製剤投与後に比べて低かった。両製剤間のボセンタンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$、代謝物 Ro 48-5033 の $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均比の 90% CI は同等性基準範囲からわずかに外れていた。一方、代謝物 Ro 48-5033 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均比の 90% CI は同等性基準範囲内であった。
- 小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg b.i.d 投与した試験（AC-052-365 試験）では、ボセンタン及び Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度が被験者間で大きくばらついたものの有効性にばらつきはみられなかった。このことから、小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与した際、今回のようなボセンタン及び Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度のわずかな減少があったとしても、臨床的に問題となるようなものではないと考える。
- 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与した AC-052-365 試験、同様に小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤を投与した試験（AC-052-356 試験）で得られたボセンタンの血漿中薬物濃度データは類似していた。このことは、ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤の服用時の薬物動態が相似していることを示している。
- 本試験を含め今までに実施した試験結果から、両製剤がボセンタン及び代謝物 Ro 48-5033 の薬物動態プロファイルに臨床的に意味のある違いを与えないことが示された。さらに、それぞれの製剤に対する忍容性は良好であった。

2.2. AC-052-356 試験（モジュール 5.3.3.2.1）

目次

2.2. AC-052-356 試験（モジュール 5.3.3.2.1）.....29
2.2.1 試験方法.....31
2.2.2 試験の結果.....35
2.2.2.1 症例の内訳及びベースライン特性.....35
2.2.2.2 薬物動態.....40
2.2.2.3 有効性.....49
2.2.2.4 安全性.....54
2.2.3 結論.....58

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約（All enrolled patients）.....37
表 2 ベースライン時の疾患特性（All enrolled patients）.....39
表 3 ボセンタン既存製剤投与期間（All enrolled patients）.....40
表 4 中体重群の患者にボセンタン既存製剤 62.5 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ.....41
表 5 小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤 31.25、62.5、及び 125 mg を単回及び反復投与したときのボセンタン、Ro 47-8634、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータ.....47
表 6 小児 PAH 患者と健康成人におけるボセンタンの AUC 及び C_{max} の比較.....48
表 7 肺血行動態の要約：ベースラインから 12 週の変化（All enrolled patients）.....49
表 8 ベースラインから投与 12 週までの WHO FC の変化（All-enrolled patients）.....53
表 9 薬力学的結果の全般的要約.....54
表 10 ボセンタン既存製剤投与期間中及び投与終了翌日までに発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（All enrolled patients）.....55
表 11 顕著な肝機能検査値異常が発現した小児患者数（All enrolled patients）.....58
表 12 ヘモグロビン、ALT 又は AST の顕著な臨床検査値異常が発現した小児患者数（All enrolled patients）.....58

図一覧

図 1 治験デザイン.....35
図 2 患者の内訳.....36
図 3 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血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE）.....42
図 4 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 Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE）.....43

図 5 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 Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE） 44
図 6 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 Ro 64-1056 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE） 45
図 7 ベースラインから投与 12 週までの肺血行動態パラメータの変化（%）（All-enrolled patients） 50
図 8 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（%）（All-enrolled patients） . 51

2.2.1 試験方法

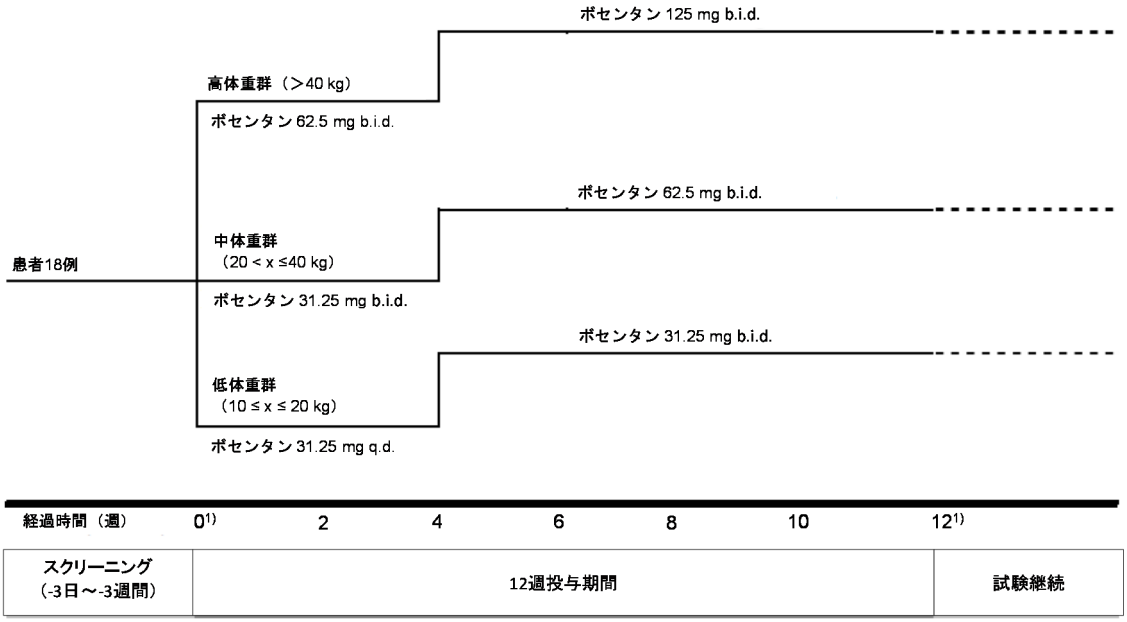
治験の標題	肺動脈性肺高血圧症の小児患者に対し Tracleer™（ボセンタン既存製剤）を投与した際の薬物動態及び忍容性を検討する第 3 相試験：単回及び反復経口投与		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	[redacted], New York / 米国、2 施設		
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	臨床フェーズ	3b
目的	主要目的 • 肺動脈性肺高血圧症（PAH）の小児患者にボセンタン既存製剤を単回及び反復経口投与したときのボセンタンの薬物動態を検討する。 副次目的 • 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際の忍容性及び安全性を評価するとともに、投与 12 週後の運動耐容能、Borg 呼吸困難指数、肺血行動態、及び WHO 機能分類（WHO FC）の変化を確認する。		
試験デザイン	体重及びエポプロステノール使用の有無により層別化した、多施設、オープンラベル、非対照、並行群間、単回及び反復投与試験 • スクリーニング期間：初回投与 3 週間前から投与 3 日前 • 評価期間：初回投与から 12 週間 • 継続投与期間：12 週の評価期間終了後、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		
患者数	計画数：18 例 体重 40 kg 超 6 例（エポプロステノール使用 3 例，不使用 3 例） 体重 20 kg 超～40 kg 6 例（エポプロステノール使用 3 例，不使用 3 例） 体重 10～20 kg 7 例（エポプロステノール使用 4 例，不使用 3 例） 登録及び安全性解析例数：19 例 薬物動態解析例数：18 例 体重 40 kg 超 6 例（エポプロステノール使用 3 例，不使用 3 例） 体重 20 kg 超～40 kg 6 例（エポプロステノール使用 3 例，不使用 3 例） 体重 10～20 kg 6 例（エポプロステノール使用 4 例，不使用 2 例）		
選択基準	(1) WHO FC II 又は III の PAH を有し、エポプロステノール投与を受けている者あるいは受けていない者 PAH の分類は、原発性肺高血圧症、強皮症由来又は先天性心疾患（例：心室 / 心房中隔欠損、大血管転位、動脈管開存、部分的肺静脈還流異常、及び大動脈肺動脈窓）に伴う PAH を罹患し		

	ている者 (2) スクリーニング時の年齢が 2～17 歳の男性又は女性 (3) 体重が 10 kg 以上の者 (4) 酸素吸入なしの状態で安静時酸素飽和度が 88%以上の者 (5) 薬物検査（コカイン、カンナビノイド、アヘン、ベンゾジアゼピン類）が陰性である者 (6) 妊娠検査が陰性である者（不妊手術又は子宮摘出術を受けた記録がある女性は除く） (7) エポプロステノールの投与を受けている者は、スクリーニング前 3 ヵ月間以上エポプロステノールを投与し臨床的に安定した状態にあること (8) 通常の血管拡張薬の投与を受けている者は、スクリーニング前 3 ヵ月間以上安定していること (9) 親又は法定上の代諾者が同意説明文書に署名した者 (10)アセントを取得した者（必要に応じて） (11)妊娠する可能性のある女性及び性的意欲がある又は性的意欲が試験期間中に現れる可能性がある女性は容認できる以下の避妊法を使用すること － バリア避妊器具（女性用コンドーム、ペッサリー、避妊用スポンジなど）と殺精子剤の併用、二重バリア法を推奨 － 子宮内避妊器具 － Depo-Provera™（酢酸メドロキシプロゲステロン） － レボノルゲストレル インプラント 経口避妊薬のみ、禁欲、月経周期に基づく避妊、又はパートナー側だけの避妊は信頼できる避妊法とは見なさない
除外基準	(1) 妊婦又は授乳婦 (2) 心係数が 2 L/min/m^2 未満の者 (3) 収縮期血圧が 80 mmHg 未満の低血圧症を有する者 (4) 左室機能不全を有する者;肺毛細管楔入圧を測定できない場合、スクリーニング前 3 ヵ月以内に撮影された心エコーにより左室機能不全が否定できること (5) ヘモグロビン及び / 又はヘマトクリットが基準値の 30%未満の者；二次性赤血球増加症の者は除く (6) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び / 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2 倍を超えている者 (7) 治験薬の安全性やその他評価項目に影響を及ぼす可能性がある肝障害など、臨床的に意味のある状態にある者

	(8) 活動性肝炎を示す臨床的、生化学的、又は血清学的所見を有する者 (9) HIV、B 型肝炎、又は C 型肝炎の検査結果が陽性の者 (10)薬物乱用の既往を有する者 (11)薬物に対して臨床的に意味のある過敏症又は重度の副作用を起こした既往を有する者 (12)スクリーニング前 4 週間以内に臨床的に意味のある疾病（急性のコントロール不能な細菌、ウイルス、又は真菌感染など）の症状が発現していた者 (13)スクリーニング前 1 ヵ月以内に PAH の治療を開始又は中止した者；ワルファリンによる抗凝固療法は除く (14)本試験の組み入れ時点又は試験期間中にグリベンクラミド、シクロスポリン A、タクロリムス、CYP3A4 及び / 又は CYP2C9 を阻害 / 誘導する薬物（ケトコナゾール、エリスロマイシン、オメプラゾール、又はフルボキサミンなど）の投与を受ける者
治験薬 / ロット番号/使用期限	ボセンタン（Ro 47-0203）62.5 mg 錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月 ボセンタン（Ro 47-0203）125 mg 錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月
比較対照薬 / ロット番号/使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 / 投与期間	小児患者の体重に応じて以下の用量を経口投与した。 高体重群：体重 40 kg 超の小児患者 • Day 1 及び 12 週後にボセンタン 125 mg を単回投与、Day 2 から 4 週後まで 1 回 62.5 mg b.i.d を反復投与、5 週後から 125 mg b.i.d を反復投与した。 中体重群：体重 20 kg 超～40 kg の小児患者 • Day 1 及び 12 週後にボセンタン 62.5 mg を単回投与、Day 2 から 4 週後まで 1 回 31.25 mg b.i.d 反復投与を開始し、5 週後から 62.5 mg b.i.d を反復投与した。 低体重群：体重 10～20 kg の小児患者 • Day 1 及び 12 週後にボセンタン 31.25 mg を単回投与、Day 2 から 4 週後まで 31.25 mg 1 日 1 回反復投与を開始し、5 週後から 1 回 31.25 mg b.i.d を反復投与した。 5 週後から開始した反復投与は 12 週後の単回投与の前日までとしたが、反復投与の継続を希望する小児患者には単回投与の翌日から反復投与を再開した。 単回投与は午前中、b.i.d 反復投与は朝夕に 12 時間間隔で、1 日 1 回

	反復投与は朝に 24 時間間隔で食事の有無に関わらず実施した。 なお、増量後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、小児患者が試験を取り止めるまで又はボセンタン製剤が発売されるまで、治験薬の継続投与を可能とした。
評価基準：	**薬物動態評価項目** • ボセンタン製剤の単回及び反復投与後のボセンタン及び代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、及び Ro 64-1056）の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び $t_{1/2}$ **有効性評価項目** • ベースライン時から投与 12 週までの肺血行動態、6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数、サイクル運動負荷、及び WHO FC の変化 **安全性** • 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図所見、バイタルサイン、体重、及び治験薬投与中止
統計手法：	薬物動態学的パラメータは記述統計量を算出した。ボセンタン製剤の薬物動態に及ぼすいくつかの共変量の影響を探索するため、変数に依存した分散分析又は共分散分析を行った。相関性は図をもとに調査した。データは以前の試験で得られた健康成人を対象としたデータを用い、視覚的に比較した。 肺血行動態及び運動パラメータはベースライン時から 12 週までの変化を記述統計量でまとめた。探索的な目的で、ベースライン時から 12 週までの変化を対応のあるノンパラメトリック符号順位検定により解析した。エポプロステノール併用の有無によるサブグループ解析を実施し、肺血行動態パラメータを記述統計量で示した。WHO FC の変化は各 FC に該当する小児患者数及びその割合で示した。 安全性評価項目、人口統計学的データ、及びベースラインの疾患特性を記述統計量で示した。

図 1 治験デザイン



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。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 5.3.3.2.1Figure 1

2.2.2 試験の結果

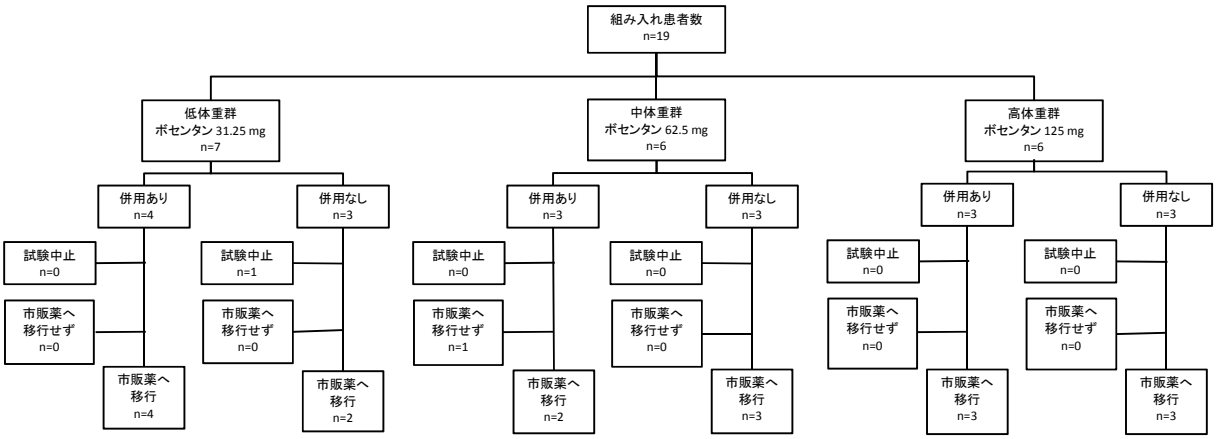
2.2.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.2.2.1.1 症例の内訳

小児 PAH 患者 19 例を本試験に組み入れ、ベースライン時の体重に基づき 7 例を低体重群、6 例を中体重群、6 例を高体重群に割り付けた。低体重群の 1 例（患者番号 2026）はアミノトランスフェラーゼ増加により 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（患者番号 1004）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。

薬物動態解析対象集団は 12 週間の評価を完了した 18 例、安全性及び忍容性の解析対象は本試験に組み入れた 19 例とした。なお、薬力学的な解析も全 19 例を対象としたが、中止した 1 例（患者番号 2026）はベースライン後の 12 週間のデータがなかったため除外し、WHO 機能分類（WHO FC）のみを評価した。

図 2 患者の内訳



出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 3

2.2.2.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性の要約を表 1 に、ベースライン時の疾患特性を表 2 に示した。

小児 PAH 患者の 78.9%（15/19 例）は白人で、男性が 47.4%（9/19 例）を占めた。

低体重群の平均年齢は 5.7 歳、中体重群は 10.0 歳、高体重群は 14.2 歳で、体重の中央値はそれぞれ 16.0 kg（13.9～20.8 kg）、33.3 kg（22.5～37.4 kg）、47.3 kg（40.0～54.0 kg）であった。

患者の 78.9%（15/19 例）は WHO FC II で、残りの 21.1%（4/19 例）は WHO FC III であり、低体重群に割り付けた 7 例はすべて WHO FC II、中体重群の 6 例中 5 例は WHO FC II、高体重群では半数（3/6 例）が WHO FC II であった。

患者 19 例のうち 10 例が原発性の肺高血圧症（PH）で、残りの 9 例は先天性心疾患に伴う PAH であった。先天性心疾患に伴う PAH 患者 9 例のうち 4 例は心房中隔欠損、2 例は心室中隔欠損、2 例は動脈管開存、そして残りの 1 例は心房中隔欠損、心室中隔欠損、及び部分的肺静脈還流異常を合併していた。

表 1 人口統計学的特性の要約（All enrolled patients）

	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
性別 [n (%)]				
例数	7	6	6	19
男性	4 57.1%	2 33.3%	3 50.0%	9 47.4%
女性	3 42.9%	4 66.7%	3 50.0%	10 52.6%
年齢（歳）				
例数	7	6	6	19
平均値	5.7	10.0	14.2	9.7
SD	1.9	2.4	1.2	4.0
中央値	6.0	10.5	14.5	10.0
最小値、最大値	3.0 、 8.0	6.0 、 13.0	12.0 、 15.0	3.0 、 15.0
年齢 [n (%)]				
例数	7	6	6	19
8 歳未満	5 71.4%	1 16.7%	-	6 31.6%
8～12 歳	2 28.6%	4 66.7%	1 16.7%	7 36.8%
13～17 歳	-	1 16.7%	5 83.3%	6 31.6%
体重（kg）				
例数	7	6	6	19
平均値	17.1	31.0	46.5	30.8
SD	2.5	6.4	5.5	13.3
中央値	16.0	33.3	47.3	33.1
最小値、最大値	13.9 、 20.8	22.5 、 37.4	40.0 、 54.0	13.9 、 54.0
身長（cm）				
例数	7	6	6	19
平均値	108.8	135.9	156.8	132.5
SD	8.0	11.2	6.1	22.0
中央値	108.0	136.4	157.8	133.1
最小値、最大値	98.0 、 120.5	121.3 、 152.0	149.3 、 166.1	98.0 、 166.1

	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
人種				
例数	7	6	6	19
白人	6 85.7%	6 100%	3 50.0%	15 78.9%
その他	1 14.3%	-	3 50.0%	4 21.1%

SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 4

表 2 ベースライン時の疾患特性（All enrolled patients）

	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
PAH と診断されてからの期間（月）[1)]				
例数	7	6	6	19
平均値	39.3	46.1	113.2	64.8
SD	36.2	48.0	53.7	55.0
中央値	28.6	19.5	102.2	61.1
最小値、最大値	0.5 、 105.2	12.9 、 126.1	61.1 、 184.5	0.5 、 184.5
PAH 疾患分類 [n (%)]				
例数	7	6	6	19
原発性	3 42.9%	4 66.7%	3 50.0%	10 52.6%
先天性心疾患	4 57.1%	2 33.3%	3 50.0%	9 47.4%
WHO FC [n (%)]				
例数	7	6	6	19
II	7 100%	5 83.3%	3 50.0%	15 78.9%
III	-	1 16.7%	3 50.0%	4 21.1%
酸素飽和度 (%) [2)]				
例数	7	6	6	19
平均値	95.7	94.8	95.3	95.3
SD	2.2	0.8	3.7	2.4
中央値	96.0	95.0	95.5	95.0
最小値、最大値	93.0 、 99.0	94.0 、 96.0	90.0 、 100.0	90.0 、 100.0
吸入気酸素濃度 (%) [2)]				
例数	3	2	3	8
平均値	23.7	24.0	23.5	23.7
SD	3.8	0.0	0.9	2.1
中央値	22.0	24.0	24.0	24.0
最小値、最大値	21.0 、 28.0	24.0 、 24.0	22.5 、 24.0	21.0 、 28.0
酸素補充 [n (%)] [2)]				
例数	7	6	6	19
なし	5 71.4%	4 66.7%	3 50.0%	12 63.2%
あり	2 28.6%	2 33.3%	3 50.0%	7 36.8%
必要時	2 28.6%	2 33.3%	2 33.3%	6 31.6%
夜間	-	-	1 16.7%	1 5.3%

SD：標準偏差
1) 肺高血圧症と診断されてからスクリーニングを受けるまでの日数
2) スクリーニングから投与開始の間に測定した最新の値
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 5

2.2.2.1.3 曝露量

ボセンタン既存製剤の平均投与期間は低体重群で 16.8 週間（中央値：17.9 週間）、中体重群で 30.7 週間（中央値：32.6 週間）、高体重群で 25.2 週間（中央値：24.7 週間）であった。各群 50%の小児 PAH 患者でボセンタン既存製剤が 16 週間以上投与され、そのうち 9 例は 6 ヵ月間投与された（表 3）。

表 3 ボセンタン既存製剤投与期間（All enrolled patients）

	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
投与期間（週）[1]				
例数	7	6	6	19
平均値	16.8	30.7	25.2	23.9
SD	8.3	6.7	12.9	10.8
平均値に対する 95% CI	9.1 、 24.5	23.6 、 37.7	11.7 、 38.8	18.6 、 29.1
中央値	17.9	32.6	24.7	23.9
中央値に対する 95% CI	1.0 、 26.0	18.4 、 36.6	12.3 、 39.0	15.6 、 33.9
最小値、最大値	1.0 、 26.0	18.4 、 36.6	12.3 、 39.0	1.0 、 39.0
投与期間別患者数 [n (%)] [1]				
例数	7	6	6	19
2 週以上	6 85.7%	6 100%	6 100%	18 94.7%
4 週以上	6 85.7%	6 100%	6 100%	18 94.7%
8 週以上	6 85.7%	6 100%	6 100%	18 94.7%
12 週以上	6 85.7%	6 100%	6 100%	18 94.7%
16 週以上	4 57.1%	6 100%	3 50.0%	13 68.4%

1) 治験薬投与開始から終了まで
CI：信頼区間、SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 11

2.2.2.2 薬物動態

2.2.2.2.1 中体重児を対象とした単回投与予備試験結果

低体重群にボセンタン既存製剤を投与する前に、中体重群 4 例にボセンタン既存製剤を単回投与した。中体重群にボセンタン既存製剤 62.5 mg を投与した際の薬物動態パラメータを表 4 に示した。

表 4 中体重群の患者にボセンタン既存製剤 62.5 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

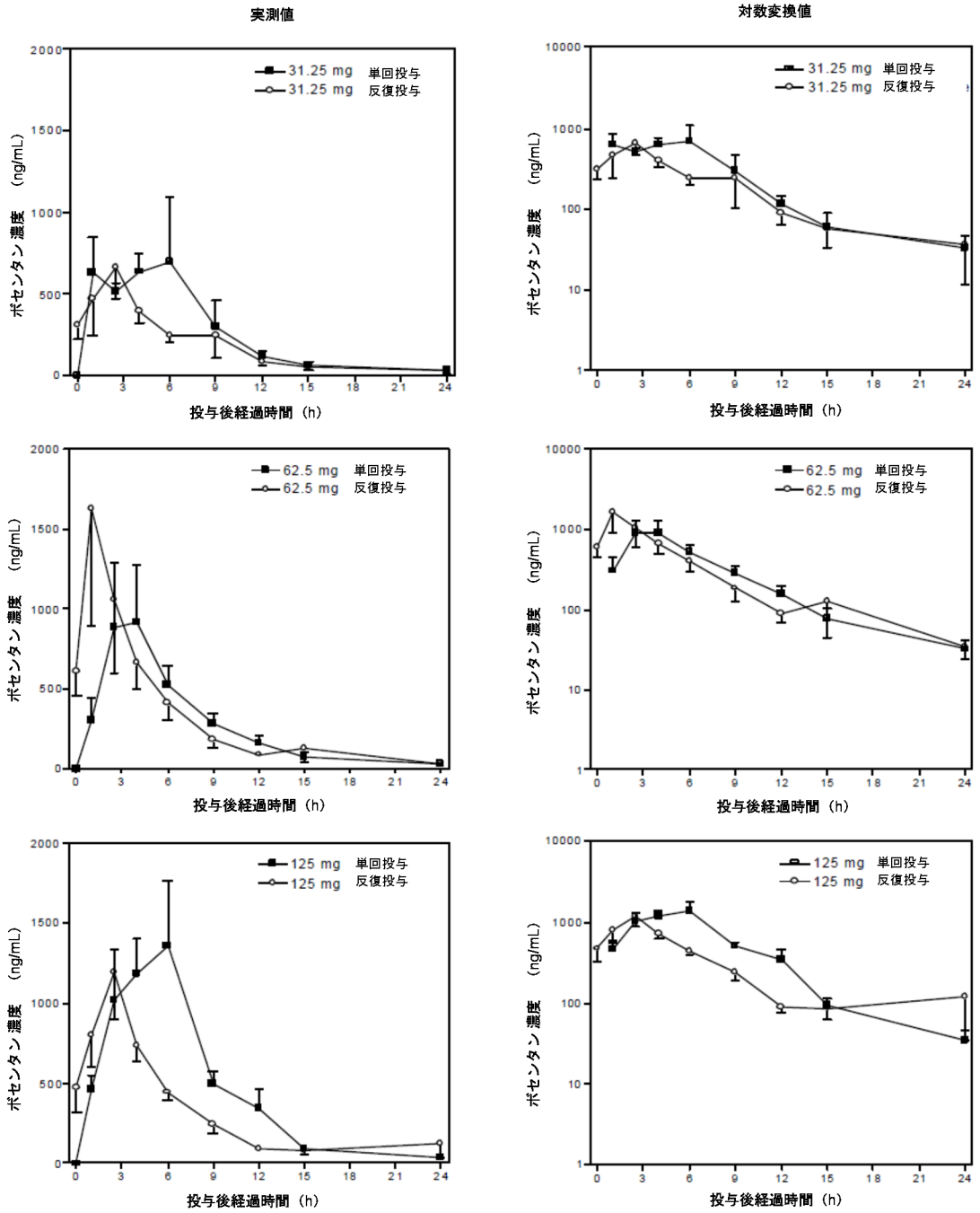
患者番号	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1002	2.5	2764	13507	4.0
1003	2.5	946	4276	5.7
2021	4.0	275	3094	8.2
2024	1.0	902	7039	7.4
例数	4	4	4	4
幾何平均値	2.2	897	5956	6.1
CV%	63	120	71	33

CV：変動係数
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 6

2.2.2.2.2 単回及び反復投与時の血漿中濃度推移

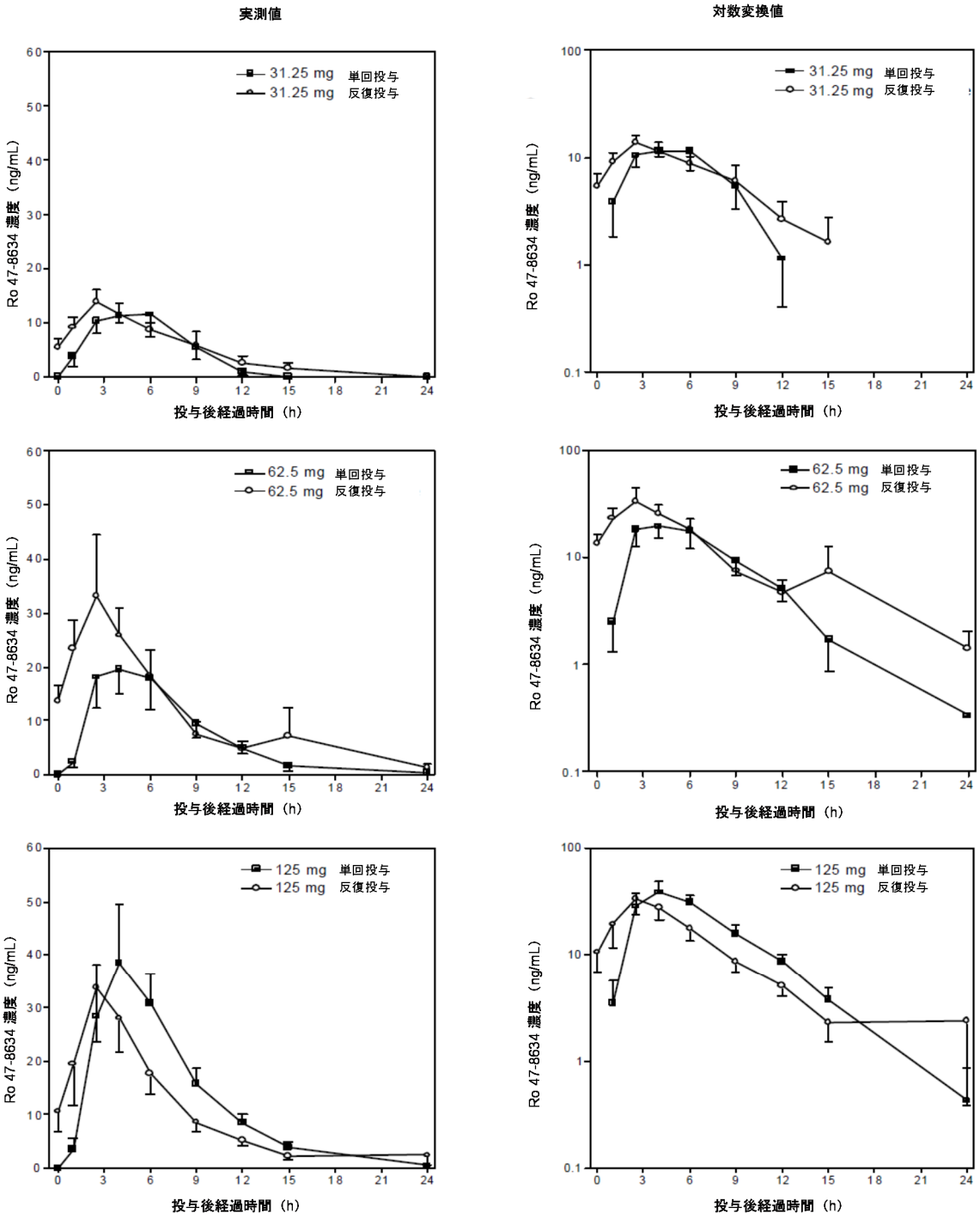
ボセンタン既存製剤を単回及び反復投与したときのボセンタン及び代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、Ro 64-1056）の平均血漿中薬物濃度推移を図 3～図 6 に示した。

図 3 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血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE）



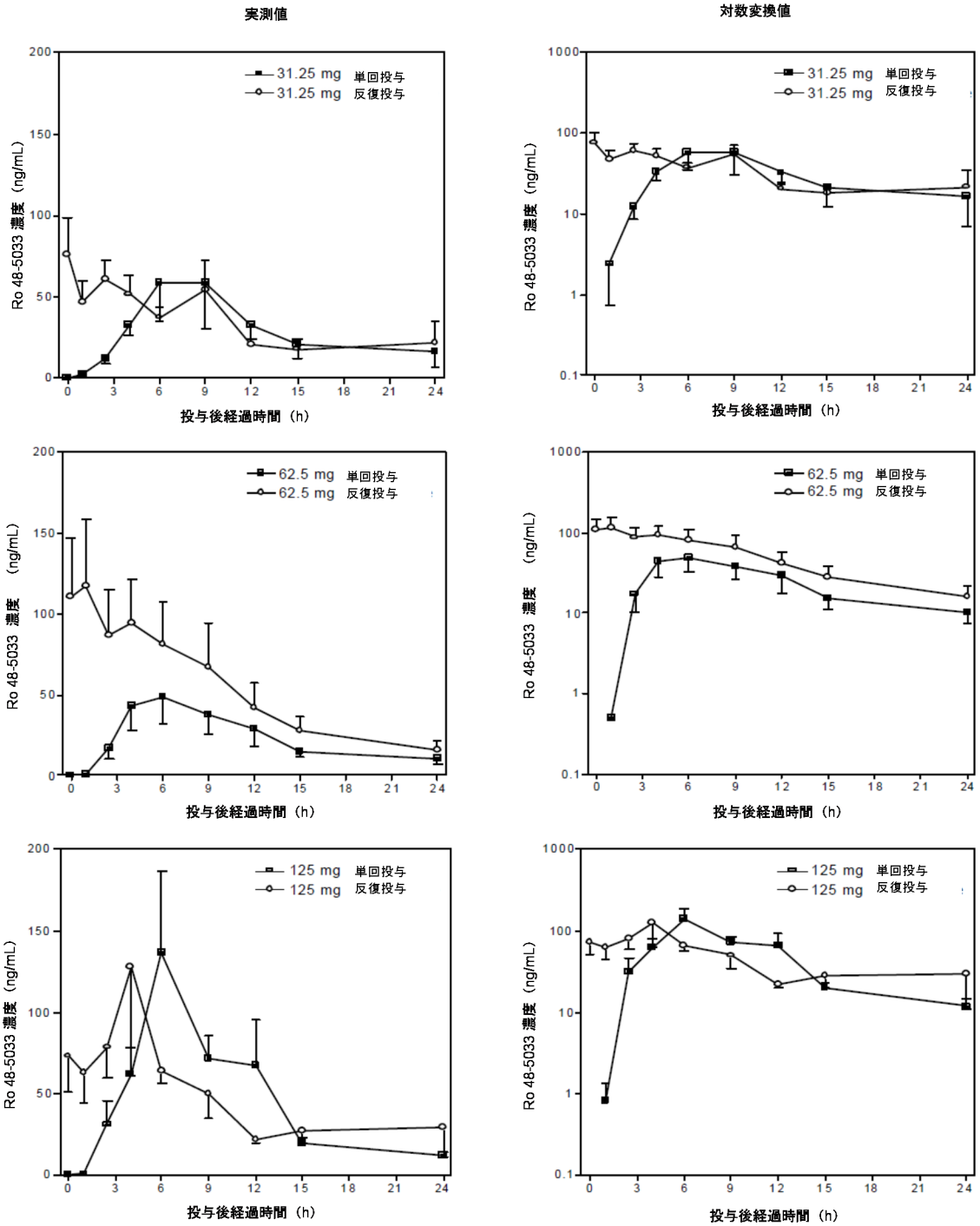
SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 4

図 4 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 Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE）



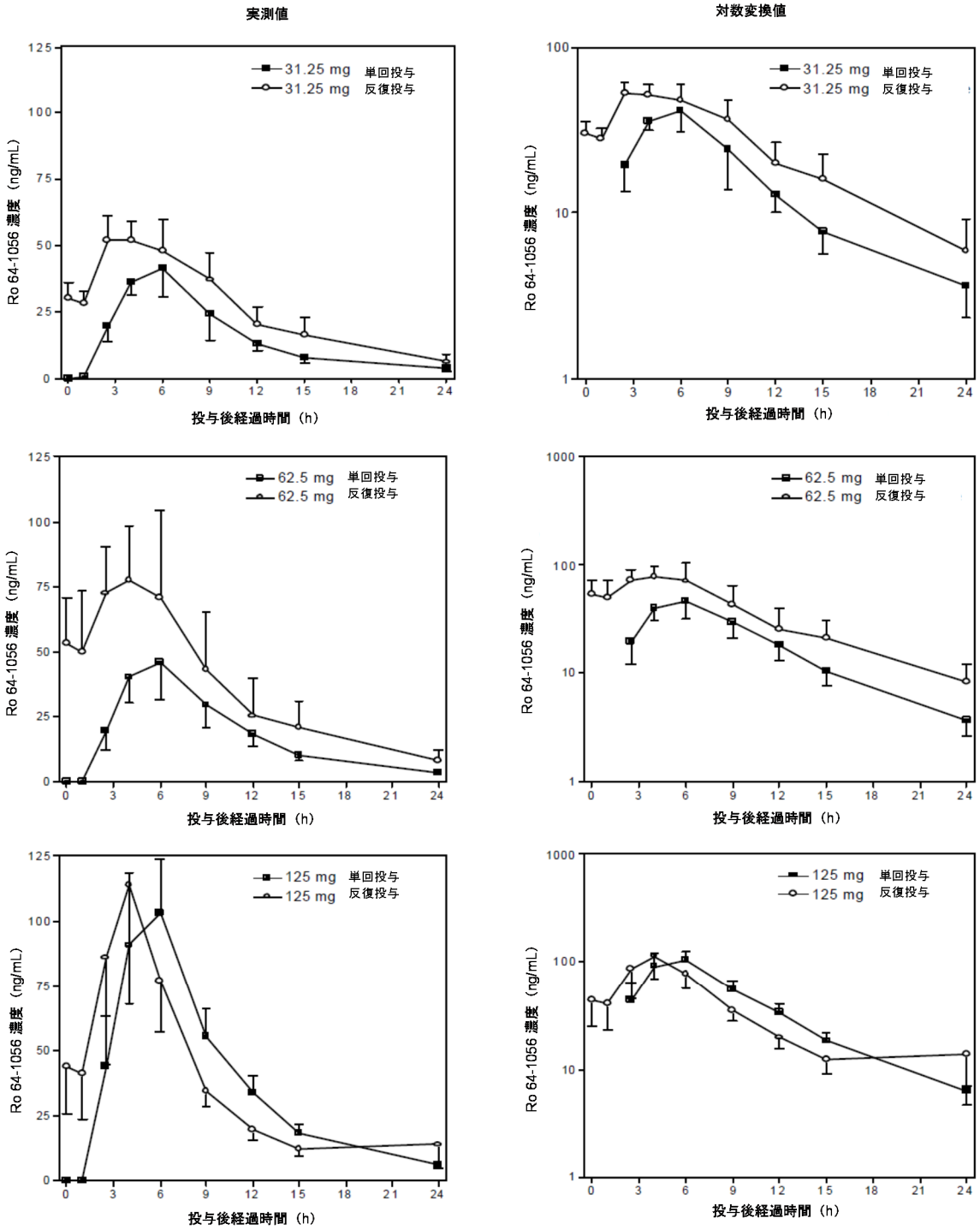
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 5

図 5 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 Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE）



SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 6

図 6 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 Ro 64-1056 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SE）



出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 7

2.2.2.2.3 単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

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及び代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、Ro 64-1056）の薬物動態パラメータを表 5 にまとめた。

ボセンタン既存製剤 31.25、62.5、及び 125 mg を単回投与したときのボセンタンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 5453、6118、及び 10777 ng·h/mL であり、$t_{1/2}$ は 3 用量群で類似していた。t_{max} は用量増加に伴って延長する傾向にあった。代謝物の中で Ro 48-5033 の AUC が最も高かったが、ボセンタンと比べると低かった。ボセンタン既存製剤単回投与時の代謝物の AUC の合計はボセンタンの AUC の 19%以下であった。

ボセンタン既存製剤 1 回 31.25、62.5、及び 125 mg を b.i.d 反復投与したときのボセンタンの AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 3496、5428、及び 6124 ng·h/mL であり、単回投与時と比較して 36%、11%、及び 43%減少した。ボセンタン既存製剤 62.5 mg を投与した患者 6 例中 4 例では AUC の減少はみられなかった。$t_{1/2}$ は 3 用量群で類似していた。C_{max} はボセンタン既存製剤を単回投与した時と比べて 31.25 及び 125 mg では減少したが、62.5 mg では増加した。t_{max} は用量増加に伴って延長するという傾向はなく、単回投与時に比べてむしろ短くなる傾向にあった。単回投与時と同様に、代謝物の中で Ro 48-5033 の AUC が最も高かったが、ボセンタンと比べると低かった。ボセンタン既存製剤反復投与時の代謝物の AUC の合計はボセンタンの AUC の 24%～30%で、単回投与時より割合が増加した。

表 5 小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤 31.25、62.5、及び 125 mg を単回及び反復投与したときのボセンタン、Ro 47-8634、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータ

ボセンタン

用法・用量	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	AUC_{τ} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}(\beta)$ (h)
31.25 mg SD	5453 (56)	-	959 (69)	1.0 (1.0 - 6.0)	4.7 (40)
31.25 mg MD	-	3496 (49)	685 (77)	2.5 (0.0 - 9.0)	6.0 (61)
62.5 mg SD	6118 (55)	-	815 (108)	2.5 (1.0 - 4.0)	5.3 (35)
62.5 mg MD	-	5428 (79)	1136 (85)	1.0 (0.0 - 2.5)	5.6 (25)
125 mg SD	10777 (32)	-	1709 (39)	4.0 (2.5 - 6.0)	4.2 (44)
125 mg MD	-	6124 (27)	1200 (50)	1.8 (1.0 - 6.0)	5.3 (38)

Ro 47-8634

用法・用量	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{τ} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
31.25 mg SD	71.8 (45)	-	15.4 (45)	3.3 (2.5 - 6.0)
31.25 mg MD	-	91.5 (38)	13.8 (34)	2.5 (1.0 - 9.0)
62.5 mg SD	136 (72)	-	18.6 (91)	4.0 (2.5 - 12.0)
62.5 mg MD	-	176 (81)	31.8 (72)	2.5 (1.0 - 15.0)
125 mg SD	253 (52)	-	43.6 (48)	4.0 (2.5 - 6.0)
125 mg MD	-	178 (64)	29.8 (71)	2.5 (2.5 - 4.0)

Ro 48-5033

用法・用量	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{τ} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
31.25 mg SD	492 (80)	-	52.9 (73)	6.0 (4.0 - 12.3)
31.25 mg MD	-	511 (41)	87.6 (46)	1.7 (0.0 - 9.2)
62.5 mg SD	465 (86)	-	46.3 (110)	6.0 (4.0 - 15.0)
62.5 mg MD	-	712 (115)	95.0 (103)	0.0 (0.0 - 3.8)
125 mg SD	946 (60)	-	106 (89)	6.0 (4.0 - 6.9)
125 mg MD	-	713 (53)	114 (86)	5.0 (0.0 - 9.0)

Ro 64-1056

用法・用量	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{τ} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
31.25 mg SD	333 (35)	-	48.5 (34)	4.0 (2.5 - 6.0)
31.25 mg MD	-	450 (37)	61.4 (43)	3.9 (0.0 - 9.0)
62.5 mg SD	349 (105)	-	40.4 (116)	6.0 (4.0 - 12.0)
62.5 mg MD	-	468 (141)	70.9 (111)	2.5 (0.0 - 6.0)
125 mg SD	807 (52)	-	104 (58)	4.0 (4.0 - 6.0)
125 mg MD	-	601 (70)	85.8 (98)	4.0 (0.0 - 6.0)

表中の数値は幾何平均値（変動係数%）、ただし t_{max} は中央値（範囲）
SD：単回投与、MD：反復投与
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 7

2.2.2.2.4 健康成人データとの比較

本試験で得た小児患者でのボセンタンの曝露量（AUC、C_{max}）を、他試験で得られている健康成人のデータと比較した（表 6）。

ボセンタン既存製剤投与後のボセンタンの曝露量は健康成人より小児患者で高く、31.25 mg 投与群で最も顕著であった。しかし、体重及び用量で補正すると、ボセンタンの曝露量は小児患者で健康成人より低くなる傾向を示した。

表 6 小児 PAH 患者と健康成人におけるボセンタンの AUC 及び C_{max} の比較

対象集団	用量	$AUC_{0-\infty}$ SD (ng•h/mL)	AUC_{τ} MD (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ SD[1)] (ng•h/mL)	AUC_{τ} MD[1)] (ng•h/mL)
健康成人	31.25 mg	2049[2)]	NA	4616	NA
小児患者	31.25 mg	5453	3496	2879	1846
健康成人	62.5 mg	4234[3)]	2744[3)]	5303	3437
小児患者	62.5 mg	6118	5428	3035	2692
健康成人	125 mg	8791[4)]	4586[5)]	5486	2862
小児患者	125 mg	10777	6124	4009	2278
対象集団	用量	C_{max} SD (ng/mL)	C_{max} MD (ng/mL)	C_{max} SD[1)] (ng/mL)	C_{max} MD[1)] (ng/mL)
健康成人	31.25 mg	333[2)]	NA	750	-
小児患者	31.25 mg	959	685	506	362
健康成人	62.5 mg	617[3)]	516[3)]	769	643
小児患者	62.5 mg	815	1136	404	563
健康成人	125 mg	1612[4)]	1006[5)]	1006	616
小児患者	125 mg	1709	1200	635	446

NA：該当なし、SD：単回投与、MD：反復投与
1) 体重及び用量により補正
2) AC-052-110 試験から引用（n=10）
3) AC-052-108 試験から引用（n=10）
4) AC-052-106 試験から引用（n=16）
5) AC-052-109 試験から引用（n=9）
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 8

2.2.2.2.5 薬物動態のサブグループ解析

小児 PAH 患者にボセンタンを投与した際に、性別、体重、年齢、及びエポプロステノール併用の有無が薬物動態へ与える影響を探索的に解析した結果、有意な影響はみられなかった。

2.2.2.3 有効性

2.2.2.3.1 肺血行動態

ベースライン時から投与 12 週までの肺血行動態パラメータの変化（%）を図 7 に示した。

小児 PAH 患者にボセンタン既存製剤を 12 週間投与した結果、肺血行動態は全般的に改善した。具体的には、18 例中 15 例で平均肺動脈圧（mPAP）が低下し、心係数（CI）は得られた 17 例中 11 例で値が増加した。

探索的に実施した paired signed rank 検定で、統計学的に有意な低下や減少を認めた肺血行動態パラメータは、mPAP、肺血管抵抗（PVR）、肺血管抵抗係数（PVRI）、平均全身動脈圧（mSAP）、全身血管抵抗（SVR）、及び全身血管抵抗係数（SVRI）であった。一方、統計学的に有意な増加を認めた肺血行動態パラメータは心拍出量（CO）及び 1 回拍出係数であった（表 7）。心拍数に有意な影響はみられなかった（平均値：–2.4 bpm、中央値：0.3 bpm；p = 0.6935）。

肺血行動態パラメータはエポプロステノール併用の有無に関わらず全般的に類似していた。しかし、ボセンタン製剤単独治療患者ではエポプロステノール併用患者より SVRI が大きく減少し、心係数（CI）は大きく増加した。本試験は症例数が少ないため統計学的な有意性を認めているとは言えないが、ボセンタン既存製剤の単独投与により肺血管が選択的に拡張されていることが示唆された。

表 7 肺血行動態の要約：ベースラインから 12 週の変化（All enrolled patients）

	mean PAP (mmHg)	PVR (dyn·sec/cm^5)	PVRI (dyn·sec·m^2/cm^5)	mean SAP (mmHg)	SVR (dyn·sec/cm^5)
n	18	17	17	18	17
平均値	–8.0	–389	–300	–8.6	–517
SD	8.6	616	537	9.1	776
平均値の 95% CI	–12.2, –3.7	–706, –72	–576, –24	–13.1, –4.1	–916, –118
中央値	–7.0	–266	–274	–7.0	–-322
中央値の 95% CI	–8.5, –5.0	–523, –90	–453, –124	–12.5, –2.5	–637, –109
最小値、最大値	–28.0, 6.0	–1876, 751	–1374, 1172	–32.5, 5.0	–2753, 434
P 値 [1)]	0.0003	0.0021	0.0026	0.0003	0.0032

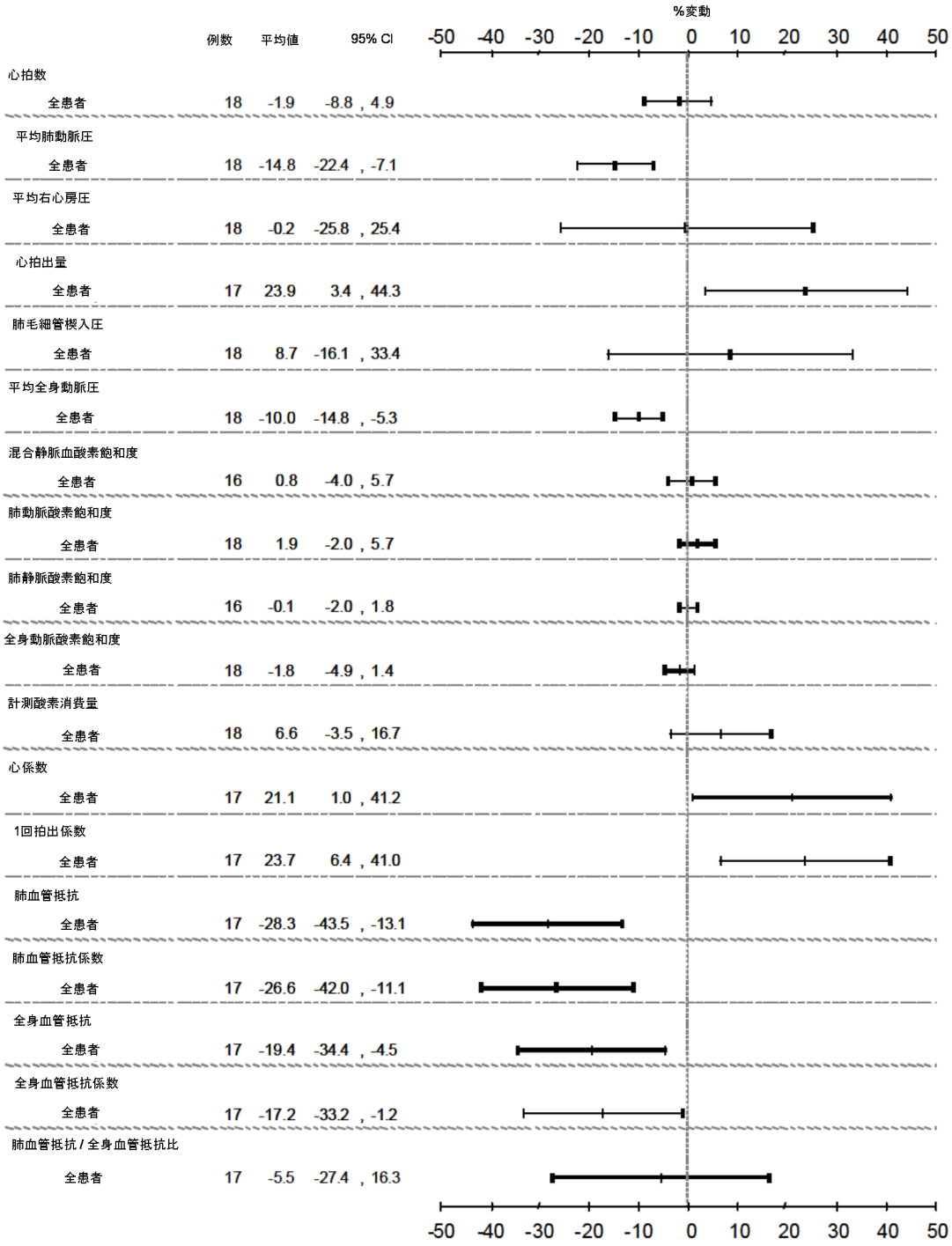
	SVRI (dyn·sec·m^2/cm^5)	CO (L/min)	1 回拍出係数 (mL/m^2)	心拍数 (bpm)
n	17	17	17	18
平均値	–426	0.61	0.006	–2.4
SD	613	1.35	0.012	13.5
平均値の 95% CI	–741, –111	–0.08, 1.30	–0.000, 0.013	–9.1, 4.3
中央値	–384	0.50	0.009	0.3
中央値の 95% CI	–638, –142	0.00, 1.45	–0.000, 0.015	–9.0, 4.0
最小値、最大値	–2019, 669	–2.55, 2.80	–0.030, 0.021	–34.0, 20.0
P 値 [1)]	0.0067	0.0490	0.0267	0.6935

CI：信頼区間、SD：標準偏差

1) paired signed rank 検定

出典：モジュール 5.3.3.2.1 Appendix 11

図 7 ベースラインから投与 12 週までの肺血行動態パラメータの変化（%）（All-enrolled patients）



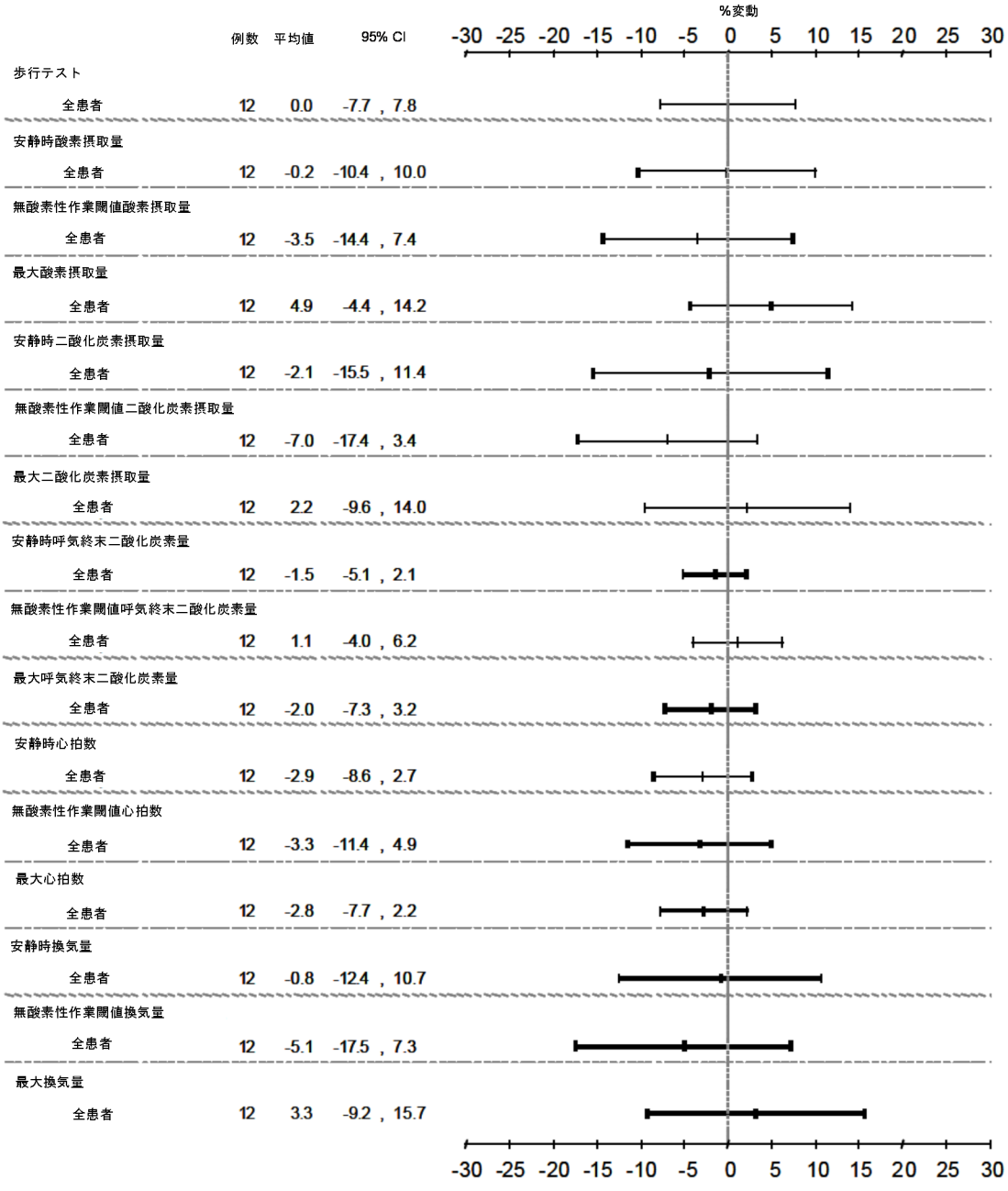
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 13

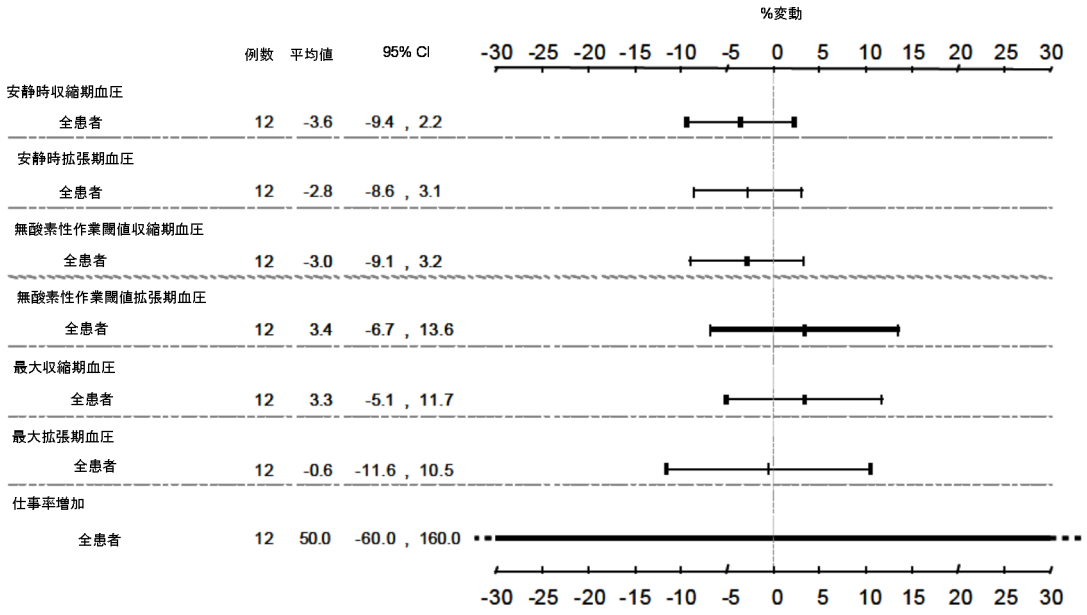
2.2.2.3.2 運動耐容能

6 分間歩行距離、Borg 呼吸困難指数、及びサイクル運動負荷を 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 8 に示した。

運動パラメータの変化はばらつきが大きく、統計学的に有意な変動はなかった。ベースラインから投与 12 週までの最大酸素摂取量の平均変化量は 53.0 mL/min であり、中央値は–3.5 mL/min であった（p = 0.4697）。

図 8 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（%）（All-enrolled patients）





出典：モジュール 5.3.3.2.1 Figure 14

2.2.2.3.3 WHO FC の変化

ベースラインから投与 12 週までの WHO FC の変化を表 8 に示した。

ボセンタン既存製剤の投与期間中、19 例中 5 例（26.3%）で WHO FC の改善がみられた。5 例中 3 例（60.0%）は WHO FC III が WHO FC II に、残りの 2 例（40.0%）は WHO FCII が WHO FC I に改善した。この改善は各体重群にみられた。低体重群の 7 例中 1 例で WHO FC が II から III に悪化した。

表 8 ベースラインから投与 12 週までの WHO FC の変化（All-enrolled patients）

群	n	ベースライン WHO FC	n	12 週 I	II	III	IV
				No. %	No. %	No. %	No. %
低体重群	7	I	-	-	-	-	-
10 - 20 kg		II	7	1 14.3%	5 71.4%	1 14.3%	-
		III	-	-	-	-	-
		IV	-	-	-	-	-
中体重群	6	I	-	-	-	-	-
> 20 - 40 kg		II	5	-	5 83.3%	-	-
		III	1	-	1 16.7%	-	-
		IV	-	-	-	-	-
高体重群	6	I	-	-	-	-	-
> 40 kg		II	3	1 16.7%	2 33.3%	-	-
		III	3	-	2 33.3%	1 16.7%	-
		IV	-	-	-	-	-
全体	19	I	-	-	-	-	-
		II	15	2 10.5%	12 63.2%	1 5.3%	-
		III	4	-	3 15.8%	1 5.3%	-
		IV	-	-	-	-	-

出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 9

2.2.2.3.4 薬力学的結果の全般的要約

薬力学的結果の全般的要約を表 9 に示した。

多くの患者で肺血行動態パラメータが改善した。19 例中 5 例（26.3%）で WHO FC が改善した。また、薬力学的パラメータを測定した 18 例中 15 例（83.3%）では mPAP の減少、17 例中 16 例（94.1%）では PVRI の減少、17 例中 11 例（64.7%）では CI の増加、12 例中 8 例（66.7%）では歩行距離の延長や最大酸素摂取量の増加が認められた。

mPAP 低下はボセンタンの C_{max} と相関した（$p = 0.031$）が、それ以外の肺血行動態パラメータとボセンタンの曝露量（AUC_{τ}、C_{max}）との間に統計学的有意な相関はみられなかった。

表 9 薬力学的結果の全般的要約

患者番号（体重群）	診断名	WHO FC（BL / 12 週）	mPAP / CI の変化	6 分間歩行距離（m）		最大酸素摂取量（mL/min）	
				BL	12 週	BL	12 週
エポプロステノール併用あり							
1001 (H)	CHD	III / III	↓ / ↑	438	371	682	648
1004 (M)	PPH	III / II	↓ / ↓	397	339	367	311
1005 (L)	CHD	II / II	↓ / ↓	–	–	–	–
1007 (L)	PPH	II / I	↑ / ↑	–	–	–	–
1009 (H)	PPH	II / II	↑ / ↑	456	450	1353	1515
1010 (L)	CHD	II / III	↓ / na	424	429	279	288
2023 (H)	PPH	II / II	↓ / ↑	416	500	926	783
2024 (M)	PPH	II / II	↓ / ↑	523	462	770	751
2027 (L)	PPH	II / II	↓ / ↓	–	–	–	–
2028 (M)	PPH	II / II	↓ / ↑	–	–	–	–
エポプロステノール併用なし							
1002 (M)	CHD	II / II	↓ / ↑	487	505	324	389
1003 (M)	CHD	II / II	↓ / ↓	569	512	908	884
1008 (H)	CHD	III / II	↓ / ↓	485	498	813	797
2021 (M)	PPH	II / II	↑ / ↑[1)]	604	638	993	1299
2022 (H)	PPH	II / I	↓ / ↓	527	643	1602	1887
2025 (L)	CHD	II / II	↓ / ↑	–	–	–	–
2026 (L)	CHD	II / II	na	–	–	–	–
2029 (H)	CHD	III / II	↓ / ↑	573	560	560	660
2030 (L)	PPH	II / II	↓ / ↑	–	–	–	–

1) 12 週でボセンタン既存製剤投与に伴い改善したもの（6 ヵ月後には静注エポプロステノールを追加）
↓：12 週でベースラインから減少したもの
↑：12 週でベースラインから増加したもの
-：欠測：8 歳未満の小児患者はプロトコールどおり運動負荷試験を実施しなかった
BL：ベースライン、CHD：先天性心疾患、H：高体重群、L：低体重群、M：中体重群、na：データなし、
PPH：原発性肺高血圧症、WHO：世界保健機構、wt：体重
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 10

2.2.2.4 安全性

2.2.2.4.1 有害事象

ボセンタン既存製剤投与期間中及び投与終了翌日までに発現した有害事象を表 10 に要約した。

小児患者の 89.5%（17/19 例）に 1 件以上の有害事象が発現したが、複数の患者に発現した有害事象はわずかであった。最も発現頻度が高かった有害事象は潮紅で 21.1%（4/19 例）にみられた。つぎに頭痛又は肝機能異常が 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、又は上気道感染が 10.5%（2/19 例）に発現した。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。本試験で貧血はみられなかった。これらを含めた有害事象の発現頻度は、体重及びボセンタンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$、

C_{max}）と相関したものではなかった。

表 10 ボセンタン既存製剤投与期間中及び投与終了翌日までに発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（All enrolled patients）

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.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%
口腔咽喉痛	-		1	16.7%	1	16.7%	2	10.5%
上気道感染	1	14.3%	1	16.7%	-		2	10.5%
上腹部痛	-		1	16.7%	-		1	5.3%
気管支痙攣	-		1	16.7%	-		1	5.3%
中心静脈カテーテル留置	-		1	16.7%	-		1	5.3%
咳嗽	1	14.3%	-		-		1	5.3%
皮膚炎	1	14.3%	-		-		1	5.3%
下痢	-		-		1	16.7%	1	5.3%
薬物過敏症	-		-		1	16.7%	1	5.3%
消化不良	-		1	16.7%	-		1	5.3%
鼻出血	-		1	16.7%	-		1	5.3%
歯肉手術	-		1	16.7%	-		1	5.3%
喀血	-		-		1	16.7%	1	5.3%
高血圧	-		1	16.7%	-		1	5.3%
低血圧	-		-		1	16.7%	1	5.3%
代謝性アシドーシス	-		-		1	16.7%	1	5.3%
鼻閉	-		-		1	16.7%	1	5.3%
鼻咽頭炎	1	14.3%	-		-		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.	%
悪心	1	14.3%	-		-		1	5.3%
浮腫	-		-		1	16.7%	1	5.3%
酸素補充	-		-		1	16.7%	1	5.3%
血小板数減少	-		-		1	16.7%	1	5.3%
呼吸障害	1	14.3%	-		-		1	5.3%
鎮静	1	14.3%	-		-		1	5.3%
副鼻腔炎	1	14.3%	-		-		1	5.3%
失神	-		1	16.7%	-		1	5.3%
頻脈	-		1	16.7%	-		1	5.3%
振戦	-		1	16.7%	-		1	5.3%
心室性期外収縮	-		-		1	16.7%	1	5.3%
ウイルス感染	-		-		1	16.7%	1	5.3%
嘔吐	-		-		1	16.7%	1	5.3%

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 12

2.2.2.4.2 死亡、その他重篤な有害事象

治験薬投与期間中に本試験で死亡例はなかったが、その他の重篤な有害事象が 10.5% (2/19 例) に発現した。

患者番号：2021（中体重群）
事象名：頻脈、高血圧、振戦、浮動性めまい、中心静脈カテーテル留置

13 歳の原発性 PH 患者。投与 1 日目のボセンタン既存製剤 62.5 mg を単回投与した 2.5 時間後に、中等度の頻脈、高血圧、振戦、浮動性めまいを発症し入院期間を延長した。当該患者は既往歴として気管支反応性亢進を有していた。併用薬は、ニフェジピン、ワルファリン、ジピリダモール、アルブテロール、サルメタロール、及びフルチカゾンであった。有害事象発現前に気管支痙攣の増加やβ系薬剤を増量することはなかった。治験担当医師の報告によると、当該患者はボセンタン既存製剤 31.25mg 2 錠を服用した際も軽度の浮動性めまいや胃痛を訴えたが、心拍数及び血圧は正常範囲内だった。治験薬投与期間中、再度これらの有害事象を訴えることはなかった。治験担当医師の意見は、これらの有害事象はボセンタン既存製剤の初回投与が高用量（62.5 mg）であったことによる可能性があるが、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。

この患者は、ベースラインの肺血行動態検査により重度の PAH と診断された。mPAP は 66 mmHg で、CO は通常であった。投与 12 週後の右心カテーテル検査で PVR は 34%減少し、CO は 74%増加した。また、6 分間歩行距離は 604 m から 638 m に増加し、WHO FC は II のままで安定してい

た。

継続投与期間（投与 12 週以降）に、PAP の上昇に関連し臨床症状の悪化及び 6 分間歩行距離の減少が認められた。投与 108 日目にボセンタン既存製剤を 1 回 125 mg b.i.d に増量した。併用薬は、ニフェジピン、ワルファリン、アルブテロール、ジピリダモール、サルメテロール、フルチカゾンで、併せて酸素療法を実施していた。投与 161 日目にボセンタン既存製剤は 1 回 187.5 mg b.i.d に増量したが、呼吸困難が増悪した。投与 171 日目にボセンタン既存製剤を 1 回 125 mg b.i.d に減量した。投与 178 日目にエポプロステノール療法開始によるブロビアックカテーテル留置のため入院し、ボセンタン既存製剤を 1 回 62.5 mg b.i.d に減量した。治験担当医師の意見は、因果関係はないと判断し、ボセンタン既存製剤発売後まで投与は続いた。

患者番号：2026（低体重群）：肝機能異常

8 歳の白人男児。重度の PAH 及び心房中隔欠損に対する手術既往のある患者であった。当該患者は、フロセミド、ジゴキシン、アセチルサリチル酸、フッ化鉄及びマルチビタミンを併用していた。スクリーニング時の肝機能検査値はわずかに高値であったものの、基準値上限の 2 倍以内であった。ベースライン時の右心カテーテル検査のための採血時にアミノトランスフェラーゼの上昇を認めた。しかし、治験担当医師がこの臨床検査結果を受領したタイミングが遅く、ボセンタン既存製剤を 1 回 31.25mg 投与し、24 時間の薬物血中濃度採血を実施した。ボセンタン既存製剤服用による因果関係の否定できない有害事象は発現しなかった。その他の肝機能検査値の上昇を認めたため、ボセンタン既存製剤投与 7 日目で投与を中止した。ボセンタン既存製剤投与 26 日目（中止後 19 日目）の検査でも ALT は基準値上限の 3 倍を超えていた。その後の追跡調査で肝酵素上昇は約 8 週間続いた。

2.2.2.4.3 投与の中止に至った有害事象

12 週評価期間中、有害事象により投与を中止した症例は低体重群の 1 例（患者番号 2026）で、5 日目に ALT 及び AST がそれぞれ 131 及び 46 U/L に増加し、重篤な有害事象とされ、7 日目にボセンタン既存製剤投与を中止した。さらに中体重群の 1 例（患者番号 1004）が ALT 増加を再発し試験終了間際の 197 日目にボセンタン既存製剤投与を中止した。

2.2.2.4.4 臨床検査値

アミノトランスフェラーゼを除き、臨床検査項目に臨床的に意味のある変動は観察されなかった。試験期間中、2 例にアミノトランスフェラーゼの顕著な増加がみられた（表 11、表 12）。その 1 例（患者番号 1004）は中体重群の患者で ALT 及び AST の両酵素が著しく増加したが、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 11 顕著な肝機能検査値異常が発現した小児患者数（All enrolled patients）

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.	%
AST	HH	0 / 7		1 / 6	16.7%	0 / 6		1 / 19	5.3%
ALT	HH	1 / 7	14.3%	1 / 6	16.7%	0 / 6		2 / 19	10.5%
ビリルビン	HH	0 / 7		0 / 6		0 / 6		0 / 19	
アルカリホスファターゼ	HH	0 / 7		0 / 6		0 / 6		0 / 19	

HH：臨床的に意味があるほど基準値を著しく上回ったもの
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 15

表 12 ヘモグロビン、ALT 又は AST の顕著な臨床検査値異常が発現した小児患者数（All enrolled patients）

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 >基準値上限の 3 倍	1 / 7	14.3%	1 / 6	16.7%	0 / 6		2 / 19	10.5%
AST >基準値上限の 3 倍	0 / 7		0 / 6		0 / 6		0 / 19	
ALT 又は AST >基準値上限の 3 倍	1 / 7	14.3%	1 / 6	16.7%	0 / 6		2 / 19	10.5%
ヘモグロビン値 ＜10 g/dl and LL（ベースラインからの減少を伴う）	0 / 7		0 / 6		0 / 6		0 /19	

LL：臨床的に意味があるほど基準値を著しく下回ったもの
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
出典：モジュール 5.3.3.2.1 Table 16

2.2.2.4.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

ベースラインから投与 12 週後にわずかな血圧の低下が認められ、全患者の立位の平均収縮期血圧が 2.0 ± 10.3 mmHg 低下し、立位の拡張期血圧が 6.0 ± 13.1 mmHg 低下した。この血圧低下は治験期間中改善する傾向にあり、低血圧の症状は観察されなかった。心拍数に臨床的に意味のある変動はなかった。

平均体重及び身長は治験期間中増加した。

心電図のパラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.2.3 結論

- 薬物動態、有効性、及び安全性の結果から、本試験で用いたボセンタン製剤の用量は小児

PAH 患者にとって適切であることが示された。

- 本試験で得られた薬物動態及び安全性所見は、成人 PAH 患者及び健康成人を対象にボセンタン既存製剤を投与した結果と類似していた。
- 探索的に実施した解析の結果、ボセンタン既存製剤服用により肺血行動態パラメータが有意に改善した。このことから、エポプロステノールの併用の有無に関わらず、本試験で用いたボセンタン既存製剤の用量は、原発性 PH 又は先天性心疾患に伴う PAH で、かつ WHO FC II 又は III の小児 PAH 患者に有用であることが示された。
- 小児 PAH 患者がボセンタン製剤単独又はエポプロステノールと併用することにより、肺血行動態及び臨床症状の改善効果があることが示唆された。

2.3 AC-052-365 試験（モジュール 5.3.3.2.2）

目次

2.3 AC-052-365 試験（モジュール 5.3.3.2.2） 60
2.3.1 試験方法 62
2.3.2 試験の結果 66
2.3.2.1 症例の内訳及びベースライン特性 66
2.3.2.2 薬物動態 70
2.3.2.3 探索的有効性 77
2.3.2.4 安全性 80
2.3.3 結論 83
2.3.4 付録 83
2.3.4.1 死亡例の詳細 84
2.3.4.2 重篤な有害事象症例の詳細 84

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約（All treated set） 68
表 2 曝露状況（All treated set） 69
表 3 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタン、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータ（Per protocol pharmacokinetic set） 73
表 4 ボセンタンの AUC_{τ} の比較（成人 PAH 患者 vs 小児 PAH 患者）Per protocol pharmacokinetic set） 74
表 5 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタン及び代謝物の薬物動態パラメータ（n=11） 76
表 6 ベースラインから投与 12 週の WHO FC の変化（All treated set） 78
表 7　小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与（b.i.d.）した際の SF-10™の変化 ― サブグループ解析（All treated set） 78
表 8　小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与（b.i.d.）した際の GCIS の変化（親の評価）― サブグループ解析（All treated set） 79
表 9　小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与（b.i.d.）した際の GCIS の変化（担当医師の評価）― サブグループ解析（All treated set） 80
表 10　ボセンタン小児用製剤投与期間中及び投与終了翌日までに発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（Safety set） 81

図一覧

図 1 治験デザイン 66
図 2 患者の内訳 67

図 3 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタン血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set） 70
図 4 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後の Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set） 71
図 5 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後の Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set） 71
図 6 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後の Ro 64-1056 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set） 72
図 7 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタンの血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（n=11） 75
図 8 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタンの血漿中濃度（AUCτ）と年齢の関係 77

2.3.1 試験方法

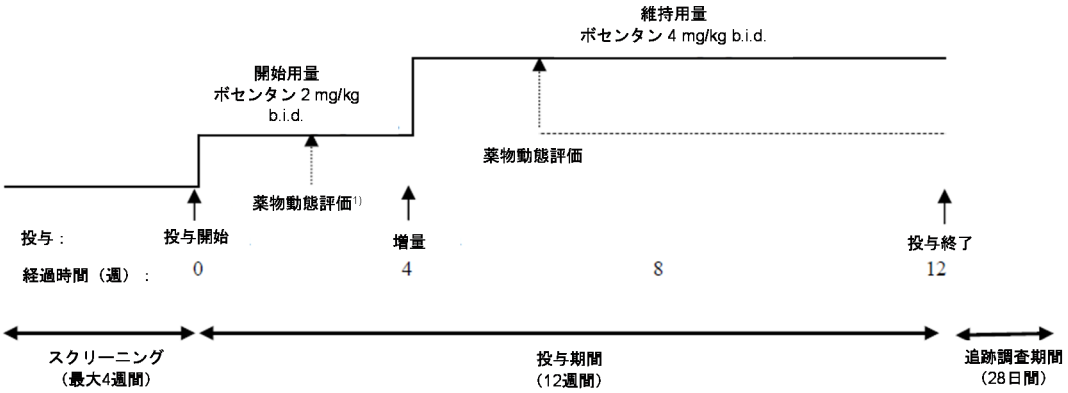
治験の標題	特発性又は家族性 PAH の小児を対象としたボセンタン小児用製剤の薬物動態、忍容性、及び安全性を評価する多施設共同オープンラベル試験（FUTURE 1）		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	[redacted], Geneva / スイス 他、全 7 ヵ国 11 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	3
目的	主要目的 • 特発性又は家族性 PAH の小児患者にボセンタン小児用製剤を投与した際のボセンタンの血漿中薬物濃度が成人 PAH 患者で得られた結果と類似していることを明らかにする 副次目的 • 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忍容性及び安全性を評価する 治験実施計画書変更により追加した目的 • ボセンタン小児用製剤 2 及び 4 mg/kg 両用量の血漿中薬物動態評価を行ったサブ集団を対象に、2 及び 4 mg/kg 服用時のボセンタンの AUC_{τ} を比較する		
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、単群、非対照、プロスペクティブ、第 3 相試験 • スクリーニング期間：最長 4 週間 • 投与期間：12 週間 • 追跡調査期間：28 日間		
患者数	計画数：30 例 2 歳以上 4 歳未満：10 例 4 歳以上 6 歳未満：10 例 6 歳以上 12 歳未満：10 例 なお、治験実施計画書改訂によりさらに 8 例を追加した。当該 8 例は、予定した薬物動態用の血液サンプル 6 本中、投与前と投与 12 時間後のサンプルを含め 5 本以上を採取できなかった症例の代替とした。 薬物動態解析例数：35 例 有効性解析例数：35 例 安全性解析例数：36 例		
選択基準	(1) 親又は法定上の代諾者が同意説明文書に署名した者 (2) 年齢 2 歳以上 12 歳未満の男児又は女児 (3) 妊娠する可能性のある女児は血清妊娠検査の結果が陰性であり、可能ならば信頼できる避妊法を考慮すること；避妊用ホル		

	モン剤を使う場合は他の信頼できる避妊法も追加すること；信頼できる避妊法とは以下のとおり • 殺精子剤を併用したバリア避妊器具（女性用コンドーム、ペッサリー、避妊用スポンジなど） • 子宮内避妊器具 • バリア避妊器具を併用した経口、注射、又は埋め込み避妊薬の使用 避妊用ホルモン剤のみ（投与経路に関わらず）、禁欲、月経周期に基づく避妊、又はパートナー側だけの避妊は信頼できる避妊法とは見なさない (4) 右心カテーテル検査によって特発性又は家族性 PAH と診断された者（肺高血圧症の 2003 年ベニス臨床分類） (5) WHO 機能分類クラス II 又は III (6) 酸素吸入なしの状態で安静時末梢動脈酸素飽和度が 88%以上の者 (7) PAH に対する治療を一度も受けたことがない者あるいはボセンタン単独治療、静注エポプロステノール単独治療、静注又は吸入イロプロスト単独治療、ボセンタンと静注エポプロステノール併用治療、又はボセンタンと静注 / 吸入イロプロストの併用治療をすでに受けたことのある者 (8) スクリーニング前 3 ヵ月間以上、PAH 治療が安定している者 (9) カルシウム拮抗薬を使用している場合、スクリーニング 3 ヵ月以上前から継続使用している者 (10) スクリーニング 3 ヵ月以上前から PAH の病態が安定している者
除外基準	(1) 特発性又は家族性 PAH 以外の PAH を有する者 (2) スクリーニング直前 3 ヵ月間に失神を併発した者や非代償性右心不全の徴候や症状がある者など不安定状態の者 (3) 静注エポプロステノールや静注又は吸入イロプロストの投与を取り止める必要又は予定がある者 (4) 体重が 4 kg 未満の者 (5) 収縮期血圧が年齢及び性別による基準値下限の 80%未満である者 (6) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び / 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超えている者 (7) 中等度又は重度の肝障害、すなわち Child-Pugh B 又は C の肝障害を有する者 (8) ヘモグロビン及び / 又はヘマトクリットが基準値下限の 75%

	未満の者 (9) 妊婦 (10)ボセンタン又は賦形剤に不耐性あるいは過敏であることが明らかな者
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン小児用製剤 32 mg ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted]年 [redacted] 月
比較対照薬 / ロット番号 / 使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 /用法/ 投与期間	ボセンタン小児用製剤 32 mg を朝夕 12 時間間隔で食事の有無に関わらず投与した。 開始用量 • ボセンタン小児用製剤を 1 回 2 mg/kg 1 日 2 回（b.i.d.）4 週間反復投与 維持用量 • 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 維持用量での忍容性が不良の場合は、開始用量に減量することとした。 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.とした。
評価基準：	**薬物動態主要評価項目** • 1 投与間隔内で得られる血漿中ボセンタン濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}） **薬物動態副次評価項目** • ボセンタンの最高血漿中薬物濃度（C_{max}）及び最高血漿中薬物濃度到達時間（t_{max}）、並びに代謝物（Ro 47-8634、Ro 48-5033、Ro 64-1056）の C_{max}、t_{max}、及び AUC_{τ} **安全性評価項目** • 治験薬投与中止の 1 日後までに発現した有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与中止の 28 日後までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与終了 1 日後までのバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化 • 投与開始後の心電図異常 • 投与開始後の臨床検査値異常 • 基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び / 又は AST の増加

	有効性及び Quality of life に関する探索的評価項目 • ベースラインから 12 週までの WHO 機能分類の変化 • ベースラインから 12 週までの Quality of life（SF-10™）の変化 • ベースラインから 12 週までの親及び担当医師が評価した臨床全般印象尺度（GCIS）の変化
統計手法：	主要評価項目の主解析は、治験薬投与を受けた全集団（All treated set）のうち、薬物動態評価のための血液サンプル 6 本中、投与前と投与 12 時間後の 5 本以上を採取し、主要評価項目の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書違反をしていない患者全員を薬物動態解析対象集団（Per protocol pharmacokinetic set）とした。主要評価項目に関する欠測データの補完は行わなかった。小児及び成人 PAH 患者でのボセンタン曝露量の類似性は等価仮説により検定した。小児 PAH 患者と成人 PAH 患者間の AUC_{τ} の幾何平均比に対する 90%信頼区間（CI）が 0.66～1.5 の範囲内に納まった場合、両者の曝露量は同等ではないという帰無仮説を棄却することとした。この際 90% CI は student's t-test に基づき、成人のデータは過去にボセンタン既存製剤 125 mg を 1 日 2 回投与して得られたものを用いた。AUC_{τ} は対数変換した際に正規分布し、対数変換後の標準偏差はすべて 0.45 であると仮定した。第一種の過誤レベルを両側 0.05 とし、AUC_{τ} の対数変換値の平均が小児と成人で同じであると仮定し、80%の検出力をもって帰無仮説を棄却できる必要症例数を 30 例と設定した。薬物動態に関する副次的評価項目は記述統計量を用いた。 ボセンタン及びその代謝物は 2 及び 4 mg/kg 投与時の両投与用量の薬物動態評価が可能な Per protocol pharmacokinetic set を用いて別途解析した。 安全性及び有効性の探索的評価項目は記述統計量で評価した。ボセンタン未投与群と既投与群に分け、そのサブグループを用いて有効性及び安全性の事後解析を行った。

図 1 治験デザイン



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 Figure 1

2.3.2 試験の結果

2.3.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.3.2.1.1 症例の内訳

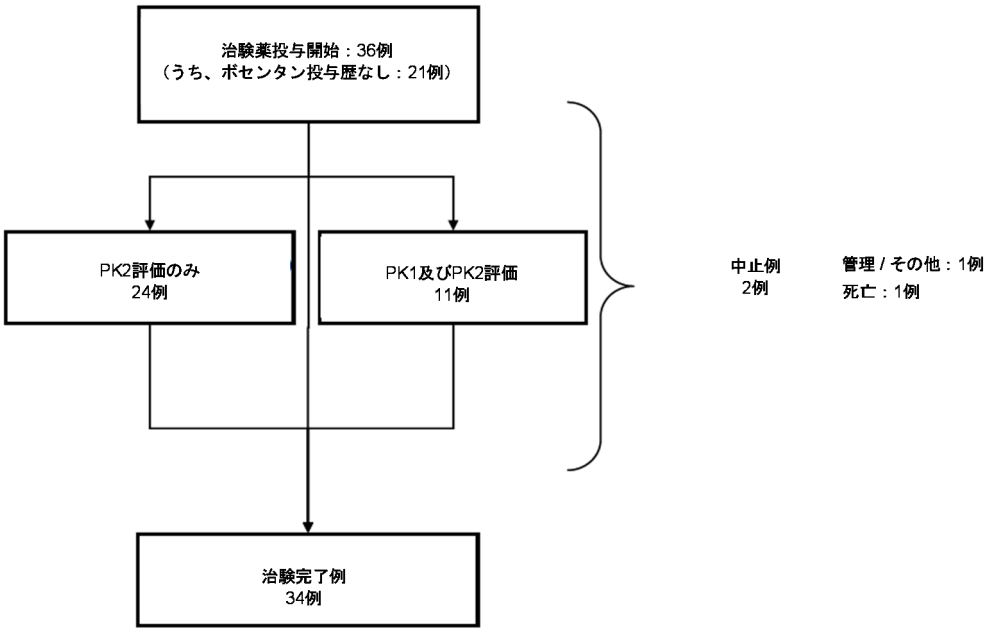
本試験に組み入れた小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者数は 36 例であった。そのうち 25 例は治験実施計画書改訂前に、11 例は治験実施計画書改訂後に組み入れた。本試験はフランス 4 施設、ドイツ 1 施設、イタリア 1 施設、オランダ 1 施設、スイス 1 施設、英国 1 施設、及び米国 2 施設、合計 11 施設で実施した。

36 例全例が 1 回以上治験薬の投与を受けたが、1 例（患者番号 112-211）はボセンタン小児用製剤の投与が困難となり試験を中止した。ほかの 1 例（患者番号 102-115）は治験薬投与開始 72 日後に右室不全により死亡した。よって残りの 34 例が本試験を完了した（図 2 ）。

1 例（患者番号 104-132）は、治験薬服用 12 時間後の採血の約 1 時間前に次の治験薬を服用したため Per protocol pharmacokinetic set から除外した。さらに失神の既往のあった 1 例（患者番号 102-116）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 機能分類クラス[WHO FC]及び Quality of Life）から除外した。

薬物動態解析は 35 例、有効性解析は 35 例を対象とし、安全性及び忍容性の解析対象は治験薬投与を受けた患者 36 例とした。

図 2 患者の内訳



PK 1：1 回 2 mg/kg b.i.d.投与開始少なくとも 2 週間後（2 週後から 4 週後）の薬物動態、PK 2：1 回 4 mg/kg b.i.d. に増量後少なくとも 2 週後（6 週後から 12 週後）の薬物動態
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 2

2.3.2.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 1 に要約した。

小児患者の 88.9%（32/36 例）は白人で、58.3%（21/36 例）が男性であった。年齢は 2～3 歳が 11.1%（4/36 例）、4～5 歳が 25.0%（9/36 例）、6～11 歳が 63.9%（23/36 例）を占めた。

体重の平均値は 22.3 ± 8.0 kg であった。PAH の平均罹患期間は 31.6 ヵ月で、特発性 PAH が 86.1%、家族性 PAH が 13.9%であった。

表 1 人口統計学的特性の要約（All treated set）

	ボセンタン n=36
性別 [n (%)]	
例数	36
男性	21 58.3%
女性	15 41.7%
年齢（歳）	
例数	36
平均値	6.8
SD	2.7
中央値	7.0
最小値、最大値	2.0 、 11.0
年齢 [n (%)]	
例数	36
2～3 歳	4 11.1%
4～5 歳	9 25.0%
6～11 歳	23 63.9%
体重（kg）	
例数	36
平均値	22.3
SD	8.0
中央値	20.7
最小値、最大値	9.5 、 42.0
身長（cm）	
例数	36
平均値	119.5
SD	18.6
中央値	119.0
最小値、最大値	79.0 、 153.0
人種 [n (%)]	
例数	36
白人	32 88.9%
黒人	1 2.8%
ヒスパニック	2 5.6%
その他	1 2.8%

	ボセンタン n=36
PAH 罹病期間（月）	
例数	36
平均値	31.6
SD	31.0
中央値	25.8
最小値、最大値	0.0 、 133.5
PAH の病因 [n (%)]	
例数	36
特発性	31 86.1%
家族性	5 13.9%

SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 7

2.3.2.1.3 曝露量

ボセンタン小児用製剤の平均投与期間は 13.1 週間（中央値：13.1 週間）であった。すべての小児患者が 8 週間以上の投与を受け、83.3%の小児患者は 12 週間以上の投与を受けた（表 2）。

表 2 曝露状況（All treated set）

	ボセンタン n=36
投与期間（週）[1)]	
例数	36
平均値	13.1
標準偏差	2.0
中央値	13.1
Q1、Q3	12.1 、 13.5
最小値、最大値	8.4 、 21.1
投与期間別患者数 [n (%)][1)]	
例数	36
4 週間以上	36 100%
8 週間以上	36 100%
12 週間以上	30 83.3%
16 週間以上	1 2.8%

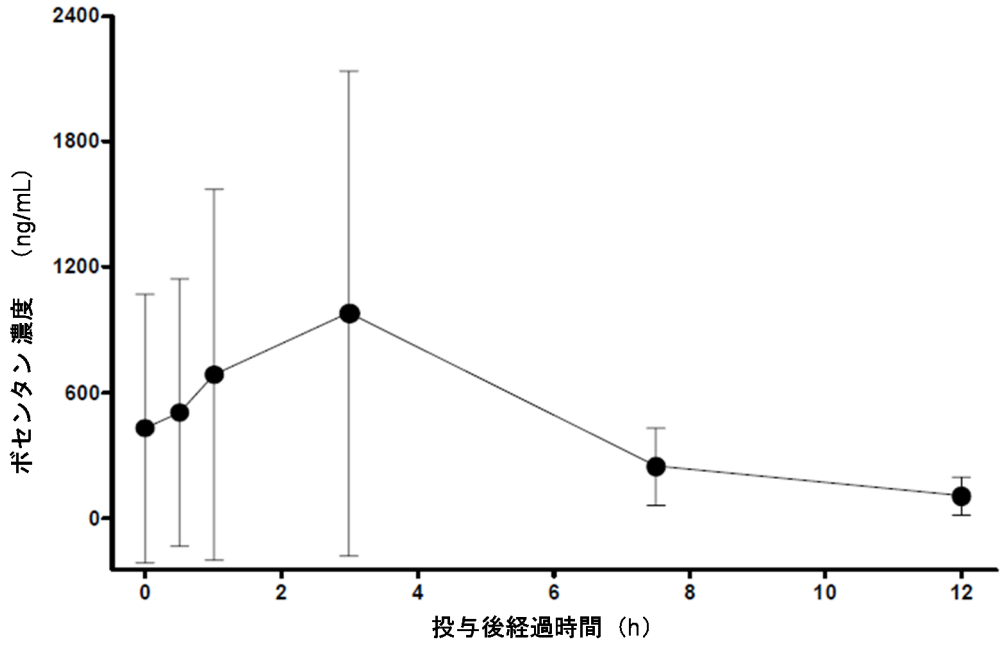
1) 治験薬投与開始から終了まで
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 14

2.3.2.2 薬物動態

2.3.2.2.1 ボセンタン及びその代謝物の血漿中濃度推移

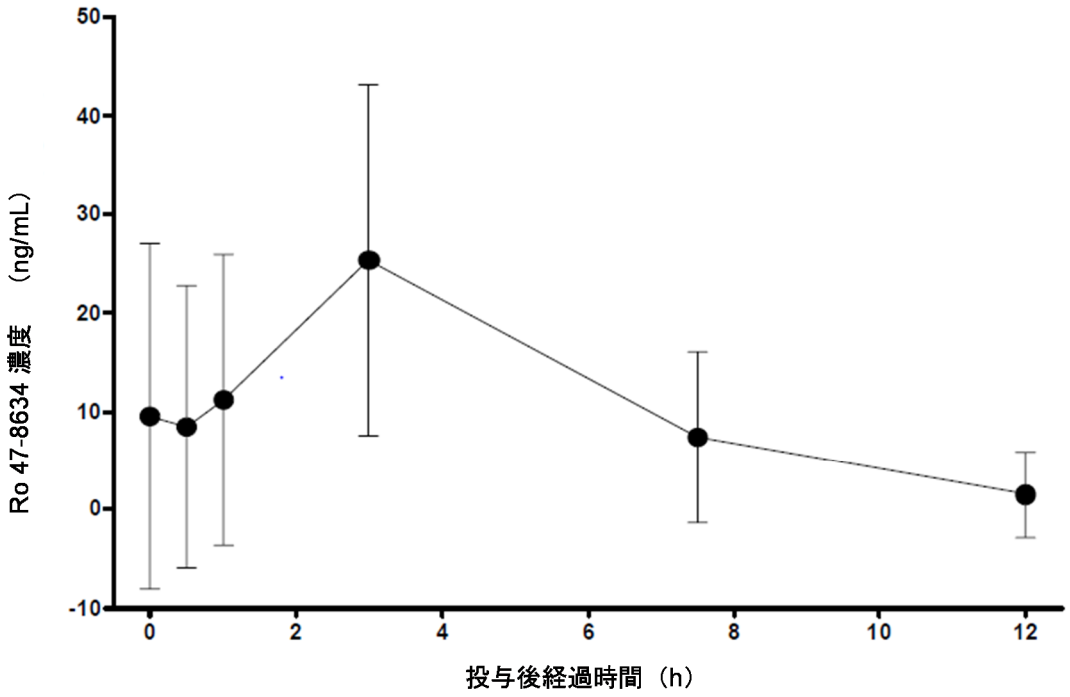
小児患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.反復投与したときのボセンタン及び代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、Ro 64-1056）の平均血漿中薬物濃度推移を図 3～図 6 に示した。

図 3 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタン血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set）



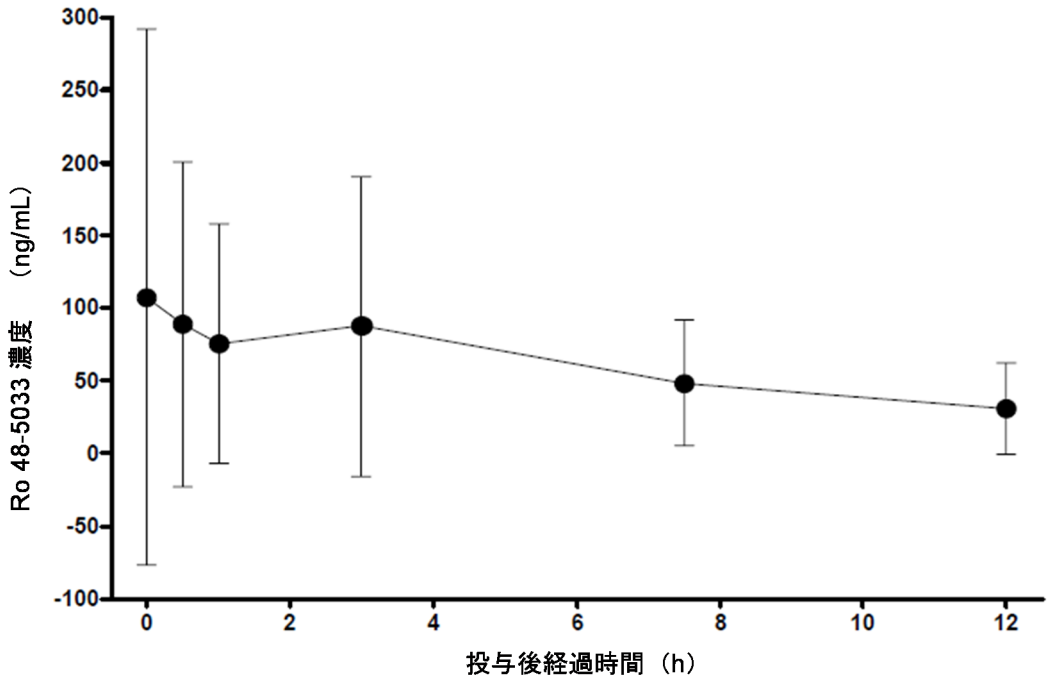
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 3

図 4 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後の Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set）



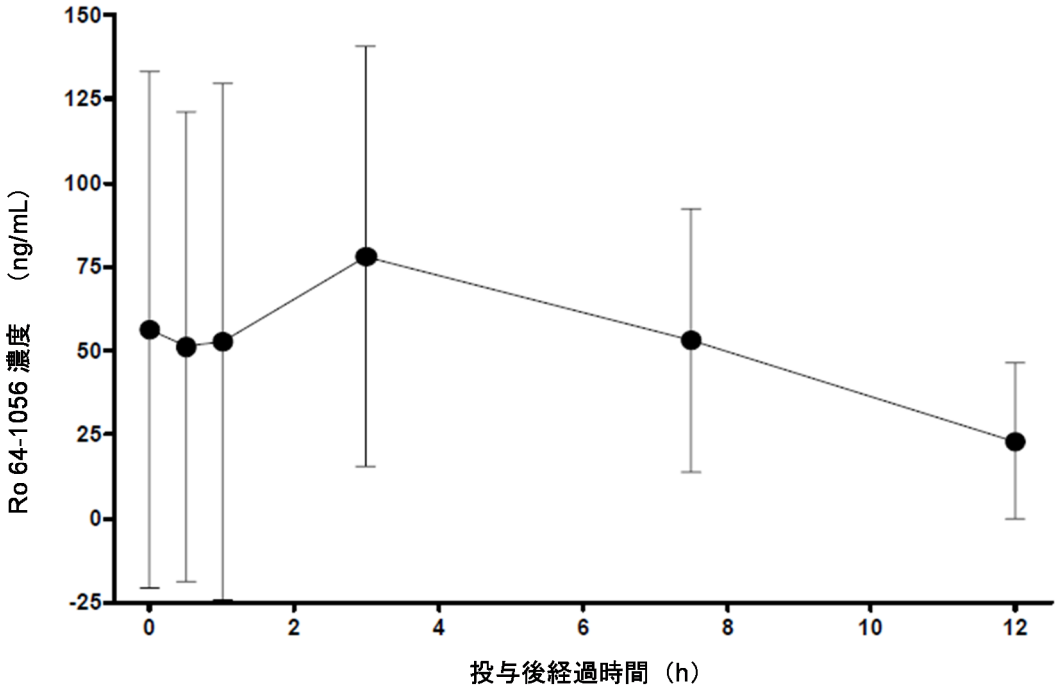
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 4

図 5 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後の Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set）



出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 5

図 6 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後の Ro 64-1056 の血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（Per protocol pharmacokinetic set）



出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 6

2.3.2.2.2 薬物動態パラメータ

小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.反復投与したときの 1 投与間隔でのボセンタン及び代謝物（Ro 48-5033、Ro 64-1056）の薬物動態パラメータを表 3 にまとめた。なお、代謝物 Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度は大部分のサンプルで検出限界未満だったため薬物動態解析は行わなかった。

ボセンタン小児用製剤 4 mg/kg 投与時のボセンタン及び代謝物の t_{max} の中央値はいずれも 3.0 時間であり、C_{max} の幾何平均値はボセンタンで 895 ng/mL、Ro 48-5033 は 91 ng/mL、Ro 64-1056 は 72 ng/mL であった。またボセンタンの AUC_{τ} の幾何平均値は 4383 ng·h/mL であり、その 95% CI は 3461～5552 ng·h/mL であった。全代謝物中の AUC_{τ} では Ro 48-5033 が最も高かったが、ボセンタンと比較すると低かった。

表 3 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタン、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータ（Per protocol pharmacokinetic set）

	C_{max} (ng/mL) n 幾何平均値 95% CI	AUCT (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	35 895 699 、 1146	35 4383 3461 、 5552	35 3.0 0.0 、 8.5
Ro 48-5033	35 91 67 、 123	35 555 431 、 715	35 3.0 0.0 、 12.0
Ro 64-1056	35 72 56 、 91	35 501 391 、 643	35 3.0 0.0 、 12.0

CI：信頼区間
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 9

2.3.2.2.3 成人データとの比較

本試験で得た小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.した際の AUC_{τ} と成人 PAH 患者がボセンタン既存製剤 1 回 125 mg b.i.d した際の AUC_{τ} を比較した（表 4）。

小児 PAH 患者では成人 PAH 患者と比べボセンタンの AUC_{τ} が低かった。その幾何平均比は 0.5 であり、小児 PAH 患者は成人 PAH 患者のボセンタンの血漿中薬物濃度のほぼ半分であった。幾何平均比の 90% CI は 0.4～0.8 であり、あらかじめ設定した同等性基準の 0.66～1.5 の範囲に納まらなかった。

表 4 ボセンタンの AUC_T の比較（成人 PAH 患者 vs 小児 PAH 患者）Per protocol pharmacokinetic set）

	成人患者 n=13	小児患者 n=35
例数	11	35
平均値	8912	5716
SD	3899	5467
SE	1176	924
平均値に対する 95% CI	6292 、 11531	3838 、 7594
中央値	9776	3661
Q1、Q3	5346 、 11243	2933 、 6423
最小値、最大値	4061 、 17267	1396 、 30743
幾何平均値	8149	4383
幾何平均値に対する 95% CI	6021 、 11030	3461 、 5552
投与効果（小児 / 成人）		
幾何平均比		0.5
幾何平均値に対する 90% CI		0.4 、 0.8

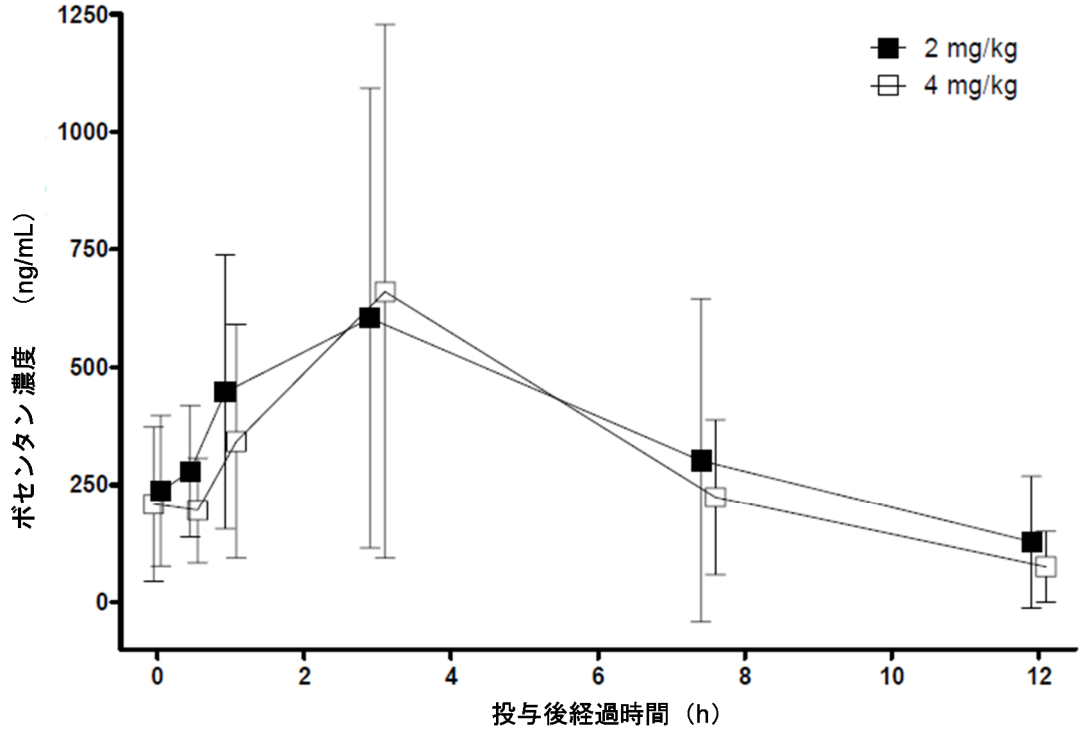
CI：信頼区間、SD：標準偏差、SE：標準誤差
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 36

2.3.2.2.4 用量比例性

ボセンタン小児用製剤の初期投与量（1 回 2 mg/kg）投与時及び維持用量（1 回 4 mg/kg）投与時の血漿中薬物濃度が測定できた 11 例のデータを用い、各投与量の血漿中薬物濃度推移（図 7）及び薬物動態パラメータ（表 5）を比較した。

ボセンタン及びその代謝物の血漿中薬物濃度推移は 2 及び 4 mg/kg の両投与量間で類似しており、いずれも投与 3 時間後（中央値）に最高血漿中薬物濃度に達した。ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg 投与時の AUC_τ は 3577 ng·h/mL、1 回 4 mg/kg 投与時の AUC_τ は 3371 ng·h/mL と類似しており、ボセンタン小児用製剤を倍量投与しても血漿中薬物濃度の増加はみられなかった。

図 7 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタンの血漿中薬物濃度推移（算術平均値 ± SD）（n=11）



SD：標準偏差
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 7

表 5 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg 又は 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタン及び代謝物の薬物動態パラメータ（n=11）

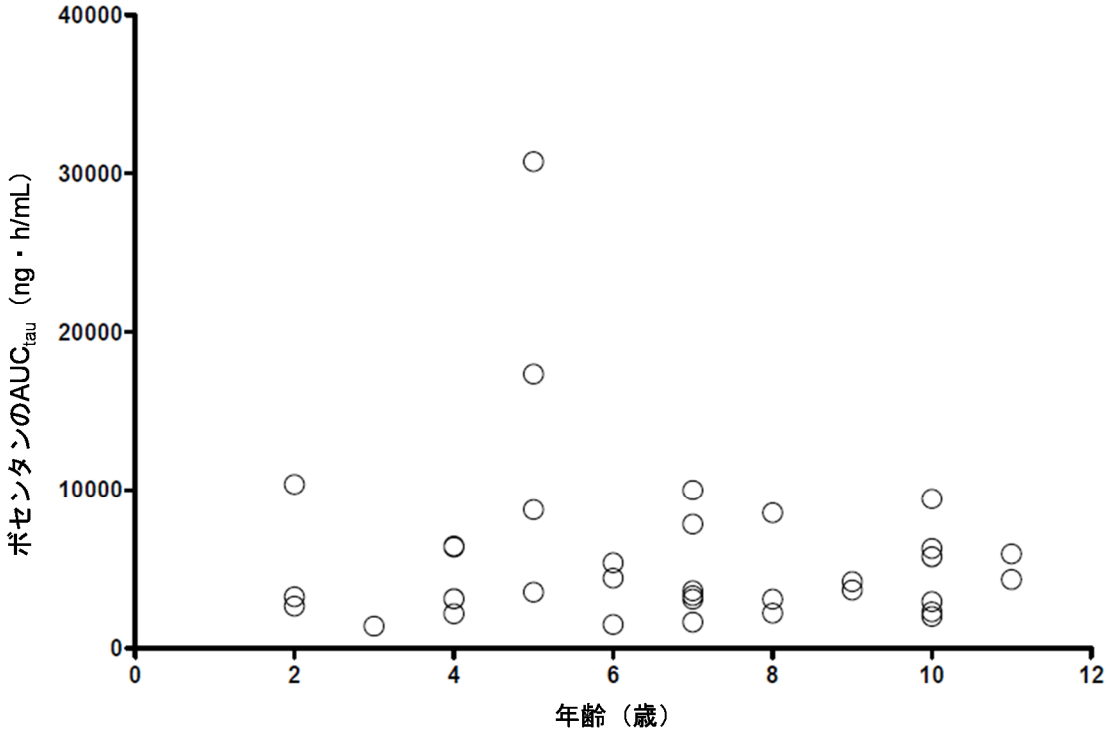
	投与量	C_{max} (ng/mL) n 幾何平均値 95% CI	AUC_T (ng•h/mL) n 幾何平均値 95% CI	t_{max} (h) n 中央値 最小値、 最大値
ボセンタン	2 mg/kg	11 583 354 、 961	11 3577 2294 、 5577	11 3.0 1.0 、 7.5
	4 mg/kg	649 444 、 949	3371 2344 、 4849	3.0 0.0 、 7.5
Ro 48-5033	2 mg/kg	11 71 45 、 112	11 486 305 、 774	11 0.5 0.0 、 7.5
	4 mg/kg	57 33 、 97	423 247 、 726	3.0 0.0 、 7.5
Ro 64-1056	2 mg/kg	11 76 45 、 130	11 512 295 、 889	11 3.0 0.0 、 12.0
	4 mg/kg	61 43 、 85	444 279 、 707	3.0 0.0 、 7.5

CI：信頼区間
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 10

2.3.2.2.5 年齢別のボセンタン血漿中濃度

患者の年齢別にボセンタンの血漿中濃度を解析した結果、年齢と血漿中濃度の間に明らかな関係はみられなかった（図 8）。

図 8 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与後のボセンタンの血漿中濃度（AUCτ）と年齢の関係



出典：モジュール 5.3.3.2.2 Figure 8

2.3.2.2.6 サブグループ解析

性別、WHO FC、エポプロステノール併用投与、及びボセンタン治療経験の有無が血漿中薬物濃度に及ぼす影響を解析した結果、ボセンタンの血漿中薬物濃度に明確な影響を及ぼすものはなかった。

2.3.2.3 探索的有効性

ベースラインから治験薬投与 12 週までの WHO FC、SF-10™及び GCIS は、大部分の小児患者で変化しなかった。

2.3.2.3.1 WHO FC

ベースラインから治験薬投与 12 週までの WHO FC は、多くの患者で安定していた。期間中に 2 例が WHO FC II から I へ改善した。悪化例は 1 例で、WHO FC II から FC III となった（表 6）。

表 6 ベースラインから投与 12 週の WHO FC の変化（All treated set）

群	n	ベースライン WHO FC	n	12 週 I	II	III	IV
				No. %	No. %	No. %	No. %
全体	35	I	-	-	-	-	-
		II	23	2 5.7%	20 57.1%	1 2.9%	-
		III	12	-	3 8.6%	9 25.7%	-
		IV	-	-	-	-	-

出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 44

2.3.2.3.2 SF-10™

部分解析の結果、本試験で初めてボセンタンを投与した患者では、SF-10™スコアの平均値の変化が身体機能要約スコア及び心理機能要約スコア共に改善傾向を示した（表 7）。

表 7　小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与（b.i.d.）した際の SF-10™の変化 — サブグループ解析（All treated set）

	全小児患者 n=36	ボセンタン投与歴のある小児患者 n=15	ボセンタン投与歴のない小児患者 n=21
身体機能要約スコア			
例数	34	14	20
ベースライン	26.7 (20.1 , 33.2)	27.3 (16.5 , 38.1)	26.2 (17.2 , 35.3)
12 週	28.3 (21.6 , 35.0)	22.9 (11.2 , 34.6)	32.0 (23.6 , 40.4)
ベースラインからの変化	1.6 (–3.4 , 6.6)	–4.4 (–14.3 , 5.5)	5.8 (0.9 , 10.6)
精神機能要約スコア			
例数	34	14	20
ベースライン	39.2 (33.9 , 44.5)	35.4 (25.6 , 45.1)	41.9 (35.5 , 48.3)
12 週	39.3 (34.2 , 44.4)	32.6 (22.8 , 42.4)	44.0 (39.0 , 49.0)
ベースラインからの変化	0.1 (–4.1 , 4.3)	–2.8 (–9.5 , 4.0)	2.1 (–3.6 , 7.9)

表中の値は平均値とその 95% CI
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 11

2.3.2.3.3 臨床全般印象尺度（GCIS）

治験薬投与 12 週に担当医師又は親が評価した GCIS は類似していた。担当医師の評価では、本試験参加前にボセンタン投与経験のない患者 21 例のうち 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 14 例では、「改善」や「有意に改善」と評価された患者は 3 例、「悪化」や「有意

に悪化」と評価された患者は 2 例であった（表 8、表 9）。

表 8　小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与（b.i.d.）した際の GCIS の変化（親の評価）— サブグループ解析（All treated set）

			Week 12/Visit 5 ～ 治験終了時									
	n	ベースライン	有意に改善		改善		不変		悪化		有意に悪化	
全小児患者	34	とても良好	1	2.9%	-		2	5.9%	-		-	
		良好	3	8.8%	5	14.7%	5	14.7%	-		1	2.9%
		どちらとも言えない	2	5.9%	4	11.8%	4	11.8%	1	2.9%	-	
		不良	1	2.9%	2	5.9%	2	5.9%	-		1	2.9%
ボセンタン投与歴のある小児患者	14	とても良好	-		-		-		-		-	
		良好	2	14.3%	1	7.1%	3	21.4%	-		1	7.1%
		どちらとも言えない	1	7.1%	1	7.1%	2	14.3%	1	7.1%	-	
		不良	-		1	7.1%	-		-		1	7.1%
ボセンタン投与歴のない小児患者	20	とても良好	1	5.0%	-		2	10.0%	-		-	
		良好	1	5.0%	4	20.0%	2	10.0%	-		-	
		どちらとも言えない	1	5.0%	3	15.0%	2	10.0%	-		-	
		不良	1	5.0%	1	5.0%	2	10.0%	-		-	

出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 12

表 9　小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を 12 週間反復投与（b.i.d.）した際の GCIS の変化（担当医師の評価）— サブグループ解析（All treated set）

			Week 12/Visit 5 ～ 治験終了時									
	n	ベースライン	有意に改善		改善		不変		悪化		有意に悪化	
全小児患者	35	とても良好	-		-		1	2.9%	-		-	
		良好	-		9	25.7%	12	34.3%	1	2.9%	1	2.9%
		どちらとも言えない	2	5.7%	2	5.7%	3	8.6%	-		-	
		不良	-		2	5.7%	2	5.7%	-		-	
ボセンタン投与歴のある小児患者	14	とても良好	-		-		1	7.1%	-		-	
		良好	-		1	7.1%	7	50.0%	1	7.1%	1	7.1%
		どちらとも言えない	1	7.1%	1	7.1%	-		-		-	
		不良	-		-		1	7.1%	-		-	
ボセンタン投与歴のない小児患者	21	とても良好	-		-		-		-		-	
		良好	-		8	38.1%	5	23.8%	-		-	
		どちらとも言えない	1	4.8%	1	4.8%	3	14.3%	-		-	
		不良	-		2	9.5%	1	4.8%	-		-	

出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 13

2.3.2.4 安全性

2.3.2.4.1 有害事象

ボセンタン小児用製剤投与期間中及び投与終了翌日までに発現した有害事象を表 10 に要約した。

小児患者の 61.1%（22/36 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。器官別大分類で最も発現頻度が高かった有害事象は感染症および寄生虫症に関するもので 33.3%（12/36 例）にみられた。感染症および寄生虫症に関連する有害事象を発現した 12 例中 9 例は呼吸器感染で、その内訳は 7 例が上気道感染、3 例が下気道感染であった。つぎに器官別大分類で発現頻度が高かった有害事象は胃腸障害に関するもので 25.0%（9/36 例）にみられ、7 例で腹痛と不快感、3 例で悪心と嘔吐、1 例で下痢を発現した。

治験薬投与に関連した有害事象を発現したのは 36.1%（13/36 例）であった。最も発現頻度の高かった有害事象は腹痛及び上腹部痛で、それぞれ 11.1%（4/36 例）および 5.6%（2/36 例）にみられた。他にも治験薬投与と関連した有害事象として無力症、胸痛、潮紅、頭痛、鼻閉、及び嘔吐が 5.6%（2/36 例）の患者で発現した。

ボセンタン小児用製剤投与期間中、攻撃的行動が 2 例で発現した。女児患者 1 例（患者番号 103-123）には攻撃的行動が起こり治験薬投与と関連した事象として報告されたが、男児患者 1 例（患者番号 103-121）にみられた攻撃的行動と治験薬投与の関連性は否定された。

発現した有害事象の多くは軽度から中等度であったが、重度の有害事象として失神、耳感染、

及び右室不全（それぞれ関連なし）が 1 例で、肺高血圧症（関連あり）が 1 例で発現した。
なお、本試験で肝酵素上昇や貧血の有害事象は発現しなかった。

表 10　ボセンタン小児用製剤投与期間中及び投与終了翌日までに発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（Safety set）

基本語	ボセンタン n=36 No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%
アデノイド切除	1	2.8%
不安	1	2.8%
細菌感染	1	2.8%
概日リズム睡眠障害	1	2.8%
挫傷	1	2.8%
咳嗽	1	2.8%
チアノーゼ	1	2.8%
下痢	1	2.8%
耳感染	1	2.8%
耳痛	1	2.8%
心電図 QRS 群延長	1	2.8%
鼻出血	1	2.8%
紅斑	1	2.8%

基本語	ボセンタン n=36 No.	%
顔面浮腫	1	2.8%
消化管感染	1	2.8%
高血圧	1	2.8%
鼻部不快感	1	2.8%
鼻乾燥	1	2.8%
鼻咽頭炎	1	2.8%
悪心	1	2.8%
顎痛	1	2.8%
動悸	1	2.8%
咽頭炎	1	2.8%
肺炎	1	2.8%
そう痒症	1	2.8%
皮膚・皮下組織不活性物質除去	1	2.8%
右室不全	1	2.8%
副鼻腔炎	1	2.8%
睡眠時無呼吸症候群	1	2.8%
睡眠障害	1	2.8%
睡眠時驚愕	1	2.8%
腹部不快感	1	2.8%
失神	1	2.8%
上気道感染	1	2.8%
ウイルス性上気道感染	1	2.8%
霧視	1	2.8%

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.2 Table 79

2.3.2.4.2 死亡、その他重篤な有害事象

治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 11.1%（4/36 例）に 8 件発現し、このうち 1 例が死亡した。

1 例（患者番号 102-115）は治験薬投与 69 日後に耳感染に罹り、治験薬投与 72 日後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重度ではなかったが、治験担当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した。これらの事象及び死亡と治験薬投与との関連性はないとした。

1 例（患者番号 112-211）は治験薬投与 27 日後に咳嗽、疲労、及び高血圧症を発現し 3 日間入院した。これらの重篤な有害事象は軽度で治験薬投与との関連性は否定された。

1 例（患者番号 102-112）はアデノイド肥大の既往を有する小児患者で、本試験前に計画してい

たアデノイド切除を受けたこと及び細菌感染が重篤な有害事象として報告された。細菌感染は中等度で治験薬投与との関連性は否定された。

残りの 1 例（患者番号 103-122）は PAH の悪化が重篤な有害事象として報告された。治験を治験実施計画書に沿って終了した翌日からボセンタン既存製剤を用いて 1 回 31.25 mg b.i.d.投与を継続したところ、その開始当日から症状の改善がみられ、最終的に小児患者の状態は安定した。ボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤に対して小児患者の反応が異なった原因は不明だが、治験責任医師はボセンタン小児用製剤の服薬不良がひとつの要因かもしれないとした。なお、この重篤な有害事象は治験薬投与と関連性があると判断された。

重篤な有害事象症例の詳細は 2.3.4 に示した。

2.3.2.4.3 投与の中止に至った有害事象

投与の中止に至った有害事象は死亡に至った 1 例（患者番号 102-115）であった。

2.3.2.4.4 臨床検査値

臨床検査項目に臨床的に意味のある変動はなかった。肝機能異常や貧血を示すような臨床的に意味のある検査値変動もなかった。

2.3.2.4.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与に関連した、臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

2.3.3 結論

- 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 4 mg/kg b.i.d.投与した際のボセンタンの血漿中薬物濃度は、成人 PAH 患者にボセンタン既存製剤 125 mg（約 2 mg/kg に相当）を b.i.d.投与したときと比べて低かった。ボセンタン小児用製剤 2 mg/kg 及び 4 mg/kg を同一の小児 PAH 患者に投与したときに得られた各々のボセンタンの血漿中薬物濃度は類似しており、b.i.d.の用法でボセンタン小児用製剤 2 mg/kg から 4 mg/kg に増やしてもボセンタンの血漿中濃度は上昇しないことが示された。
- 有効性データを探索的に解析した結果は小児 PAH 患者を対象に行った試験の結果（BREATHE3：AC-052-356）と同様であった。
- ボセンタン小児用製剤に対する忍容性は良好であった。本試験中に報告のあった有害事象はこれまでに実施された臨床試験でみられたものと類似していた。

2.3.4 付録

試験期間中に発現した 1 例の死亡例及び 4 例の重篤な有害事象症例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.3.2.2 付録 16.2.7.2、付録 16.2.7.3）。

死亡例の詳細
患者番号　102-115

重篤な有害事象症例の詳細
患者番号　102-112
患者番号　102-115
患者番号　103-122
患者番号　112-211

2.3.4.1 死亡例の詳細

患者番号　102-115
死因：耳感染症の疑い (微生物学検査による確認なし) による右室不全
患者：10 歳白人女児（家族性肺高血圧症）

試験登録時の既往歴は、貧血、Ip36 染色体欠失、脳症、てんかん、動脈管開存症及び小規模心室中隔欠損症（いずれも自然閉鎖）であった。併用薬は、フルインジオン、フロセミド、スピロノラクトン及び鉄であった。登録前にすでにボセンタン既存製剤が 1 回 62.5 mg b.i.d.の用量（試験開始時用量に相当）で投与されていたため、治験薬の投与は目標用量（1 回 104 mg b.i.d.）で開始され、その後この用量で死亡時まで投与された。
試験中、治験薬投与 29 日目と治験薬投与 45 日目の両親による評価でも医師による評価でも、全体的な臨床状態は安定しており、WHO FC の変化なし。治験薬投与開始 69 日目、発熱のため小児救急治療室を受診し、耳感染が疑われた。耳感染が微生物学的に証明されなかったためセフポドキシムによるエンピリック治療が施行され、この抗生物質療法施行下で帰宅した。2 日後（治験薬投与開始 71 日目）、発熱、心拍出量低下及び右室不全で集中治療室に入院し、機械的換気を行い、循環作動薬（エピネフリン、ドブタミン及びイソプレナリン）、抗生物質（セフポドキシムをセフォタキシムに切り替え）及びグルコン酸カルシウムにより治療した。その晩、数回の心停止に至り、翌日（治験薬投与開始 72 日目）に死亡。解剖は実施しなかった。これら事象及び死亡は、治験薬投与との関連性なしと判定された。

2.3.4.2 重篤な有害事象症例の詳細

患者番号　102-112
事象名：アデノイド切除、細菌感染
患者：　5 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

試験登録時の既往歴は、弱視、小脳性運動失調、小脳低形成、免疫性血小板減少性紫斑病、胃瘻造設術及びアデノイド肥大に関連した急性耳感染及び鼻炎の再発であった。併用薬は、ボセンタン既存製剤（62.5 mg/日）であった。治験薬の投与は 1 回 32 mg b.i.d.の用量で開始され、治験薬投

与開始 36 日目に 1 回 56 mg b.i.d.に増量され、治験実施計画書に従い治験薬投与開始 110 日目に終了した。
治験薬投与開始 84 日目、試験開始前に計画されたアデノイド切除に続発した血中細菌感染のため入院した。アモキシシリン、トラネキサム酸、モルヒネ、パラセタモール、ラニチジン、セボフルラン、メチルプレドニゾロン及びスフェンタニルにより治療し、血小板輸血も施行された。血小板数はベースラインにおいてすでに低値（93×10^9/L）であったが、試験中さらに減少し（58 日目において 49×10^9/L）、輸血後に改善（105 日目において 59×10^9/L）した。この減少に伴う著明な有害事象はなかった。WHO FC は、この手術/細菌感染に伴う一過性の中等度の悪化以外は、試験中安定でしていた。この事象（細菌感染）は後遺症を残さず回復し、治験薬の投与は継続され、治験薬投与開始 106 日目に退院した。この事象（細菌感染）は重篤で重症度は中等度と評価され、治験薬投与との関連性なしと判定された。

患者番号　102-115
事象名：耳部感染、右室不全
患者：　10 歳白人女児（家族性肺高血圧症）

試験登録時の既往歴は、貧血、Ip36 染色体欠失、脳症、てんかん、動脈管開存症及び小規模心室中隔欠損症（いずれも自然閉鎖）であった。併用薬は、フルインジオン、フロセミド、スピロノラクトン及び鉄であった。登録前にすでにボセンタン既存製剤が 1 回 62.5 mg b.i.d.の用量（試験開始時用量に相当）で投与されていたため、治験薬の投与は目標用量（1 回 104 mg b.i.d.）で開始され、その後同用量で死亡時まで投与された。
試験中、治験薬投与 29 日目と治験薬投与 45 日目の両親による評価でも医師による評価でも、全体的な臨床状態は安定しており、WHO FC の変化なし。治験薬投与開始 69 日目、発熱のため小児救急治療室を受診し、耳感染が疑われた。耳感染が微生物学的に証明されなかったためセフポドキシムによるエンピリック治療が施行され、この抗生物質療法施行下で帰宅した。2 日後（治験薬投与開始 71 日目）、発熱、心拍出量低下及び右室不全で集中治療室に入院し、機械的換気を行い、循環作動薬（エピネフリン、ドブタミン及びイソプレナリン）、抗生物質（セフポドキシムをセフォタキシムに切り替え）及びグルコン酸カルシウムにより治療した。その晩、数回の心停止に至り、翌日（治験薬投与開始 72 日目）に死亡。解剖は実施しなかった。これら事象及び死亡は、治験薬投与との関連性なしと判定された。

患者番号　103-122
事象名：肺高血圧症/疾患進行
患者：　5 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

試験登録時の既往歴は、心室中隔欠損修復と術後の胎児循環遺残、アダムス・オリバー症候群及び鼻閉があった。併用薬は、キシロメタゾリン点鼻薬であった。治験薬の投与は 1 回 40 mg b.i.d.の用量で開始され、治験薬投与開始 31 日目に 1 回 88 mg b.i.d に増量され、治験実施計画書に従い治験薬投与開始 90 日目に終了した。試験 10 日目に PAH が増悪し、4 日間持続したが、PAH 治療

を施行しないまま回復した。その後の全体的な臨床状態は、医師による評価でも両親による評価でも、治験薬投与開始 31 日目の来院時は「変化なし」、治験薬投与開始 57 日目の来院時はベースラインと比較して「改善」であった。その後、*治験薬投与開始58～89日目の間（詳細日不明）に再度 PAH が徐々に悪化した。その間、治験薬の投与は 1 回 88 mg b.i.d.の用量で試験終了まで継続されており、治験実施計画書に従い治験薬投与開始 90 日目に終了した。その時点の状態は、医師による評価でも両親による評価でも、ベースラインと比較して著明に悪化していた。心エコーで心筋収縮力低下を確認。治療は、ボセンタン既存製剤を 1 回 31.25 mg b.i.d.の用量で継続（この投与は、試験治療終了 1 日後に開始）した。同日、血行動態改善の最初の徴候が心エコーで確認され、その後数日で母親も臨床的改善を認めた。94 日目から 98 日目までの入院後、最終的に患者の状態は安定化。入院時にミルリノン静脈内投与を開始し、退院前に中止したが、心血管モニタリングによれば忍容性は良好で、シルデナフィル投与を 95 日目に 6.25 mg 1 日 2 回の用量で開始し、翌日に 12.5 mg 1 日 2 回、さらに 25 mg 1 日 3 回の維持用量に増量した。シルデナフィルとボセンタン既存製剤（1 回 31.25 mg b.i.d.の用量で継続）の併用療法施行下、安定な状態で退院した。この事象（PAH 増悪）は後遺症を残さず回復し、重篤で重症度は重度と評価され、治験薬投与との関連性ありと判定された。PAH が増悪した理由、及びボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤の臨床効果に変動がみられたことが医学的に妥当なものであるかどうか明確化するため、小児用製剤のバッチ管理が治験依頼者により行われたが、品質が標準的であったことが判明した。治験責任医師によれば、治験薬（ボセンタン小児用製剤）の服薬コンプライアンス不良が一因の可能性があったが、主な理由ではなかった。

患者番号　112- 211
事象名：咳嗽、疲労、高血圧
患者：　10 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

試験登録時の既往歴は、再発性紅斑、サイトメガロウイルス感染及び脳卒中（生後 11 ヵ月時）であった。併用薬は、経口用プレドニゾン、ミコフェノール酸、ガバペンチン、カルシウム、アセチルサリチル酸及びピラセタムであった。治験薬の投与は 1 回 64 mg b.i.d.の用量で開始され、治験薬投与開始 31 日目に 1 回 120 mg b.i.d.に増量され、服薬困難のため治験薬投与開始 59 日目に中止した。
WHO FC は、試験全体を通じて安定していた。治験薬投与開始 27 日目に疲労、咳嗽及び高血圧が発現し、治験薬投与開始 29 日目から 32 日目まで入院（血圧は治験薬投与開始 31 日目において 148/92 mmHg、ベースラインにおいて 112/73 mmHg）した。この事象は、軽度で治験薬投与との関連性なしと判定された。ニフェジピンで治療し治験薬投与開始 34 日目に回復し、その間も治験薬は変更なく継続された。
治験薬投与開始 58 日目、治験実施計画書に従い施行された臨床検査で白血球数が 2.9×10^9/L（ベースラインでは 9.7×10^9/L）であった。この検査所見に関連した有害事象はなかった。試験中も試験終了後も治療の必要はなく、試験終了後は地域の心臓専門医が追跡を継続した。治験責任医師はこの事象を、臨床的に著明なものではないと判定した。
それ以外の点として、治験薬の服薬が困難であった（味が悪い、錠剤が大きすぎ扱いにくい）た

*新薬承認情報提供時に置き換えた

め、最終的に治験中止が決定され、治験薬は同用量のボセンタン既存製剤に置き換えられた。同意は治験薬投与開始 59 日目に撤回され、治験中止理由は管理上の理由/その他と記載された。

2.4 AC-052-373 試験（モジュール 5.3.3.2.3）

目次

2.4 AC-052-373 試験（モジュール 5.3.3.2.3） 88
2.4.1 試験方法 90
2.4.2 試験の結果 96
2.4.2.1 症例の内訳及びベースライン特性 96
2.4.2.2 薬物動態 104
2.4.2.3 有効性 113
2.4.2.4 安全性 121
2.4.3 結論 128
2.4.4 付録 129
2.4.4.1 死亡例の詳細 129
2.4.4.2 重篤な有害事象症例の詳細 132

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約 （All randomized set） 98
表 2 ベースライン特性の要約 （All randomized set） 99
表 3 2 歳未満の小児患者のベースライン特性の要約 （All randomized set） 100
表 4 2 歳以上の小児患者のベースライン特性の要約 （All randomized set） 102
表 5 投与期間及び投与量 （All treated set） 103
表 6 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後のボセンタン、Ro 47-8634、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータ （PK set） 107
表 7 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比 107
表 8 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比及び共変量解析結果 （PK set） 108
表 9 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときのボセンタン C_{maxC} の幾何平均比及び共変量解析結果 （PK set） 108
表 10 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を 2 歳未満の小児患者に b.i.d.又は t.i.d.で投与した際のボセンタンの薬物動態パラメータ （PK set） 110
表 11 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を 2 歳以上の小児患者 b.i.d.又は t.i.d.で投与した際のボセンタンの薬物動態パラメータ （PK set） 111
表 12 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの年齢別ボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比 （PK set） 112
表 13 2 歳未満と 2 歳以上の小児患者におけるボセンタン代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす

投与方法（b.i.d.又は t.i.d.）の影響 （PK set） 113
表 14 肺血行動態パラメータのベースラインからの変化 （All randomized set） 114
表 15 肺血管抵抗係数算出症例の薬物動態パラメータ （All treated set） 114
表 16 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（All randomized set） 115
表 17 ベースラインから治験薬投与終了 7 日後までの WHO FC の変化（All randomized set） .. 116
表 18 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、右心不全の新規発現又は悪化 （All randomized set） 117
表 19 担当医師が評価した GCIS のベースラインから試験終了までの変化 （All randomized set） 118
表 20 親が評価した GCIS のベースラインから試験終了までの変化 （All randomized set） 119
表 21 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 （All randomized set） 120
表 22 治験薬投与開始から投与終了 7 日後までに発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（All treated set） 122
表 23 治験薬投与期間中に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（All treated set） 124

図一覧

図 1 治験デザイン 96
図 2 患者の内訳 97
図 3 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後のボセンタンの血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set） 105
図 4 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後の代謝物 Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set） 105
図 5 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後の代謝物 Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set） 106
図 6 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後の代謝物 Ro 64-1056 の血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set） 106
図 7 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.投与した際の年齢別ボセンタンの血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD）（PK set） 112

2.4.1 試験方法

治験の標題	肺動脈性肺高血圧症（PAH）を有する生後 3 ヵ月から 12 歳未満の小児を対象としてボセンタン小児用製剤を b.i.d.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多施設共同、無作為化、オープンラベル、反復投与試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	[redacted] / オーストラリア他、全 20 ヵ国 45 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	3
目的	主要目的 • 生後 3 ヵ月から 2 歳未満及び 2 歳から 12 歳未満の小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.投与した際の薬物動態を検討する。 副次目的 • 生後 3 ヵ月から 2 歳未満及び 2 歳から 12 歳未満の小児 PAH 患者におけるボセンタン小児用製剤の有効性、忍容性、及び安全性を評価する。		
試験デザイン	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 • スクリーニング期間：4 週間 • 投与期間：24 週間 • 有害事象の追跡調査期間：7 日間 • 重篤な有害事象の追跡調査期間：60 日間 • 投与継続期間：24 週間投与終了後 1 年間（オプション）		
患者数	計画数：64 例 解析例数：64 例：2 mg/kg b.i.d.33 例、2 mg/kg t.i.d.31 例 Per protocol pharmacokinetic set：58 例 Per protocol set：56 例 All treated set（= All randomized set）：64 例		
選択基準	(1) 右心カテーテル検査［平均肺動脈圧（mPAP）≥ 25 mmHg、肺動脈楔入圧（PCWP）≤ 15 mmHg］によって PAH と診断された以下のいずれかを有する者 • 特発性又は遺伝性 PAH • 先天性心疾患根治術後に残存する PAH、ただし手術後 6 ヵ月以上 PAH が継続していること • アイゼンメンジャー症候群などの体肺シャントに伴う PAH で、PVR > 8 Wood であり、Qp/Qs < 2 である患者 (2) WHO 機能分類（WHO FC）I、II、又は III の者 (3) 生後 3 ヵ月以上 12 歳未満の男児又は女児、無作為化時の最高年		

	齢は 11.5 歳とする (4) 体重 3.5 kg 以上の者 (5) 酸素吸入なしの状態で安静時末梢動脈酸素飽和度（SpO_2）が 88%以上の者、アイゼンメンジャー症候群の患者の場合は 70%以上 (6) PAH 治療（カルシウム拮抗薬、ボセンタン、プロスタノイド製剤、PDE5 阻害薬）を受けている場合はスクリーニング前 3 ヵ月以上一定用量で投与されていること、なお、試験期間中、PAH 治療は一定用量で継続すること (7) 親又は法定上の代諾者が同意説明文書に署名した者 血行動態を評価するサブグループのための追加の適格性基準 (1) ボセンタン既存製剤投与を受けたことがない者 (2) シャントのない者 (3) ダウン症候群でない者 (4) 試験開始前 3 ヵ月以内又はスクリーニング時、及び本試験終了時に右心カテーテル検査を受けた者 (5) 過去に受けた右心カテーテル検査で以下のような重篤な合併症がなかった者 例：心停止、治療を要する不整脈、肺出血、脳卒中、血栓塞栓事象、肺高血圧クリーゼ
除外基準	(1) 選択基準に記載した以外の PAH を有する者 (2) 再発性の失神又は失神寸前の既往，あるいは非代償性右心不全の徴候及び症状といった不安定な疾患状態にある者 (3) 静注用エポプロステノール又は静注用/吸入用イロプロストの離脱を予定している者 (4) 収縮期血圧が年齢及び性別による基準値下限の 80%未満である者 (5) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 1.5 倍を超えている者 (6) 中等度又は重度の肝障害、すなわち Child-Pugh B 又は C の肝障害を有する者 (7) ヘモグロビン及び/又はヘマトクリットが基準値下限の 75%未満の者 (8) ボセンタン又は本治験薬製剤の賦形剤に過敏症がある者 (9) 無作為化前 2 週間以内、又は以下薬剤半減期の 5 倍以上の期間のいずれか長い期間、以下併用禁忌薬の投与を受けた者

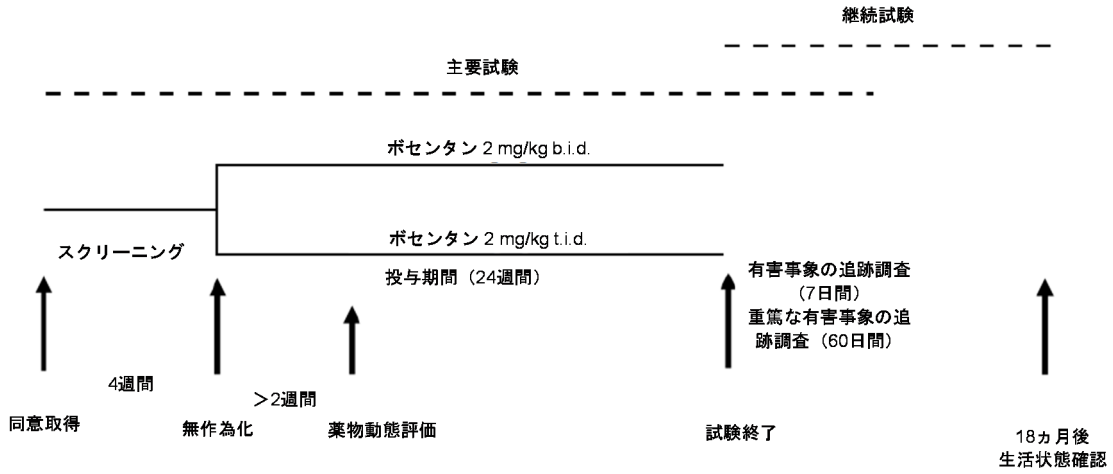
	• グリベンクラミド • シロスポリン A • シロリムス • タクロリムス • フルコナゾール • リファンピシン • リトナビル • アミオダロンやボリコナゾールなどの CYP2C9 阻害薬及びアンプレナビル、エリスロマイシン、ケトコナゾール、ジルチアゼム、イトラコナゾールなどの中等度から強力な CYP3A4 阻害薬 • ボセンタン以外のエンドセリン受容体拮抗薬 (10)無作為化前又は予定した治験薬投与前の 1 ヵ月以内に他の治験薬投与を受けた者
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン小児用製剤 32 mg • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted]年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月
比較対照薬 / ロット番号 /使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 /投与期間	ボセンタン小児用製剤 32 mg を用いて、1 回 2 mg/kg、b.i.d.又は t.i.d. で経口投与した。
薬物動態評価基準：	**主要評価項目** 主要評価項目を投与後 24 時間の血漿中ボセンタン濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）とし、b.i.d.投与では投与間隔内の AUC（AUC_{τ}）を 2 倍、t.i.d.投与では AUC_{τ} を 3 倍して算出 **副次評価項目** ボセンタンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、並びに代謝物（Ro 47-8634、Ro 48-5033、Ro 64-1056）の AUC_{0-24}、C_{max}、及び t_{max}
有効性評価基準：	**肺血行動態サブグループを対象とした探索的評価項目** ベースラインから試験終了までの以下血行動態パラメータの変化： • 肺動脈収縮期圧（sPAP）、肺動脈拡張期圧（dPAP）、及び mPAP • 平均右心房圧（mRAP） • PCWP 又は左房圧 • 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2） • 心係数（CI）

	• 心拍出量（CO） • PVR 係数（PVRI） • 全肺血管抵抗（TPVR） • 全身血管抵抗係数（SVRI） • 心拍数（HR） • 収縮期、拡張期、及び平均血圧 **全小児患者を対象とした探索的評価項目** (1) 心左右サイズ及び機能係数に関連する以下の心エコー/ドプラ心エコーパラメータのベースラインから投与 12 週、24 週、及び試験終了時までの変化： • 三尖弁逆流速度から算出した右室収縮期圧（右室機能） • 三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）（右室機能） • 吸気及び呼気時の下大静脈サイズ（及び各サイズの変化：虚脱指数）（右心機能） • 心嚢液の状態の変化（悪化、不変、又は改善）（右室機能） • 右室サイズ（収縮期及び拡張期）及び右室面積変化率（右室サイズ）；左室拡張末期指数（左室サイズ） • E/A 僧帽弁流量（左室機能） (2) ベースラインから治験薬投与 12 週及び 24 週までの WHO FC の変化及び悪化又は改善した割合 (3) ベースラインから試験終了までの WHO FC の変化及び悪化又は改善した割合 (4) 死亡、肺移植、又は PAH の悪化による入院までの時間 (5) 死亡、肺移植、PAH の悪化による入院、PAH もしくは右心不全の発現又は右心不全の悪化に対する新たな治療を開始するまでの時間 (6) 以下の各イベントの発現割合 • 死亡 • 肺移植 • PAH の悪化による入院 • PAH に対する新たな治療の開始 • 右心不全の発現又は悪化 (7) ベースラインから治験薬投与 12 週及び 24 週までの担当医及び両親が評価した臨床全般印象尺度（GCIS）の変化 (8) ベースラインから試験終了までの担当医及び両親が評価した GCIS の変化、及び悪化、不変、又は改善の割合 (9) ベースラインから治験薬投与 12 週、24 週、及び試験終了までの血漿中 NT-proBNP 濃度の変化

安全性評価基準：	**評価項目** • 治験薬投与終了 7 日後までに発現した有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE） • 治験薬投与終了 7 日後までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与終了 7 日後までの死亡及びその原因 • ベースラインから投与 4 週、12 週、24 週及び治験薬投与終了時点でのバイタルサインの変化 • ベースラインから投与 4 週、12 週、24 週及び治験薬投与終了時点での身長、体重及びボディマス・インデックス（BMI）の変化 • 成長プロファイル：標準的な WHO 成長曲線センタイル（第 5、25、50、75、及び 95）に対する小児患者の年齢と性別ごとの身長/体長及び BMI • ベースラインから投与 12 週、24 週及び治験薬投与終了時点での ECG パラメータ（HR、PR、QT、QTcB、QTcF 及び QRS）の変化 • ECG パラメータの異常値 • QT、QTcB 又は QTcF の延長 – 450 ms を超えるかつベースラインから延長 – 480 ms を超えるかつベースラインから延長 – 500 ms を超えるかつベースラインから延長 • QT、QTcB 又は QTcF の延長 – ベースラインから 30 ms を超える – ベースラインから 60 ms を超える • 臨床検査値異常、注目すべき臨床検査値異常（MLAs）、肝機能検査値異常
統計手法：	正式な統計的仮説は立てなかった。薬物動態、有効性、及び安全性評価項目の解析は全小児患者及び年齢で層別した 2 歳未満群と 2 歳以上群を対象とした。 薬物動態パラメータの統計解析は All randomized set すなわち Intention to treat 集団及び PK set を対象とした。主要評価項目（All randomized set）の解析では薬物動態採血に関するプロトコール逸脱患者を含んでいるため、PK set を対象とした解析も行った。 ボセンタン小児用製剤の最小用量単位が 8 mg（1/4 錠）であるため、全例が正確に 2 mg/kg の投与となっているわけではないことから、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は 2 mg/kg に相当するよう補正した（$AUC_{0\text{-}24C}$、C_{maxC}）。AUC 及び C_{max} はすべて対数正規分布すると仮定した。ボセ

	ンタン小児用製剤 b.i.d.と t.i.d.投与の比較は、ボセンタン及びその代謝物の $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比、すなわち試験投与（t.i.d.）：標準投与（b.i.d.）、及びその 95%信頼区間（CI）で実施した。投与法を母数因子とする線形固定効果モデルを用いて幾何平均比に対する 95% CI を求めた。試験に組み入れた時点の WHO FC、体重、性別、及び年齢（ベースライン共変量）の主解析に及ぼす影響は事後感度分析で評価した。主解析に用いた線形固定効果モデルを利用してベースライン共変量で調整した投与効果推定を行った。 有効性探索評価項目は All randomized set を対象に記述的に解析した。Per protocol set を対象とした有効性探索解析も行った。すべての有効性探索評価項目に対して、95% CI を含めた投与効果（t.i.d.vs. b.i.d.）の推定を行った。 統計解析計画では、評価項目の評価時期の範囲を追加した。心エコー/ドプラ心エコーパラメータ、WHO FC、及び NT-proBNP のベースラインからの変化に対する事後記述解析に、ベースライン後から投与終了 7 日後までの値を加え全評価時点を含めた。 年齢別群に加えて、WHO FC ではボセンタン既存製剤治療の経験を有する患者（ボセンタン既存製剤投与経験群）及び経験を有しない患者（ボセンタン既存製剤投与未経験群）で解析し、肺血行動態ではベースライン以降に 1 回以上行った右心カテーテル評価結果を有する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。さらにダウン症候群の小児患者群を成長プロファイルの解析に加えた。 安全性データは All treated set を対象として記述統計量で示した。なお、All treated set は治験薬投与を 1 回以上受けた全小児患者とした。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 1

2.4.2 試験の結果

2.4.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.4.2.1.1 症例の内訳

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 1 回 2 mg/kg を b.i.d.（b.i.d.群）、31 例に t.i.d.（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。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（図 2）。

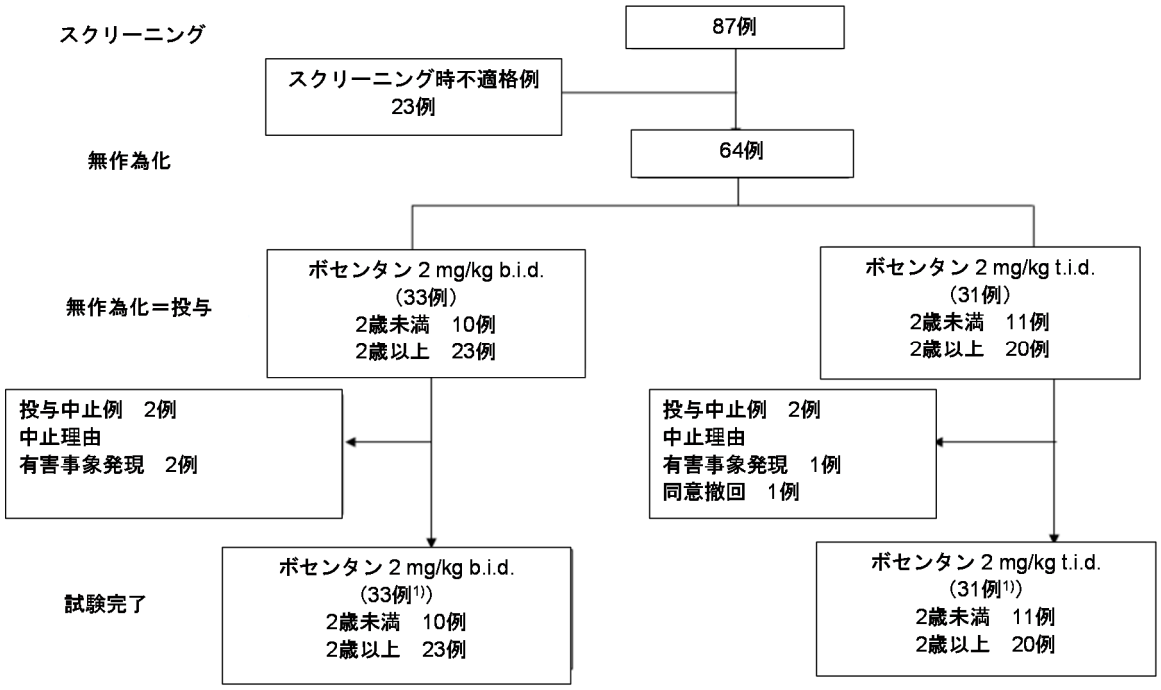
治験薬投与を中止した 4 例中 2 例は b.i.d.群の 2 歳未満 1 例及び 2 歳以上 1 例で有害事象の発現により中止した。残りの 2 例は t.i.d.群でいずれも 2 歳未満の小児患者であり、有害事象の発現又は同意の撤回により治験薬投与を中止した。

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、58 例を Per protocol pharmacokinetic set（PK set）とした。

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 2 患者の内訳



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 Figure 2

2.4.2.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性を表 1 に要約した。

人口統計学的特性は b.i.d.群と t.i.d.群、2 歳未満群と 2 歳以上群でそれぞれ全般的に類似していた。

b.i.d.群では女児（54.5%）、t.i.d.群では男児（67.7%）がやや多かったが、平均年齢は b.i.d.群と t.i.d.群で類似していた。小児患者の 75.0%（48/64 例）は白人で、残りの小児患者のうち 10 例（b.i.d.群 6 例、t.i.d.群 4 例）はアジア人であった。

小児患者全体、2 歳未満の小児患者、及び 2 歳以上の小児患者のベースライン時の疾患特性をそれぞれ、表 2、表 3、及び表 4 に要約した。

ベースライン特性も b.i.d.群と t.i.d.群、2 歳未満群と 2 歳以上群でそれぞれ全般的に類似していた。

小児患者全体の特発性 PAH は 46.0%、遺伝性 PAH は 3.2%、各種疾患に伴う PAH は 38.1%、先天性心疾患（オープンシャント）に伴う PAH は 12.7%であった。

右心カテーテル検査によって PAH と診断されてからの平均経過期間は b.i.d.群で 470.4 日、t.i.d.群で 622.1 日であった。2 歳未満の小児患者が PAH と診断されてからの平均経過期間は b.i.d.群で 109.3 日、t.i.d.群 86.9 日、2 歳以上の小児患者が PAH と診断されてからの平均経過時間は b.i.d.群で 634.5 日、t.i.d.群で 932.0 日であった。

WHO 機能分類（WHO FC）は b.i.d.群の 63.6%が I/II、36.4%が III、t.i.d.群では 80.6%が I/II、19.4%が III であり、t.i.d.群より b.i.d.群のほうが重度であった。

表 1 人口統計学的特性の要約 （All randomized set）

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
性別 [n (%)]			
例数	33	31	64
男性	15 45.5%	21 67.7%	36 56.3%
女性	18 54.5%	10 32.3%	28 43.8%
年齢（歳）			
例数	33	31	64
平均値	4.5	5.2	4.8
標準偏差	3.35	3.81	3.57
標準誤差	0.58	0.68	0.45
平均値の 95% CI	3.3 、 5.7	3.8 、 6.6	3.9 、 5.7
中央値	3.7	4.8	3.8
中央値の 95% CI	2.1 、 4.9	1.7 、 7.8	2.8 、 5.6
Q1、Q3	1.8 、 5.6	1.2 、 8.7	1.7 、 7.8
最小値、最大値	0.3 、 11.0	0.3 、 11.4	0.3 、 11.4
人種 [n (%)]			
例数	33	31	64
白人	25 75.8%	23 74.2%	48 75.0%
黒人	1 3.0%	2 6.5%	3 4.7%
アジア人	6 18.2%	4 12.9%	10 15.6%
ヒスパニック	-	1 3.2%	1 1.6%
その他	1 3.0%	1 3.2%	2 3.1%
体重（kg）			
例数	33	31	64
平均値	15.6	16.9	16.3
標準偏差	7.26	8.78	8.00
標準誤差	1.26	1.58	1.00
平均値の 95% CI	13.0 、 18.2	13.7 、 20.2	14.3 、 18.3
中央値	14.2	16.8	14.8
中央値の 95% CI	11.0 、 17.0	10.5 、 23.6	13.0 、 17.0
Q1、Q3	11.0 、 20.0	8.8 、 25.0	9.6 、 23.2
最小値、最大値	3.6 、 32.6	4.4 、 31.0	3.6 、 32.6

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
身長（cm）			
例数	33	31	64
平均値	100.1	102.5	101.3
標準偏差	23.29	27.50	25.24
標準誤差	4.05	4.94	3.16
平均値の 95% CI	91.8 、 108.0	92.4 、 112.6	95.0 、 107.6
中央値	97.0	101.0	98.3
中央値の 95% CI	87.0 、 108.0	80.0 、 124.0	88.0 、 110.0
Q1、Q3	85.0 、 118.6	78.5 、 129.0	79.0 、 125.0
最小値、最大値	57.0 、 144.0	54.0 、 144.0	54.0 、 144.0
BMI（kg/m^2）			
例数	33	31	64
平均値	14.8	15.1	14.9
標準偏差	2.33	2.64	2.47
標準誤差	0.41	0.47	0.31
平均値の 95% CI	14.0 、 15.6	14.1 、 16.1	14.3 、 15.6
中央値	14.5	15.2	14.9
中央値の 95% CI	13.9 、 15.3	13.8 、 16.4	14.2 、 15.3
Q1、Q3	13.7 、 15.4	13.4 、 16.7	13.5 、 16.3
最小値、最大値	11.1 、 23.5	7.2 、 21.3	7.2 、 23.5

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 10

表 2 ベースライン特性の要約 （All randomized set）

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
ベースライン時の PAH 治療薬（統合層別因子）[2)]			
例数	33	31	64
未治療	13 39.4%	10 32.3%	23 35.9%
ボセンタン既存製剤	10 30.3%	8 25.8%	18 28.1%
プロスタノイド	-	1 3.2%	1 1.6%
PDE5 阻害剤	10 30.3%	12 38.7%	22 34.4%
PAH の病因			
例数	33	30	63
特発性 PAH	14 42.4%	15 50.0%	29 46.0%

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
遺伝性 PAH	2 6.1%	-	2 3.2%
各種疾患に伴う PAH	11 33.3%	13 43.3%	24 38.1%
先天性心疾患に伴う PAH（オープンシャント）	6 18.2%	2 6.7%	8 12.7%
PAH 症状[3]が発現してからの経過日数[1]			
例数	22	18	40
平均値	601.5	800.0	690.8
標準偏差	735.71	933.44	825.38
中央値	392.0	371.0	377.5
Q1、Q3	101.0 、 789.0	239.0 、 1056.0	193.5 、 896.5
最小値、最大値	5.0 、 3341.0	20.0 、 2812.0	5.0 、 3341.0
RHC で PAH と診断されてからの経過日数[1]			
例数	32	30	62
平均値	470.4	622.1	543.8
標準偏差	888.74	910.02	894.96
中央値	76.0	111.5	87.5
Q1、Q3	7.0 、 610.5	6.0 、 1226.0	6.0 、 755.0
最小値、最大値	–15.0 、 3766.0	0.0 、 2780.0	–15.0 、 3766.0
WHO FC			
例数	33	31	64
I	8 24.2%	8 25.8%	16 25.0%
II	13 39.4%	17 54.8%	30 46.9%
III	12 36.4%	6 19.4%	18 28.1%

2) スクリーニング日までの日数
3) PAH 治療薬を併用していた症例はボセンタン既存製剤、プロスタノイド、PDE5 阻害剤の順で上位の薬剤に加算した
4) 各種疾患に伴う PAH 患者は除外した
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 11

表 3　2 歳未満の小児患者のベースライン特性の要約　（All randomized set）

	b.i.d.群 n=10	t.i.d.群 n=11	全投与群 n=21
ベースライン時の PAH 治療薬（統合層別因子）[2]			
例数	10	11	21
未治療	4 40.0%	3 27.3%	7 33.3%

	b.i.d.群 n=10	t.i.d.群 n=11	全投与群 n=21
ボセンタン既存製剤	3 30.0%	3 27.3%	6 28.6%
プロスタノイド	-	-	-
PDE5 阻害剤	3 30.0%	5 45.5%	8 38.1%
PAH の病因			
例数	10	11	21
特発性 PAH	3 30.0%	5 45.5%	8 38.1%
遺伝性 PAH	1 10.0%	-	1 4.8%
各種疾患に伴う PAH	1 10.0%	5 45.5%	6 28.6%
先天性心疾患に伴う PAH（オープンシャント）	5 50.0%	1 9.1%	6 28.6%
PAH 症状[3]が発現してからの経過日数[1]			
例数	9	6	15
平均値	320.0	283.0	305.2
標準偏差	218.98	200.12	205.07
中央値	329.0	305.0	320.0
Q1、Q3	101.0 、 446.0	107.0 、 378.0	101.0 、 446.0
最小値、最大値	5.0 、 666.0	20.0 、 583.0	5.0 、 666.0
RHC で PAH と診断されてからの経過日数[1]			
例数	10	11	21
平均値	109.3	86.9	97.6
標準偏差	137.30	103.38	118.14
中央値	45.0	45.0	45.0
Q1、Q3	13.0 、 237.0	7.0 、 133.0	9.0 、 133.0
最小値、最大値	–4.0 、 364.0	4.0 、 307.0	–4.0 、 364.0
WHO FC			
例数	10	11	21
I	2 20.0%	3 27.3%	5 23.8%
II	3 30.0%	4 36.4%	7 33.3%
III	5 50.0%	4 36.4%	9 42.9%

1) スクリーニング日までの日数
2) PAH 治療薬を併用していた症例はボセンタン既存製剤、プロスタノイド、PDE-5 阻害剤の順で上位の薬剤に加算した
3) 各種疾患に伴う PAH 患者は除外した
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 12

表 4　2 歳以上の小児患者のベースライン特性の要約（All randomized set）

	b.i.d.群 n=23	t.i.d.群 n=20	全投与群 n=43
ベースライン時の PAH 治療薬（統合層別因子）[2]			
例数	23	20	43
未治療	9 39.1%	7 35.0%	16 37.2%
ボセンタン既存製剤	7 30.4%	5 25.0%	12 27.9%
プロスタノイド	-	1 5.0%	1 2.3%
PDE-5 阻害剤	7 30.4%	7 35.0%	14 32.6%
PAH の病因			
例数	23	19	42
特発性 PAH	11 47.8%	10 52.6%	21 50.0%
遺伝性 PAH	1 4.3%	-	1 2.4%
各種疾患に伴う PAH	10 43.5%	8 42.1%	18 42.9%
先天性心疾患に伴う PAH（オープンシャント）	1 4.3%	1 5.3%	2 4.8%
PAH 症状[3]が発現してからの経過日数[1]			
例数	13	12	25
平均値	796.4	1058.5	922.2
標準偏差	902.59	1053.42	966.34
中央値	474.0	391.5	406.0
Q1、Q3	227.0 、 1210.0	259.5 、 2211.5	239.0 、 1262.0
最小値、最大値	5.0 、 3341.0	106.0 、 2812.0	5.0 、 3341.0
RHC で PAH と診断されてからの経過日数[1]			
例数	22	19	41
平均値	634.5	932.0	772.4
標準偏差	1033.24	1025.61	1027.80
中央値	126.5	280.0	157.0
Q1、Q3	1.0 、 756.0	0.0 、 1941.0	1.0 、 1226.0
最小値、最大値	–15.0 、 3766.0	0.0 、 2780.0	–15.0 、 3766.0
WHO FC			
例数	23	20	43
I	6 26.1%	5 25.0%	11 25.6%
II	10 43.5%	13 65.0%	23 53.5%

	b.i.d.群 n=23	t.i.d.群 n=20	全投与群 n=43
III	7 30.4%	2 10.0%	9 20.9%

1) スクリーニング日までの日数
2) PAH 治療薬を併用していた症例はボセンタン既存製剤、プロスタノイド、PDE-5 阻害剤の順で上位の薬剤に加算した
3) 各種疾患に伴う PAH 患者は除外した
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 12

2.4.2.1.3 曝露量

ボセンタン小児用製剤の投与期間及び投与量を表 5 に要約した。

ボセンタン小児用製剤の平均投与期間は b.i.d.群で 23.6 週間、t.i.d.群で 23.3 週間、24 週以上の投与を受けた小児患者の割合は b.i.d.群で 72.7%、t.i.d.群で 77.4%であった。

2 歳未満及び 2 歳以上の小児患者における平均投与期間はそれぞれ b.i.d.群及び t.i.d.群で類似していた。

1 日の平均投与量±標準偏差（SD）は b.i.d.群で 3.6 ±0.42 mg/kg/day、t.i.d.群で 6.0 ±3.78 mg/kg/day であった。

表 5 投与期間及び投与量 （All treated set）

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
期間：			
投与期間（週）			
例数	33	31	64
平均値	23.6	23.3	23.5
標準偏差	3.71	5.02	4.36
標準誤差	0.65	0.90	0.54
平均値に対する 95% CI	22.3 、 24.9	21.4 、 25.1	22.4 、 24.5
中央値	24.1	24.3	24.2
中央値に対する 95% CI	24.0 、 25.0	24.0 、 25.0	24.1 、 24.7
Q1、Q3	23.9 、 25.1	24.0 、 25.0	23.9 、 25.0
最小値、最大値	6.0 、 26.4	0.4 、 28.7	0.4 、 28.7
投与を受けた患者 [1] [n (%)]			
例数	33	31	64
4 週以上	33 100%	30 96.8%	63 98.4%
8 週以上	32 97.0%	30 96.8%	62 96.9%
12 週以上	32 97.0%	30 96.8%	62 96.9%
16 週以上	32 97.0%	29 93.5%	61 95.3%
20 週以上	30 90.9%	28 90.3%	58 90.6%
24 週以上	24 72.7%	24 77.4%	48 75.0%

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
28 週以上	-	1 3.2%	1 1.6%
投与量：			
1 日平均投与量（mg/kg/day）			
例数	33	31	64
平均値	3.6	6.0	4.8
標準偏差	0.42	3.78	2.89
標準誤差	0.07	0.68	0.36
平均値に対する 95% CI	3.5 、 3.8	4.6 、 7.4	4.1 、 5.5
中央値	3.7	5.5	4.2
Q1、Q3	3.5 、 3.9	5.1 、 5.7	3.9 、 4.9
最小値、最大値	3.4 、 3.9	4.9 、 5.8	3.7 、 5.5
	2.2 、 4.3	3.6 、 26.1	2.2 、 26.1
投与を受けた患者 [1] [n (%)]			
例数	33	31	64
2.2 mg/kg/day 以上	33 100%	31 100%	64 100%
3.0 mg/kg/day 以上	31 93.9%	31 100%	62 96.9%
3.8 mg/kg/day 以上	15 45.5%	30 96.8%	45 70.3%
4.6 mg/kg/day 以上	-	29 93.5%	29 45.3%
5.4 mg/kg/day 以上	-	19 61.3%	19 29.7%
6.2 mg/kg/day 以上	-	2 6.5%	2 3.1%

1) 症例報告書の治験薬投与記録に基づく
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 29

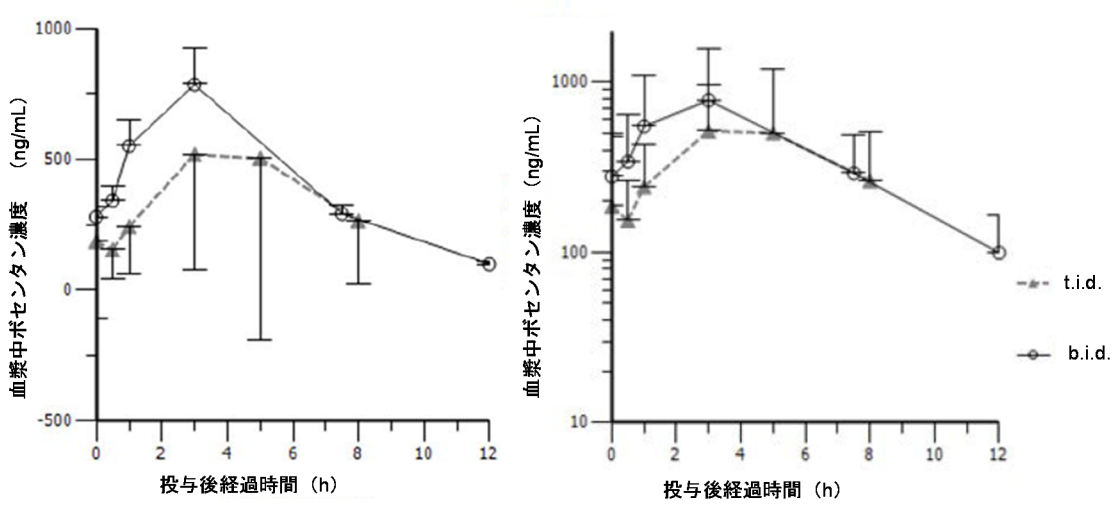
2.4.2.2 薬物動態

2.4.2.2.1 ボセンタン及びその代謝物の血漿中濃度推移

小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後のボセンタン及び代謝物（Ro 47-8634、Ro 48-5033、Ro 64-1056）の平均血漿中薬物濃度推移を図 3～図 6 に示した。その際のボセンタン及び代謝物（Ro 47-8634、Ro 48-5033、Ro 64-1056）の薬物動態パラメータを表 6 にまとめた。

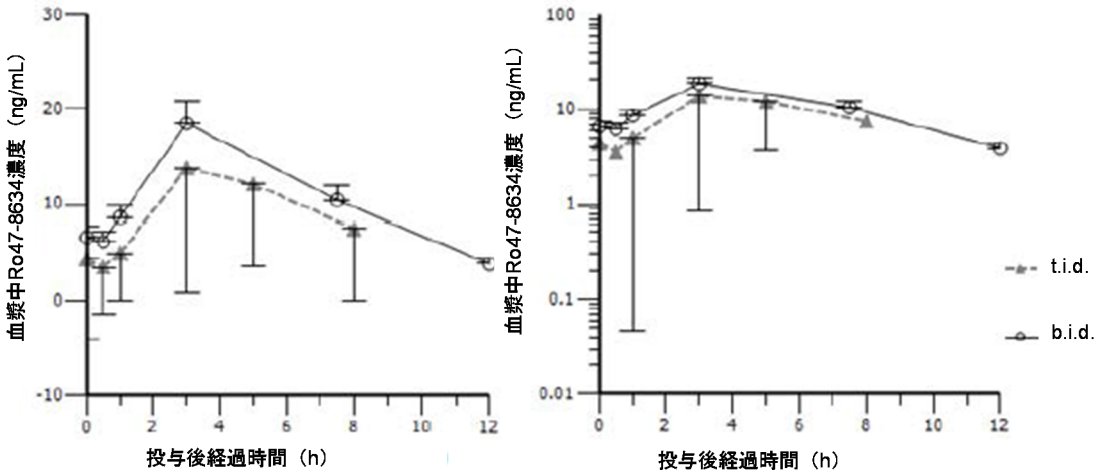
b.i.d.群におけるボセンタンの血漿中濃度は投与後速やかに増加し、b.i.d.群及び t.i.d.群の両群とも投与後 3 時間で最高血漿中濃度に達した。b.i.d.群及び t.i.d.群における投与前のボセンタンの血漿中薬物濃度は投与後 8 時間及び 12 時間の血漿中薬物濃度と類似しており、定常状態に達していた。

図 3 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後のボセンタンの血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）



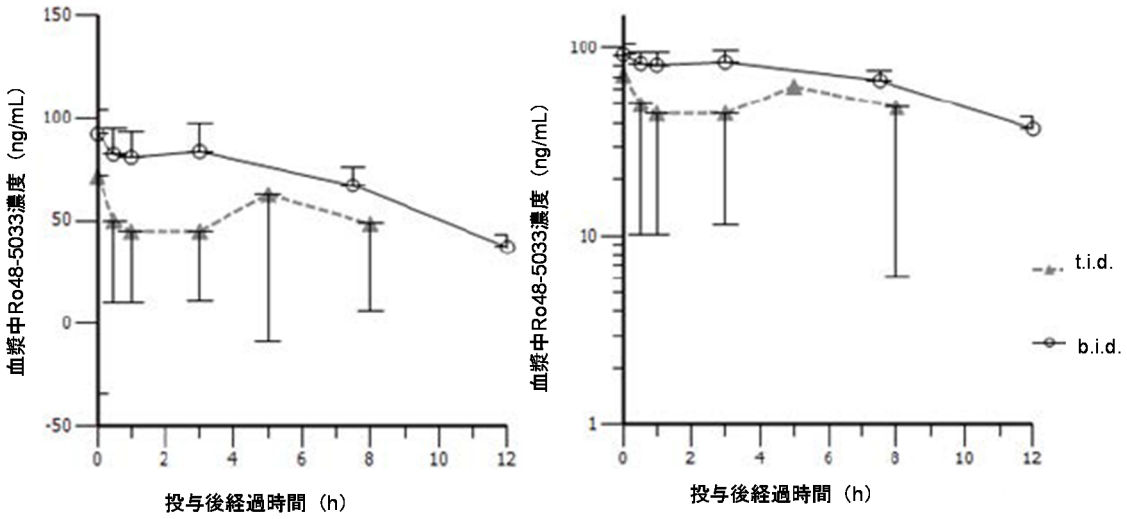
ボセンタンの投与量補正済み
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 3

図 4 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後の代謝物 Ro 47-8634 の血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）



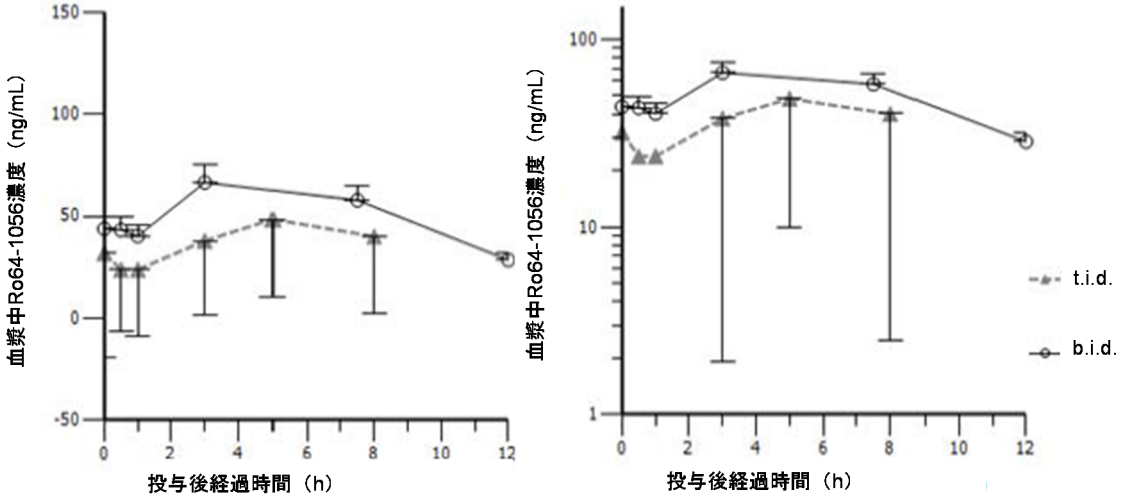
ボセンタンの投与量補正済み
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 5

図 5 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後の代謝物 Ro 48-5033 の血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）



ボセンタンの投与量補正済み
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 5

図 6 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後の代謝物 Ro 64-1056 の血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD；左：実測値、右：対数変換値）（PK set）



ボセンタンの投与量補正済み
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 5

表 6 小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で反復投与した 4 週間後のボセンタン、Ro 47-8634、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータ（PK set）

投与群	b.i.d.群				t.i.d.群			
	n	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	C_{maxc} (ng/mL)	t_{max} (h)	n	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	C_{maxc} (ng/mL)	t_{max} (h)
ボセンタン	31	8535.4	742.8	3.0	27	7275.1	527.9	3.0
		6936.0 ,10503.7	572.8 , 963.2	0.0 , 7.5		5468.2 , 9679.0	386.0 , 721.9	1.0 , 8.0
Ro 47-8634	31	200.4	15.7	3.0	27	173.2	13.4	3.0
		152.2 , 263.9	12.3 , 20.0	0.0 , 10.8		126.2 , 237.6	10.3 , 17.4	1.0 , 8.0
Ro 48-5033	31	1352.5	100.4	3.0	27	968.8	68.8	3.0
		1073.4 , 1704.0	78.1 , 129.0	0.0 , 12.0		723.3 , 1297.7	50.2 , 94.4	0.0 , 8.0
Ro 64-1056	31	1014.1	61.7	3.0	27	716.2	44.2	5.0
		801.2 , 1283.6	49.1 , 77.6	0.0 , 10.8		543.5 , 943.8	33.5 , 58.3	0.0 , 8.0

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 17

2.4.2.2.2 1 日 2 回及び 1 日 3 回投与時のボセンタンの $AUC_{0\text{-}24}$ の比較

ボセンタンの血漿中薬物濃度は患者間でばらついた。t.i.d.群の $AUC_{0\text{-}24C}$ は、b.i.d.群よりも 15%低かったにもかかわらず、幾何平均比の 95% CI が「1」を含んでいたことから、b.i.d.群と t.i.d.群間でのボセンタンの血漿中薬物濃度は類似していると考えられた（表 7）。

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を行った結果も $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比の 95% CI は「1」を含んでおり、b.i.d.群と t.i.d.群ではボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ に差があるとは言えなかった（表 8）。

表 7 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比

解析対象集団	年齢別群	N	n	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)
All-randomized (ITT)	全例	64	63	0.85 0.61 , 1.19
PK	全例	58	58	0.85 0.61 , 1.20

データは幾何平均比（t.i.d. / b.i.d.）及び 95% CI
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 18

表 8 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均比及び共変量解析結果 （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)

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 19

2.4.2.2.3 1 日 2 回及び 1 日 3 回投与時のボセンタンの C_{max} の比較

t.i.d.群における C_{maxC} は b.i.d.群よりも 29%低かったにもかかわらず、その幾何平均比の 95% CI は「1」を含んでいたことから、b.i.d.群と t.i.d.群におけるボセンタンの C_{maxC} は類似していた（表 9）。

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を行った結果も C_{maxC} の幾何平均比の 95% CI は「1」を含んでおり、b.i.d.群と t.i.d.群は類似していた（表 9）。

表 9 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときのボセンタン C_{maxC} の幾何平均比及び共変量解析結果 （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)

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 20

2.4.2.2.4 サブグループ解析

b.i.d.群及び t.i.d.群のボセンタンの血漿中薬物濃度推移を、2 歳未満と 2 歳以上のサブグループで比較した結果を表 10 及び表 11 に示した。各グループ共に、小児患者全例での血漿中薬物濃度推移と類似していた（図 7）。

また、2 歳未満のサブグループでは、b.i.d.群と t.i.d.群のボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比の 95% CI は、いずれも「1」を含んでいた（表 12）。2 歳以上のサブグループでも同様の結果であった（表 12）。

2 歳未満と 2 歳以上のサブグループでの代謝物 Ro 47-8634、Ro 48-5033、及び Ro 64-1056 の薬物動態パラメータは b.i.d.群及び t.i.d.群で類似していた。$AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比は、2

歳未満と 2 歳以上のサブグループいずれも小児患者全例の推移と非常に近かった。しかし、Ro 47-8634 の $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比は 2 歳以上より 2 歳未満のサブグループでわずかに小さく、Ro 48-5033 及び Ro 64-1056 の $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比は 2 歳以上より 2 歳未満のサブグループで高かった（表 13）。このような差はあったが、幾何平均比の 95% CI は「1」を含んでおり、それぞれの $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} は b.i.d.群と t.i.d.群で同等であることが示された。

表 10 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を 2 歳未満の小児患者に b.i.d.又は t.i.d.で投与した際のボセンタンの薬物動態パラメータ （PK set）

投与群	統計量	C_{maxc} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}24CN}$ (ng•h/mL)
b.i.d.群	例数	9	9	9	9
	平均	796.5	2.0	9377.3	2344.1
	平均値の 95% CI	331.2 , 1261.8	1.1 , 2.9	5008.9 , 13745.8	1252.0 , 3436.2
	標準偏差	605.35	1.22	5683.12	1420.78
	最小値	199.1	0.0	2404.0	601.0
	中央値	634.5	3.0	7626.0	1907.0
	最大値	1878.2	3.0	19924.0	4981.0
	変動係数（CV）%	76.0	61.2	60.6	60.6
	幾何平均値	622.2		7878.6	1969.4
	幾何平均値の 95% CI	350.1 , 1105.7		4782.6 , 12978.5	1195.5 , 3244.3
	幾何平均値の CV%	86.6		72.4	72.4
t.i.d.群	例数	8	8	8	8
	平均	615.8	4.3	8459.0	1409.6
	平均値の 95% CI	237.9 , 993.7	1.9 , 6.6	3019.8 , 13898.2	503.1 , 2316.1
	標準偏差	452.03	2.76	6506.01	1084.27
	最小値	160.1	1.0	2949.0	491.0
	中央値	445.2	4.0	5686.0	947.5
	最大値	1507.8	8.0	22251.0	3708.0
	CV%	73.4	65.0	76.9	76.9
	幾何平均値	487.1		6755.6	1125.7
	幾何平均値の 95% CI	262.2 , 905.0		3760.8 , 12135.2	626.5 , 2022.4
	幾何平均値の CV%	85.5		79.6	79.6
合計	例数	17	17	17	17
	平均	711.5	3.1	8945.2	1904.4
	平均値の 95% CI	438.8 , 984.1	1.9 , 4.3	5908.2 , 11982.2	1223.3 , 2585.4
	標準偏差	530.34	2.33	5906.84	1324.70
	最小値	160.1	0.0	2404.0	491.0
	中央値	567.4	3.0	7022.0	1687.0
	最大値	1878.2	8.0	22251.0	4981.0
	CV%	74.5	76.2	66.0	69.6
	幾何平均値	554.5		7328.6	1513.6
	幾何平均値の 95% CI	380.6 , 807.9		5227.3 , 10274.5	1049.0 , 2184.0
	幾何平均値の CV%	84.2		73.5	81.4

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 96

表 11 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を 2 歳以上の小児患者 b.i.d.又は t.i.d.で投与した際のボセンタンの薬物動態パラメータ （PK set）

投与群	統計量	C_{maxc} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24C} (ng•h/mL)	AUC_{0-24CN} (ng•h/mL)
b.i.d.群	例数	22	22	22	22
	平均	1026.4	2.7	10247.9	2562.0
	平均値の 95% CI	626.2 , 1426.5	1.9 , 3.5	7251.0 ,13244.8	1812.8 , 3311.2
	標準偏差	902.50	1.89	6759.30	1689.82
	最小値	235.0	0.0	3106.0	776.0
	中央値	879.3	3.0	8600.5	2150.0
	最大値	4390.8	7.5	35481.0	8870.0
	CV%	87.9	69.8	66.0	66.0
	幾何平均値	798.6		8819.7	2204.9
	幾何平均値の 95% CI	586.6 , 1087.4		6938.8 ,11210.4	1734.7 , 2802.6
	幾何平均値の CV%	79.0		58.3	58.3
t.i.d.群	例数	19	19	19	19
	平均	776.7	3.7	9738.8	1623.2
	平均値の 95% CI	376.4 , 1177.1	2.8 , 4.6	5847.7 ,13629.9	974.6 , 2271.8
	標準偏差	830.69	1.88	8073.16	1345.63
	最小値	117.6	1.0	1597.0	266.0
	中央値	546.4	3.0	8441.0	1407.0
	最大値	3682.4	8.0	36808.0	6135.0
	CV%	106.9	50.3	82.9	82.9
	幾何平均値	546.1		7505.6	1251.0
	幾何平均値の 95% CI	366.3 , 814.1		5236.3 ,10758.5	872.7 , 1793.2
	幾何平均値の CV%	99.3		86.4	86.5
合計	例数	41	41	41	41
	平均	910.7	3.2	10012.0	2127.0
	平均値の 95% CI	636.6 , 1184.8	2.6 , 3.8	7705.8 ,12318.1	1624.0 , 2629.9
	標準偏差	868.34	1.93	7306.26	1593.29
	最小値	117.6	0.0	1597.0	266.0
	中央値	660.7	3.0	8441.0	1795.0
	最大値	4390.8	8.0	36808.0	8870.0
	CV%	95.3	60.7	73.0	74.9
	幾何平均値	669.6		8184.3	1695.6
	幾何平均値の 95% CI	524.4 , 855.1		6684.4 ,10020.8	1360.5 , 2113.3
	幾何平均値の CV%	90.7		71.3	79.2

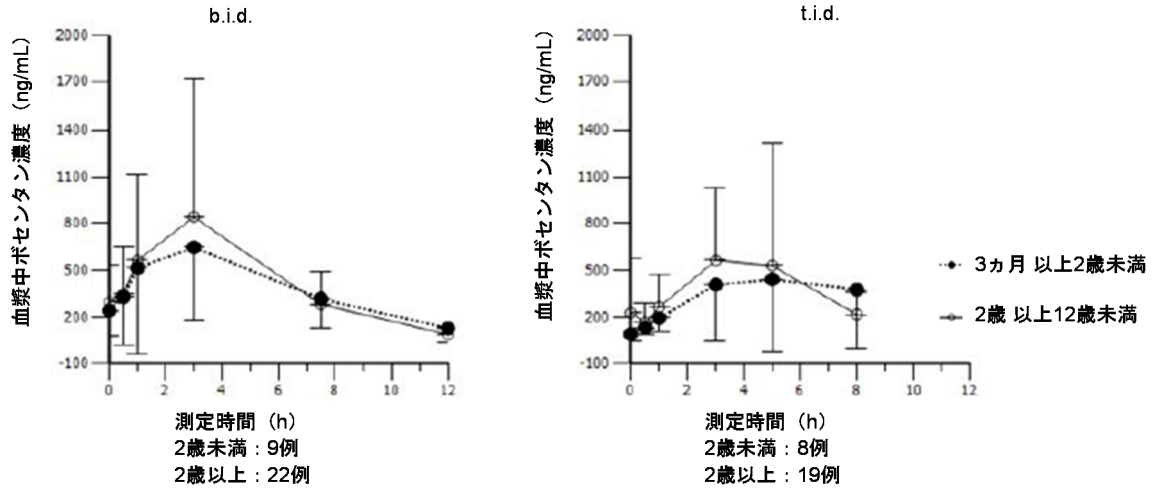
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 96

表 12 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.で投与したときの年齢別ボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の幾何平均比 （PK set）

年齢別群	n	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	C_{maxc} (ng/mL)
全例	58	0.85	0.71
		0.61 , 1.20	0.48 , 1.05
2 歳未満	17	0.86	0.78
		0.43 , 1.72	0.36 , 1.69
2 歳以上	41	0.85	0.68
		0.57 , 1.28	0.42 , 1.11

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 77

図 7 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kg を b.i.d.又は t.i.d.投与した際の年齢別ボセンタンの血漿中薬物濃度推移（算術平均±SD）（PK set）



出典：モジュール 5.3.3.2.3 Figure 8

表 13　2歳未満と2歳以上の小児患者におけるボセンタン代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす投与方法（b.i.d.又は t.i.d.）の影響　（PK set）

薬物動態パラメータ	代謝物	年齢	幾何平均比	幾何平均比の95%CI
$AUC_{0\text{-}24C}$ [ng•h/mL]	Ro 47-8634	＜2 歳	0.80	(0.33,1.94)
		≥2 歳	0.90	(0.56,1.43)
C_{maxC} [ng/mL]		＜2 歳	0.78	(0.38,1.57)
		≥2 歳	0.89	(0.59,1.34)
$AUC_{0\text{-}24C}$ [ng•h/mL]	Ro 48-5033	＜2 歳	0.79	(0.41,1.52)
		≥2 歳	0.69	(0.44,1.08)
C_{maxC} [ng/mL]		＜2 歳	0.82	(0.40,1.67)
		≥2 歳	0.64	(0.39,1.04)
$AUC_{0\text{-}24C}$ [ng•h/mL]	Ro 64-1056	＜2 歳	0.75	(0.40,1.40)
		≥2 歳	0.69	(0.44,1.08)
C_{maxC} [ng/mL]		＜2 歳	0.76	(0.42,1.38)
		≥2 歳	0.70	(0.45,1.09)

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 21

2.4.2.3 有効性

2.4.2.3.1 肺血行動態パラメータ

治験薬投与開始後に右心カテーテル検査を 1 回以上受けた小児患者 10 例（b.i.d.群 4 例、t.i.d.群 6 例）を対象に肺血行動態パラメータの変化を解析した。10 例はすべてボセンタン既存製剤投与歴のない小児患者で、8 例は 2 歳以上、2 例は 2 歳未満であった。

肺血行動態パラメータのベースラインから試験終了時までの変化を表 14 に示した。肺血行動態パラメータの変化は今までに実施した試験で既に得られているボセンタン既存製剤の治療効果と同様であった。

表 14 肺血行動態パラメータのベースラインからの変化 （All randomized set）

パラメータ 平均値 ± 標準偏差	n	b.i.d.（n=4）	n	t.i.d.（n=6）
収縮期肺動脈圧（mmHg）	4	–16.8 ± 3.30	6	–4.7 ± 4.18
拡張期肺動脈圧（mmHg）	4	–12.3 ± 6.24	6	–1.7 ± 2.25
平均肺動脈圧（mmHg）	4	–15.9 ± 5.33	6	–2.8 ± 2.53
平均右心房圧（mmHg）	4	–1.8 ± 3.19	5	0 ± 1.87
肺毛細血管楔入圧（mmHg）	4	–0.5 ± 1.91	6	2.7 ± 4.32
混合静脈血酸素飽和度（%）	4	2.0 ± 5.60	5	–3.8 ± 11.30
心拍数（beats/min）	4	–23.3 ± 19.70	6	–10.0 ± 7.92
収縮期全身動脈圧（mmHg）	4	1.5 ± 5.07	5	–1.4 ± 4.98
拡張期全身動脈圧（mmHg）	4	–4.0 ± 19.71	5	–0.4 ± 0.89
平均全身動脈圧（mmHg）	4	–0.9 ± 3.12	3	–1.7 ± 2.89
肺血管抵抗係数（dyn·sec·m^2/cm^5）	2	–55.0 ±77.71	2	–160.5 ± 226.98
心係数（L /min/ m^2）	2	–3.1 ± 1.13	2	0.2 ± 0.27
全身血管抵抗係数（dyn·sec·m^2/cm^5）	2	4.2 ± 1.75	1	–3.6

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 22, Table 103

肺血管抵抗係数（PVRI）を算出した 4 例（b.i.d.群 2 例、t.i.d.群 2 例）に対し、ボセンタン小児用製剤を服用した際の AUC と PVRI の変化を表 15 に示した。t.i.d.群の被験者番号 64105 は Visit 5 で PVRI の算出ができず、ベースライン時の値で補完した。

表 15 肺血管抵抗係数算出症例の薬物動態パラメータ （All treated set）

被験者番号	投与群	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	PVRI (baseline) (dyn·sec·m^2/cm^5)	PVRI (visit 5) (dyn·sec·m^2/cm^5)	PVRI の変化 (Visit 5-baseline) (dyn·sec·m^2/cm^5)
62902	b.i.d.	7108.0	265.5	155.6	-109.9
64801	b.i.d.	9663.0	165.8	165.8	0
63102	t.i.d.	10290.0	1393.0	1072.0	-321.0
64105	t.i.d.	3925.0	284.1	284.1[1)]	0

1)前のデータで補完
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Appendix 16.2.5.6, 16.2.6.1

2.4.2.3.2 心エコー/ドプラ心エコーパラメータ

心エコー/ドプラ心エコーパラメータの評価は、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く、b.i.d.群と t.i.d.群で類似していた。また全例の結果と、2 歳未満及び及び 2 歳以上の年齢別の結果も同様であった。しかし、下大静脈の虚脱変動の平均が t.i.d.群（–0.71%）より b.i.d.群（13.12%）で大きかった（表 16）。

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。また、Perprotocol set と All randomised set の結果は同様であった。

表 16 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（All randomized set）

パラメータ 平均値 ± 標準偏差	n	b.i.d.（n=27）	n	t.i.d.（n=29）
右室分画サイズの変化	14	–0.79 ± 15.954	20	0.78 ± 12.954
下大静脈サイズ虚脱（%）	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

2.4.2.3.3 WHO FC

ベースラインから治験薬投与終了 7 日後までに評価した WHO FC は b.i.d.群の 75.8%及び及び t.i.d.群の 90.3%で維持していた。WHO FC が改善した小児患者は 10 例で、b.i.d.群の 5 例は III から II へ、b.i.d.群の 2 例と t.i.d.群の 3 例は II から I へ改善した。一方、b.i.d.群の 1 例は WHO FC が III から IV に悪化した。なお、WHO FC が改善した 10 例のうち、4 例は 2 歳未満（b.i.d.群 2 例、t.i.d.群 2 例）、6 例は 2 歳以上（b.i.d.群 5 例、t.i.d.群 1 例）であった。また、その 10 例のうち 7 例はボセンタン既存製剤投与歴がない患者（b.i.d.群 4 例、t.i.d.群 3 例）、残りの 3 例は全例 b.i.d.群でボセンタン既存製剤の投与歴がある患者であった（表 17）。

治験薬投与 12 週後及び試験終了時の WHO FC のベースラインからの変化は、上述した治験薬投与終了 7 日後までの結果と同様であった。また、Perprotocol set と All randomised set の結果は同様であった。

表 17 ベースラインから治験薬投与終了 7 日後までの WHO FC の変化（All randomized set）

	n	ベースライン	n	治験薬投与終了 7 日後までの最新結果 I No.	%	II No.	%	III No.	%	IV No.	%
b.i.d.（n=33）	33	I	9	9	27.3%	-		-		-	
		II	12	2	6.1%	10	30.3%	-		-	
		III	12	-		5	15.2%	6	18.2%	1	3.0%
		IV	-	-		-		-		-	
t.i.d.（n=31）	31	I	10	10	32.3%	-		-		-	
		II	15	3	9.7%	12	38.7%	-		-	
		III	6	-		-		6	19.4%	-	
		IV	-	-		-		-		-	
合計（n=64）	64	I	19	19	29.7%	-		-		-	
		II	27	5	7.8%	22	34.4%	-		-	
		III	18	-		5	7.8%	12	18.8%	1	1.6%
		IV	-	-		-		-		-	

	b.i.d.		t.i.d.		合計	
例数	33		31		64	
悪化	1	3.0%	-		1	1.6%
不変	25	75.8%	28	90.3%	53	82.8%
改善	7	29.2%	3	14.3%	10	22.2%
欠測値の補完						
例数	0		1		1	
キャーリーフォーワード	-		1	3.2%	1	1.6%
例数	33		31		64	
悪化	1	3.0%	0		1	1.6%
直接 95% CI[1)]	0.1% ,	15.8%	0.0% ,	11.2%	0.0% ,	8.4%
投与効果：						
リスク比						
95% CI						
例数	24		21		45	
改善	7	29.2%	3	14.3%	10	22.2%
直接 95% CI[1)]	12.6% ,	51.1%	3.0% ,	36.3%	11.2% ,	37.1%
投与効果：						
リスク比			0.49			
95% CI			0.14 ,	1.66		

1) Clopper-Pearson 式
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 24

2.4.2.3.4 PAH の悪化

本試験では、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

PAH の悪化の基準である死亡、肺移植、PAH 進行による入院、PAH に対する新たな治療の開始、右心不全の発現又は悪化のいずれかに該当した小児患者は全体で 4 例であった（表 18）。そのうちの 2 例は 2 歳未満の小児患者（b.i.d.群 1 例、t.i.d.群 1 例）で、右心不全の発現又は悪化に該当し 1 例（t.i.d.群）は入院した後死亡した。残りの 2 例は b.i.d.群の 2 歳以上の小児患者で、右心不全の発現又は悪化に該当した。そのうちの 1 例は入院を要し、新たな PAH 治療を開始した。PAH の悪化が起こるまでの期間に b.i.d.群と t.i.d.群間で意味のある違いはなかった。4 例のうち新たな PAH 治療を開始した 2 歳以上の 1 例でボセンタン既存製剤投与歴があったが、他の 3 例にボセンタン既存製剤投与歴はなかった。

表 18　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、右心不全の新規発現又は悪化　（All randomized set）

	b.i.d.投与群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
1 イベント以上を経験した患者総数	3	9.1%	1	3.2%	4	6.3%
右心不全の発現又は悪化	3	9.1%	1	3.2%	4	6.3%
PAH 進行による入院	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%
死亡	-		1	3.2%	1	1.6%
PAH に対する新たな治療の開始	1	3.0%	-		1	1.6%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 25

2.4.2.3.5 GCIS

GCIS は担当医師と親の評価が全般的に類似していた。

多くの小児患者で GCIS は安定しており、その割合は担当医師の評価では b.i.d.群 72.7%と t.i.d.群 77.4%、両親又は法定代理人の評価では b.i.d.群 57.6%、t.i.d.群で 61.3%であった。

担当医師の評価では、b.i.d.群の 26.9%と t.i.d.群の 19.2%に改善がみられ、親の評価では b.i.d.群の 45.8%と t.i.d.群の 32.0%に改善がみられた。また担当医師が悪化したと評価した割合は b.i.d.群で 6.5%、t.i.d.群で 6.7%、親の評価では b.i.d.群 10.0%、t.i.d.群 13.3%であり、その割合は両群間で類似していた（表 19、表 20）。

表 19 担当医師が評価した GCIS のベースラインから試験終了までの変化（All randomized set）

	n	ベースライン	n	試験終了時 / 試験中止時									
				非常に良い		良い		良くも悪くもない		悪い		非常に悪い	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
b.i.d.	33	非常に良い	7	6	18.2%	1	3.0%	-		-		-	
（n=33）		良い	13	-		12	36.4%	-		1	3.0%	-	
		良くも悪くもない	5	-		4	12.1%	1	3.0%	-		-	
		悪い	6	-		1	3.0%	1	3.0%	4	12.1%	-	
		非常に悪い	2	-		-		-		1	3.0%	1	3.0%
t.i.d.	31	非常に良い	5	5	16.1%	-		-		-		-	
（n=31）		良い	17	1	3.2%	14	45.2%	2	6.5%	-		-	
		良くも悪くもない	6	-		3	9.7%	3	9.7%	-		-	
		悪い	2	-		1	3.2%	-		1	3.2%	-	
		非常に悪い	1	-		-		-		-		1	3.2%
合計	64	非常に良い	12	11	17.2%	1	1.6%	-		-		-	
（n=64）		良い	30	1	1.6%	26	40.6%	2	3.1%	1	1.6%	-	
		良くも悪くもない	11	-		7	10.9%	4	6.3%	-		-	
		悪い	8	-		2	3.1%	1	1.6%	5	7.8%	-	
		非常に悪い	3	-		-		-		1	1.6%	2	3.1%

	b.i.d.		t.i.d.		合計	
例数	33		31		64	
悪化	2	6.5%	2	6.7%	4	6.6%
不変	24	72.7%	24	77.4%	48	75.0%
改善	7	26.9%	5	19.2%	12	23.1%
欠測値の補完						
例数	11		8		19	
キャーリーフォーワード	10	30.3%	7	22.6%	17	26.6%
最悪値	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 26

表 20 親が評価した GCIS のベースラインから試験終了までの変化 （All randomized set）

				試験終了時 / 試験中止時									
	n	ベースライン	n	非常に良い		良い		良くも悪くもない		悪い		非常に悪い	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
b.i.d.	33	非常に良い	9	7	21.2%	2	6.1%	-		-		-	
（n=33）		良い	12	4	12.1%	8	24.2%	-		-		-	
		良くも悪くもない	6	-		4	12.1%	1	3.0%	1	3.0%	-	
		悪い	3	-		-		1	3.0%	2	6.1%	-	
		非常に悪い	3	-		-		2	6.1%	-		1	3.0%
t.i.d.	31	非常に良い	6	4	12.9%	2	6.5%	-		-		-	
（n=31）		良い	18	4	12.9%	12	38.7%	2	6.5%	-		-	
		良くも悪くもない	5	-		4	12.9%	1	3.2%	-		-	
		悪い	1	-		-		-		1	3.2%	-	
		非常に悪い	1	-		-		-		-		1	3.2%
合計	64	非常に良い	15	11	17.2%	4	6.3%	-		-		-	
（n=64）		良い	30	8	12.5%	20	31.3%	2	3.1%	-		-	
		良くも悪くもない	11	-		8	12.5%	2	3.1%	1	1.6%	-	
		悪い	4	-		-		1	1.6%	3	4.7%	-	
		非常に悪い	4	-		-		2	3.1%	-		2	3.1%

	b.i.d.		t.i.d.		合計	
例数	33		31		64	
悪化	3	10.0%	4	13.3%	7	11.7%
不変	19	57.6%	19	61.3%	38	59.4%
改善	11	45.8%	8	32.0%	19	38.8%
欠測値の補完						
例数	11		8		19	
キャーリーフォーワード	10	30.3%	7	22.6%	17	26.6%
最悪値	1	3.0%	1	3.2%	2	3.1%

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 27

2.4.2.3.6 NT-proBNP

ベースラインから治験薬投与終了7日後までのNT-proBNPの変化率を幾何平均比で表すと、b.i.d.群では 88.94%（95% CI：62.40～126.78）、t.i.d.群では 83.65%（95% CI：57.88～120.87）であり、両群間で類似していた（表 21）。

表 21 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 （All randomized set）

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
ベースライン			
例数	31	27	58
中央値	71.70	31.70	54.30
Q1、Q3	20.80 、 389.00	16.00 、 147.00	17.80 、 201.00
最小値、最大値	6 、 3286	4 、 2285	4 、 3286
幾何平均値	80.55	44.52	61.12
CV（%）	362.8	349.7	365.0
幾何平均値の 95% CI	44.33 、 146.36	23.58 、 84.07	39.80 、 93.86
投与終了 7 日後までの最新値			
例数	31	27	58
中央値	51.40	31.90	39.75
Q1、Q3	16.90 、 300.00	12.50 、 107.00	15.69 、 168.00
最小値、最大値	8 、 927	2 、 1801	2 、 1801
幾何平均値	71.64	37.24	52.83
CV（%）	304.0	361.5	341.6
幾何平均値の 95% CI	40.94 、 125.36	19.57 、 70.85	34.75 、 80.32
欠測値の補完			
キャーリーフォーワード	1 3.2%	1 3.7%	2 3.4%
変化：			
ベースラインからの変化			
例数	31	27	58
中央値	2.50	–0.10	2.20
Q1、Q3	–17.90 、 60.60	–14.40 、 15.10	–14.40 、 26.70
最小値、最大値	–3128 、 358	–2243 、 776	–3128 、 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	86.44
CV（%）	124.3	117.4	119.5
幾何平均値の 95% CI	62.40 、 126.78	57.88 、 120.87	67.47 、 110.73

	b.i.d.群 n=33	t.i.d.群 n=31	全投与群 n=64
投与効果			
幾何平均比（t.i.d / b.i.d）		0.94	
幾何平均比の 95% CI		0.57 、1.55	

出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 28

2.4.2.4 安全性

2.4.2.4.1 有害事象

治験薬投与開始から投与終了 7 日後までに発現した有害事象を表 22 に、治験薬投与期間中に発現した有害事象を表 23 に要約した。

治験薬投与開始から投与終了 7 日後までに有害事象を発現した小児患者は b.i.d.群で 66.7%（22/33 例）、t.i.d.群で 67.7%（21/31 例）であった。

最も発現頻度が高かった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）の小児患者にみられた。また、上気道感染に加え鼻咽頭炎、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を発現した小児患者を合わせると、b.i.d.群では 36.4%（12/33 例）、t.i.d.群では 45.2%（14/31 例）であり、その割合は両群間で類似していた。

胃腸障害の発現頻度は b.i.d.群で 12.1%（4/33 例）、t.i.d.群で 25.8%（8/31 例）と、両群間で差があったが、これはベースライン時に胃腸障害を有していた小児患者の割合が t.i.d.群で多かったことによる。

発現した有害事象の程度は多くが軽度又は中等度であった。

表 22 治験薬投与開始から投与終了 7 日後までに発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（All treated set）

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%
腹痛	-		1	3.2%	1	1.6%
偶発的過量投与	-		1	3.2%	1	1.6%
アデノイド切除	-		1	3.2%	1	1.6%
不安	-		1	3.2%	1	1.6%
心房中隔欠損修復	-		1	3.2%	1	1.6%
血中ビリルビン増加	-		1	3.2%	1	1.6%
体温上昇	-		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%

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
悪寒	-		1	3.2%	1	1.6%
結膜炎	-		1	3.2%	1	1.6%
アレルギー性結膜炎	-		1	3.2%	1	1.6%
眼の隈	-		1	3.2%	1	1.6%
食欲減退	-		1	3.2%	1	1.6%
脱水	-		1	3.2%	1	1.6%
うつ病	1	3.0%	-		1	1.6%
アレルギー性皮膚炎	-		1	3.2%	1	1.6%
アトピー性皮膚炎	-		1	3.2%	1	1.6%
薬物過敏症	1	3.0%	-		1	1.6%
耳感染	1	3.0%	-		1	1.6%
心電図 QT 延長	-		1	3.2%	1	1.6%
好酸球数増加	-		1	3.2%	1	1.6%
突発性発疹	-		1	3.2%	1	1.6%
消化管感染	-		1	3.2%	1	1.6%
ウイルス性消化管感染	-		1	3.2%	1	1.6%
ヘマトクリット減少	1	3.0%	-		1	1.6%
ヘモグロビン減少	-		1	3.2%	1	1.6%
頭痛	1	3.0%	-		1	1.6%
感染	1	3.0%	-		1	1.6%
インフルエンザ	-		1	3.2%	1	1.6%
国際標準比減少	1	3.0%	-		1	1.6%
喉頭炎	1	3.0%	-		1	1.6%
白血球増加症	-		1	3.2%	1	1.6%
白血球減少症	1	3.0%	-		1	1.6%
四肢損傷	1	3.0%	-		1	1.6%
口唇乾燥	-		1	3.2%	1	1.6%
肝機能検査異常	-		1	3.2%	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%
鼓膜切開	-		1	3.2%	1	1.6%
鼻閉	-		1	3.2%	1	1.6%
末梢性浮腫	1	3.0%	-		1	1.6%
急性中耳炎	1	3.0%	-		1	1.6%
慢性中耳炎	1	3.0%	-		1	1.6%
酸素飽和度低下	-		1	3.2%	1	1.6%

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
咽頭炎	1	3.0%	-		1	1.6%
血小板数減少	1	3.0%	-		1	1.6%
失神寸前の状態	-		1	3.2%	1	1.6%
全身性そう痒症	1	3.0%	-		1	1.6%
呼吸窮迫	-		1	3.2%	1	1.6%
鼻漏	1	3.0%	-		1	1.6%
流涎過多	-		1	3.2%	1	1.6%%
季節性アレルギー	-		1	3.2%	1	1.6%
皮膚変色	-		1	3.2%	1	1.6%
睡眠障害	-		1	3.2%	1	1.6%
脾腫	1	3.0%	-		1	1.6%
扁桃炎	-		1	3.2%	1	1.6%
細菌性上気道感染	-		1	3.2%	1	1.6%
尿路感染	-		1	3.2%	1	1.6%
蕁麻疹	-		1	3.2%	1	1.6%
ウイルス性咽頭炎	1	3.0%	-		1	1.6%
ウイルス性鼻炎	1	3.0%	-		1	1.6%

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 189

表 23 治験薬投与期間中に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（All treated set）

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
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%
血中ブドウ糖増加	-		1	3.2%	1	1.6%
腹痛	-		1	3.2%	1	1.6%
偶発的過量投与	-		1	3.2%	1	1.6%
アデノイド切除	-		1	3.2%	1	1.6%
不安	-		1	3.2%	1	1.6%
心房中隔欠損修復	-		1	3.2%	1	1.6%
血中ビリルビン増加	-		1	3.2%	1	1.6%
体温上昇	-		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%
悪寒	-		1	3.2%	1	1.6%
結膜炎	-		1	3.2%	1	1.6%
アレルギー性結膜炎	-		1	3.2%	1	1.6%
眼の隈	-		1	3.2%	1	1.6%
食欲減退	-		1	3.2%	1	1.6%
脱水	-		1	3.2%	1	1.6%
うつ病	1	3.0%	-		1	1.6%
アレルギー性皮膚炎	-		1	3.2%	1	1.6%
アトピー性皮膚炎	-		1	3.2%	1	1.6%
薬物過敏症	1	3.0%	-		1	1.6%
耳感染	1	3.0%	-		1	1.6%
心電図 QT 延長	-		1	3.2%	1	1.6%
好酸球数増加	-		1	3.2%	1	1.6%
突発性発疹	-		1	3.2%	1	1.6%
消化管感染	-		1	3.2%	1	1.6%

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
ウイルス性消化管感染	-		1	3.2%	1	1.6%
ヘマトクリット減少	1	3.0%	-		1	1.6%
ヘモグロビン減少	-		1	3.2%	1	1.6%
頭痛	1	3.0%	-		1	1.6%
感染	1	3.0%	-		1	1.6%
インフルエンザ	-		1	3.2%	1	1.6%
国際標準比減少	1	3.0%	-		1	1.6%
喉頭炎	1	3.0%	-		1	1.6%
白血球増加症	-		1	3.2%	1	1.6%
白血球減少症	1	3.0%	-		1	1.6%
四肢損傷	1	3.0%	-		1	1.6%
口唇乾燥	-		1	3.2%	1	1.6%
肝機能検査異常	-		1	3.2%	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%
鼓膜切開	-		1	3.2%	1	1.6%
鼻閉	-		1	3.2%	1	1.6%
末梢性浮腫	1	3.0%	-		1	1.6%
急性中耳炎	1	3.0%	-		1	1.6%
慢性中耳炎	1	3.0%	-		1	1.6%
酸素飽和度低下	-		1	3.2%	1	1.6%
咽頭炎	1	3.0%	-		1	1.6%
血小板数減少	1	3.0%	-		1	1.6%
失神寸前の状態	-		1	3.2%	1	1.6%
全身性そう痒症	1	3.0%	-		1	1.6%
呼吸窮迫	-		1	3.2%	1	1.6%
鼻漏	1	3.0%	-		1	1.6%
流涎過多	-		1	3.2%	1	1.6%
季節性アレルギー	-		1	3.2%	1	1.6%
皮膚変色	-		1	3.2%	1	1.6%
睡眠障害	-		1	3.2%	1	1.6%
脾腫	1	3.0%	-		1	1.6%
扁桃炎	-		1	3.2%	1	1.6%
細菌性上気道感染	-		1	3.2%	1	1.6%
尿路感染	-		1	3.2%	1	1.6%
蕁麻疹	-		1	3.2%	1	1.6%

基本語	b.i.d.群 n=33		t.i.d.群 n=31		全投与群 n=64	
	No.	%	No.	%	No.	%
ウイルス性咽頭炎	1	3.0%	-		1	1.6%
ウイルス性鼻炎	1	3.0%	-		1	1.6%

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.3.2.3 Table 189、16.2.5.1、16.2.7.1

2.4.2.4.2 死亡、その他重篤な有害事象

本試験期間及び継続期間で小児患者 4 例が死亡した。

t.i.d.群の 2 歳未満の小児患者（患者番号 5106/63955）は、ボセンタン小児用製剤投与期間中である投与開始 77 日後に PAH の悪化及び気管支肺炎を併発し、投与開始から 84 日後に死亡した。

b.i.d.群の 2 歳未満の小児患者（患者番号 3605/62005）は、ボセンタン小児用製剤投与開始 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、投与開始から 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。

b.i.d.群の 2 歳以上の小児患者（患者番号 2202/61201）は、ボセンタン小児用製剤投与開始 112 日後に PAH の悪化及び血小板減少症を発現し、同日ボセンタン小児用製剤の投与を中止した。ボセンタン既存製剤を服用していたが、約 3 ヵ月後に PAH の悪化により死亡した。

もう一例の小児患者（患者番号 3001/61301）は、スクリーニング期間中の RHC 施行後に死亡した。

重篤な有害事象は治験薬投与期間中に 11 例（17.2 %）で発現した。b.i.d.群で発現した重篤な有害事象は PAH の悪化が 2 歳未満の小児患者 1 例（患者番号 3605/62005；死亡）及び 2 歳以上の小児患者 1 例（患者番号 2202/61201）にみられた。また、2 歳未満の 1 例（患者番号 5106/63956）がボセンタン小児用製剤投与開始 57 日後に先天性心欠損修復術を受けた。2 歳以上の 1 例（患者番号 3901/62804）はボセンタン小児用製剤投与開始 47 日後に意識喪失に陥り投与開始から 69 日後にラモトリジンに対する重度のアレルギー反応（薬物過敏症）を起こした。

t.i.d.群では重篤な有害事象として、PAH の悪化及び気管支肺炎が 2 歳未満の小児患者（患者番号 5106/63955；死亡）にみられた。その他、2 歳未満の小児患者 4 例に重篤な有害事象が発現した。そのうちの 1 例（患者番号 1404/60401）はボセンタン小児用製剤投与開始 102 日後に呼吸窮迫を起こし、他 1 例（患者番号 1404/60403）はボセンタン小児用製剤投与開始 6 日後に酸素飽和度減少及び体温上昇、26 日後と 67 日後に発熱を起こし、26 日後の発熱では胃腸炎を併発した。また、他 1 例（患者番号 5105/67101）はボセンタン小児用製剤投与開始 3 日後に心房中隔欠損修復術を受け、他 1 例（患者番号 3605/62004）はボセンタン小児用製剤投与開始 29 日後にアデノウイルス性胃腸炎に罹患した。2 歳以上の小児患者では 2 例（患者番号 5001/63302、9101/64701）がそれぞれボセンタン小児用製剤投与開始 40 日後及び 114 日後にウイルス感染を起こし、その 1 例は気道感染につながるものであった。

発現した重篤な有害事象はすべて治験薬投与期間中に発現した事象であり、ボセンタン小児用製剤投与と関連するものではないと判断された。

重篤な有害事象症例の詳細は 2.4.4 に示した。

2.4.2.4.3 投与の中止に至った有害事象

前項の重篤な有害事象発現例として記述した b.i.d.群の小児患者 2 例（患者番号 3605/62005、2202/61201）及び t.i.d.群の 1 例（患者番号 5106/63955）は PAH の悪化により治験薬投与を中止した。

2.4.2.4.4 臨床検査値

臨床検査値の変動は全般的に b.i.d.群及び t.i.d.群で類似しており、2 歳未満と 2 歳以上の小児患者集団でも同様であった。

2 歳以上の小児患者 4 例（b.i.d.群 3 例、t.i.d.群 1 例）はヘモグロビンが 100 g/L 未満に減少したが 80 g/L 未満になることはなく、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。

2 歳未満及び 2 歳以上の小児患者各 1 例で血小板数が 75×10^9/L 未満に減少し、いずれも b.i.d.群の小児患者であった。その 1 例は血小板輸血を受け、その後の血小板数に関するデータはないが、本試験参加前のおよそ 2.5 年間ボセンタン既存製剤を服用中の血小板数は正常であった。残りの 1 例の血小板数はボセンタン小児用製剤の継続投与期間中に改善した。

t.i.d.群の 2 歳以上の小児患者 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。また、t.i.d.群の 2 歳未満の 1 例の小児患者はボセンタン小児用製剤投与開始前に ALT が 144 U/L（基準値上限の 3 倍超）であったが、中断後正常化し試験期間中安定していた。なお、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン及び基準値下限の 2 倍以下のアルカリホスファターゼの異常を伴って ALT や AST が基準値上限の 3 倍を超えた小児患者はいなかった。

2.4.2.4.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

b.i.d.群及び t.i.d.群のいずれにおいても、心拍数、脈拍、QRS、及び補正 QT のベースラインから投与 12 週及び 24 週の平均変化に臨床的に意味のある変動は観察されなかった。b.i.d.群と t.i.d.群の 2 歳以上各 2 例の小児患者に 30 ms を超える QTcF の延長がみられ、さらに t.i.d.群の 2 歳以上の 1 例では 60 ms を超える QTcF の延長がみられ、いずれも QTcF 値は 450 ms を超えた。

バイタルサイン、体重、及び成長変数は b.i.d.群と t.i.d.群で意味のある違いはみられず、2 歳未満と 2 歳以上の小児患者集団でも同様であった。

2.4.3 結論

- PAH 小児患者でボセンタン小児用製剤 2 mg/kg の投与回数を b.i.d.から t.i.d.に増やしても、1 日の血漿中ボセンタン濃度が増加することはなかった。
- 2 歳未満の小児患者におけるボセンタン及びその代謝物の薬物動態パラメータは 2 歳以上

の小児患者と類似しており、年齢の影響は認めなかった。

- 有効性を探索的に評価した結果はPAH小児患者ですでに得られているボセンタン製剤の有効性プロファイルと同様であった。また、大部分の小児患者でボセンタン小児用製剤投与に伴うWHO FC、GCIS、NT-proBNP、及びPAH悪化例数を指標とする臨床状態が安定または改善がみられ、2歳未満及び2歳以上の小児患者でも同様であった。
- 安全性プロファイルはすでに成人及び小児で得られているものと同様であり、b.i.d.と t.i.d.で臨床的に意味のある違いはみられなかった。
- 生後3ヵ月から2歳未満の小児患者に新たなリスクは観察されなかった。
- 1日の投与回数を2回から3回に増やすことで、臨床的な有益性に変化がないことが示唆された。したがって、ボセンタン小児用製剤を1回2 mg/kg、b.i.d.が小児患者に対して推奨する用法・用量と考えられる。

2.4.4 付録

試験期間中及び継続期間に発現した4例の死亡例及び11例の重篤な有害事象症例の詳細を以下に記載した（モジュール5.3.3.2.3 第15.4項）。

死亡例の詳細
患者番号　5106/63955
患者番号　3605/62005
患者番号　2202/61201
患者番号　3001/61301

重篤な有害事象症例の詳細
患者番号　5106/63955
患者番号　3605/62005
患者番号　2202/61201
患者番号　5106/63956
患者番号　3901/62804
患者番号　1404/60401
患者番号　1404/60403
患者番号　5105/67101
患者番号　5001/63302
患者番号　9101/64701
患者番号　3605/62004

2.4.4.1 死亡例の詳細

患者番号：　5106/63955

死因：　気管支肺炎、肺動脈性肺高血圧症/疾患進行
患者：　1 歳 2 ヵ月アジア系男児（体循環肺動脈シャントに伴う PAH-CHD）

RHC による PAH の診断約 2 ヵ月後に t.i.d.投与群に無作為割付された。試験登録時の合併症は、21 トリソミー、心室中隔欠損症及び動脈管開存症（PDA）であった。治験薬投与開始 259 日前から治験薬投与開始 244 日前までベラプロスト（6 mg/日）が投与されていたが、PAH に対して継続中の治療はなかった。
治験薬投与開始 77 日目に風邪症状（散発的咳嗽を含む）が発現し、治験薬投与開始 79 日目に体温が 40.2℃に上昇して同日入院した。気管支肺炎と診断され、アジスロマイシン、ブデソニド、セフトリアキソン、免疫グロブリン、メロペネム及びムコソルバンにより治療した。同時に PAH 関連病態が悪化し、治療にもかかわらず 84 日目に死亡した。死因は、気管支肺炎、PAH の悪化と報告された。SAE「PAH 悪化」は治験実施計画書の定義により PAH の悪化とみなされ、いずれの SAE も治験薬投与との関連性なしと判定された。

患者番号：　3605/62005
死因：　心不全/疾患進行
患者：　3 ヵ月白人女児（hPAH）

RHC による PAH の診断約 2 ヵ月後に b.i.d.投与群に無作為割付された。試験登録時の合併症は、僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症であった。PAH に対し、カプトプリル（3 mg/日）、フロセミド（12 mg/日）、シルデナフィル（8 mg/日）及びスピロノラクトン（10 mg/日）が投与されていた。
治験薬投与開始 27 日目に心不全と感染（CRP 増加と発熱、ただし血液培養検査は陰性）により入院し、その後多臓器不全（心不全及び呼吸不全を含む）が発現した。MRI で拘束性心筋症と診断、原因不明の感染に伴う多臓器不全及び先天性代謝疾患と診断された。先天性代謝疾患は本試験中に臨床的に明らかになったものであり、これが背景原因として疑われた。アセチルサリチル酸、オーグメンチン、アミカシン、トリメブチン、デキサメタゾン、詳細不明の乳酸菌、エナラプリル、フロセミド、フェノバルビタール、免疫グロブリン、パラセタモール及びビタミン D により治療するも状態は改善せず、治験薬投与開始 39 日目に他院の小児集中治療室に移送するも状態はさらに悪化した。その間に行われた検査で代謝疾患の種類は明確にできなかった。この患者は蘇生処置にもかかわらず治験薬投与開始 131 日目に死亡し、死因は心不全－拘束性心筋症と報告された。解剖結果（心筋生検を含む）は、報告書作成時点でまだ得られていなかった。

患者番号：　2202/61201
死因：　肺動脈性肺高血圧症/疾患進行
患者：　4 歳 11 ヵ月白人男児（IPAH）

RHC による PAH の診断 26 ヵ月後に b.i.d.投与群に無作為割付された。既往歴は、バルーン心房中隔裂開術であった。PAH に対し、ボセンタン既存製剤（1 日 64 mg、試験登録 2.5 年前から開始）、

アセチルサリチル酸（1 日 50 mg）、シルデナフィル（1 日 60 mg）及びトレプロスチニル（1 日 2.3 U/h、以前はエポプロステノール）が投与されていた。
ベースラインにおける WHO FC は III であった。治験薬投与開始 112 日目に PAH が悪化（軽微な運動時の呼吸困難増悪及び運動後のチアノーゼ発現、ただし失神及び胸痛なし）した。mPAP は 50 mmHg と推定され、心房において、心房中隔裂開術の施行位置で双方向シャントがあった。WHO FC は III のままであり、トレプロスチニルを 1 日 2.3 U/h から 2.5 U/h に増量するため入院した。この SAE は、治験実施計画書の定義により、PAH 治療の開始又は用量増量を要する「PAH の悪化」とみなされたが、治験責任医師は治験薬投与との関連性なしと報告した。この事象により、治験実施計画書規定の通り治験薬投与開始 112 日目に治験薬投与（及び試験）を中止し、FUTURE 3 継続試験に進まず、試験外でボセンタン既存製剤投与を継続した。治験薬投与中止 16 週後、手術（ポッツ手術）施行のため他院に転院するも、4 日後（手術前）に死亡し、死因は「PAH 悪化」と報告された。
PAH 悪化と同時に、血小板数も減少していた。この事象は、試験参加中の重篤でない AE「血小板減少症」（治験薬投与開始 112 日目において 44×10^9/L）と報告され、入手できたフォローアップ情報によれば、試験中止後に反復輸血が必要となったが死亡時点でも依然として未回復であった。この患者には本試験登録の 2.5 年近く前からボセンタン既存製剤が投与されており、試験登録時の血小板数は正常で（130 及び 121×10^9/L）、PAH 悪化前もその値が維持されていた（治験薬投与開始 29 日目の最後の検査時点で 130×10^9/L）。治験責任医師はこの事象を、治験薬投与との関連性ありと判定した。

患者番号：　3001/61301
死因：　肺高血圧症、進行性心肺不全
患者：　6 歳 3 ヵ月白人女児（aPAH）

スクリーニング中、無作為化前におきた事象で、心室中隔欠損症の外科的治療（20[redacted] 年 8 月 28 日）後に aPAH を発症した患者で、FUTURE 3（AC-052-373）のスクリーニングを*その6年後の 4 月 26 日に実施した。PAH の最初の症状がみられたのは*外科的治療の年の 9 月で、スクリーニング時点の WHO FC は III であった。既往歴は、精神運動機能障害のほか、低酸素性虚血性脳症、栄養障害、完全房室ブロック、心臓ペースメーカー挿入、三尖弁閉鎖不全症（2～3 度）、心臓ペースメーカー置換、痙攣及び胆嚢障害であった。スクリーニング時点で、シルデナフィル（開始日 :*その5年後の 6 月 22 日）、エナラプリル（*同年　、月日不明）及びバルプロ酸（*同年　、月日不明）が投与されていた。
この患者はそれまで RHC による PAH の診断はなされていなかったが、過去及びスクリーニング中（ *翌年　4 月 26 日）の心エコー/ドプラデータにより確定診断された（右房及び右室の著明な拡大、右室収縮期血圧：63.4 mmHg、下大静脈虚脱：5.88 %）。RHC 検査（治験責任医師は通常のカテーテル挿入と判断）が　　*その翌日　　に施行されたが、この検査中に血行動態が悪化し（動脈圧が 110/70 mmHg から 60/30 mmHg に低下、酸素飽和度が 88%から 85%に低下）、RHC 検査に関連した事象と判定し、RHC は中止され（検査は未完了）、入院を継続した。翌日、心房粗動/細動と診断された。電気的除細動によるペースメーカー調律への復帰は成功し、それ以外に、生理

食塩液、ブドウ糖、ドパミン（5 µg/kg/分）、フロセミド、アルブミン、$NaHCO_3$及びニトロプルシドナトリウム（0.5 µg/kg/分）が投与され、状態は 1 週間後に安定化した。
前回 SAE 消失後の *同年　5 月 5 日、2 回目の RHC 検査を実施した。この検査も、血行動態/酸素飽和度悪化のため再度中止が必要となった（動脈圧は 47/26 mmHg、動脈血酸素飽和度は 70%に低下）。フロセミド（15 mg 1 日 2 回経口投与）とスピロノラクトン（25 mg 1 日 1 回経口投与）による治療で、臨床状態は安定化したと報告された。
その後、患者の状態は次第に悪化し始め、最終的に *同年　5 月 8 日に死亡した。死因は心肺不全と報告されたが、解剖報告書にはさらに具体的に、重度の肺高血圧症とそれに伴う両側性肺炎による進行性心肺不全による死亡と記載された。
RHC 施行中の 2 回の血行動態悪化は、試験で規定された手順に関連した事象と報告されたが、進行性悪化とその後の死亡は、試験で規定された手順との関連性なしと報告された。

2.4.4.2 重篤な有害事象症例の詳細

患者番号：　5106/63955
事象名：　気管支肺炎、肺動脈性肺高血圧症/疾患進行
患者：　1 歳 2 ヵ月アジア系男児（体循環肺動脈シャントに伴う PAH-CHD）

RHC による PAH の診断約 2 ヵ月後に t.i.d.投与群に無作為割付された。試験登録時の合併症は、21 トリソミー、心室中隔欠損症及び動脈管開存症（PDA）であった。治験薬投与開始 259 日前から治験薬投与開始 244 日前までベラプロスト（6 mg/日）が投与されていたが、PAH に対して継続中の治療はなかった。
治験薬投与開始 77 日目に風邪症状（散発的咳嗽を含む）が発現し、治験薬投与開始 79 日目に体温が 40.2℃に上昇して同日入院した。気管支肺炎と診断され、アジスロマイシン、ブデソニド、セフトリアキソン、免疫グロブリン、メロペネム及びムコソルバンにより治療した。同時に PAH 関連病態が悪化し、治療にもかかわらず 84 日目に死亡した。死因は、気管支肺炎、PAH の悪化と報告された。SAE「PAH 悪化」は治験実施計画書の定義により PAH の悪化とみなされ、いずれの SAE も治験薬投与との関連性なしと判定された。

患者番号：　3605/62005
死因：　心不全/疾患進行、感染、代謝障害、多臓器不全
患者：　3 ヵ月白人女児（hPAH）

RHC による PAH の診断約 2 ヵ月後に b.i.d.投与群に無作為割付された。試験登録時の合併症は、僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症であった。PAH に対し、カプトプリル（3 mg/日）、フロセミド（12 mg/日）、シルデナフィル（8 mg/日）及びスピロノラクトン（10 mg/日）が投与されていた。
治験薬投与開始 27 日目に心不全と感染（CRP 増加と発熱、ただし血液培養検査は陰性）により入

院し、その後多臓器不全（心不全及び呼吸不全を含む）が発現した。MRI で拘束性心筋症と診断、原因不明の感染に伴う多臓器不全及び先天性代謝疾患と診断された。先天性代謝疾患は本試験中に臨床的に明らかになったものであり、これが背景原因として疑われた。アセチルサリチル酸、オーグメンチン、アミカシン、トリメブチン、デキサメタゾン、詳細不明の乳酸菌、エナラプリル、フロセミド、フェノバルビタール、免疫グロブリン、パラセタモール及びビタミン D により治療するも状態は改善せず、治験薬投与開始 39 日目に他院の小児集中治療室に移送するも状態はさらに悪化した。その間に行われた検査で代謝疾患の種類は明確にできなかった。この患者は蘇生処置にもかかわらず治験薬投与開始 131 日目に死亡し、死因は心不全－拘束性心筋症と報告された。解剖結果（心筋生検を含む）は、報告書作成時点でまだ得られていなかった。

患者番号：　2202/61201
事象名：　肺動脈性肺高血圧症/疾患進行
患者：　4 歳 11 ヵ月白人男児（IPAH）

RHC による PAH の診断 26 ヵ月後に b.i.d.投与群に無作為割付された。既往歴は、バルーン心房中隔裂開術であった。PAH に対し、ボセンタン既存製剤（1 日 64 mg、試験登録 2.5 年前から開始）、アセチルサリチル酸（1 日 50 mg）、シルデナフィル（1 日 60 mg）及びトレプロスチニル（1 日 2.3 U/h、以前はエポプロステノール）が投与されていた。
ベースラインにおける WHO FC は III であった。治験薬投与開始 112 日目に PAH が悪化（軽微な運動時の呼吸困難増悪及び運動後のチアノーゼ発現、ただし失神及び胸痛なし）した。mPAP は 50 mmHg と推定され、心房において、心房中隔裂開術の施行位置で双方向シャントがあった。WHO FC は III のままであり、トレプロスチニルを 1 日 2.3 U/h から 2.5 U/h に増量するため入院した。この SAE は、治験実施計画書の定義により、PAH 治療の開始又は用量増量を要する「PAH の悪化」とみなされたが、治験責任医師は治験薬投与との関連性なしと報告した。この事象により、治験実施計画書規定の通り治験薬投与開始 112 日目に治験薬投与（及び試験）を中止し、FUTURE 3 継続試験に進まず、試験外でボセンタン既存製剤投与を継続した。治験薬投与中止 16 週後、手術（ポッツ手術）施行のため他院に転院するも、4 日後（手術前）に死亡し、死因は「PAH 悪化」と報告された。
PAH 悪化と同時に、血小板数も減少していた。この事象は、試験参加中の重篤でない AE「血小板減少症」（治験薬投与開始 112 日目において 44×10^9/L）と報告され、入手できたフォローアップ情報によれば、試験中止後に反復輸血が必要となったが死亡時点でも依然として未回復であった。この患者には本試験登録の 2.5 年近く前からボセンタン既存製剤が投与されており、試験登録時の血小板数は正常で（130 及び 121×10^9/L）、PAH 悪化前もその値が維持されていた（治験薬投与開始 29 日目の最後の検査時点で 130×10^9/L）。治験責任医師はこの事象を、治験薬投与との関連性ありと判定した。

患者番号：　5106/63956
事象名：　心臓手術
患者：　1 歳 4 ヵ月アジア系女児（体循環肺動脈シャントに伴う PAH-CHD）

RHC による PAH の診断 55 日後に b.i.d.投与群に無作為割付された。試験登録時の合併症は、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、大動脈形成不全、動脈管開存症（PDA）及び口蓋裂であった。PAH に対し、ジゴキシン（0.02 mg/日）、フロセミド（30 mg/日）、カリウム（0.25 g/日）及びスピロノラクトン（10 mg/日）が投与されていた。
治験薬投与開始 57 日目、PDA 結紮のため入院。インターベンションから 1 時間後に心拍数が増加し血圧が低下。その後、緊急手術により PDA 結紮を除去した。治験薬の投与は治験薬投与開始 66 日目から 68 日目まで一時的に中断され、治験薬投与開始 74 日目に退院した。この SAE は後遺症を残さず回復と報告され、治験薬との関連性なしとされた。
その後、24 週間の投与期間を終了し、FUTURE 3 継続試験に登録された。

患者番号：　3901/62804
事象名：　意識消失及び薬物過敏症
患者：　4 歳 10 ヵ月 白人男児（IPAH）

RHC による PAH の診断 2 年後に b.i.d.投与群に無作為割り付けされた。試験登録時の合併症は、てんかんであった。PAH に対して、アセチルサリチル酸（1 日 50 mg）、フロセミド（1 日 5.7 mg）及び酸素（4 L/分）が投与されていた。
治験薬投与開始 47 日目、意識消失とチアノーゼが 2 回発現（それぞれ 30 秒～1 分持続）し、てんかんの疑いにより、同日から治験薬投与開始 62 日目まで入院した。入院中、意識消失が再発し（1 回につき 20 秒持続）、てんかん発作と同様に感情的興奮により誘発されたと報告された。このため神経学的検査（脳 MRI、脳波及び血清バルプロ酸濃度を含む）を実施し、脳波に軽度のてんかん性変化を認めるも、ホルター脳波の神経学的所見は正常であった。動脈圧の 24 時間モニタリングにより、低血圧は意識消失の原因として否定された。上記の所見から、てんかんに対するラモトリギン投与を開始した。これらエピソードに対する PAH の寄与が否定できず、心エコーによる肺動脈圧推定値にわずかな上昇を認めたため、フロセミドの用量を 1 日 40 mg に増量したところ、運動耐容能が改善した。治験薬投与開始 62 日目に退院し、退院時にフロセミドの用量を 1 日 20 mg に減量した。この SAE は治験薬投与開始 62 日目に回復と報告された。この事象は、治験実施計画書の定義による「PAH の悪化」とは考えられず、治験責任医師は治験薬投与との関連性なしと判定した。
治験薬投与開始 69 日目、発熱と咽喉痛が発現し、抗生物質（セフィキシム）投与にもかかわらず発熱は持続し、治験薬投与開始 74 日目に皮疹とアフタ性口内炎が発現して、同日入院が必要となった。川崎病は否定され、重度のアレルギー反応の徴候（蕁麻疹、そう痒、リンパ節腫脹、口腔粘膜の有痛性変化、結膜炎、インフルエンザ様症状等）がさらに発現したため、ラモトリギン投与（上記の通り開始）に対する重度のアレルギー反応と診断された。ラモトリギン投与を治験薬投与開始 83 日目に中止したところアレルギー反応の徴候は翌日消失し、治験薬投与開始 89 日目に退院した。治験責任医師はこの SAE を、治験薬投与との関連性なしと判定した。
その後、24 週間の投与期間を終了して FUTURE 3 継続試験に登録された。

患者番号：　1404/60401
事象名：　呼吸窮迫
患者：　7 ヵ月白人男児（先天性心臓障害の完全修復後も持続した aPAH）

卵円孔開存（PAO）の外科的修復の 3.5 ヵ月後、PAH の診断の 2 ヵ月後に、RHC により t.i.d.投与群に無作為割り付けされた。試験登録時の合併症は、激越、気管支肺異形成症、甲状腺機能低下症、陰嚢水瘤及び心房中隔欠損症（PFO）であった。PAH に対して、シルデナフィル（1 日 12 mg）、カルベジロール（1 日 1 mg）、ジゴキシン、ヒドロクロロチアジド（1 日 12 mg）、フロセミド（1 日 8 mg）及びスピロノラクトン（1 日 12.5 mg）が投与されていた。
治験薬投与開始 102 日目、唾液産生増加と呼吸窮迫が発現し（感染の疑い）、治験薬投与開始 102 日目から 109 日目まで入院を要した。この SAE は治験実施計画書の定義による「PAH の悪化」とは考えられず、治験責任医師は治験薬投与との関連性なしと判定した。治験薬の投与に関する変更なし。この事象は併用薬変更を要するものではなく、治験薬投与開始 109 日目に回復した。その後、24 週間の投与期間を終了して FUTURE 3 継続試験に登録された。

患者番号：　1404/60403
事象名：　酸素飽和度低下、体温上昇、胃腸炎、発熱
患者：　4 ヵ月白人男児（IPAH）

RHC による PAH の診断約 3 ヵ月後に t.i.d.投与群に無作為割り付けされた。試験登録時の合併症は、鼠径ヘルニア、翼状頚、先天性アクロコルドン、胸郭変形及び停留精巣があった。PAH に対して、ボセンタン既存製剤（10 mg/日）、シルデナフィル（15 mg/日）、メチルジゴキシン（0.013 mg/日）及びテオフィリン（7.5 mg/日）が投与されていた。
治験薬投与開始 6 日目、嘔吐と上気道感染（非重篤）に伴う発熱（最高 38.3℃）及び酸素飽和度低下と診断。13 日目に入院し、酸素投与後、15 日目に退院。この SAE は、後遺症を残さず 15 日目に回復と報告された。
治験薬投与開始 26 日目、熱性痙攣（約 15 分持続）が 1 回発現し、親がジアゼパムを投与した。
治験薬投与開始 26 日目の入院時に、イブプロフェンとパラセタモールを投与した。治験薬投与開始 31 日目に退院し、この SAE は同日、後遺症を残さず回復と報告された。
治験薬投与開始 67 日目、発熱（39℃）と診断され、それに伴い嘔吐も発現。1 回嘔吐後にチアノーゼと徐脈があらわれ、親からパラメディカルスタッフへの連絡後、67 日目に入院した。治療はパラセタモール投与のみであった。治験薬投与開始 71 日目に退院し、この SAE は同日、後遺症を残さず回復と報告された。
その後、24 週間の投与期間を終了して FUTURE 3 継続試験に登録された。

患者番号：　5105/67101
事象名：　心房中隔欠損修復
患者：　8 ヵ月アジア系女児（IPAH）

RHC による PAH の診断約 2 週間後に t.i.d.投与群に無作為割り付けされた。出生以来持続していた咳嗽と呼吸困難の理由を明確化するためカテーテル検査を施行した。この検査により PAH（特発性と評価）と心房中隔欠損症が判明した。試験登録時の他の合併症は、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、腎発育不全及び上気道感染であった。PAH に対して、カプトプリル（2.5 mg/日）、ジゴキシン（0.04 mg/日）及びスピロノラクトン（10 mg/日）が投与されていた。
治験薬投与開始 3 日目、親が心房中隔欠損症の外科的修復を希望し、患児の試験参加同意を撤回した。その間、PAH の悪化なし。このため治験薬は治験薬投与開始 3 日目に中止され、手術を施行した。術後に肺感染に至り、創治癒不良のため治験薬投与中止 15 日後に追加手術も施行した。入院中はアンブロキソール、セフロキシム及びイプラトロピウム/サルブタモールを投与した。この SAE は後遺症を残さず治験薬投与中止 21 日目に回復と報告され、治験薬との関連性なしとされた。

患者番号：　5001/63302
事象名：　ウイルス性気道感染
患者：　7 歳 5 ヵ月インド系女児（先天性横隔膜ヘルニアに伴う肺高血圧症）（対象としない原因によるものであることが無作為割付後に判明）

RHC による PH の診断から 3 年 4 ヵ月後に t.i.d.投与群に無作為割り付けされた。試験登録時の合併症は、発育遅延と軽度肺静脈狭窄であった。PAH に対して、ボセンタン既存製剤が投与されていた（1 日 62.5 mg、治験薬投与開始 1211 日前に開始）。
治験薬投与開始 35 日目、発熱と咳嗽が発現し、親がパラセタモールを投与した。治験薬投与開始 40 日目には 1 回の嘔吐があり、下痢と排尿困難はみられなかったが、食事量減少がみられたため入院を要した。胸部 X 線像により肺炎は否定され、ウイルス性上気道感染及び中等度の脱水と診断された。生理食塩液とオンダンセトロンが投与され、治験薬投与開始 44 日目に退院し、翌日には状態は改善（電話によるフォローアップ）した。
この SAE は治験薬投与開始 45 日目に回復と報告された。治験責任医師はこの事象を、治験薬投与との関連性なしと判定された。
その後、24 週間の投与期間を終了して FUTURE 3 継続試験に登録された。

患者番号：　9101/64701
事象名：　ウイルス感染
患者：　8 歳 3 ヵ月白人男児（IPAH）

RHC による PAH の診断 8 年後に t.i.d.投与群に無作為割り付けされた。試験登録時の合併症は、気管支炎、四肢痛、頭痛及び上腹部痛であった。試験登録時、PAH に対して、ジゴキシン（1 日 100 µg）及びエポプロステノール（105 ng/kg/分）が投与されていた。無作為割付の 3 年前まで、シルデナフィル（30 mg/日）も約 2 年間投与されていた。
治験薬投与開始 114 日目、ウイルス感染との診断によりクリンダマイシンが 8 日間経口投与された。治験薬投与開始 121 日目、発熱と関節痛で入院した。カテーテル敗血症（エポプロステノー

ル投与、上記）は否定され、治験薬投与開始 124 日目の退院時までクリンダマイシン静脈内投与により治療した。この SAE は治験薬投与開始 124 日目に回復と報告され、治験責任医師は治験薬投与との関連性なしと判定され、治験薬投与に対する変更はなかった。
治験薬投与開始 143 日目には、孤発性の ALT/AST 増加も発現（他の肝機能検査値上昇なし）した。これは治験薬投与中断後にも再発し、最終的に継続試験で治験薬投与の中止に至った。
ベースラインにおける肝アミノトランスフェラーゼ値（及び基準範囲）は、ALT：11 U/L（6～3 4U/L）、AST：26 U/L（10～40 U/L）であった。治験薬投与開始 145 日目には、他の検査機関による評価で、値はそれぞれ 159 U/L（13～69 U/L）及び 84 U/L（10～40 U/L）に上昇（それぞれ 2.3×ULN 及び 2.1×ULN）した。AE「肝機能検査異常」が報告され、治験責任医師は治験薬投与との関連性ありと判定した。治験薬の投与は 145 日目から 159 日目まで中断された。Visit 5（171 日目）において、値は ALT が 44 U/L（1.3×ULN）、AST が 35 U/L（0.7×ULN）に改善し、この AE は回復と報告された。
この患者は同日、FUTURE 3 継続試験に登録されたが、3 週間後、AE「肝機能検査値上昇」再発のため投与の中止が必要となった。治験薬の投与は事象発現（192 日目）直後の 193 日目に中止され、それによりこの事象は 4 週間後に回復した。この事象は、治験薬投与との関連性ありと報告された。

患者番号：　3605/62004
事象名：　アデノウイルス性胃腸炎
患者：　1 歳 1 ヵ月白人男児（aPAH）

RHC による PAH の診断 275 日後に t.i.d.投与群に無作為割り付けされた。試験登録時の合併症は、心房中隔欠損症、21 トリソミー及び甲状腺機能低下症であった。PAH に対して、エナラプリル（1 mg/日）、フロセミド（15 mg/日）、シルデナフィル（6 mg/日）及びスピロノラクトン（25 mg/日）が投与されていた。
治験薬投与開始 29 日目、アデノウイルス感染の症状（発熱、下痢、嘔吐等）により入院し、電解質輸液とパラセタモールによる治療後、治験薬投与開始 31 日目に退院した。この重篤な有害事象は、ボセンタン小児用製剤の投与継続下で後遺症を残さず治験薬投与開始 31 日目に回復し、治験薬との関連性なしと報告された。
その後、24 週間の投与期間を終了し、FUTURE 3 継続試験に登録された。
注：
この SAE がアクテリオン Global Drug Safety 部門に報告されたのは、臨床データベースロックの約 2 ヵ月後であった［親から治験責任医師への事象報告（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）が遅かった（発現：*治験薬投与開始29日目）］。従って、この事象は FUTURE 3 試験の治験総括報告書（CSR）では ARGUS 安全性に記載しているが、CRF ベースの出力結果には含まれていなかった。FUTURE 3 継続試験の CSR（FUTURE 3 試験開始時からのボセンタンの累積的な安全性が示される）では、この症例は全ての出力結果に含まれていた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.5. AC-052-367 試験（モジュール 5.3.5.2.1）

目次

2.5. AC-052-367 試験（モジュール 5.3.5.2.1） 138
2.5.1 試験方法 139
2.5.2 試験の結果 142
2.5.2.1 症例の内訳及びベースライン特性 142
2.5.2.2 探索的有効性 146
2.5.2.3 安全性 155
2.5.3 結論 161
2.5.4 付録 161
2.5.4.1 死亡例の詳細 162
2.5.4.2 重篤な有害事象症例の詳細 165

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約（All treated set） 144
表 2 ボセンタン小児用製剤投与期間（All treated set） 146
表 3 ベースラインと比べ WHO FC が改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set） 147
表 4 ベースラインと比べ WHO FC が改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set） 147
表 5 ベースラインからの SF-10™に基づく身体機能要約スコアの変化（All treated set） 148
表 6 ベースラインからの SF-10™に基づく心理機能要約スコアの変化（All treated set） 149
表 7 親による GCIS 評価がベースラインと比べ改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set） 150
表 8 担当医師による GCIS 評価がベースラインと比べ改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set） 152
表 9 ボセンタン小児用製剤投与終了翌日までに 2 例以上で発現した有害事象の要約（All treated set） 156
表 10 治験薬投与開始から投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象の要約（All treated set） 158
表 11 治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象の要約（All treated set） 159

図一覧

図 1 治験デザイン 142
図 2 患者の内訳 143
図 3 死亡、移植又は PAH 悪化による入院までの時間―Kaplan-Meier 推定（All treated set） 154
図 4 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新たな治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化のいずれかが起こるまでの時間－Kaplan-Meier 推定（All treated set） 155

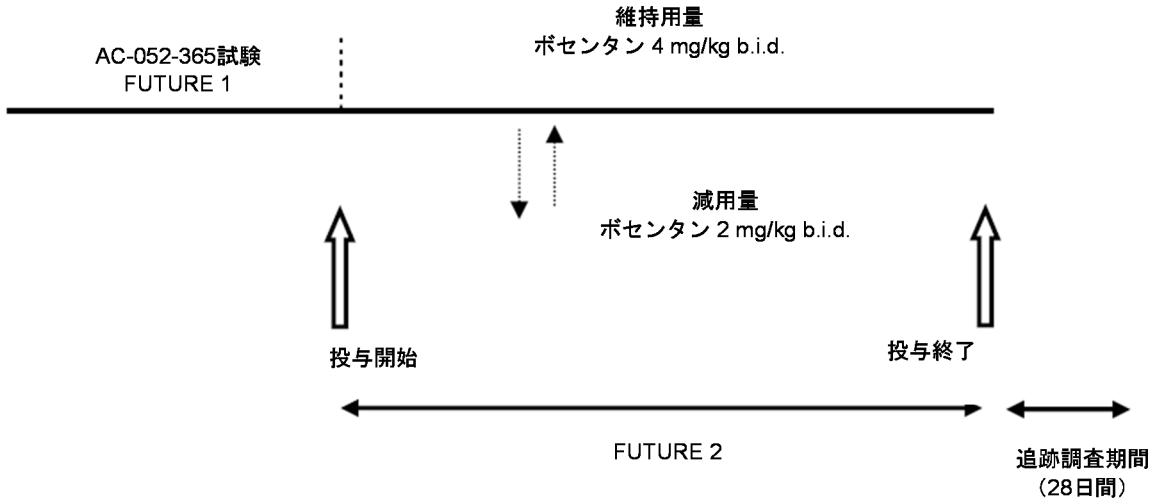
2.5.1 試験方法

治験の標題	FUTURE 1（AC-052-365）試験を完了した特発性又は家族性肺動脈性肺高血圧症（PAH）の小児患者を対象にボセンタン小児用製剤を長期間投与した際の忍容性及び安全性を評価するオープンラベル継続試験（FUTURE 2：AC-052-367）		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	[redacted], Geneva / スイス他、全 7 ヵ国 11 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	3
目的	主要目的 • 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長期間投与した際の安全性及び忍容性を評価する 副次目的 • WHO 機能分類クラス（WHO FC）、SF10™、担当医師及び親による臨床全般印象尺度（GCIS）、PAH 悪化までの時間、PAH に対して新たな治療を開始するまでの期間、及び右心不全が新たに発現するまで又は悪化するまでの期間を探索的に評価する		
試験デザイン	12 週間のオープンラベル単群試験（AC-052-365）の継続、国際、多施設共同、オープンラベル、非対照、単群、第 3 相試験） • 投与期間：AC-052-367 試験開始から対象の小児患者が 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 • 追跡調査期間：28 日間		
患者数	AC-052-365 試験を完了した 34 例のうち 33 例が本試験に参加した。有効性及び安全性の解析は AC-052-365 試験に組み入れた小児患者全例 36 例を対象とした。		
選択基準	(1) 親又は法定代諾者が同意説明文書に署名した者 (2) AC-052-365 試験を完了した者 (3) ボセンタン小児用製剤に対して忍容性があり、AC-052-365 試験終了時にボセンタン小児用製剤の継続投与が有益であると考えられる者 (4) 本試験に参加する時点で年齢が 2 歳以上 12 歳未満の男児又は女児 (5) 月経が始まった女児は血清妊娠検査の結果が陰性であること (6) 必要に応じて信頼できる避妊法を考慮すること 信頼できる避妊法： • 殺精子剤を併用したバリア避妊器具（女性用コンドーム、ペッサリー、避妊用スポンジなど） • 子宮内避妊器具 • バリア避妊器具を併用した経口、注射、又は埋め込み避妊薬		

	投与経路に関わらず避妊用ホルモン剤のみの使用、禁欲、月経周期に基づく避妊、又はパートナー側だけの避妊は信頼できる避妊法とはみなさない。
除外基準	(1) 投与量を減らしてもボセンタンに対する忍容性がない者 (2) ボセンタン治療の継続を困難にする臨床的に意味のある検査値異常を有する者 (3) 妊娠又は授乳中の者 (4) ボセンタン又は賦形剤に過敏であることが明らかな者 (5) AC-052-365 試験中に治験薬投与を中止した者
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン小児用製剤 32 mg • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted]月
比較対照薬 / ロット番号 / 使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 / 投与期間	ボセンタン小児用製剤 32 mg を用い、4 mg/kg を 1 日 2 回（b.i.d.）経口投与した。維持用量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 以上の小児は、減量を必要としない場合 120 mg b.i.d.を最高用量とし、減量を必要とした場合の最高用量は 64 mg b.i.d.とした。 本試験では小児患者が 12 歳になるまで、又はボセンタン小児用製剤が各国で承認されるまで継続投与を可能とした。
評価基準：	**有効性探索的評価項目** • AC-052-365 試験のベースラインから本試験の終了、又は治験薬投与中止時までの以下項目の変化 -WHO FC -小児用 SF-10™ -親による GCIS -担当医による GCIS • AC-052-365 試験のベースラインから PAH 悪化までの時間 -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又は右心不全の悪化

	安全性評価項目 • 治験薬投与中止の 1 日後までに発現した有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与中止の 28 日後までに発現した重篤な有害事象 • 治験薬投与終了時までのバイタルサイン、体重、及び身長のベースラインからの変化 • 投与開始後の顕著な臨床検査値異常
統計手法：	本試験は AC-052-365 試験の継続試験として計画したため、AC-052-365 試験及び本試験のデータを併合解析した。 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、正式な仮説は立てなかった。 安全性及び有効性探索的評価項目は要約統計量で示した。 AC-052-365 試験で登録された 36 例（All enrolled set）全例を対象とした。なお、全例が 1 回以上治験薬を服用したため、All treated set と All enrolled set は同一集団となった。 全患者を解析対象とし、ボセンタンの投与経験有無別のサブグループ解析も行った。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure 1

2.5.2 試験の結果

2.5.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

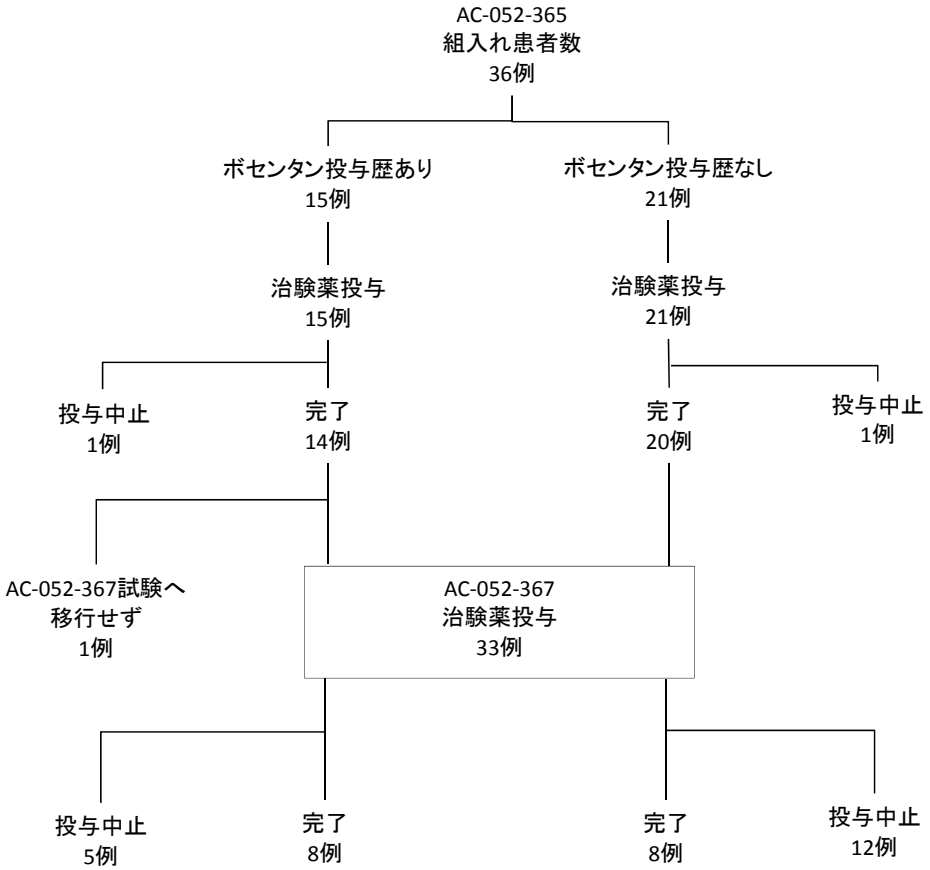
AC-052-365 試験では小児患者 36 例が組み入れられ（All enrolled set）、そのうち 15 例は AC-052-365 試験開始前にボセンタンの投与経験がある者（ボセンタン投与経験群）であり、21 例はボセンタン投与経験がない者（ボセンタン投与未経験群）であった。小児患者 36 例の全例が 1 回以上の治験薬の投与を受け、全例が All treated set となった。以上より All enrolled set 及び All treated set は同一患者集団となった。

AC-052-365 試験中に治験中止となったボセンタン投与経験群及びボセンタン投与未経験群の各 1 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 例いたため、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投与経験群の 5 例及びボセンタン投与未経験群の 12 例が治験を中止し、各群 8 例が本治験を完了した（図 2）。

したがって AC-052-365 又は本試験を中止した小児患者は 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、他 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。

図 2 患者の内訳



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 Figure 2 から改編

2.5.2.1.1 ベースライン特性

AC-052-365 試験のベースライン時の人口統計学的及び疾患特性を表 1 に要約した。

小児患者の 88.9%（32/36 例）は白人で、58.3%（21/36 例）が男性であった。年齢の中央値は 7 歳、PAH の平均罹病期間は 31.6 ヵ月で、特発性 PAH が 86.1%（31/36 例）、家族性 PAH が 13.9%（5/36 例）であった。

表 1 人口統計学的特性の要約（All treated set）

	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
性別[n (%)]			
例数	36	15	21
男性	21 58.3%	10 66.7%	11 52.4%
女性	15 41.7%	5 33.3%	10 47.6%
年齢（歳）			
例数	36	15	21
平均値	6.8	6.9	6.6
標準偏差	2.72	2.05	3.15
中央値	7.0	7.0	7.0
Q1、Q3	4.5 、 9.5	5.0 、 8.0	4.0 、 10.0
最小値、最大値	2.0 、 11.0	3.0 、 10.0	2.0 、 11.0
年齢 [n (%)]			
例数	36	15	21
2～3 歳	4 11.1%	1 6.7%	3 14.3%
4～5 歳	9 25.0%	3 20.0%	6 28.6%
6～11 歳	23 63.9%	11 73.3%	12 57.1%
体重（kg）			
例数	36	15	21
平均値	22.3	21.3	23.1
標準偏差	8.04	4.73	9.80
中央値	20.7	21.0	18.3
Q1、Q3	16.5 、 26.1	19.0 、 24.5	16.5 、 32.0
最小値、最大値	9.5 、 42.0	12.5 、 30.2	9.5 、 42.0
身長（cm）			
例数	36	15	21
平均値	119.5	119.5	119.5
標準偏差	18.58	11.71	22.54
中央値	119.0	120.0	112.0
Q1、Q3	109.0 、 132.5	116.2 、 128.0	108.0 、 140.6
最小値、最大値	79.0 、 153.0	94.0 、 135.5	79.0 、 153.0
人種[n (%)]			
例数	36	15	21

	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
白人	32 88.9%	14 93.3%	18 85.7%
黒人	1 2.8%	-	1 4.8%
ヒスパニック	2 5.6%	-	2 9.5%
その他	1 2.8%	1 6.7%	-
PAH 罹病期間（月数）			
例数	36	15	21
平均値	31.6	38.3	26.9
標準偏差	31.03	24.41	34.80
中央値	25.8	37.6	14.0
Q1、Q3	4.1 、 49.8	22.7 、 52.4	0.4 、 39.3
最小値、最大値	0.0 、 133.5	1.2 、 82.6	0.0 、 133.5
PAH の病因[n (%)]			
例数	36	15	21
特発性	31 86.1%	12 80.0%	19 90.5%
家族性	5 13.9%	3 20.0%	2 9.5%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 4

2.5.2.1.2 曝露量

AC-052-365 試験でのボセンタン小児用製剤投与開始から投与終了までの平均投与期間は 134.7 週間（中央値：119.9 週間）であった（表 2）。

表 2 ボセンタン小児用製剤投与期間（All treated set）

	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
投与期間（週）[1)]			
例数	36	15	21
平均値	134.7	161.4	115.7
標準偏差	85.73	87.96	80.83
標準誤差	14.29	22.71	17.64
中央値	119.9	196.9	95.9
Q1、Q3	64.4 、 216.7	88.1 、 245.6	48.7 、 196.0
最小値、最大値	8.4 、 258.0	10.1 、 255.3	8.4 、 258.0
投与期間別患者数 [n (%)] [1)]			
例数	36	15	21
4 週以上	36 100%	15 100%	21 100%
8 週以上	36 100%	15 100%	21 100%
12 週以上	34 94.4%	14 93.3%	20 95.2%
24 週以上	31 86.1%	13 86.7%	18 85.7%
48 週以上	29 80.6%	13 86.7%	16 76.2%
72 週以上	26 72.2%	13 86.7%	13 61.9%
96 週以上	21 58.3%	11 73.3%	10 47.6%
120 週以上	18 50.0%	9 60.0%	9 42.9%
144 週以上	15 41.7%	8 53.3%	7 33.3%
168 週以上	14 38.9%	8 53.3%	6 28.6%
192 週以上	14 38.9%	8 53.3%	6 28.6%
216 週以上	9 25.0%	6 40.0%	3 14.3%
240 週以上	6 16.7%	4 26.7%	2 9.5%

1) AC-052-365 試験での治験薬投与開始から終了まで
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 9

2.5.2.2 探索的有効性

2.5.2.2.1 WHO 機能分類（WHO FC）

本試験及び AC-052-365 試験の中止又は終了時の WHO FC は 39.3%（11/28 例）でベースラインからの改善を認め、7.1%（2/28 例）でのみベースラインからの悪化を認めた（表 3、表 4）。

表 3 ベースラインと比べ WHO FC が改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set）

	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
治験終了時 / 中止時			
例数	28	11	17
悪化した患者	2 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)
95% CI	0.9% 、 23.5%	-	1.5% 、 36.4%
改善した患者	11 (39.3%)	3 (27.3%)	8 (47.1%)
95% CI	21.5% 、 59.4%	6.0% 、 61.0%	23.0% 、 72.2%

ベースラインは AC-052-365 試験のベースラインを用いた
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 29

表 4 ベースラインと比べ WHO FC が改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set）

群	n	ベースライン WHO FC	n	試験終了/中止時 I	II	III	IV
				No. %	No. %	No. %	No. %
全体	28	I	-	-	-	-	-
		II	17	6 21.4%	10 35.7%	1 3.6%	-
		III	11	2 7.1%	3 10.7%	5 17.9%	1 3.6%
		IV	-	-	-	-	-

ベースラインは AC-052-365 試験のベースラインを用いた
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 5

2.5.2.2.2 小児用質問票 SF-10™

AC-052-365 試験のベースライン時、その後 6 ヵ月ごと及び本試験又は AC-052-365 試験中止・終了時に小児患者の親又は法定代諾者が小児用質問票 SF-10™に回答した。その結果、AC-052-365 試験又は本試験中止・終了時の身体機能要約スコアは改善し（表 5）、心理機能要約スコアはわずかに悪化した（表 6）。

表 5 ベースラインからの SF-10™に基づく身体機能要約スコアの変化（All treated set）

	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
ベースライン			
例数	15	4	11
平均値	27.3	33.3	25.2
標準偏差	14.66	7.00	16.35
標準誤差	3.79	3.50	4.93
平均値に対する 95% CI	19.2 、 35.4	22.1 、 44.4	14.2 、 36.1
中央値	31.3	32.2	27.8
Q1、Q3	19.4 、 39.4	28.6 、 37.9	9.1 、 39.4
最小値、最大値	0.0 、 48.5	25.9 、 42.7	0.0 、 48.5
治験終了時 / 治験薬投与中止に伴う来院時			
例数	15	4	11
平均値	37.5	35.8	38.1
標準偏差	13.44	13.46	14.03
標準誤差	3.47	6.73	4.23
平均値に対する 95% CI	30.0 、 44.9	14.4 、 57.3	28.6 、 47.5
中央値	42.7	42.1	42.7
Q1、Q3	32.2 、 43.4	28.6 、 43.1	32.2 、 45.7
最小値、最大値	7.3 、 56.7	15.7 、 43.4	7.3 、 56.7
ベースラインからの変化			
例数	15	4	11
平均値	10.2	2.6	12.9
標準偏差	16.56	9.92	17.97
標準誤差	4.28	4.96	5.42
平均値に対する 95% CI	1.0 、 19.3	–13.2 、 18.4	0.8 、 25.0
中央値	4.7	4.2	4.7
Q1、Q3	0.0 、 14.9	–5.1 、 10.3	0.4 、 23.3
最小値、最大値	–10.2 、 48.5	–10.2 、 12.1	–6.3 、 48.5

出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 6

表 6 ベースラインからの SF-10™に基づく心理機能要約スコアの変化（All treated set）

	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
ベースライン			
例数	16	4	12
平均値	45.6	48.5	44.7
標準偏差	9.85	8.42	10.44
標準誤差	2.46	4.21	3.01
平均値に対する 95% CI	40.4 、 50.9	35.1 、 61.9	38.0 、 51.3
中央値	47.0	45.3	48.8
Q1、Q3	43.0 、 50.5	43.0 、 53.9	41.9 、 50.5
最小値、最大値	20.8 、 60.8	42.5 、 60.8	20.8 、 53.9
治験終了時 / 治験薬投与中止に伴う来院時			
例数	16	4	12
平均値	41.2	38.5	42.1
標準偏差	10.59	10.33	10.96
標準誤差	2.65	5.16	3.16
平均値に対する 95% CI	35.5 、 46.8	22.0 、 54.9	35.1 、 49.1
中央値	44.8	37.3	46.5
Q1、Q3	33.3 、 50.5	29.9 、 47.0	35.0 、 50.5
最小値、最大値	17.3 、 53.9	28.8 、 50.5	17.3 、 53.9
ベースラインからの変化			
例数	16	4	12
平均値	–4.4	–10.0	–2.6
標準偏差	9.56	8.16	9.56
標準誤差	2.39	4.08	2.76
平均値に対する 95% CI	–9.5 、 0.7	–23.0 、 3.0	–8.7 、 3.5
中央値	–4.0	–11.4	–1.7
Q1、Q3	–13.7 、 3.4	–15.4 、 –4.6	–10.9 、 3.4
最小値、最大値	–18.3 、 13.7	–18.3 、 1.2	–17.1 、 13.7

出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 6

2.5.2.2.3 親及び担当医師が評価した臨床全般印象尺度（GCIS）

親によるベースライン時、その後 6 ヵ月ごと及び本試験又は AC-052-365 試験中止・終了時の GCIS 評価を表 7 に示した。GCIS がベースラインから改善した小児患者は 81.3%（13/16 例）で、悪化した小児患者は 6.3%（1/16 例）、不変だった小児患者は 12.5%（2/16 例）であった。

担当医師によるベースライン時、その後 6 ヵ月ごと及び本試験又は AC-052-365 試験中止・終了

時の GCIS 評価を表 8 に示した。GCIS がベースラインから改善した小児患者は 65.4%（17/26 例）で、悪化した小児患者は 7.7%（2/26 例）、不変だった小児患者は 26.9%（7/26 例）であった。

表 7 親による GCIS 評価がベースラインと比べ改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set）

	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
来院 6 ヵ月目			
例数	22	11	11
悪化した患者	3 (13.6%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
95% CI	2.9% 、 34.9%	2.3% 、 51.8%	0.2% 、 41.3%
改善した患者	13 (59.1%)	6 (54.5%)	7 (63.6%)
95% CI	36.4% 、 79.3%	23.4% 、 83.3%	30.8% 、 89.1%
来院 12 ヵ月目			
例数	22	11	11
悪化した患者	3 (13.6%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)
95% CI	2.9% 、 34.9%	0.2% 、 41.3%	2.3% 、 51.8%
改善した患者	11 (50.0%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)
95% CI	28.2% 、 71.8%	23.4% 、 83.3%	16.7% 、 76.6%
来院 24 ヵ月目			
例数	14	7	7
悪化した患者	1 (7.1%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
95% CI	0.2% 、 33.9%	0.4% 、 57.9%	-
改善した患者	8 (57.1%)	4 (57.1%)	4 (57.1%)
95% CI	28.9% 、 82.3%	18.4% 、 90.1%	18.4% 、 90.1%
来院 36 ヵ月目			
例数	9	4	5
悪化した患者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
95% CI	-	-	-
改善した患者	6 (66.7%)	3 (75.0%)	3 (60.0%)
95% CI	29.9% 、 92.5%	19.4% 、 99.4%	14.7% 、 94.7%
来院 48 ヵ月目			
例数	2	2	-

	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
悪化した患者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0
95% CI	-	-	-
改善した患者	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0
95% CI	1.3% 、 98.7%	1.3% 、 98.7%	-
来院 54 ヵ月目			
例数	2	1	1
悪化した患者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
95% CI	-	-	-
改善した患者	2 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
95% CI	15.8% 、 100.0%	2.5% 、 100.0%	2.5% 、 100.0%
治験終了時 / 中止時			
例数	16	4	12
悪化した患者	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
95% CI	0.2% 、 30.2%	-	0.2% 、 38.5%
改善した患者	13 (81.3%)	4 (100.0)	9 (75.0%)
95% CI	54.4% 、 96.0%	39.8% 、 100.0%	42.8% 、 94.5%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 42

表 8 担当医師による GCIS 評価がベースラインと比べ改善又は悪化した小児患者の割合（All treated set）

	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
来院 6 ヵ月目			
例数	29	13	16
悪化した患者	4 (13.8%)	3 (23.1%)	1 (6.3%)
95% CI	3.9% 、 31.7%	5.0% 、 53.8%	0.2% 、 30.2%
改善した患者	17 (58.6%)	5 (38.5%)	12 (75.0%)
95% CI	38.9% 、 76.5%	13.9% 、 68.4%	47.6% 、 92.7%
来院 12 ヵ月目			
例数	26	13	13
悪化した患者	1 (3.8%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)
95% CI	0.1% 、 19.6%	0.2% 、 36.0%	-
改善した患者	12 (46.2%)	5 (38.5%)	7 (53.8%)
95% CI	26.6% 、 66.6%	13.9% 、 68.4%	25.1% 、 80.8%
来院 24 ヵ月目			
例数	14	8	6
悪化した患者	1 (7.1%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
95% CI	0.2% 、 33.9%	0.3% 、 52.7%	-
改善した患者	8 (57.1%)	4 (50.0%)	4 (66.7%)
95% CI	28.9% 、 82.3%	15.7% 、 84.3%	22.3% 、 95.7%
来院 36 ヵ月目			
例数	13	7	6
悪化した患者	1 (7.7%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
95% CI	0.2% 、 36.0%	0.4% 、 57.9%	-
改善した患者	9 (69.2%)	5 (71.4%)	4 (66.7%)
95% CI	38.6% 、 90.9%	29.0% 、 96.3%	22.3% 、 95.7%
来院 48 ヵ月目			
例数	7	6	1
悪化した患者	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
95% CI	0.4% 、 57.9%	0.4% 、 64.1%	-

	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
改善した患者	5 (71.4%)	4 (66.7%)	1 (100%)
95% CI	29.0% 、 96.3%	22.3% 、 95.7%	2.5% 、 100.0%
来院 54 ヵ月目			
例数	5	3	2
悪化した患者	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
95% CI	-	-	-
改善した患者	4 (80.0%)	2 (66.7%)	2 (100%)
95% CI	28.4% 、 99.5%	9.4% 、 99.2%	15.8% 、 100.0%
治験終了時 / 中止時			
例数	26	10	16
悪化した患者	2 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)
95% CI	0.9% 、 25.1%	-	1.6% 、 38.3%
改善した患者	17 (65.4%)	5 (50.0%)	12 (75.0%)
95% CI	44.3% 、 82.8%	18.7% 、 81.3%	47.6% 、 92.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 49

2.5.2.2.4 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。

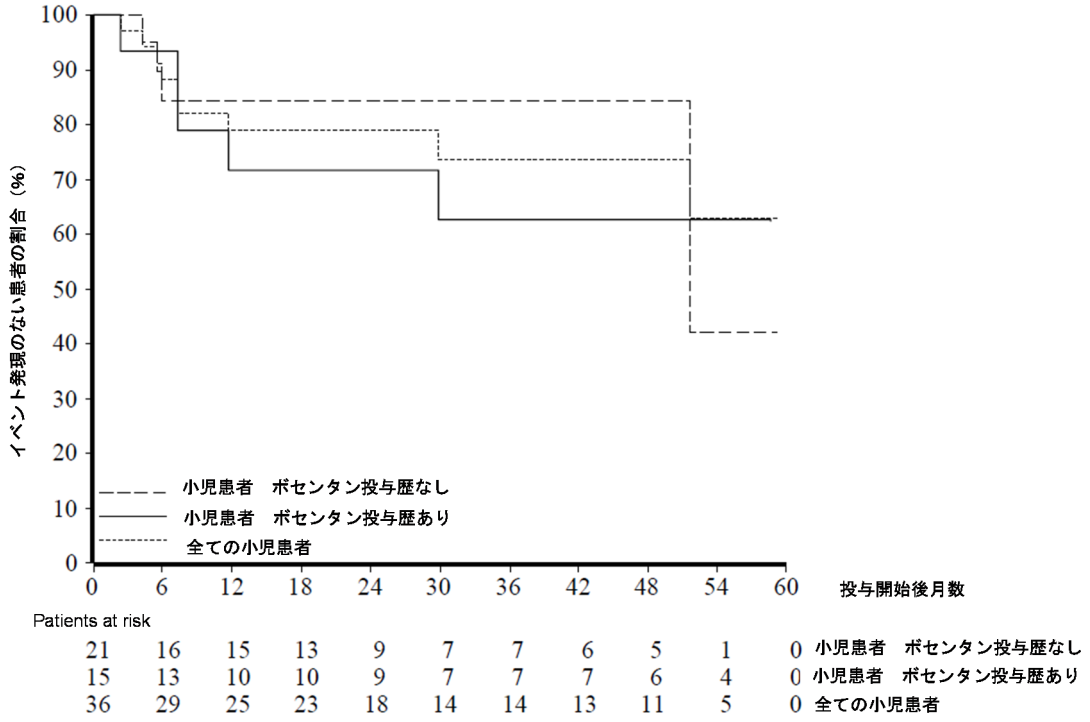
AC-052-367 試験では、以下項目のいずれかが最初に確認されるまでの時間を確認した。なお、AC-052-365 試験のベースラインを用いた。

- 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又は右心不全の悪化

2.5.2.2.4.1 死亡、移植、PAH 悪化による入院のいずれかが起こるまでの時間

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 3 に示した。死亡、移植又は PAH 悪化による入院を発現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）であった。

図 3 死亡、移植又は PAH 悪化による入院までの時間—Kaplan-Meier 推定（All treated set）



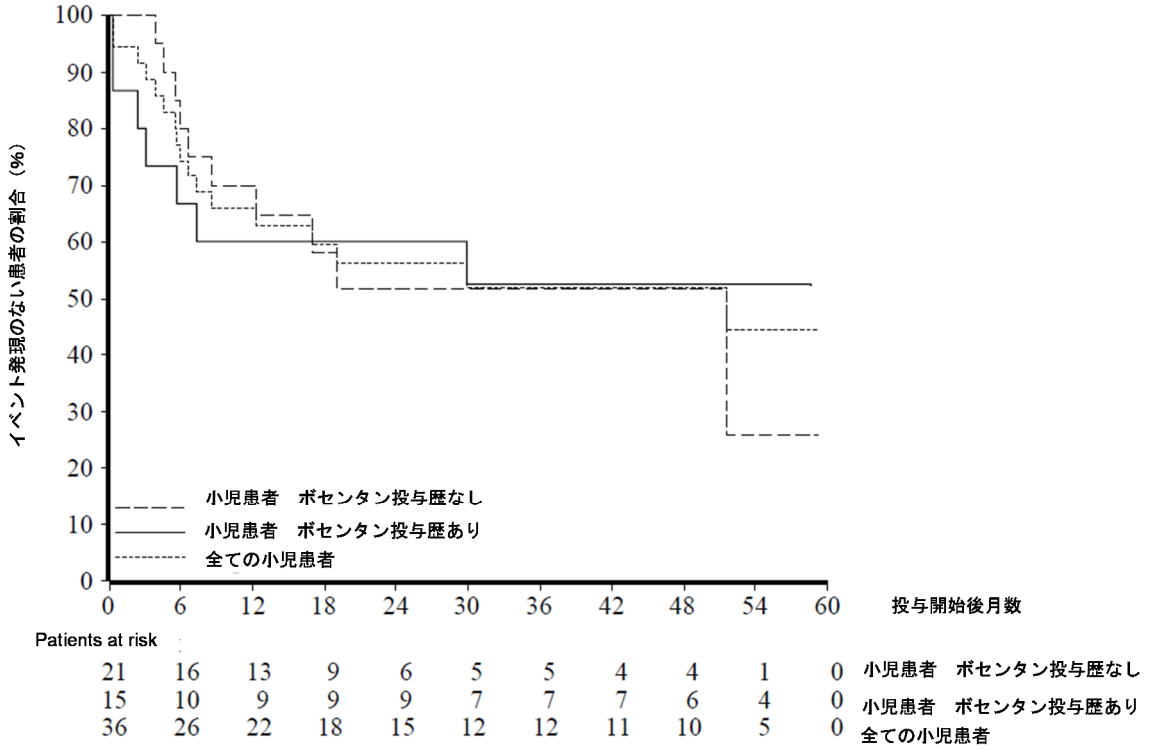
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure 3

2.5.2.2.4.2 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新規治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化のいずれかが起こるまでの時間

死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新たな治療の開始、右心不全の新規発現又は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 4 に示した。PAH に対する新たな治療の開始日とは、AC-052-365 試験のベースライン時に投与していなかった PAH 治療薬（ベラプロスト、エポプロステノール、トレプロスチニル、アルプロスタジル、シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル）の追加投与を開始した日と定義した。右心不全の新規発現又は悪化とは、AC-052-365 試験の症例報告書（CRF）AE ページで「AE による入院あり」及び「PAH に関連した入院」に該当し、MedDRA の基本語で肺動脈性肺高血圧症、右室不全、失神又はチアノーゼの有害事象が上がった場合、又は AC-0520-367 試験の CRF AE ページで「新規右心不全又は右心不全の悪化に関連する有害事象あり」とされた場合と定義した。

死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新たな治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化のいずれも発現しなかった小児患者の Kaplan-Meier 推定値は 5 年目で 44.5%（95% CI：24.2～62.9）であった。

図 4 死亡、移植、PAH 悪化による入院、PAH に対する新たな治療の開始、右心不全の新規発現又は悪化のいずれかが起こるまでの時間－Kaplan-Meier 推定（All treated set）



出典：モジュール 5.3.5.2.1 Figure 4

2.5.2.3 安全性

2.5.2.3.1 有害事象

AC-052-367 試験で、小児患者の 2 例以上に発現した有害事象を表 9 に要約した。

ボセンタン小児用製剤投与開始後に有害事象を発現した小児患者の割合は 88.9%（32/36 例）であった。最も発現頻度の高かった有害事象は腹痛及び鼻咽頭炎で、それぞれ 19.4%（7/36 例）に発現した。つぎに発現頻度が高かったものは PAH 及び肺高血圧症で、それぞれ 16.7%（6/36 例）であった。有害事象の多くは器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類されるもので、それぞれ小児患者の 63.9%（23/36 例）及び 58.3%（21/36 例）に発現した。

大部分の有害事象が小児患者 1 例のみに発現した事象であり、その多くは上気道感染、鼻咽頭炎、気管支炎、中耳炎、嘔吐、及び下痢といった小児集団でよくみられるものや基礎疾患に関連している可能性がある胸痛、疲労、失神であった。

重度の有害事象は小児患者 38.9%（14/36 例）に発現し、ほとんどが「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類されるものであった。

ボセンタン小児用製剤との因果関係が否定できなかった有害事象は小児患者の 41.7%(15/36 例)に発現した。そのほとんどが「胃腸障害」に分類されるもので、小児患者の 22.2%（8/36 例）に発現した。その次に多かったものは「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類されるもの

で、16.7% (6/36 例) の小児患者に発現した。3 例以上に発現した有害事象は腹痛 11.1% (4/36 例)、胸痛、頭痛、及び鼻閉が各 8.3%（3/36 例）であった。

表 9 ボセンタン小児用製剤投与終了翌日までに 2 例以上で発現した有害事象の要約（All treated set）

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)
1 件以上の有害事象発現例数	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%)
医薬品副作用	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
攻撃性	2 (5.6%)	-	2 (9.5%)
便秘	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
挫傷	2 (5.6%)	-	2 (9.5%)
チアノーゼ	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
耳感染	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
耳痛	2 (5.6%)	-	2 (9.5%)

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）
遺尿	2 (5.6%)	-	2 (9.5%)
鼻出血	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
H1N1 インフルエンザ	2 (5.6%)	2 (13.3%)	-
ヘモグロビン減少	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
インフルエンザ	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
悪心	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
中耳炎	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)
四肢痛	2 (5.6%)	-	2 (9.5%)
動悸	2 (5.6%)	-	2 (9.5%)
咽頭炎	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%)
扁桃炎	2 (5.6%)	1 (6.7%)	1 (4.8%)

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 11

2.5.2.3.2 死亡、その他重篤な有害事象

AC-052-365 に参加した症例のうち 16.7%（6/36 例）の小児患者が死亡した。そのうち 4 例は治験薬投与期間中に発現した有害事象により死亡し、その原因は PAH とそれに伴う心臓合併症、心不全、耳感染を発端とすると考えられる右室不全、及び肺炎による呼吸不全であった。担当医師は、この 4 例の死亡とボセンタン小児用製剤投与との関連性はないと報告した。他の 2 例は治験薬投与終了 28 日以降に発現した有害事象により死亡した症例で、担当医師はボセンタン小児用製剤投与との関連性はないと判断した。1 例は治験薬投与中止 38 日後に PAH とそれに伴う心臓合併症により死亡し、もう 1 例は治験薬投与中止 11 ヵ月後ごろに行った心臓カテーテル中に死亡した。が、本症例に PAH の悪化の既往はなかった。

その他の重篤な有害事象が小児患者 50.0%（18/36 例）に発現した。治験薬投与開始から投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象を表 10 に、治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象を表 11 にまとめた。

重篤な有害事象のほとんどが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、それぞれ 30.6%（11/36 例）及び 22.2%（8/36 例）に発現した。最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は PAH、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。

自己免疫性肝炎は重篤な有害事象として治験薬投与との関連性があると判断された。

表 10 治験薬投与開始から投与終了 28 日後までに発現した重篤な有害事象の要約（All treated set）

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.	%
1 件以上の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%
腹痛	1	2.8%	1	6.7%	-	
アデノイド切除	1	2.8%	1	6.7%	-	
動脈カテーテル	1	2.8%	-		1	4.8%
自己免疫性肝炎	1	2.8%	-		1	4.8%
菌血症	1	2.8%	1	6.7%	-	
バルーン心房中隔裂開術	1	2.8%	-		1	4.8%
気管支閉塞	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス性気管支炎	1	2.8%	-		1	4.8%
心不全	1	2.8%	-		1	4.8%
カテーテル留置部位感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
心カテーテル	1	2.8%	-		1	4.8%
蜂巣炎	1	2.8%	-		1	4.8%
胸痛	1	2.8%	1	6.7%	-	
痙攣	1	2.8%	1	6.7%	-	
咳嗽	1	2.8%	-		1	4.8%
横隔膜ヘルニア	1	2.8%	-		1	4.8%
ジストニア	1	2.8%	-		1	4.8%
耳感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
側腹部痛	1	2.8%	1	6.7%	-	
ヘモグロビン減少	1	2.8%	1	6.7%	-	
高血圧	1	2.8%	-		1	4.8%
注射部位結節	1	2.8%	-		1	4.8%
鉄欠乏性貧血	1	2.8%	1	6.7%	-	
大葉性肺炎	1	2.8%	-		1	4.8%
肺感染	1	2.8%	1	6.7%	-	

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.	%
医療機器合併症	1	2.8%	-		1	4.8%
心嚢液貯留	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺炎	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス性肺炎	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺動脈圧	1	2.8%	-		1	4.8%
肺静脈狭窄	1	2.8%	-		1	4.8%
呼吸不全	1	2.8%	1	6.7%	-	
失神	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス性鼻炎	1	2.8%	-		1	4.8%
喘鳴	1	2.8%	1	6.7%	-	

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 12

表 11 治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象の要約（All treated set）

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.	%
1 件以上の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%
腹痛	1	2.8%	1	6.7%	-	
アデノイド切除	1	2.8%	1	6.7%	-	
動脈カテーテル	1	2.8%	-		1	4.8%
自己免疫性肝炎	1	2.8%	-		1	4.8%
菌血症	1	2.8%	1	6.7%	-	
バルーン心房中隔裂開術	1	2.8%	-		1	4.8%
気管支閉塞	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス性気管支炎	1	2.8%	-		1	4.8%

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.	%
心不全	1	2.8%	-		1	4.8%
カテーテル留置部位感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
心カテーテル	1	2.8%	-		1	4.8%
蜂巣炎	1	2.8%	-		1	4.8%
胸痛	1	2.8%	1	6.7%	-	
痙攣	1	2.8%	1	6.7%	-	
咳嗽	1	2.8%	-		1	4.8%
横隔膜ヘルニア	1	2.8%	-		1	4.8%
ジストニア	1	2.8%	-		1	4.8%
耳感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
側腹部痛	1	2.8%	1	6.7%	-	
ヘモグロビン減少	1	2.8%	1	6.7%	-	
高血圧	1	2.8%	-		1	4.8%
注射部位結節	1	2.8%	-		1	4.8%
鉄欠乏性貧血	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
医療機器合併症	1	2.8%	-		1	4.8%
心嚢液貯留	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺炎	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス性肺炎	1	2.8%	1	6.7%	-	
肺動脈圧	1	2.8%	-		1	4.8%
肺静脈狭窄	1	2.8%	-		1	4.8%
呼吸不全	1	2.8%	1	6.7%	-	
失神	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス感染	1	2.8%	1	6.7%	-	
ウイルス性鼻炎	1	2.8%	-		1	4.8%
喘鳴	1	2.8%	1	6.7%	-	

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.1 Table 12、16.2.4.1、16.2.7.1

2.5.2.3.3 投与の中止に至った有害事象

有害事象により治験を中止した小児患者の割合は 16.7%（6/36 例）であった。このうち 4 例は PAH に関連する有害事象により中止に至った。治験薬との因果関係は 6 例中 2 例で関連ありと判断された。1 例（患者番号 101-104）は自己免疫性肝炎により治験薬投与を中止した（2.5.2.3.2 項参照）。

2.5.2.3.4 臨床検査値

臨床検査項目の各平均値に臨床的に意味のある変動はなかった。もっともよくみられた顕著な臨床検査値異常はヘモグロビン減少 4 例（11.1%）、血小板数減少 3 例（8.3%）、アルカリホスファターゼ増加 3 例（8.3%）、ヘマトクリット減少 2 例（5.6%）であった。ALT 及び AST の顕著な増加はそれぞれ 1 例（2.8%）及び 2 例（5.6%）で認めた。ALT が顕著に増加した 1 例は重篤な有害事象を発現した症例（患者番号 101-104）で AST の顕著な増加も伴っていた。

2.5.2.3.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び小児患者の成長に関し、臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

2.5.3 結論

- ボセンタン小児用製剤を長期投与した際の忍容性は良好であった。
- 本試験で発現した有害事象は過去に行った試験でみられたものと類似しており、小児集団に対するボセンタン小児用製剤の新たなリスクはみられなかった。
- 本試験はボセンタン小児用製剤の投与期間が AC-052-365 試験より長かったものの、安全性に関する新たな懸念は生じなかった。
- ボセンタン小児用製剤の有効性に関する結果は過去に小児や成人の PAH 患者を対象に行ったボセンタン既存製剤投与が比較的短かった試験でみられたものと同等であり、検討した有効性評価項目全般にわたって長期投与による改善が認められた。

2.5.4 付録

試験期間中、追跡期間外に発現した 6 例の死亡及び試験期間中に発現した 18 例の重篤な有害事象症例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.2.1 第 12.3.4 項）。

死亡例の詳細
患者番号　105-145
患者番号　110-193
患者番号　104-133
患者番号　102-112
患者番号　102-115
患者番号　102-116

重篤な有害事象症例の詳細
患者番号　105-145
患者番号　110-193
患者番号　104-133

患者番号　102-112
患者番号　102-115
患者番号　112-213
患者番号　103-122
患者番号　104-132
患者番号　110-192
患者番号　111-202
患者番号　112-212
患者番号　105-142
患者番号　110-191
患者番号　112-211
患者番号　111-201
患者番号　107-161
患者番号　102-114
患者番号　101-104

2.5.4.1 死亡例の詳細

患者番号　105-145
死因：肺炎による呼吸不全
患者：8 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始された。既往歴は、ヌーナン症候群であった。
ボセンタン小児用製剤は 85 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始85日目）。使用継続中の併用薬は、アセノクマロールであった。
治験薬投与開始 894 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、肺炎による呼吸不全が発現し、入院。入院時に呼吸困難、頻呼吸及び鼻出血がみられ、アセノクマロールの投与を中止し、抗生物質により治療した。治験薬の投与は継続した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。治験薬投与開始 912 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、入院中に重度の喀血と酸素濃度低下が発現し、蘇生措置が施行されたが死亡した。死因は肺炎による呼吸不全とされた。解剖が行われ、両肺の壊死性動脈炎と血管炎が確認された。

患者番号　110-193
死因：心不全
患者：7 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、喘息及び心房中隔欠損症（ASD）であったが、PAH に対して臨床的意義はないと考えられた（ASD は 4 歳時に外科的に治療された）。
ボセンタン小児用製剤は 96 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始96日目 ）。使用継続中の併用薬は、アセチルサリチル酸、フルチカゾン、フロセミド、サルメテロール及び酸素であった。
治験薬投与開始 115 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、咳嗽及び発熱（38.5℃）で受診し、ウイルス性鼻気管支炎（rhinobronchitis）と診断された。2 日後に入院し、ブデソニド、パラセタモール、ヒドロキシジン及びクロブチノールにより治療した。患者の状態は 48 時間以内に改善され、治験薬投与開始 119 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 123 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 181 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）には、肺高血圧症増悪のため入院し、腹部エコーで肝腫大と軽度脾腫を確認（腹水なし）した。臨床検査で肝機能と腎機能は正常であり、エポプロステノール静脈内投与による治療が決定され、中心ラインを入院 9 日目に留置した。治療を継続したにもかかわらず心不全は改善せず、265 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に死亡した。
解剖は行われなかった。治験薬の投与は死亡時まで継続された。死因は心不全によるものであってボセンタン小児用製剤との関連性なしであった。

患者番号　104-133
死因：難治性右心不全
患者：5 歳ヒスパニック系男児（家族性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。関連のある既往歴の報告はなかった。
ボセンタン小児用製剤は 85 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始85日目）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はなかった。
治験薬投与開始 121 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ポッツ吻合術後に右心不全が発現し、肺高血圧症増悪のため 131 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に入院した。治験薬投与開始 137 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、PAH 増悪による難治性右室不全のため、病院内で死亡した。この事象は重篤と報告されたが、治験薬との関連性なしと判定された。

患者番号　102-112
死因：肺高血圧症に関連した失神及び心停止
患者：5 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、弱視、小脳性運動失調、小脳低形成、鼻炎、耳炎、アデノイド肥大、アデノ

イド切除に続発した細菌感染、胃瘻造設術及び血小板減少症であった。
ボセンタン小児用製剤は 110 日間投与された。*治験薬投与開始約3ヵ月後血中細菌感染が発現したが、治験薬投与継続下で *その翌月 に消失した。この患者は FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始110日目）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はなかった。
治験薬投与開始 218 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、発熱と咳嗽で受診し、入院した。
肺感染との診断により、アモキシシリン/クラブラン酸カリウム、酸素及びベタメタゾンで治療した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 220 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 290 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、定期検診時の心エコーで肺高血圧症増悪が判明した。症状は、疲労と失神寸前の状態であった。
補助的酸素投与を施行し、安定な臨床状態を維持した。シルデナフィル投与開始のため治験薬投与開始 358 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から入院し、治験薬の投与は継続したが、この事象は消失せず、患者は治験薬投与開始 360 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1428 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、呼吸困難とチアノーゼの症状により受診し、入院（この入院の 2 週間前に、失神も発現していた）。
慢性血小板減少症で静脈ルートを使用できなかったため、トレプロスチニルの皮下投与により治療した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1444 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1596 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右心不全と心嚢液貯留による臨床的増悪のため入院した。トレプロスチニル皮下投与中の局所注入部位疼痛も発現し、治療をエポプロステノール静脈内投与に変更した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1626 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残して回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1626 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、患者の介護者が同意を撤回し、中止された。
この患者は、FUTURE 2 の中止後 38 日目に死亡した。FUTURE 2 終了後 28 日間の追跡期間中、SAE の報告はなかった。
死因は治験責任医師により「肺高血圧症に関連した失神及び心停止」と報告された。治験実施計画書により SAE としての報告義務はなかったが、この事象は SAE として安全性データベースに報告され、治験薬との関連性なしとして記載された。

患者番号　102-115
死因：耳感染の疑いによる右室不全
患者：10 歳白人女児（家族性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始

された。試験登録時の既往歴は、貧血、Ip36 染色体欠失、脳症、てんかん、動脈管開存症及び小規模心室中隔欠損症（いずれも自然閉鎖）であった。併用薬は、フルインジオン、フロセミド、スピロノラクトン及び鉄であった。この患者には登録前にすでにボセンタン既存製剤が 1 回 62.5 mg b.i.d.の用量（試験開始時用量に相当）で投与されていたため、治験薬の投与は目標用量（1 回 104 mg b.i.d.）で開始され、その後この用量が死亡まで投与された。
試験中、治験薬投与開始 29 日目と 45 日目の両親による評価でも医師による評価でも、患者の全体的な臨床状態は安定しており、WHO FC の変化なし。治験薬投与開始 69 日目、発熱のため小児救急治療室を受診し、耳炎の疑い。耳炎が微生物学的に証明されなかったためセフポドキシムによるエンピリック治療が施行され、この抗生物質療法施行下で帰宅した。2 日後（治験薬投与開始 71 日目）、発熱、心拍出量低下及び右室不全で集中治療室に入院した。機械的換気を行い、循環作動薬（エピネフリン、ドブタミン及びイソプレナリン）、抗生物質（セフポドキシムをセフォタキシムに切り替え）及びグルコン酸カルシウムにより治療したが、その晩、数回の心停止に至り、翌日（治験薬投与開始 72 日目）に死亡した。解剖は実施しなかった。これら事象及び死因は、治験薬との関連性なしと判定された。

患者番号　102-116
死因：右心カテーテル挿入
患者：2 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、変形性関節症及び失神であった。
ボセンタン小児用製剤は 82 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始82日目 ）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はなかった。
FUTURE 1 及び 2 試験の投与期間中に AE の報告はなく、収集されたデータの全てから、治験薬投与期間中の臨床状態が安定であったことが示された。
治験薬投与開始 859 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、患者の介護者が同意を撤回し、中止された。
3 年後の長期生存状況確認により、この患者が *治験薬投与中止後327日目 に死亡したことが判明した。死因は右心カテーテル挿入との報告であった。この患者が他院での右心カテーテル挿入中に死亡し、それ以前に PAH の増悪がみられなかったことを治験責任医師が確認した。

2.5.4.2 重篤な有害事象症例の詳細

患者番号　105-145
事象名：肺炎、呼吸不全
患者：　8 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に開

始された。既往歴は、ヌーナン症候群であった。
ボセンタン小児用製剤は 85 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始85日目）。使用継続中の併用薬は、アセノクマロールであった。
治験薬投与開始 894 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、肺炎による呼吸不全が発現し、入院。入院時に呼吸困難、頻呼吸及び鼻出血がみられ、アセノクマロールの投与を中止し、抗生物質により治療した。治験薬の投与は継続した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。治験薬投与開始 912 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、入院中に重度の喀血と酸素濃度低下が発現し、蘇生措置が施行されたが死亡した。死因は肺炎による呼吸不全とされた。解剖が行われ、両肺の壊死性動脈炎と血管炎が確認された。

患者番号　110-193
事象名：ウイルス性気管支炎、ウイルス性鼻炎、肺高血圧症/疾患進行、心不全
患者：　7 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、喘息及び心房中隔欠損症（ASD）であったが、PAH に対して臨床的意義はないと考えられた（ASD は 4 歳時に外科的に治療された）。
ボセンタン小児用製剤は 96 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始96日目　）。使用継続中の併用薬は、アセチルサリチル酸、フルチカゾン、フロセミド、サルメテロール及び酸素であった。
治験薬投与開始 115 日目（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日）、咳嗽及び発熱（38.5℃）で受診し、ウイルス性鼻気管支炎（rhinobronchitis）と診断された。2 日後に入院し、ブデソニド、パラセタモール、ヒドロキシジン及びクロブチノールにより治療した。患者の状態は 48 時間以内に改善され、治験薬投与開始 119 日目（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 123 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に後遺症を残さず回復した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 181 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）には、肺高血圧症増悪のため入院し、腹部エコーで肝腫大と軽度脾腫を確認（腹水なし）した。臨床検査で肝機能と腎機能は正常であり、エポプロステノール静脈内投与による治療が決定され、中心ラインを入院 9 日目に留置した。治療を継続したにもかかわらず心不全は改善せず、265 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）に死亡した。
解剖は行われなかった。治験薬の投与は死亡時まで継続された。報告者は、死因を心不全によるものであってボセンタン小児用製剤との関連性なしと報告した。

患者番号　104-133
事象名：肺動脈性肺高血圧症、右心不全、体循環肺動脈シャント
患者：　5 歳ヒスパニック系男児（家族性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に開始

された。関連のある既往歴の報告はなかった。
ボセンタン小児用製剤は 85 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始85日目）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はなかった。
治験薬投与開始 121 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ポッツ吻合術後に右心不全が発現し、肺高血圧症増悪のため 131 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院した。治験薬投与開始 137 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、PAH 増悪による難治性右室不全のため、病院内で死亡した。この事象は重篤と報告されたが、治験薬との関連性なしと判定された。

患者番号　102-112
事象名：アデノイド切除、菌血症、肺感染、肺高血圧症/疾患進行、心嚢液貯留/疾患進行
患者：　5 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始された。既往歴は、弱視、小脳性運動失調、小脳低形成、鼻炎、耳炎、アデノイド肥大、アデノイド切除に続発した細菌感染、胃瘻造設術及び血小板減少症であった。
ボセンタン小児用製剤は 110 日間投与された。*治験薬投与開始約3ヵ月後、血中細菌感染が発現したが、治験薬投与継続下で　*その翌月　に消失した。この患者は FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始110日目）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はなかった。
治験薬投与開始 218 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、発熱と咳嗽で受診し、入院した。
肺感染との診断により、アモキシシリン/クラブラン酸カリウム、酸素及びベタメタゾンで治療した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 220 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 290 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、定期検診時の心エコーで肺高血圧症増悪が判明した。症状は、疲労と失神寸前の状態であった。
補助的酸素投与を施行し、安定な臨床状態を維持した。シルデナフィル投与開始のため治験薬投与開始 358 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から入院し、治験薬の投与は継続したが、この事象は消失せず、患児は治験薬投与開始 360 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1428 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、呼吸困難とチアノーゼの症状により受診し、入院（この入院の 2 週間前に、失神も発現していた）。
慢性血小板減少症で静脈ルートを使用できなかったため、トレプロスチニルの皮下投与により治療した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1444 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1596 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右心不全と心嚢液貯留による臨床的増悪のため入院した。トレプロスチニル皮下投与中の局所注入部位疼痛も発現し、治療をエポプロステノー

ル静脈内投与に変更した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1626 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残して回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1626 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、患者の介護者が同意を撤回し、中止された。
この患者は、FUTURE 2 の中止後 38 日目に死亡した。FUTURE 2 終了後 28 日間の追跡期間中、SAE の報告はなかった。
死因は治験責任医師により「肺高血圧症に関連した失神及び心停止」と報告された。治験実施計画書により SAE としての報告義務はなかったが、この事象は SAE として安全性データベースに報告され、治験薬との関連性なしとして記載された。

患者番号　102-115
事象名：耳感染、右室不全
患者：　10 歳白人女児（家族性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始された。試験登録時の既往歴は、貧血、Ip36 染色体欠失、脳症、てんかん、動脈管開存症及び小規模心室中隔欠損症（いずれも自然閉鎖）であった。併用薬は、フルインジオン、フロセミド、スピロノラクトン及び鉄であった。この患者には登録前にすでにボセンタン既存製剤が 1 回 62.5 mg b.i.d.の用量（試験開始時用量に相当）で投与されていたため、治験薬の投与は目標用量（1 回 104 mg b.i.d.）で開始され、その後この用量が死亡まで投与された。
試験中、治験薬投与開始 29 日目と 45 日目の両親による評価でも医師による評価でも、患者の全体的な臨床状態は安定しており、WHO FC の変化なし。治験薬投与開始 69 日目、発熱のため小児救急治療室を受診し、耳炎の疑い。耳炎が微生物学的に証明されなかったためセフポドキシムによるエンピリック治療が施行され、この抗生物質療法施行下で帰宅した。2 日後（治験薬投与開始 71 日目）、発熱、心拍出量低下及び右室不全で集中治療室に入院した。機械的換気を行い、循環作動薬（エピネフリン、ドブタミン及びイソプレナリン）、抗生物質（セフポドキシムをセフォタキシムに切り替え）及びグルコン酸カルシウムにより治療したが、その晩、数回の心停止に至り、翌日（治験薬投与開始 72 日目）に死亡した。解剖は実施しなかった。これら事象及び死因は、治験薬との関連性なしと判定された。

患者番号　112-213
事象名：失神、胸痛、腹痛
患者：　8 歳白人女児（家族性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始された。関連のある既往歴の報告はなかった。
ボセンタン小児用製剤は 92 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始92日目 ）。使用継続中の併用薬は、エポプロステノールであった（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬投与開始 1221 日前から開始）。

治験薬投与開始 222 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、1 分間の失神後に入院。この事象は、治験薬投与継続下で同日、後遺症を残さず回復し、2 日後に退院した。
この事象は生命を脅かす事象と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 247 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、短時間の胸痛が発現し、翌日に入院した。24 時間ホルター心電図で期外収縮が数回みられたが、それらは良性であり特に治療は行われなかった。
この事象は、治験薬投与継続下で 1 日後に後遺症を残さず回復し、治験薬投与開始 250 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院した。この事象は重篤で重症度は軽度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 281 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、急性腹痛に続いて一過性の浮動性めまいが発現し、入院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 283 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。
この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 617 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、患者の介護者が同意を撤回し、この患者の試験は中止された。

患者番号　103-122
事象名：肺動脈性肺高血圧症/疾患進行
患者：　5 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始された。既往歴は、心室中隔欠損修復と術後の持続的肺高血圧症（ボセンタン既存製剤 1 日 62.5 mg により 3 年前から治療）、アダムス・オリバー症候群及び鼻閉であった。併用薬は、キシロメタゾリン点鼻薬であった。ボセンタン小児用製剤は 90 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了したが、FUTURE 2 試験には進まないことを選択した。
試験 10 日目、PAH が増悪して 4 日間持続したが、PAH 特異的治療を施行しないまま消失した。その後の患者の全体的な臨床状態（ベースラインとの比較）は、医師による評価でも両親による評価でも、治験薬投与開始 31 日目は「変化なし」、治験薬投与開始 57 日目は「改善」であった。その後（*治験薬投与開始約2ヵ月後 、正確な日付不明）、PAH が再度徐々に増悪した。報告によれば、治験薬の投与は用量（1 回 88 mg b.i.d.）を変更せず継続されていた。治験薬投与終了時点での患者の状態（ベースラインとの比較）は、医師による評価でも両親による評価でも「著明に悪化」であった。心エコーで心筋収縮力低下を確認した。治験薬投与終了 1 日後、ボセンタン既存製剤（1 回 31.25 mg b.i.d.）の投与を再開し、同日、血行動態改善の最初の徴候が心エコーで確認され、その後数日で母親が臨床的改善も認めた。94 日目から 98 日目までの入院後（ミルリノン静脈内投与、シルデナフィル投与を開始）、最終的に患者の状態は安定化した。患者はシルデナフィルとトラクリア（1 回 31.25 mg b.i.d.）の併用療法施行下、安定な状態で退院した。この事象（PAH 増悪）は後遺症を残さず回復し、重篤で重症度は重度と評価され、治験薬投与との関連性ありと判定された。
PAH が増悪した理由、及びボセンタン小児用製剤とボセンタン既存製剤の臨床効果に変動がみられたことが医学的に妥当なものであるかどうか明確化するため、小児用製剤のバッチ管理が治験

依頼者により行われたが、品質が標準的であったことが判明。治験責任医師によれば、治験薬（ボセンタン小児用製剤）の服薬コンプライアンス不良が一因の可能性があった（ただし、PAH 増悪の主な理由ではなかった）。

患者番号　104-132

事象名：肺動脈性肺高血圧症/疾患進行、体循環肺動脈シャント、医療機器関連感染、ウイルス感染、カテーテル留置部位感染

患者：　10 歳インド系女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に開始された。既往歴は心房中隔欠損症があったが、PAH に対して臨床的意義はないと考えられた。
ボセンタン小児用製剤は 84 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始84日目）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はなかった。
治験薬投与開始 175 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、肺高血圧症の増悪がみつかった。
治験薬投与開始 222 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に入院し、2 日後にエポプロステノール静脈内投与を開始し、治験薬投与開始 244 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 266 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残して回復した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 378 日目（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）、肺高血圧症増悪のため入院し、2 日後にポッツシャント（吻合、体循環と肺動脈のシャント）手術を施行することが決定した。手術中に輸血も施行され、エポプロステノール投与は中止した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 397 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 487 日目、シルデナフィル投与を開始（この時点では PAH 増悪の報告なし）し、治験薬投与開始 534 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）、カテーテル関連感染のため入院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 543 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 566 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、ウイルス症のため入院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 567 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 653 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）、中心ライン抜去部位（カテーテルは *治験薬投与開始約14カ月に抜去されていた）の感染で受診し、入院。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 664 日目（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
この患者の試験は、治験薬投与開始 687 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、試験全体の終了時に終了した。

患者番号　110-192

事象名：ウイルス性肺炎、痙攣

患者：　3 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。関連のある既往歴の報告はなかった。
ボセンタン小児用製剤は 91 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、その後 FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始91日目）。使用継続中の併用薬は、フロセミドと酸素であった。
治験薬投与開始 576 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、呼吸困難が発現した。翌日、ウイルス性肺炎のため入院し、アモキシシリン、サルブタモール及びエリスロマイシンにより治療した。この事象は、治験薬投与継続下で 581 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず消失し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 705 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、痙攣が発現して入院した。
発熱はなく、治療の必要はなかった。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 708 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院してトピラマート投与を開始した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
この患者の試験は、治験薬投与開始 1774 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、試験全体の終了時に終了した。

患者番号　111-202
事象名：バルーン心房中隔裂開術、心カテーテル、蜂巣炎、注射部位結節、医療機器関連感染、大葉性肺炎
患者：　4 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。
既往歴は、失神エピソード（*治験薬投与開始約29ヵ月前）、低酸素症による痙攣（*治験薬投与開始約6ヵ月前）、チアノーゼエピソード（ベースラインにおいて持続、安全性フォローアップ情報によれば、*治験薬投与開始約5ヵ月前 にバルーン心房中隔裂開術）、胃痛、インフルエンザ様症状、下痢及び耳チューブ挿入であった。
ボセンタン小児用製剤は 85 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始85日目）。使用継続中の併用薬は、エポプロステノール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験薬投与開始 135 日前に開始）、酸素及びワルファリンであった。
治験薬投与開始 113 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、バルーン心房中隔裂開術及び右心カテーテル挿入のため 24 時間入院した。障害部に左－右心房シャントが存在し、心室レベルでのシャントはなかった。この事象は、治験薬投与継続下で同日、後遺症を残さず回復し、翌日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 128 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、中心ライン感染と蜂巣炎のため入院した。血液培養検査はメチシリン感受性 Staphylococcus aureus 陽性であった。セフトリアキソンとバンコマイシンにより治療し、治験薬投与開始 134 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 143 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復した。この事

象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 191 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、2 回目の中心ライン感染のため入院した。
治験薬投与開始 196 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院し、この事象は、治験験薬投与継続下で治験薬投与開始 209 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
*治験薬投与開始約7ヵ月後、ブロビアックカテーテル留置部位の肉芽腫と診断（さらに化膿性と記述）された。
治験薬投与開始 1130 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に入院し、ブロビアックカテーテルを交換して肉芽腫を切除した。この事象は、治験薬投与継続下で同日、後遺症を残さず回復し、治験薬投与開始 1135 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 708 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、中心ラインで別の感染が発現し、治験薬投与開始 716 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に入院して治験薬投与開始 720 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 741 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に後遺症を残さず回復した。
この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1355 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、中心ラインで感染が再発し、翌日入院して治験薬投与開始 1362 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1373 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復した。
この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
この患者は試験を治験薬投与開始 1530 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に終了し、ボセンタン小児用製剤が米国で承認されていなかったため、アンブリセンタン投与を開始した。
28 日間の追跡期間中、治験薬投与終了 17 日後に右中葉肺炎で受診し入院した。
この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。退院は治験薬投与終了 22 日後で、この事象は後遺症を残さず消失した。

患者番号　112-212
事象名：側腹部痛、気管支閉塞、喘鳴
患者：　10 歳白人男児（家族性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、貧血であった。
ボセンタン小児用製剤は 92 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始92日目 ）。使用継続中の併用薬は、エポプロステノール（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、治験薬投与開始 461 日前に開始）、酸素及びフルインジオンであった。
治験薬投与開始 334 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、側腹部痛で受診、入院し、著明な脱飽和が判明（83%）した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 335 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は軽度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 424 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、気管支閉塞と喘鳴で受診、入院し、翌日退院した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 429 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復した。
この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
この患者の試験は、治験薬投与開始 617 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、試験全体の終了時に終了した。

患者番号　105-142
事象名：医療機器合併症、医療機器関連感染
患者：　8 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に開始された。既往歴は、股関節形成不全であった。
ボセンタン小児用製剤は 92 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始92日目 ）。使用継続中の併用薬は、アセノクマロール及びエポプロステノール（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、治験薬投与開始 436 日前に開始）であった。
治験薬投与開始 106 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）、左胸部腫脹と中心静脈アクセス部のトラブルのため受診し、同日入院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 107 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は軽度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 760 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ポート挿入部位感染のため入院した。抗生物質を投与し、ポートを抜去し、新しいポートを挿入した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 780 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1007 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ポート挿入部位の 2 回目の感染のため再入院し、バンコマイシンを投与し、ポートを抜去した。2 日後、ヒックマンカテーテルを挿入した。
この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1011 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
この患者では試験終了時来院が実施されず、*治験薬投与開始1366日目 から*治験薬投与開始1372日目までボセンタン既存製剤を投与されていた。治験薬投与開始 1372 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、年齢が 12 歳に達したため試験は中止された。

患者番号　110-191
事象名：ジストニア
患者：　4 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は心室中隔欠損症があったが、PAH に対して臨床的意義はないと考えられた。
ボセンタン小児用製剤は 91 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始91日目 ）。試験登録時に使用が継続されていた併用薬はなかったと報告

された。
治験薬投与開始 250 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、上下肢と頭部のジストニア運動が発現（意識消失、見当識障害なし）した。左下肢の過伸展による歩行障害あり。この事象は生活上障害となると考えられたため、治験薬投与開始 253 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院。検査の結果、猩紅熱及び連鎖球菌性アンギナと判明（ *治験薬投与開始239～249日目 ）した。小児神経科医は、ジストニア性、アテトーゼ性運動を伴うこの神経障害を、猩紅熱に関連した感染後の合併症と疑った。入院中の臨床状態は安定しており、治験薬投与開始 255 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 652 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を残さず回復した。
この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
この患者の試験は、治験薬投与開始 1806 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、試験全体の終了時に終了した。

患者番号　112-211
事象名：咳嗽、疲労、高血圧
患者：　10 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始された。試験登録時の既往歴は、再発性紅斑、サイトメガロウイルス（CMV）感染及び脳卒中（生後 11 ヵ月時）であった。併用薬は、経口用プレドニゾン、ミコフェノール酸、ガバペンチン、カルシウム、アセチルサリチル酸及びピラセタムであった。治験薬の投与は 1 回 64 mg b.i.d.の用量で開始され、治験薬投与開始 31 日目に 1 回 120 mg b.i.d.に増量され、服薬困難のため治験薬投与開始 59 日目に中止された。
患者の WHO FC は、試験全体を通じて安定していた。治験薬投与開始 27 日目に疲労、咳嗽及び高血圧が発現し、そのため治験薬投与開始 29 日目から 32 日目まで入院（血圧は 31 日目において 148/92 mmHg、ベースラインにおいて 112/73 mmHg）した。この事象は、軽度で治験薬投与との関連性なしと判定された。この事象はニフェジピンにより治療されて治験薬投与開始 34 日目に回復し、その間も治験薬の投与は変更なく継続された。
治験薬投与開始 58 日目、治験実施計画書に従い施行された臨床検査で白血球数が 2.9×10^9/L（ベースラインでは 9.7×10^9/L）であり、この検査所見に関連した有害事象はなかった。試験中も試験終了後も治療の必要はなく、試験終了後は地域の心臓専門医が追跡を継続した。治験責任医師はこの事象を、臨床的に意義なしと判定した。
その他に、この患者は治験薬の服薬が困難であった（味が悪い、錠剤が大きすぎ扱いにくい）。最終的にこの患者の治験中止が決定され、治験薬は同用量のボセンタン既存製剤に置き換えられた。同意は治験薬投与開始 59 日目に撤回され、治験中止理由は管理上の理由/その他と記載された。

患者番号　111-201
事象名：肺高血圧症/疾患進行
患者：　10 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始

された。
既往歴は、心雑音、運動耐容能低下、呼吸困難、間欠性胸痛、肝腫大、ループス抗凝固因子陽性/ラッセルクサリヘビ毒陽性、抗核抗体陽性、季節性アレルギー、アデノイドロ蓋扁桃摘出及び慢性中耳炎による耳チューブ挿入であった。
ボセンタン小児用製剤は 88 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始88日目 ）。使用継続中の併用薬は、アセチルサリチル酸、aquafor ヒーリング軟膏、総合ビタミン剤、neosporin クリーム及びフルチカゾンスプレーであった。
治験薬投与開始 168 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、肺高血圧症増悪のため入院した。約 3 ヵ月間で、6 分間歩行試験の距離が 132 m 短縮し、Borg 呼吸困難指数が 6.5 から 8.0 に上昇し、WHO FC が II から III に悪化していた。右心カテーテル挿入の結果、肺動脈圧の上昇が続いていることが判明したため、治験薬の投与を中止し、入院中一酸化窒素と酸素を投与し、シルデナフィル 20 mg t.i.d. 投与を開始し、患者は翌日退院した。この事象は治験薬投与開始 292 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、重篤で重症度は重度、治験薬との関連性ありと報告された。
治験薬投与開始 168 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、疾患増悪のため、試験は中止された。

患者番号　107-161
事象名：疲労、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血
患者：　7 歳白人男児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、ASD に対する開窓式ステントグラフト装着であった。
ボセンタン小児用製剤は 104 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始104日目 ）。使用継続中の併用薬は、エポプロステノール（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験薬投与開始 882 日前に開始）、フロセミド、酸素、スピロノラクトン及びワルファリンであった。
治験薬投与開始 778 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ヘモグロビン減少による疲労で受診し、入院した。輸血により治療し、治験薬投与開始 779 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 820 日目（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 820 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、患者の介護者が同意を撤回し、試験は中止された。

患者番号　102-114
事象名：肺動脈圧、動脈カテーテル、肺静脈狭窄
患者：　2 歳黒人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、早産児であった。
ボセンタン小児用製剤は 82 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（ *治験薬投与開始92日目 ）。試験登録時に報告された、使用が継続されていた併用薬はな

かった。
心エコーで肺静脈のエリアシング（血管狭窄を示唆する所見）が示されたことにより計画されたPAH の侵襲的再検査のため、治験薬投与開始 1215 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に入院した。カテーテル挿入の結果 PAH が確認され、PVR は高値で、肺静脈 1 ヵ所に中等度狭窄（tightening）があり、楔入圧は正常であった。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1217 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1247 日目（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日）、肺静脈狭窄と診断された。侵襲的治療のため、治験薬投与開始 1308 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に入院し、カテーテル挿入によりこの狭窄が確認され、バルーン拡張術の施行により良好な血行動態成績が得られたが、肺血管抵抗は高値が持続した。この事象は、治験薬投与継続下で治験薬投与開始 1310 日目（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 1464 日目（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日）、治験薬の投与を中止。治験責任医師はこの患者の試験を、治験手順のコンプライアンス違反のため治験薬投与中止 3 日後（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）に中止した。

患者番号　101-104
事象名：横隔膜ヘルニア、自己免疫性肝炎
患者：　2 歳白人女児（特発性肺高血圧症）

FUTURE 1（AC-052-365）試験に登録され、ボセンタン小児用製剤投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始された。既往歴は、ダウン症候群、気管支肺異形成症、甲状腺機能低下症、斜視、肺炎、敗血症及び心房中隔欠損症（PAH にとって臨床的意義なしと考えられた）であった。
ボセンタン小児用製剤は 85 日間投与され、FUTURE 1 試験を終了し、FUTURE 2（AC-052-367）試験に進んだ（*治験薬投与開始85日目 ）。使用継続中の併用薬は、レボチロキシン、フロセミド及び酸素があった。
治験薬投与開始 64 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、地域の病院で受けた胸部 CT により右側横隔膜ヘルニアが判明した。治験薬投与開始 138 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に入院し、手術によりヘルニアを修復した。治験薬の投与は一時的に中断した。この事象は、治験薬投与開始 152 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に後遺症を残さず回復し、同日退院した。この事象は重篤で重症度は中等度と報告され、治験薬との関連性なしと判定された。
治験薬投与開始 273 日目（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）、肝機能検査値異常を確認し、同日の臨床検査で、AST の著明な上昇（51 U/L、＞2×ULN）及び ALT の著明な上昇（125 U/L、＞4×ULN）が判明したため、治験薬を 1 回 48 mg b.i.d.から 1 回 24 mg b.i.d.に減量した。*治験薬投与開始287日目 、追加の臨床検査で F アクチン抗体と抗平滑筋免疫グロブリン G（IgG）抗体が陽性を示し、いずれも自己免疫性肝炎又は慢性活動性肝炎に一致。肝炎パネルは陰性、CMV IgG は陰性、エプスタイン・バーウイルス IgG は陽性であった。治験薬の投与は中断し、*治験薬投与開始293日目 、*治験薬投与開始300日目 及び*治験薬投与開始322日目 のフォローアップ臨床検査で改善を認め、治験薬の投与を*治験薬投与開始329日目 に

再開した。
治験薬投与開始 341 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、AST が 95 U/L、ALT が 219 U/L を示し、それぞれ 3×ULN 及び 7×ULN を超える上昇であった。この事象は消失しなかったため、治験薬の投与を中止し、同日、試験を中止した。アルカリホスファターゼ値はトランスアミナーゼと平行した変化を示したが、ビリルビン値は正常値にとどまった。この事象は重篤で重症度は重度と報告され、治験薬との関連性ありと判定された。
*治験薬投与終了後　に入手されたフォローアップ情報で、この自己免疫性肝炎が *治験薬投与開始448日目に後遺症を残さず回復したことが確認された。

2.6 AC-052-377 試験（モジュール 5.3.5.2.2）

目次

2.6 AC-052-377 試験（モジュール 5.3.5.2.2） 178
2.6.1 試験方法 179
2.6.2 試験の結果 184
2.6.2.1 症例の内訳及びベースライン特性 184
2.6.2.2 有効性 189
2.6.2.3 血中薬物濃度に関する成績 193
2.6.2.4 安全性 200
2.6.3 結論 205

表一覧

表 1 解析対象集団 185
表 2 人口統計学的特性の頻度分布 186
表 3 人口統計学特性の基礎統計量 187
表 4 ベースライン疾患特性の頻度分布 188
表 5 ベースライン時の既往歴（FAS） 188
表 6 ベースライン時の合併症（FAS） 189
表 7 ベースラインから投与 12 週後の PVRI（dyn·sec·m^2/cm^5）の変化（PPS） 190
表 8 ベースラインから投与 12 週間後の変動　PVRI 以外の肺血行動態パラメータ一覧（PPS） 192
表 9　WHO FC のベースラインからの推移（PPS） 193
表 10 ボセンタン及び代謝物の投与 12 週後の血中薬物濃度パラメータ（PK set） 195
表 11 ボセンタン及び代謝物の反復投与時の血漿中薬物濃度パラメータ推定値（PK set） 198
表 12 投与日数及び曝露量（FAS） 201
表 13 有害事象一覧（SS） 202
表 14 臨床的に重要な臨床検査値異常変動（SS） 204
表 15 バイタルサイン：投与 12 週後のベースラインからの変化量（SS） 204
表 16 ベースラインからの変化量（SS） 205

図一覧

図 1 治験デザイン 184
図 2 患者の内訳 184
図 3 血中薬物濃度の推移図（算術平均 ± SD）（PK set） 196
図 4 血漿中薬物濃度（推定値）の推移図（算術平均 ± SD）（PK set） 199

2.6.1 試験方法

治験の標題	小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同、オープンラベル、第3相試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	日本国内 9 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の初回来院日～最後の患者の 12 週評価日）	臨床フェーズ	3
目的	主目的 • 小児 PAH 患者における肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインから投与 12 週後の変化を確認する。 副次的目的 • PVRI 以外の肺血行動態パラメータ及びWHO機能分類（WHO FC）のベースラインから投与12 週後の変化を確認する。 • ボセンタン及びその代謝物の血漿中薬物動態を確認する。 • 投与 12 週後までのボセンタンの安全性及び忍容性を確認する。		
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、第 3 相試験 • スクリーニング期間：治験薬投与開始前 30 日以内 • 投与期間：12 週間（± 7 日間） • 追跡調査期間：治験薬投与終了から 30 日間（+ 7 日間） なお、本試験の継続投与試験（AC-052-378 試験）に参加する場合は、追跡調査期間はない。		
患者数	• 計画数：5 例（有効性評価可能症例として 5 例） • 投与例数：6 例 • Full analysis set：6 例 • Per protocol set：6 例 • Safety set：6 例 • Pharmacokinetic set（PK set）[a]：6 例 [a] 治験に登録され、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、血中薬物濃度測定用採血を行った患者を含めた。		
選択基準	(1) PAH の病因がいずれかである患者 • 特発性 PAH • 遺伝性 PAH • 先天性心疾患（CHD）に伴う PAH		

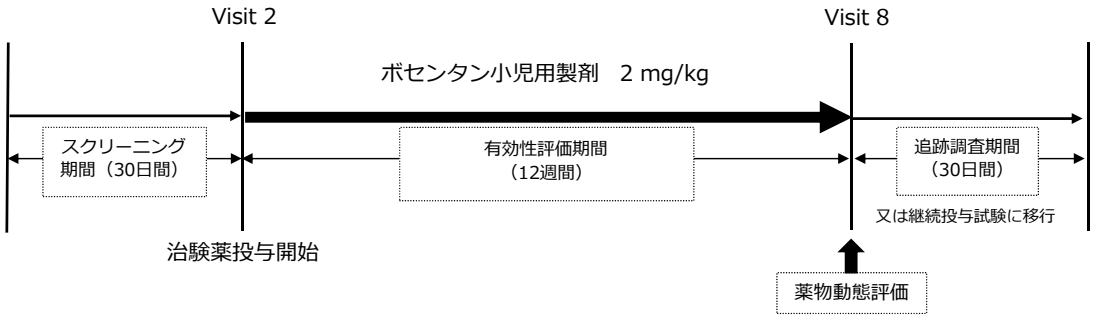
	なお、根治手術後の場合は、修復術後最低 6 ヵ月間に渡って持続／再発を繰り返している患者とした。また、シャント性心疾患の場合は、手術適応ではないと判断された患者とした。 (2) スクリーニング期間の右心カテーテル検査で PAH と診断された患者 1) 安静時平均肺動脈圧は 25 mmHg 以上 2) 肺血管抵抗は 240 dyn･sec/cm^5 以上 3) 肺毛細血管楔入圧又は左室拡張末期圧は 15 mmHg 以下 なお、右心カテーテル検査データはスクリーニング期間前（投与開始前 31～90 日以内）に実施している場合も利用可能とした。ただし、右心カテーテル検査後、スクリーニング期間で、PAH の重症度に変化があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、スクリーニング期間前の右心カテーテル検査データをベースラインとして使用できないこととした（「モジュール 5.3.5.2.2　第 9.6.5.1.2 項 患者の登録」参照）。 (3) WHO FC が II～IV の患者 ただし、投与開始時 4 歳以上の患者のみ確認する (4) 投与開始時 0 歳以上 15 歳未満の日本人患者 (5) 体重 4 kg 以上 (6) 性別不問 妊娠する可能性がある女性は、投与開始前の血清妊娠検査で陰性であり、治験中及び治験薬投与終了（中止）後 1 ヵ月は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、初潮前、閉経後 12 ヵ月以上無月経、不妊処置を実施した女性とする。 (7) 治験で定められた手順を実施する前に、代諾者[b]から同意取得が可能な患者 [b] 本試験における代諾者の範囲：父母、祖父母、法的保護者、未成年後見人
除外基準	(1) 収縮期血圧が年齢に応じた基準値下限の 80 %未満の患者 (2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の数値が、施設基準値上限の1.5倍を超えた患者 (3) 肝機能障害を合併しており、それが中等度又は重度（Child-Pugh Class B又はC）である患者 (4) ヘモグロビン値及び／又はヘマトクリット値が、施設基準値下限の75%未満の患者 (5) 病態が安定していない患者［再発性の失神（めまい）の既往歴又は非代償性右心不全の徴候や症状のある患者など］

	(6) 気管支肺異形成症患者、先天性横隔膜ヘルニア患者又はその他の慢性肺疾患患者 (7) スクリーニング時の右心カテーテル検査前90日以内に併用制限薬（PAH治療薬）の治療を開始又は用量を変更した患者 (8) スクリーニング時の右心カテーテル検査前30日以内にエンドセリン受容体拮抗薬及び／又はエポプロステノール持続注入療法の治療を受けた患者 (9) スクリーニング時の右心カテーテル検査前7日以内に併用制限薬（PAH治療薬以外）の開始又は用量を変更した患者 (10)治験薬投与開始前90日以内に未承認薬の投与及び／又は未承認の医療機器を使用した患者 (11)治験薬投与開始前30日以内に、PAH治療薬以外の併用禁止薬を投与された患者 (12)ボセンタン又はボセンタン小児用製剤の添加物のいずれかに過敏症がある患者 (13)ボセンタンによる治療歴があり、その効果が明らかな患者 (14)妊娠中又は授乳中の患者 (15)右心カテーテル検査によって重篤な合併症（例：心停止、不整脈、脳卒中、肺出血、血栓塞栓症、肺高血圧クライシス等）を併発したことがある患者 (16)他の重症の急性・慢性の疾患があり、治験参加及び治験薬投与によって危険性が増す可能性のある患者 (17)その他、治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した患者
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン小児用製剤 32 mg ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
比較対照薬 / ロット番号 /使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 /投与期間	ボセンタン小児用製剤 32 mg を用いて、1 回 2 mg/kg、1 日 2 回（b.i.d.）、経口投与した。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。
薬物動態評価基準：	PK [c]評価日（投与12 週後／投与中止時）の、投与直前、投与後0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、7.5 時間、12 時間に、濃度－時間プロファイルについて、非コンパートメント解析を行い、以下の評価項目を導出する。 • ボセンタン及びその代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、Ro 64-1056）の C_{max}、t_{max} 及び AUC_{τ} [c] 本試験では全血中の薬物濃度を測定したため、追加解析とし

	て血漿中薬物濃度を推定した。
有効性評価基準：	**主要評価項目** 投与12週後のPVRIのベースライン[d]からの変化 **副次評価項目** 投与12週後のベースライン[d]からの変化 • PVRI 以外の肺血行動態 – 心係数（CI） – 平均右心房圧（mRAP） – 平均肺動脈血圧（mPAP） – 全身血管抵抗係数（SVRI） – 肺血管抵抗（PVR）／全身血管抵抗（SVR）比 – 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2） • WHO FC なお、投与開始時 4 歳以上の小児患者のみ対象 [d] ベースラインは、治験薬の初回投与前直近に行った評価と定義する。
安全性評価基準：	• 治験薬投与終了（中止）30 日後[e]までに発現した有害事象及び重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した心電図異常 • バイタルサイン（血圧、脈拍）、身長及び体重のベースラインから治験薬投与終了（中止）までの変化 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した臨床検査値異常 • 治験薬投与終了（中止）までに AST 及び／又は ALT が、最低 1 回は施設基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合 • 治験薬投与終了（中止）までにヘモグロビンが、最低 1 回は 10 g/dL 以下を示した患者の割合 [e] 全例継続投与試験に移行したため、投与開始から本試験の治験薬の投与終了までの有害事象及び重篤な有害事象を集計した。
統計手法：	臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的位置づけで統計学的評価を行った。症例数は、実施可能性から判断し設定した。 主要評価項目の評価は、投与前値との比較に基づいた臨床的推論で行った。補足的解析として、臨床的な検討事項を深く理解するため主要評価項目に関してベースラインと 12 週後値の変動について解析を行った。 ベースラインと12週後の変動について、平均値、標準偏差、標準誤

	差、中央値、四分位値、最小値及び最大値並びに平均値及び中央値の両側95%信頼限界等で要約した。
継続投与試験：	本治験を完了（Visit8 の評価を実施）した患者で治験責任（分担）医師が、ボセンタン小児用製剤の継続投与が妥当であると判断した患者［本治験の継続投与試験（AC-052-378 試験）の基準に合致した患者］は、本治験の継続投与試験（AC-052-378 試験）に参加することができることとした。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 1

2.6.2 試験の結果

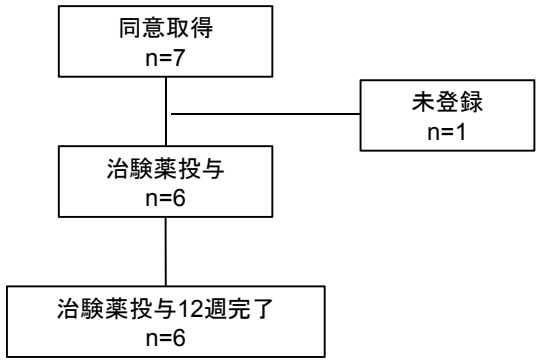
2.6.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.6.2.1.1 症例の内訳

患者の内訳を図 2 に示した。7 例から治験参加の同意を取得し、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参加は不適切と判断された。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。

本治験期間終了後、6 例全例が継続投与試験（AC-052-378 試験）に移行した。

図 2 患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 3

解析対象集団の内訳を表 1 に示した。治験実施計画書では設定していなかったが、統計解析計画書 1.0 版で薬物濃度解析対象集団（PKS：PK set）を新たに設定した。登録した 6 例全例が治験薬投与集団（FAS : Full analysis set）、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS : Per Protocol Set）、安全性解析対象集団（SS：Safety Set）及び PKS となった。

全解析対象集団が同一となったため、解析結果は有効性評価では PPS のみを使用した。

表 1 解析対象集団

	N=6
Full analysis set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)
Per protocol set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)
Safety set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)
PK set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 6

2.6.2.1.2 ベースライン特性

本試験に登録された 6 例の人口統計学的特性の頻度分布を表 2 に、基礎統計量を表 3 に示した。

6 例中、男性 4 例（66.7%）に対し女性が 2 例（33.3%）であり男性が多かった。年齢別では 0～5 歳が 3 例（50.0%）、6～11 歳が 1 例（16.7%）、12～14 歳が 2 例（33.3%）であり、対象とした年齢層に偏りなく投与された。具体的な年齢構成は 1、3、5、6、12 及び 13 歳で平均±SD は 6.7±4.8 歳、中央値は 5.5 歳であった。

表 2 人口統計学的特性の頻度分布

	FAS / PPS / SS / PKS N=6
性別	
n	6
男	4 (66.7%)
女	2 (33.3%)
年齢 (歳)	
n	6
0-5	3 (50.0%)
6-11	1 (16.7%)
12-14	2 (33.3%)

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 7

表 3 人口統計学特性の基礎統計量

	FAS / PPS / SS / PKS N=6
年齢 (歳)	
n	6
Mean	6.7
Standard deviation	4.8
Standard error	2.0
Median	5.5
Q1 , Q3	3.0, 12.0
Min , Max	1, 13
身長 (cm)	
n	6
Mean	119.20
Standard deviation	33.11
Standard error	13.52
Median	114.20
Q1 , Q3	97.30, 155.40
Min , Max	74.5, 159.6
体重 (kg)	
n	6
Mean	23.47
Standard deviation	13.07
Standard error	5.34
Median	19.80
Q1 , Q3	15.20, 36.20
Min , Max	7.7, 42.1

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 8

ベースライン時の疾患特性の頻度分布を表 4 に示した。

6 例中、特発性 PAH が 66.7%（4/6 例）、遺伝性 PAH が 16.7%（1/6 例）、先天性心疾患に伴う PAH が 16.7%（1/6 例）であった。治験薬投与開始時点で PDE-5 阻害剤又はベラプロストナトリウムを併用していたのは 83.3%（5/6 例）であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 12）。

表 4 ベースライン疾患特性の頻度分布

	FAS / PPS / SS / PKS N=6
PAH 分類	
n	6
特発性 PAH	4 (66.7%)
遺伝性 PAH	1 (16.7%)
先天性心疾患に伴う PAH	1 (16.7%)
PDE-5 阻害剤併用有無	
n	6
無	1 (16.7%)
有	5 (83.3%)

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 9

ベースライン時の既往歴を表 5、合併症を表 6 に示した。

心肺機能に関する既往歴を有していたのは 33.3%（2/6 例）であった。合併症は全例有しており、最も多かったのは鼻出血が 66.7%（4/6 例）で、次いで心不全、便秘、アレルギー性鼻炎が各 33.3%（2/6 例）であった。

表 5 ベースライン時の既往歴（FAS）

Preferred Term	N=6 n(%)
Total pts with at least one disease	2(33.3%)
Total number of diseases	8
喘息	1(16.7%)
修正大血管転位	1(16.7%)
胎児循環遺残	1(16.7%)
肺動脈閉鎖	1(16.7%)
肺動脈狭窄	1(16.7%)
心室中隔欠損症	1(16.7%)
気管支軟化症	1(16.7%)
横隔神経麻痺	1(16.7%)

MedDRA/J ver 17.0
出典：　モジュール 5.3.5.2.2 表 10

表 6 ベースライン時の合併症（FAS）

Preferred Term	N=6 n(%)
Total pts with at least one disease	6(100.0%)
Total number of diseases	25
鼻出血	4(66.7%)
心不全	2(33.3%)
便秘	2(33.3%)
アレルギー性鼻炎	2(33.3%)
ざ瘡	1(16.7%)
アフタ性口内炎	1(16.7%)
動静脈瘻	1(16.7%)
心房中隔欠損症	1(16.7%)
慢性副鼻腔炎	1(16.7%)
アレルギー性結膜炎	1(16.7%)
下痢	1(16.7%)
頭痛	1(16.7%)
鉄欠乏性貧血	1(16.7%)
メラノサイト性母斑	1(16.7%)
鼻漏	1(16.7%)
２１トリソミー	1(16.7%)
乾皮症	1(16.7%)
季節性アレルギー	1(16.7%)
内臓逆位症	1(16.7%)

MedDRA/J ver 17.0
出典：　モジュール 5.3.5.2.2 表 11

2.6.2.2 有効性

2.6.2.2.1 主要評価項目

肺血管抵抗係数（PVRI）のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 7 に示した。

ベースライン時の PVRI の平均値±SD は 907.7 ± 494.9 dyn·sec·m^2/cm^5、投与 12 週の PVRI の平均値±SD は 903.7 ± 468.4 dyn·sec·m^2/cm^5 であった。PVRI の平均変化量±SD は–4.0 ± 258.6 dyn·sec·m^2/cm^5、中央値は 37.5 dyn·sec·m^2/cm^5、最小値及び最大値はそれぞれ–406 及び 378 dyn·sec·m^2/cm^5 であった。ベースラインと投与 12 週の PVRI 幾何平均比は 100.4%（95% CI：80.9～124.4）であった。

個別症例でみたベースラインから投与 12 週後の PVRI の変化は、2 例で低下、3 例で大きな変化は認めず 1 例で上昇した。PVRI が上昇した 1 例（被験者識別コード：[redacted]-01）では、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。補足的解析として実施した Wilcoxon の符号付順位検定では p=1.0000、対応のある t 検定では p=0.9712 であり治験薬投与前後での PVRI 変化量に統計的有意差を認めなかった。

表 7 ベースラインから投与 12 週後の PVRI（dyn·sec·m^2/cm^5）の変化（PPS）

	N=6
Baseline	
n	6
Mean	907.7
Standard deviation	494.9
Standard error	202.0
Median	775.5
Q1 , Q3	660.0, 1200.0
Min , Max	306, 1729
Week 12	
n	6
Mean	903.7
Standard deviation	468.4
Standard error	191.2
Median	805.5
Q1 , Q3	582.0, 1323.0
Min , Max	328, 1578
Change from baseline to Week 12	
n	6
Mean	-4.0
Standard deviation	258.6
Standard error	105.6
Median	37.5
Q1 , Q3	–138.0, 67.0
Min , Max	–406, 378
95% CI of the mean	–275.4, 267.4
95% CI of the median	–406.0, 378.0
p-value Wilcoxon signed rank test	1.0000
p-value Paired-t test	0.9712
Percent ratio Week 12 / Baseline	
n	6
Geometric Mean	100.4
95% CI of the geometric mean	80.9 , 124.4

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 14

2.6.2.2.2 副次評価項目

PVRI 以外の肺血行動態パラメータ及び WHO FC のベースラインからの推移について以下に示した。

2.6.2.2.2.1 心係数（CI）

CI のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 8 に示した。CI の平均変化量±SD は–0.40 ± 0.71 L/min/m^2、中央値は–0.60 L/min/m^2、四分位範囲は–0.80～0.40　L/min/m^2 であり、わずかに低下傾向を示した。ベースラインと投与 12 週の CI 幾何平均比は 88.7%（95% CI：72.8～108.2）であった。

2.6.2.2.2.2 平均右心房圧（mRAP）

mRAP のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 8 に示した。mRAP の平均変化量±SD は 1.3 ± 2.5 mmHg、中央値は 1.0 mmHg、四分位範囲は 0.0～3.0 mmHg であり、わずかに上昇した。ベースラインと投与 12 週の mRAP 幾何平均比は 124.2 %（95% CI：83.7～184.3）であった。

2.6.2.2.2.3 平均肺動脈圧（mPAP）

mPAP のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 8 に示した。mPAP の平均変化量±SD は–4.7 ± 10.9 mmHg、中央値は-3.5 mmHg、四分位範囲は–5.0～3.0 mmHg と低下した。ベースラインと投与 12 週の mPAP 幾何平均比は 91.9%（95% CI：75.7～111.5）であった。

2.6.2.2.2.4 全身血管抵抗係数（SVRI）

SVRI のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 8 に示した。SVRI の平均変化量±SD は 142.8 ± 288.6 dyn·sec·m^2/cm^5、中央値は 308.0 dyn·sec·m^2/cm^5、四分位範囲は–65.0～329.0 dyn·sec·m^2/cm^5 と上昇した。ベースラインと投与 12 週の SVRI 幾何平均比は 107.9%（95% CI : 88.5～131.5）であった。

2.6.2.2.2.5 肺血管抵抗（PVR）/ 全身血管抵抗（SVR）比

PVR/SVR 比のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 8 に示した。PVR/SVR 比の平均変化量±SD は–5.88 ± 13.63%、中央値は–4.60%、四分位範囲は–10.10～6.80%であった。ベースラインと投与 12 週の PVR/SVR 比の幾何平均比は 93.0%（95% CI：71.7～120.7）であった。

2.6.2.2.2.6 混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

SvO_2 のベースラインから投与 12 週間後の変動を表 8 に示した。SvO_2 の平均変化量±SD は-3.97 ± 2.93%、中央値は–3.90%、四分位範囲は–6.00～–2.00%であった。ベースラインと投与 12 週の SvO_2

幾何平均比は 94.6%（95% CI：90.6～98.8）であった。

表 8 ベースラインから投与 12 週間後の変動　PVRI 以外の肺血行動態パラメーター一覧（PPS）

	N	Baseline[1)]	Week 12[1)]	Change from baseline to Week 12[2)]	p-value[3)] p-value[4)]
CI	6	3.87 (1.10)	3.47 (1.02)	–0.40 (0.71)	0.1875
(L/min/m^2)		3.10 3.70 4.40	2.60 3.75 4.40	–0.80 –0.60 0.40	0.2261
		(2.71, 5.02)	(2.40, 4.53)	(–1.15, 0.35)	
				88.7(72.8,108.2)	
mRAP	6	4.8 (1.7)	6.2 (2.5)	1.3 (2.5)	0.3750
(mmHg)		4.0 4.5 5.0	4.0 6.5 7.0	0.0 1.0 3.0	0.2488
		(3.0, 6.6)	(3.6, 8.8)	(–1.3, 4.0)	
				124.2(83.7,184.3)	
mPAP	6	50.8 (20.6)	46.2 (18.8)	–4.7 (10.9)	0.5625
(mmHg)		35.0 47.5 74.0	33.0 42.5 50.0	–5.0 –3.5 3.0	0.3421
		(29.2, 72.5)	(26.4, 65.9)	(–16.1, 6.8)	
				91.9(75.7,111.5)	
SVRI	6	1691.5 (549.9)	1834.3 (655.8)	142.8 (288.6)	0.5625
(dyn.sec.m^2/cm^5)		1327.0 1583.5 1987.0	1382.0 1538.5 2308.0	–65.0 308.0 329.0	0.2795
		(1114.4, 2268.6)	(1146.2, 2522.5)	(–160.0, 445.7)	
				107.9(88.5,131.5)	
PVR / SVR 比	6	56.32 (29.14)	50.43 (26.08)	–5.88 (13.63)	0.3125
(%)		31.80 55.05 87.00	30.00 46.30 57.30	–10.10 –4.60 6.80	0.3386
		(25.73, 86.90)	(23.06, 77.80)	(–20.18, 8.42)	
				93.0(71.7,120.7)	
SvO_2	6	73.25 (7.68)	69.28 (7.05)	–3.97 (2.93)	0.0625
(%)		67.00 73.50 79.00	65.00 67.50 77.00	–6.00 –3.90 –2.00	0.0211
		(65.19, 81.31)	(61.88, 76.68)	(–7.04, –0.89)	
				94.6(90.6,98.8)	

1) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
2) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI、幾何平均比（95% CI）
3) p-value Wilcoxon signed rank test
4) p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 15、表 37、表 38、表 39、表 40、表 41、表 42

2.6.2.2.2.7 WHO FC

WHO FC のベースラインからの推移を表 9 に示した。

WHO FC は投与開始時に 4 歳以上であった 4 例で評価された。全例でベースライン時は FC II であった。その後、1 例で 8 週目に FC II から I に改善したものの、12 週目には FC II と評価された。期間中に FC の悪化した症例はいなかった。

表 9　WHO FC のベースラインからの推移（PPS）

		Baseline				
		I	**II**	**III**	**IV**	**Total**
4 週	I	-	-	-	-	0
	II	-	4(100.0%)	-	-	4
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4
8 週	I	-	1(25.0%)	-	-	1
	II	-	3(75.0%)	-	-	3
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4
12 週	I	-	-	-	-	0
	II	-	4(100.0%)	-	-	4
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 16

2.6.2.3 血中薬物濃度に関する成績

2.6.2.3.1 血中薬物濃度測定の実施

本試験では小児患者を対象としているため、薬物濃度測定は採血量の少ない DMPK カードを用い全血の薬物濃度を測定した。しかし、海外で実施した AC-052-365 試験や AC-052-356 試験では血漿中の薬物濃度を測定しており、これらの結果と比較考察するため、本試験で得られた血中薬物濃度を用いて追加解析として血漿中薬物濃度を推定した。

ボセンタンは赤血球中への移行性が低いことが確認されていることから（モジュール 1.13.1.1 資料概要 P.387）、症例ごとの全血中薬物濃度と投与 12 週のヘマトクリット値（%）を用いて血漿中薬物濃度推定を行った。

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）

2.6.2.3.2 血中薬物濃度測定結果

ボセンタン（Ro47-0203）及び代謝物（Ro47-8634、Ro48-5033 及び Ro64-1056）の投与 12 週後の血中薬物濃度パラメータを表 10 に、血中薬物濃度の推移を図 3 に示した。

PK 解析対象集団は全 6 例であったが、[redacted]-01 の治験薬投与 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、[redacted]-01 の AUC_{τ}、C_{max} 及び t_{max} の結果は算出

しなかった。

血中薬物濃度が検出限界以下（BQL）の場合は「0」を代入し、幾何平均は BQL となった採血ポイントのある症例を除いて算出した。

ボセンタンの C_{max} の幾何平均は 313.1 0ng/mL（95% CI：119.3～821.4）、AUC_{τ} の幾何平均は 1458.31 ng·h/mL（95% CI：554.7～3833.7）、t_{ax}（中央値）は 2 時間であった。

代謝物 Ro48-5033 の C_{max} の幾何平均は 34.83 ng/mL（95% CI：10.1～120.1）、AUC_{τ} の幾何平均は 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。

代謝物 Ro64-1056 の C_{max} の幾何平均は 24.85 ng/mL（95% CI：8.0～77.6）、AUC_{τ} の幾何平均は 184.42 ng·h/mL（95% CI：60.0～567.1）、t_{max}（中央値）は 3 時間であった。

以上に示されるように、ボセンタン小児用製剤を服用した際の血中薬物濃度は、個体間差が非常に大きい結果となった。

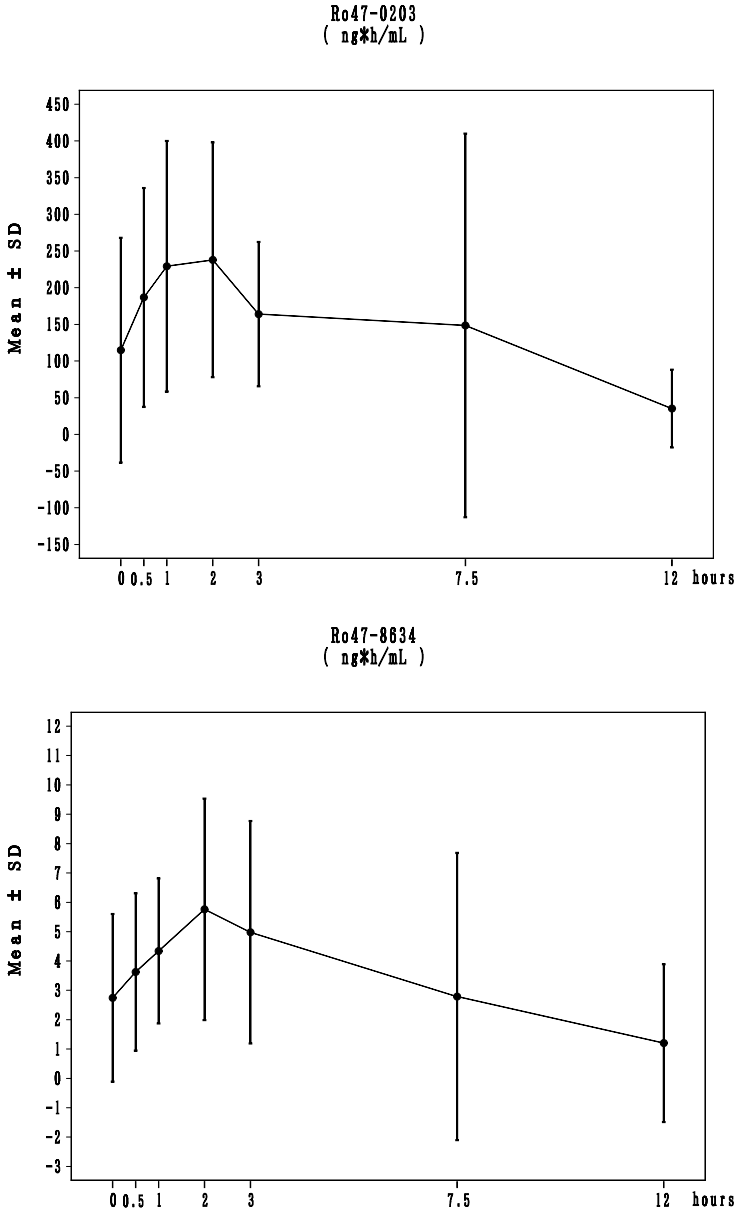
日本人小児 PAH 患者がボセンタン既存製剤を服用した際の C_{max} が約 50 倍の個体差が認められ、血漿中薬物濃度の個体差が大きいという報告がある[Taguchi 2011]。このことから、本試験で認められた血中薬物濃度のばらつきも個体差によるものと考えられた。

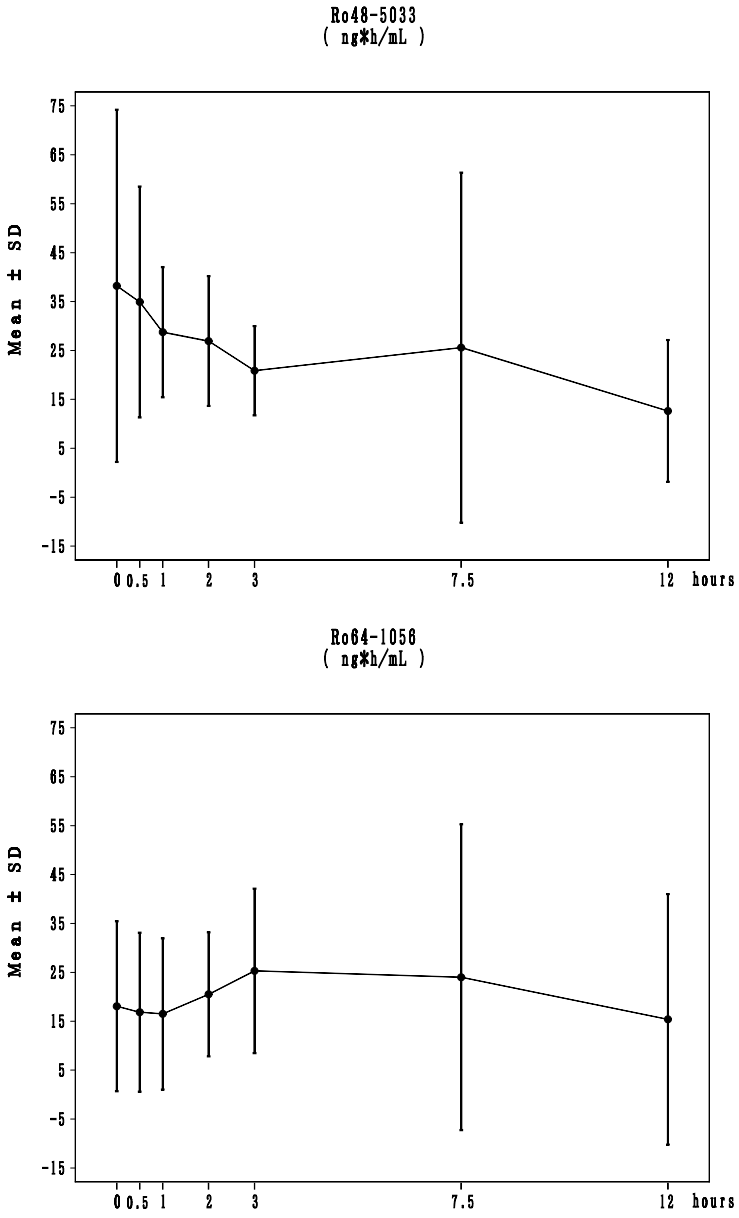
表 10 ボセンタン及び代謝物の投与 12 週後の血中薬物濃度パラメータ（PK set）

	Cmax (ng/mL)	AUCτ (ng*h/mL)	t_{max} (h)
ボセンタン（Ro47-0203）			
n	5	5	5
Median	400.00	1322.18	2.00
Min , Max	83.9 , 616.0	515.6 , 4440.3	1.0 , 7.5
Geometric Mean	313.10	1458.31	
95% CI of the geometric mean	119.3 , 821.4	554.7 , 3833.7	
Ro47-8634			
n	5	5	4
Median	7.91	27.75	2.00
Min , Max	0.0 , 11.3	0.0 , 104.9	1.0 , 7.5
Geometric Mean	8.90	42.96	
95% CI of the geometric mean	5.8 , 13.6	13.4 , 137.4	
Ro48-5033			
n	5	5	5
Median	34.70	192.62	0.50
Min , Max	8.0 , 106.0	40.6 , 667.8	0.0 , 2.0
Geometric Mean	34.83	191.10	
95% CI of the geometric mean	10.1 , 120.1	54.2 , 673.3	
Ro64-1056			
n	5	5	5
Median	20.40	137.81	3.00
Min , Max	6.9 , 79.7	64.8 , 744.7	3.0 , 7.5
Geometric Mean	24.85	184.42	
95% CI of the geometric mean	8.0 , 77.6	60.0 , 567.1	

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 17 改変

図 3 血中薬物濃度の推移図（算術平均 ± SD）（PK set）





n=5

出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 4

2.6.2.3.3 推定血漿中薬物濃度

「第 2.6.2.3.1 項血中薬物濃度測定の実施」に示したように、本試験では全血中の薬物濃度を測定した。ボセンタンは赤血球中への移行性が低いことが確認されていることから（モジュール 1.13.1.1 資料概要 p.387）、症例ごとの全血中薬物濃度と投与 12 週のヘマトクリット値（%）を用いて追加解析として血漿中薬物濃度推定を行った（表 11、図 4）。

ボセンタンの C_{max}（推定値）の幾何平均は 493.75 ng/mL（95% CI：187.4～1301.1）、AUC_{τ}（推定値）の幾何平均は 2299.74 ng·h/mL（95% CI：886.9～5963.2）であった。

代謝物 Ro48-5033 の C_{max}（推定値）の幾何平均は 54.93 ng/mL（95% CI：16.2～185.9）、AUC_{τ}（推定値）の幾何平均は 301.37 ng·h/mL（95% CI：86.1～1054.3）であった。

代謝物 Ro64-1056 の C_{max}（推定値）の幾何平均は 39.19 ng/mL（95% CI：12.8～119.9）、AUC_{τ}（推定値）の幾何平均は 290.83 ng·h/mL（95% CI：97.0～871.5）であった。

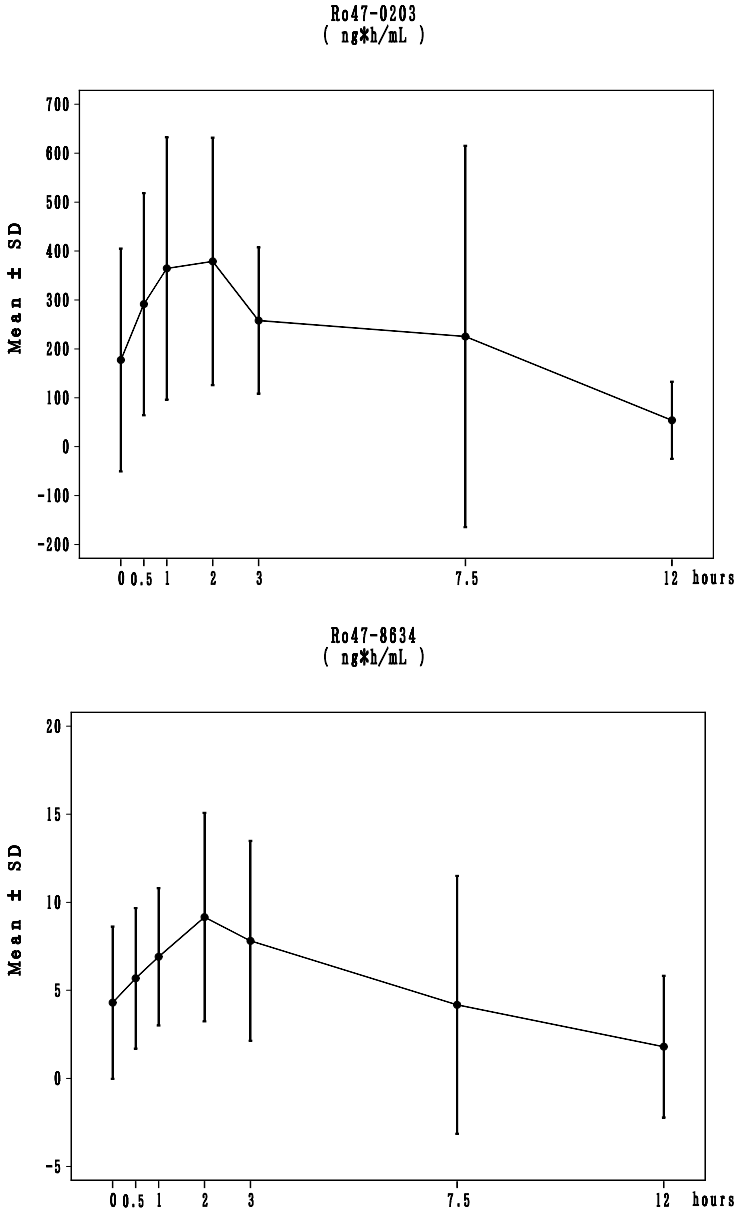
以上に示されるように、血漿中薬物濃度推定値は全血中薬物濃度と同様の変動を示し、個体間差が非常に大きい結果となった。

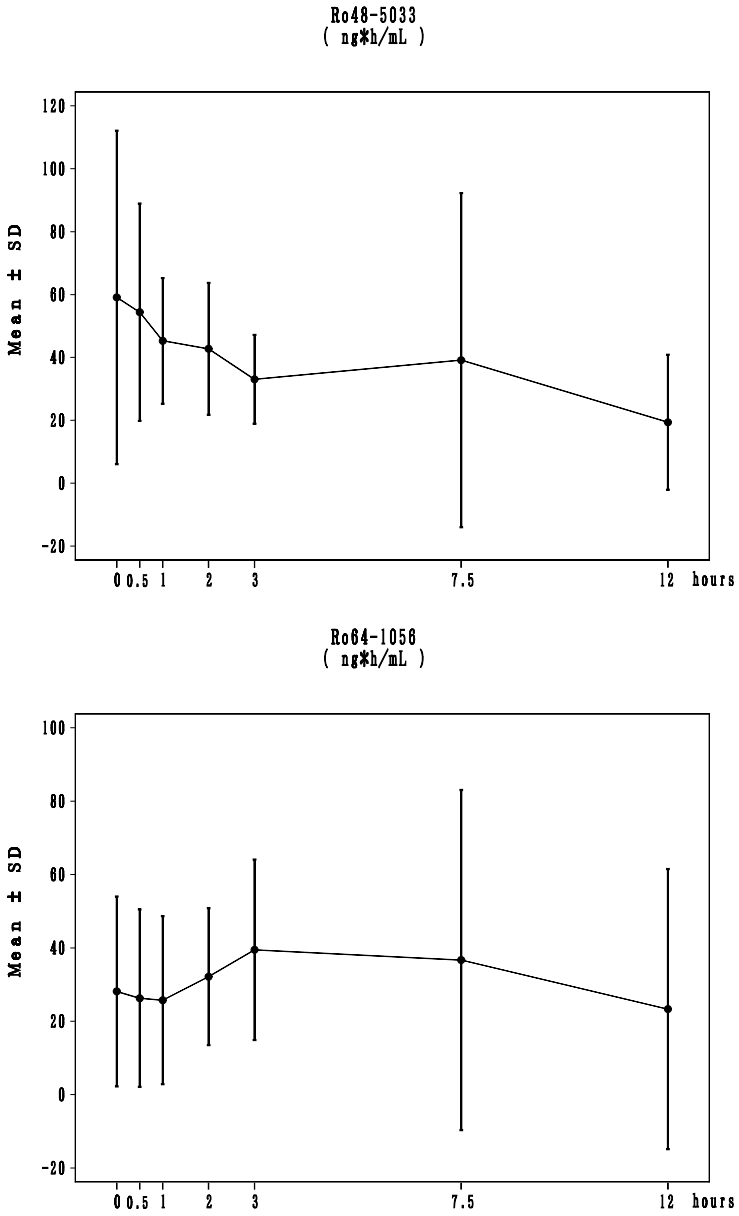
表 11 ボセンタン及び代謝物の反復投与時の血漿中薬物濃度パラメータ推定値（PK set）

	Cmax (ng/mL)	**AUCτ (ng*h/mL)**
ボセンタン（Ro47-0203）		
n	5	5
Median	644.12	2344.28
Min , Max	127.3 , 922.2	782.4 , 6647.1
Geometric Mean	493.75	2299.74
95% CI of the geometric mean	187.4 , 1301.1	886.9 , 5963.2
Ro47-8634		
n	5	5
Median	14.02	49.21
Min , Max	0.0 , 16.9	0.0 , 157.0
Geometric Mean	14.17	68.40
95% CI of the geometric mean	9.9 , 20.2	23.4 , 200.3
Ro48-5033		
n	5	5
Median	55.88	310.57
Min , Max	12.1 , 158.7	61.6 , 999.7
Geometric Mean	54.93	301.37
95% CI of the geometric mean	16.2 , 185.9	86.1 , 1054.3
Ro64-1056		
n	5	5
Median	35.11	242.98
Min , Max	10.5 , 119.3	98.3 , 1114.9
Geometric Mean	39.19	290.83
95% CI of the geometric mean	12.8 , 119.9	97.0 , 871.5

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 18 改変

図 4 血漿中薬物濃度（推定値）の推移図（算術平均 ± SD）（PK set）





n=5
出典：モジュール 5.3.5.2.2 図 6

2.6.2.3.4 患者ごとの有効性反応の提示

有効性データの患者別一覧をモジュール 5.3.5.2.2 第 11.2.5 項に示した。

2.6.2.4 安全性

2.6.2.4.1 治験薬の投与

治験薬を投与した 6 例全例が治験期間中服薬率 80%以上で投与された。治験期間中治験実施計画書に定められた用量で投与され、逸脱は無かった（モジュール 5.3.5.2.2 付録 16.2.5）。

投与日数及び曝露量を表 12 に示した。全例が 12 週の投与期間を満了した。

表 12 投与日数及び曝露量（FAS）

	Full analysis set N=6
投与日数（中断期間を除く） (日)	
n	6
Mean	84.7
Standard deviation	4.2
Standard error	1.7
Median	84.0
Q1 , Q3	82.0, 86.0
Min , Max	80, 92
総投与量 (mg)	
n	6
Mean	8170.67
Standard deviation	4407.71
Standard error	1799.44
Median	6840.00
Q1 , Q3	5888.00, 12672.00
Min , Max	2560.0, 14224.0
1 日平均投与量 (mg)	
n	6
Mean	97.02
Standard deviation	54.48
Standard error	22.24
Median	80.00
Q1 , Q3	64.00, 152.67
Min , Max	32.0, 173.5

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 20

2.6.2.4.2 有害事象

本試験の有害事象は、MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.17.0 を用いて読み替えた。

6 例全例が本試験の継続投与試験（AC-052-378 試験）に移行したため、投与開始から本試験の治験薬の投与終了までの有害事象を集計した。継続投与試験移行後も継続している有害事象は継続投与試験で追跡した。

投与 12 週後までに発現した有害事象の一覧を 表 13 に示した。

2 例以上に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」のみで 33.3%（2/6 例）であり、その他全ての有害

事象は各 1 例のみ認めた。

投与 12 週後までに発現した有害事象は、1 例の最重症度が中等度、4 例の最重症度は軽度であった。中等度の有害事象はアデノウイルス性上気道感染であり 1 例に発現した。重度と判断された有害事象を発現した症例はいなかった（モジュール 5.3.5.2.2 表 47）。

治験薬との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）のみであった（モジュール 5.3.5.2.2 表 23）。

本試験では、注目すべき有害事象として貧血、末梢性浮腫及び肝機能検査値異常に関連した事象を規定した。発現した事象は同一症例で「貧血」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件でいずれも程度は軽度であった。末梢性浮腫の発現はなかった（モジュール 5.3.5.2.2 表 24）。

表 13 有害事象一覧（SS）

Preferred Term	N=6	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	5(83.3%)	
Total number of AEs	17	
鼻咽頭炎	2(33.3%)	5
腹痛	1(16.7%)	1
アデノウイルス性上気道感染	1(16.7%)	1
貧血	1(16.7%)	1
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
喘息	1(16.7%)	1
おむつ皮膚炎	1(16.7%)	1
皮膚乾燥	1(16.7%)	1
鼻出血	1(16.7%)	1
筋肉痛	1(16.7%)	1
発熱	1(16.7%)	1
血中リン増加	1(16.7%)	1
横隔神経麻痺	1(16.7%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 22

2.6.2.4.3 死亡、その他重篤な有害事象

治験期間中に死亡した症例はなかった。

治験期間中に発現した重篤な有害事象は、1 例 1 件（16.7%、1/6 例）であり事象はアデノウイルス性上気道感染であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 26）。この重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

被験者識別コード：[redacted]-01

事象名：アデノウイルス性上気道感染

1 歳の男児 PAH 患者で、合併症は 21 トリソミー、心房中隔欠損症、鼻漏であった。20[redacted] 年 11 月 11 日に治験薬導入目的で入院（ *同年　11 月 15 日退院予定）し、同日ボセンタン小児用製剤を投与開始した。翌日、起床時より鼻閉、鼻汁があり体温は 37.5～37.7°C で推移したため、アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインを内服開始した。治験薬投与開始 3 日目も鼻閉、鼻汁は継続し、23 時の体温は 38.1°C であった。治験薬投与開始 4 日目、症状が継続したため、A 群 β 溶血性連鎖球菌、咽頭アデノウイルス抗原の迅速検査を実施した結果、咽頭アデノウイルス抗原（+）であったため、アデノウイルス感染による上気道炎と診断された。治験薬投与開始 5 日目、退院予定であったが上気道炎の症状が継続し、1 回哺乳量の減少が見られたため経過観察目的で入院継続となった。治験薬投与開始 8 日目、症状が改善傾向となり退院した。アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインの内服は継続した。治験薬投与開始 28 日目、アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインは治験薬投与開始 17 日目に終了したことを確認し、症状の悪化はなかったため、回復と判断した。治験責任医師は　*同年　11 月 11 日に入院し、翌日起床後より症状があるため、入院以前に感染した偶発的な事象と考えられ治験薬との因果関係は否定できると判断した。

当該事象は治験薬投与開始 2 日目にアデノウイルス性上気道感染による入院期間延長のため重篤な有害事象となったもので、重症度は中等度であり、治験薬の投与は継続された。

2.6.2.4.4 投与の中止に至った有害事象

治験期間中に治験薬の投与中止に至った症例はなかった。

2.6.2.4.5 妊娠

治験期間中に妊娠した症例はなかった。

2.6.2.4.6 臨床検査値

臨床検査値の平均値のベースラインから投与開始 2 週後、4 週後、6 週後、8 週後、10 週後及び 12 週後の変化量をモジュール 5.3.5.2.2　表 52 に示した。

各臨床検査値項目は、ベースラインと比べ治験薬投与期間を通して大きな変動を示さなかった。

統計解析計画書（モジュール 5.3.5.2.2　付録 16.1.9.1）の「Actelion 社の標準的基準範囲」を用い、投与開始 12 週後までに注目すべき異常変動（HH：Marked Reference Range より高値かつベースラインからの意味のある増加／LL：Marked Reference Range より低値かつベースラインからの意味のある減少）がみられた症例を集計した。投与開始 12 週後までにヘモグロビン及びヘマトクリットが低値に異常変動を示した症例が各 16.7%（1/6 例）であった（モジュール 5.3.5.2.2 表 27）。高値に異常変動を示した症例はなかった。

臨床的に重要な臨床検査値異常変動として以下 2 項目を設定し、その発現割合を 表 14 に示した。

- AST 及び/又は ALT が最低 1 回は施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた患者
- ヘモグロビンが最低 1 回は 10g/dL 以下を示した患者

治験期間中に臨床的に重要な臨床検査値異常変動があった症例は 16.7%（1/6 例）でヘモグロビンが 10 g/dL 以下となった。

表 14 臨床的に重要な臨床検査値異常変動（SS）

		N	%
症例数		**6**	
AST 及び/又は ALT	ALT >3 ULN	0	0.0%
	AST >3 ULN	0	0.0%
	ALT or AST >3 ULN	0	0.0%
Hb	≤10g/dL	1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 28

2.6.2.4.7 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

ベースラインから投与 12 週後のバイタルサインの変化量を表 15 に示した。

収縮期血圧の平均変化量±SD は–5.5 ± 5.0 mmHg、拡張期期血圧の平均変化量±SD は–5.2 ± 11.8 mmHg、脈拍の平均変化量±SD は–0.2 ± 20.9 bpm とわずかに低下した。補足的解析として投与前後のバイタルサインを用いて Wilcoxon の符号付き順位検定及び対応のある t 検定を実施した結果、収縮期血圧は治験薬投与によりベースラインと比較して投与 12 週後に低下する可能性が示唆された。

表 15 バイタルサイン：投与 12 週後のベースラインからの変化量（SS）

	N	Baseline [1)]	Week 12 [1)]	Change from baseline to Week 12 [1)]	p-value [2)] p-value [3)]
収縮期血圧	6	102.2 (14.5)	96.7 (13.6)	-5.5 (5.0)	0.0313
(mmHg)		86.0 108.0 113.0	83.0 100.0 107.0	-9.0 -3.5 -2.0	0.0433
		(86.9, 117.4)	(82.3, 111.0)	(-10.8, -0.2)	
拡張期血圧	6	61.5 (5.8)	56.3 (10.1)	-5.2 (11.8)	0.3125
(mmHg)		59.0 62.0 67.0	48.0 54.0 62.0	-14.0 -6.5 6.0	0.3327
		(55.5, 67.5)	(45.7, 66.9)	(-17.6, 7.2)	
脈拍	6	89.0 (24.3)	88.8 (24.7)	-0.2 (20.9)	0.8438
(bpm)		74.0 77.5 107.0	71.0 82.0 110.0	-6.0 -3.5 14.0	0.9852
		(63.5, 114.5)	(62.9, 114.8)	(-22.1, 21.8)	

1) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
2) p-value Wilcoxon signed rank test
3) p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 29

2.6.2.4.8 心電図

ベースラインから投与 12 週の QT、QTc（Fridericia 法で補正した QTc）、QRS、PR 及び心拍数のベースラインから平均変化量を 表 16 に示した。

治験期間を通して QTc 間隔の絶対値が 450 ms に延長又は超えた患者及び QTc 間隔のベースラインからの変化が 30 ms を超えた症例はなかった（モジュール 5.3.5.2.2 表 56、表 57）。

表 16 ベースラインからの変化量（SS）

	N	Baseline [1)]	Week 12 [1)]	Change from baseline to Week 12 [1)]
QT	6	359.8 (33.1)	353.5 (36.7)	-6.3 (20.5)
(ms)		330.0 356.5 369.0	330.0 345.5 394.0	-18.0 -17.5 14.0
		(325.1, 394.6)	(314.9, 392.1)	(-27.8, 15.1)
QRS	6	90.5 (15.1)	87.0 (14.9)	-3.5 (4.8)
(ms)		84.0 90.5 97.0	78.0 89.5 98.0	-8.0 -3.0 1.0
		(74.7, 106.3)	(71.3, 102.7)	(-8.5, 1.5)
PR	6	150.2 (21.0)	145.3 (19.7)	-4.8 (6.6)
(ms)		140.0 145.5 168.0	130.0 139.0 168.0	-10.0 -6.5 2.0
		(128.1, 172.2)	(124.7, 166.0)	(-11.8, 2.1)
RR	6	743.0 (209.6)	723.0 (163.3)	-20.0 (137.9)
(ms)		541.0 732.0 822.0	580.0 762.5 822.0	-43.0 10.5 79.0
		(523.0, 963.0)	(551.6, 894.4)	(-164.7, 124.7)
心拍数	6	86.0 (22.4)	87.0 (22.0)	1.0 (11.1)
(bpm)		73.0 82.0 111.0	73.0 79.0 103.0	-8.0 -3.0 10.0
		(62.5, 109.5)	(64.0, 110.0)	(-10.6, 12.6)
QTcF	6	409.0 (8.2)	404.7 (25.7)	-4.3 (21.5)
(ms)		403.0 413.0 414.0	397.0 406.0 420.0	-19.0 -4.0 11.0
		(400.3, 417.7)	(377.7, 431.6)	(-26.9, 18.2)

1) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
出典：モジュール 5.3.5.2.2 表 30

2.6.3 結論

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 と大きな変化は見られなかった。個別症例ごとのースラインから投与 12 週後の PVRI の変化は、2 例で低下、3 例で大きな変化は認めず 1 例で上昇した。本試験の評価期間（12 週）では、WHO FC は不変であり、悪化は無く、ボセンタン小児用製剤の投与は PAH の病態を悪化させないことが示唆された。

本試験で得られた血中薬物濃度から血漿中薬物濃度を推定した結果、海外で実施されたボセンタン小児用製剤を小児 PAH 患者に用いた AC-052-365 試験の結果に比べボセンタンの AUC_{τ} 及び C_{max} がやや低かったが、個体間のばらつきの範囲内と考えられた。

注目すべき有害事象に該当したのは「貧血」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」であり、1 例に発症した。いずれも程度は軽度であった。

臨床的に重要な臨床検査値異常変動として規定した AST 及び/又は ALT が施設基準値上限の 3 倍を超えた患者及びヘモグロビンが 10 g/dL 以下を示した患者に該当したのは、治験期間中 1 例でヘモグロビンが 10 g/dL 以下を示した。その後、投与 12 週後に 10 g/dL 以上となった（モジュール 5.3.5.2.2 付録 16.2.8.1）。

安全性評価では、その他特筆すべき有害事象の発現はなく、小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤を服用した際の忍容性及び安全性が示された。

2.7 AC-052-378 試験（AC-052-377 試験のベースラインから 24 週まで）（モジュール 5.3.5.2.3）

目次

2.7 AC-052-378 試験（AC-052-377 試験のベースラインから 24 週まで）（モジュール 5.3.5.2.3） 207
2.7.1 試験方法 208
2.7.2 治験デザイン 211
2.7.3 試験の結果 211
2.7.3.1 症例の内訳及びベースライン特性 211
2.7.3.2 有効性 215
2.7.3.3 安全性 216
2.7.4 結論 222

表一覧

表 1 解析対象集団 212
表 2 人口統計学的特性の頻度分布 212
表 3 人口統計学特性の基礎統計量 213
表 4 ベースライン疾患特性の頻度分布 214
表 5 ベースライン時の既往歴（FAS） 214
表 6 ベースライン時の合併症（FAS） 215
表 7 WHO FC のベースラインからの推移（FAS） 216
表 8 投与日数及び曝露量（FAS） 217
表 9 有害事象一覧（SS） 218
表 10 臨床的に重要な臨床検査値異常変動（SS） 220
表 11 バイタルサイン：投与 24 後のベースラインからの変化量（SS） 221
表 12 ベースラインからの変化量（SS） 222

図一覧

図 1 治験デザイン 211
図 2 患者の内訳 211

2.7.1 試験方法

治験の標題	小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の長期投与における有効性、安全性、忍容性を検討する AC-052-377 試験の継続、オープンラベル、第 III 相試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	日本国内 8 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ただし、本治験の評価期間は AC-052-377 試験最初の患者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～最後の患者の AC-052-377 試験から通算した 24 週評価日）	臨床フェーズ	3
目的	• 小児 PAH 患者におけるボセンタン小児用製剤の長期投与時の安全性及び忍容性を確認する。 • WHO 機能分類（WHO FC）の投与後 12 週ごとのベースライン（AC-052-377 試験における治験薬の初回投与前直近に行った評価）からの変化を確認する。		
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、第 III 相試験 • 投与期間：承認取得時又は開発中止時まで（ただし、製造販売承認取得後は治験を製造販売後臨床試験に切替えて実施する） • 追跡調査期間：治験薬投与終了から 30 日間（+ 7 日間）		
患者数	• 計画数：6 例（AC-052-377 試験投与例数） • 登録例数：6 例（AC-052-377 試験を完了し、AC-052-378 試験参加に同意した 6 例） • 投与例数：6 例 • Full analysis set：6 例 • Safety set：6 例		
選択基準	(1) AC-052-377 試験が完了（Visit8 の評価を実施）した患者 (2) ボセンタン小児用製剤に忍容性のある患者 (3) AC-052-377 試験の終了時点でボセンタンの有効性が期待できる患者 (4) 性別不問 妊娠する可能性がある女性は、治験中及び治験薬投与終了（中止）後 1 ヵ月は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、初潮前、閉経後 12 ヵ月以上無月経、不妊処置を実施した女性とする (5) 治験で定められた手順を実施する前に、代諾者*から同意取得が可能な患者		

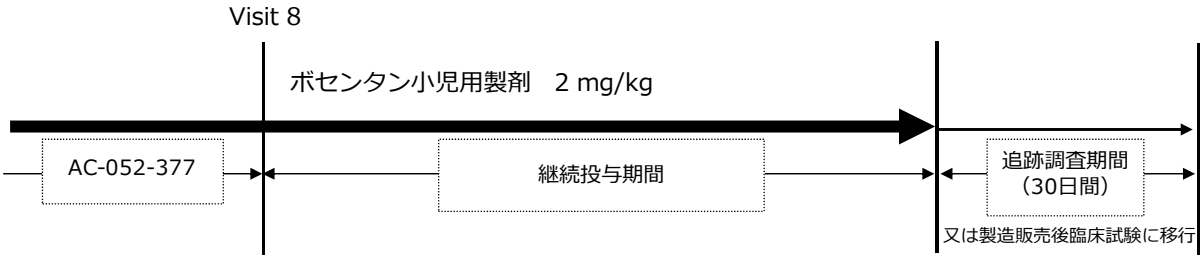
	* 本試験における代諾者の範囲：父母、祖父母、法的保護者、未成年後見人
除外基準	(1) AC-052-377 試験を早期中止した患者 (2) AC-052-377 試験で WHO FC クラス IV に悪化した患者 (3) ボセンタン又はボセンタン小児用製剤の添加物のいずれかに過敏症の患者 (4) 妊娠中又は授乳中の患者 (5) AC-052-377 試験中にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の数値が、施設基準値上限の 3 倍を超えた患者 (6) AC-052-377 試験中に肝機能障害が発現し、中等度又は重度（Child-Pugh Class B 又は C）であった患者（モジュール 5.3.5.2.3 16.1.1.1　治験実施計画書 Appendix-2 参照） (7) その他、治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した患者
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン 32 mg 小児用製剤 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日
比較対照薬 / ロット番号 /使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 /投与期間	ボセンタン 32 mg 小児用製剤を用いて、1 回 2 mg/kg、1 日 2 回（b.i.d.）、経口投与した。なお、体重が 59 kg 以上の場合は 1 回 120 mg を超える用量は投与しないこととした。
薬物動態評価基準：	該当なし
有効性評価基準：	• WHO FC の投与 12 週ごとのベースライン*からの変化 なお、ベースラインの値がある投与開始時 4 歳以上の小児患者のみ対象。 * ベースラインは、治験薬の初回投与前直近に行った評価と定義した。
安全性評価基準：	• 治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した有害事象及び重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した心電図異常 • バイタルサイン（血圧、脈拍）、身長及び体重のベースラインから治験薬投与終了（中止）までの変化 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した臨床検査値異常 • 治験薬投与終了（中止）までに AST 及び／又は ALT が、最低 1 回は施設基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合 • 治験薬投与終了（中止）までにヘモグロビンが、最低 1 回は

	10 g/dL 以下を示した患者の割合
統計手法：	臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的位置づけで統計学的評価を行った。 有効性、安全性及び忍容性の評価項目は、カテゴリカル値の場合は計数及び頻度で、連続値の場合は平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。

2.7.2 治験デザイン

本治験は、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、安全性及び薬物動態を確認した AC-052-377 試験の継続試験である。AC-052-377 試験で投与 12 週の有効性評価を終了し、AC-052-378 試験への参加に同意取得した患者を対象とした。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 2

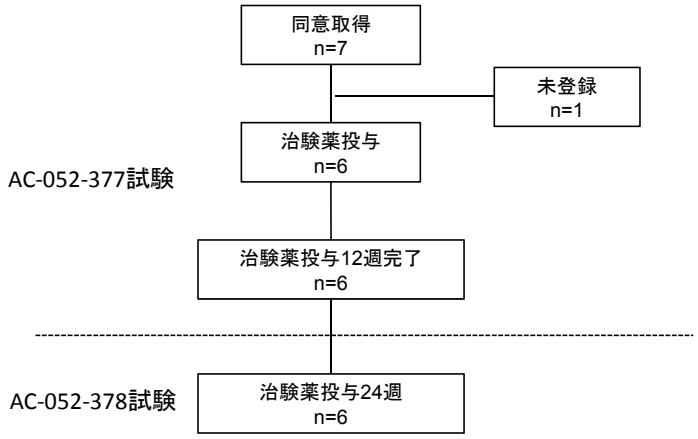
2.7.3 試験の結果

2.7.3.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.7.3.1.1 症例の内訳

患者の内訳を図 2 に示した。AC-052-377 試験の投与 12 週後の評価実施後、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。

図 2 患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.2.3 図 3

解析対象集団の内訳を表 1 に示した。本試験の治験薬を少なくとも 1 回以上服用した 6 例全例が治験薬投与集団（FAS：Full analysis set）、及び安全性解析対象集団（SS：Safety Set）となった。

表 1 解析対象集団

	N=6
Full analysis set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)
Safety set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 6

2.7.3.1.2 ベースライン特性

本試験は、小児 PAH 患者でボセンタン小児用製剤の長期投与時の安全性及び忍容性を確認する目的で AC-052-377 試験のベースラインを使用したため、ベースライン特性は AC-052-377 試験と同様であった（モジュール 5.3.5.2.3 第 10 項）。

本試験に登録された 6 例の人口統計学的特性の頻度分布を表 2 に、基礎統計量を表 3 に示した。6 例中、男性 4 例（66.7%）に対し女性が 2 例（33.3%）であり男性が多かった。年齢別では 0～5 歳が 3 例（50.0%）、6～11 歳が 1 例（16.7%）、12～14 歳が 2 例（33.3%）であり、対象とした年齢層に偏りなく投与された。具体的な年齢構成は 1、3、5、6、12 及び 13 歳で平均±SD は 6.7±4.8 歳、中央値は 5.5 歳であった。

表 2 人口統計学的特性の頻度分布

	FAS / SS N=6
性別	
n	6
男	4 (66.7%)
女	2 (33.3%)
年齢 (歳)	
n	6
0-5	3 (50.0%)
6-11	1 (16.7%)
12-14	2 (33.3%)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 7

表 3 人口統計学特性の基礎統計量

	FAS / SS N=6
年齢 (歳)	
n	6
Mean	6.7
Standard deviation	4.8
Standard error	2.0
Median	5.5
Q1 , Q3	3.0, 12.0
Min , Max	1, 13
身長 (cm)	
n	6
Mean	119.20
Standard deviation	33.11
Standard error	13.52
Median	114.20
Q1 , Q3	97.30, 155.40
Min , Max	74.5, 159.6
体重 (kg)	
n	6
Mean	23.47
Standard deviation	13.07
Standard error	5.34
Median	19.80
Q1 , Q3	15.20, 36.20
Min , Max	7.7, 42.1

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 8

ベースライン時の疾患特性の頻度分布を表 4 に示した。

6 例中、特発性 PAH が 66.7%（4/6 例）、遺伝性 PAH が 16.7%（1/6 例）、先天性心疾患に伴う PAH が 16.7%（1/6 例）であった。治験薬投与開始時点で PDE-5 阻害剤又はベラプロストナトリウムを併用していたのは 83.3%（5/6 例）であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 12）。

表 4 ベースライン疾患特性の頻度分布

	FAS / SS N=6
PAH 分類	
n	6
特発性 PAH	4 (66.7%)
遺伝性 PAH	1 (16.7%)
先天性心疾患に伴う PAH	1 (16.7%)
PDE-5 阻害剤併用有無	
n	6
無	1 (16.7%)
有	5 (83.3%)

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 9

ベースライン時の既往歴を表 5、合併症を表 6 に示した。

心肺機能に関する既往歴を有していたのは 33.3%（2/6 例）であった。合併症は全例有しており、最も多かったのは鼻出血が 66.7%（4/6 例）で、次いで心不全、便秘、アレルギー性鼻炎が各 33.3%（2/6 例）であった。

表 5 ベースライン時の既往歴（FAS）

Preferred Term	N=6 n(%)
Total pts with at least one disease	2(33.3%)
Total number of diseases	8
喘息	1(16.7%)
修正大血管転位	1(16.7%)
胎児循環遺残	1(16.7%)
肺動脈閉鎖	1(16.7%)
肺動脈狭窄	1(16.7%)
心室中隔欠損症	1(16.7%)
気管支軟化症	1(16.7%)
横隔神経麻痺	1(16.7%)

MedDRA/J ver 17.0
出典：　モジュール 5.3.5.2.3 表 10

表 6 ベースライン時の合併症（FAS）

Preferred Term	N=6 n(%)
Total pts with at least one disease	6(100.0%)
Total number of diseases	25
鼻出血	4(66.7%)
心不全	2(33.3%)
便秘	2(33.3%)
アレルギー性鼻炎	2(33.3%)
ざ瘡	1(16.7%)
アフタ性口内炎	1(16.7%)
動静脈瘻	1(16.7%)
心房中隔欠損症	1(16.7%)
慢性副鼻腔炎	1(16.7%)
アレルギー性結膜炎	1(16.7%)
下痢	1(16.7%)
頭痛	1(16.7%)
鉄欠乏性貧血	1(16.7%)
メラノサイト性母斑	1(16.7%)
鼻漏	1(16.7%)
２１トリソミー	1(16.7%)
乾皮症	1(16.7%)
季節性アレルギー	1(16.7%)
内臓逆位症	1(16.7%)

MedDRA/J ver 17.0
出典：　モジュール 5.3.5.2.3 表 11

2.7.3.2 有効性

2.7.3.2.1 WHO FC のベースラインから投与 24 週後の変動

WHO FC のベースラインからの推移を表 7 に示した。

WHO FC は AC-052-377 試験の投与開始時に 4 歳以上であった 4 例を評価対象とした。ベースライン時は全例で WHO FC II であった。その後 、AC-052-377 試験の評価期間である投与 12 週目及び本試験評価期間である投与 24 週目のいずれも全例 WHO FC II と評価され、AC-052-378 試験の投与 12 週間の評価期間中に WHO FC の変化はなかった。

表 7　WHO FC のベースラインからの推移（FAS）

		Baseline				
		I	**II**	**III**	**IV**	**Total**
12 週	I	-	-	-	-	0
（AC-052-377 試験）	II	-	4(100.0%)	-	-	4
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4
24 週	I	-	-	-	-	0
	II	-	4(100.0%)	-	-	4
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 14

2.7.3.3 安全性

2.7.3.3.1 治験薬の投与

本試験評価期間中に 1 例（被験者識別コード：[redacted]-01）で 1Visit 間（Visit 8～9）の服薬率が 80%未満の患者がいたものの、その他の被験者はベースラインから投与 24 週までの間、服薬率は 80%以上を維持していた。（モジュール 5.3.5.2.3 付録 16.2.5.1）。

投与日数及び曝露量を表 8 に示した。全例が 24 週の投与期間を満了した。

表 8 投与日数及び曝露量（FAS）

	Full analysis set N=6
投与日数（中断期間を除く） (日)	
n	6
Mean	165.2
Standard deviation	7.4
Standard error	3.0
Median	162.5
Q1 , Q3	162.0, 167.0
Min , Max	158, 179
総投与量 (mg)	
n	6
Mean	15845.33
Standard deviation	8561.93
Standard error	3495.39
Median	13840.00
Q1 , Q3	10368.00, 23536.00
Min , Max	5184.0, 28304.0
平均投与量 (mg)	
n	6
Mean	96.43
Standard deviation	53.79
Standard error	21.96
Median	80.00
Q1 , Q3	64.00, 148.96
Min , Max	32.0, 173.6

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 16

2.7.3.3.2 有害事象

本試験の有害事象は、MedDRA/J（ICH 国際医薬品用語集）Ver.17.0 を用いて読み替えた。

AC-052-377 試験のベースライン時から投与開始 24 週までに発現した有害事象の一覧を 表 9 に示した。

AC-052-377 試験での治験薬投与開始以降、2 例以上に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」及び「皮膚乾燥」であり、いずれも 33.3%（2/6 例）で、その他全ての有害事象は各 1 例に認めた。

投与 24 週後までに有害事象を発症した 5 例のうち、いずれかの有害事象の最重症度が中等度であった症例が 1 例、最重症度が軽度の症例が 4 例であった。最重症度が中等度の有害事象はアデ

ノウイルス性上気道感染、及び肺炎でありいずれも同一症例（被験者識別コード：[redacted]-01）で発現した。重度の有害事象を発現した症例はいなかった。

（モジュール 5.3.5.2.3 表 36）。

治験薬との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）のみであった（モジュール 5.3.5.2.3 表 19）。

本試験では、注目すべき有害事象として貧血、末梢性浮腫及び肝機能検査値異常に関連した有害事象とした。発現した事象は同一症例で「貧血」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件でいずれも程度は軽度であった。末梢性浮腫の発現はなかった（モジュール 5.3.5.2.3 表 20）。

表 9 有害事象一覧（SS）

Preferred Term	AC-052-378 N=6	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	5(83.3%)	
Total number of AEs	30	
鼻咽頭炎	2(33.3%)	7
皮膚乾燥	2(33.3%)	3
おむつ皮膚炎	1(16.7%)	2
鼻出血	1(16.7%)	2
発熱	1(16.7%)	2
腹痛	1(16.7%)	1
アデノウイルス性上気道感染	1(16.7%)	1
貧血	1(16.7%)	1
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
喘息	1(16.7%)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1(16.7%)	1
アレルギー性結膜炎	1(16.7%)	1
咳嗽	1(16.7%)	1
紅斑	1(16.7%)	1
筋肉痛	1(16.7%)	1
肺炎	1(16.7%)	1
嘔吐	1(16.7%)	1
血中リン増加	1(16.7%)	1
横隔神経麻痺	1(16.7%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 18

2.7.3.3.3 死亡、その他重篤な有害事象

投与 24 週後までに死亡した症例はなかった。

投与 24 週後までに発現した重篤な有害事象は、1 例 2 件（16.7%、1/6 例）であり事象はアデノウイルス性上気道感染及び肺炎であった。アデノウイルス性上気道感染は AC-052-377 試験期間中に発症し、肺炎は AC-052-378 試験で新たに発現した事象であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 22）。重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

被験者識別コード：[redacted]-01

事象名：アデノウイルス性上気道炎

1 歳の男児 PAH 患者で、合併症は 21 トリソミー、心房中隔欠損症、鼻漏であった。20[redacted]年 11 月 11 日に治験薬導入目的で入院（ *同年　11 月 15 日退院予定）し、同日ボセンタン小児用製剤を投与開始した。翌日、起床時より鼻閉、鼻汁があり体温は 37.5～37.7°C で推移したため、アンブロキソール塩酸塩及びカルボシステインを内服開始した。治験薬投与開始 3 日目も鼻閉、鼻汁は継続し、23 時の体温は 38.1°C であった。治験薬投与開始 4 日目、症状が継続したため、A 群 β 溶血性連鎖球菌、咽頭アデノウイルス抗原の迅速検査を実施した結果、咽頭アデノウイルス抗原 (+) であったため、アデノウイルス感染による上気道炎と診断された。治験薬投与開始 5 日目、退院予定であったが上気道炎の症状が継続し、1 回哺乳量の減少が見られたため経過観察目的で入院継続となった。治験薬投与開始 8 日目、症状が改善傾向となり退院した。アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインの内服は継続した。治験薬投与開始 28 日目、症状の悪化はなく、アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインは治験薬投与開始 17 日目に終了したことを確認し、治験薬投与開始 28 日目に回復した。治験責任医師はこの事象は *同年　11 月 11 日に入院し、翌日起床後より症状があるため、入院以前に感染した偶発的な事象と考えられ治験薬との因果関係は否定できると判断した。

当該事象は治験薬投与開始 2 日目にアデノウイルス性上気道感染による入院期間延長のため重篤な有害事象となったもので、重症度は中等度であり、治験薬の投与は継続され、AC-052-378 試験に移行した。

被験者識別コード：[redacted]-01

事象名：肺炎

Visit9 の来院時（治験薬投与開始 105 日目）、発熱と顔面蒼白のため救急外来を受診し、上気道炎、気管支炎と診断され、酸素吸入が必要なため入院となった。HR : 177 回/分、BP : 122/66mmHg、RR : 96 回/分、SpO_2 : 85%、BT 39.2°C、O_2 : 1L/min であった。治験薬投与開始 106 日目、胸部 X 線、その他の臨床検査結果より肺炎と診断されたため、注射用スルバクタムナトリウム･アンピシリンナトリウム 400 mg/回、1 日 3 回投与開始した。治験薬投与開始 109 日目、24 時間の補液を中止し、抗生剤のみとした。胸部 X 線は改善傾向であり、WBC、CRP も低下しており、注射用スルバクタムナトリウム･アンピシリンナトリウムの投与を終了とし、翌日から内服に切替えた。治験薬投与開始 110 日目、エリスロマイシンドライシロップ 400mg 分 4 で内服を開始した。治験薬投与開始 113 日目、昼食後より酸素吸入を中止したが、バイタルに変化はなかった。治験薬投与開始 114 日目、改善傾向であり、酸素吸入が必要なくなり退院した。HR : 100 前後/分、RR : 24～

28 回/分、SpO_2：94～97%（Room air）であった。治験薬投与開始 126 日目、エリスロマイシンドライシロップは 2014/3/9 まで服用して終了した。診断時の全身状態は良好であり、回復と判断した。当該事象は、検査結果及び注射用スルバクタムナトリウム･アンピシリンナトリウムが著効であることから、偶発的な感染症と考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

2.7.3.3.4 投与の中止に至った有害事象

治験期間中に治験薬の投与中止に至った症例はなかった。

2.7.3.3.5 妊娠

治験期間中に妊娠した症例はなかった。

2.7.3.3.6 臨床検査値

臨床検査値のベースラインから投与開始 24 週までの平均値の変化量をモジュール 5.3.5.2.3　表 42 に示した。

各臨床検査値項目は、ベースラインと比べ治験薬投与期間を通して大きな変動を示さなかった。

統計解析計画書（モジュール 5.3.5.2.3　付録 16.1.9.1）の「Actelion 社の標準的基準範囲」を用い、ベースラインから投与開始 24 週までに注目すべき異常変動（HH：Marked Reference Range より高値かつベースラインからの意味のある増加／LL：Marked Reference Range より低値かつベースラインからの意味のある減少）がみられた症例を集計した。投与開始 24 週までにヘモグロビン及びヘマトクリットが低値に異常変動を示した症例が各 16.7%（1/6 例）であった（モジュール 5.3.5.2.3 表 23）。高値に異常変動を示した症例はなかった。

臨床的に重要な臨床検査値異常変動として以下 2 項目を設定し、その発現割合を 表 10 に示した。

- AST 及び/又は ALT が少なくとも 1 回は施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた患者
- ヘモグロビンが少なくとも 1 回は 10g/dL 以下を示した患者

治験期間中に臨床的に重要な臨床検査値異常変動があった症例は 16.7%（1/6 例）でヘモグロビンが 10 g/dL 以下となった。

表 10 臨床的に重要な臨床検査値異常変動（SS）

		N	%
症例数		**6**	
AST 及び/又は ALT	ALT >3 ULN	0	0.0%
	AST >3 ULN	0	0.0%
	ALT or AST >3 ULN	0	0.0%
Hb	≤10g/dL	1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 24

2.7.3.3.7 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

ベースラインから投与 24 週後のバイタルサインの変化量を表 11 に示した。

収縮期血圧の平均変化量±SD は–2.3 ± 10.1 mmHg、拡張期血圧の平均変化量±SD は–4.2 ± 7.2 mmHg、脈拍の平均変化量±SD は–3.5 ±16.5 bpm とわずかに低下した。

補足的解析として投与前後のバイタルサインを用いて Wilcoxon の符号付き順位検定及び対応のある t 検定を実施した結果、ベースラインと投与 24 週の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の変化量に統計学的有意な差を認めなかった。

表 11 バイタルサイン：投与 24 後のベースラインからの変化量（SS）

	N	Baseline[1)]	Week24[1)]	Change from baseline to Week 24[1)]	p-value [2)] p-value [3)]
収縮期血圧	6	102.2 (14.5)	99.8 (11.3)	-2.3 (10.1)	0.6875
(mmHg)		86.0 108.0 113.0	91.0 95.0 113.0	-12.0 -0.5 5.0	0.5943
		(86.9, 117.4)	(87.9, 111.7)	(-12.9, 8.2)	
拡張期血圧	6	61.5 (5.8)	57.3 (8.1)	-4.2 (7.2)	0.2500
(mmHg)		59.0 62.0 67.0	50.0 55.0 66.0	-10.0 -5.0 1.0	0.2152
		(55.5, 67.5)	(48.9, 65.8)	(-11.7, 3.4)	
脈拍	6	89.0 (24.3)	85.5 (18.1)	-3.5 (16.5)	0.6875
(bpm)		74.0 77.5 107.0	77.0 80.5 100.0	-17.0 -1.5 5.0	0.6256
		(63.5, 114.5)	(66.5, 104.5)	(-20.8, 13.8)	

1) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
2) p-value Wilcoxon signed rank test
3) p-value Paired-t test
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 25

2.7.3.3.8 心電図

ベースラインから投与 24 週の QT、QTc（Fridericia 法で補正した QTc）、QRS、PR 及び心拍数のベースラインから平均変化量を 表 12 に示した。

治験期間を通して QTc 間隔の絶対値の延長が 450 ms を超えた患者及び QTc 間隔のベースラインからの変化が 30 ms を超えた症例はなかった（モジュール 5.3.5.2.3 表 45、表 46）。

表 12 ベースラインからの変化量（SS）

	N	Baseline[1)]	Week 24[1)]	Change from baseline to Week 24[1)]
QT	6	359.8 (33.1)	368.2 (28.2)	8.3 (9.9)
(ms)		330.0 356.5 369.0	350.0 367.5 376.0	2.0 4.5 20.0
		(325.1, 394.6)	(338.5, 397.8)	(-2.0, 18.7)
QRS	6	90.5 (15.1)	86.8 (11.5)	-3.7 (6.9)
(ms)		84.0 90.5 97.0	78.0 88.5 98.0	-8.0 -2.0 2.0
		(74.7, 106.3)	(74.8, 98.9)	(-10.9, 3.6)
PR	6	150.2 (21.0)	154.0 (19.7)	3.8 (9.1)
(ms)		140.0 145.5 168.0	138.0 156.5 168.0	-1.0 0.0 4.0
		(128.1, 172.2)	(133.4, 174.6)	(-5.7, 13.4)
RR	6	743.0 (209.6)	743.3 (160.0)	0.3 (50.3)
(ms)		541.0 732.0 822.0	589.0 727.5 811.0	-11.0 -4.5 48.0
		(523.0, 963.0)	(575.4, 911.2)	(-52.4, 53.1)
心拍数	6	86.0 (22.4)	83.7 (16.6)	-2.3 (6.1)
(bpm)		73.0 82.0 111.0	74.0 82.5 102.0	-9.0 0.5 1.0
		(62.5, 109.5)	(66.2, 101.1)	(-8.8, 4.1)
QTcF	6	409.0 (8.2)	417.0 (7.9)	8.0 (11.9)
(ms)		403.0 413.0 414.0	412.0 417.5 423.0	2.0 9.0 15.0
		(400.3, 417.7)	(408.7, 425.3)	(-4.5, 20.5)

4) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
出典：モジュール 5.3.5.2.3 表 27

2.7.4 結論

有効性評価項目である WHO FC は、ベースラインから投与 24 週で WHO FC II と評価期間中変化はなく、ボセンタン小児用製剤の服用により PAH の病態が安定していることが示唆された。

安全性評価では、注目すべき有害事象として統計解析計画書に規定した貧血、末梢性浮腫及び肝機能検査値異常のうち、「貧血」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」に該当した症例は各 16.7%（1/6 例）で、いずれも程度は軽度であった。新たに重篤な有害事象として肺炎が 1 件発現したものの、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象や死亡例の発現はなく、小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤を 24 週間服用した際の忍容性及び安全性が示された。また、ボセンタン小児用製剤を 12 週間服用した際の有害事象と比較し、24 週間服用により発現傾向が異なる有害事象は確認されなかった。

2.8 AC-052-391 試験（モジュール 5.3.5.4）

目次

2.8 AC-052-391 試験（モジュール 5.3.5.4）.....223
2.8.1 試験方法.....224
2.8.2 試験の結果.....229
2.8.2.1 症例の内訳及びベースライン特性.....229
2.8.2.2 有効性.....239
2.8.2.3 薬物動態.....244
2.8.2.4 安全性.....246
2.8.3 結論.....249
2.8.4 付録.....250
2.8.4.1 重篤な有害事象症例の詳細.....250

表一覧

表 1 人口統計学的特性の要約 （Safety analysis set）.....231
表 2 PPHN 関連のベースライン特性の要約 （Safety analysis set）.....233
表 3 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 analysis set）.....234
表 4 ベースライン時の既往歴及び合併症の要約 （Safety analysis set）.....236
表 5 治験薬の投与期間及び投与量 （Safety analysis set）.....238
表 6 治療効果のなかった患者の要約 （Full analysis set）.....240
表 7 iNO から離脱するまでの期間に関する一変量及び多変量 Cox 比例ハザードモデル.....243
表 8 治験薬投与終了時に肺高血圧症を有していた患者の要約 （Full analysis set）.....244
表 9 PPHN 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及び代謝物の薬物動態パラメータの要約 （PK analysis set）.....246
表 10 治験薬投与後に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（Safety analysis set）.....247

図一覧

図 1 治験デザイン.....229
図 2 患者の内訳.....230
図 3 iNO から完全に離脱するまでの期間 （Full analysis set）.....241
図 4 人工呼吸器管理から完全に離脱するまでの期間 （Full analysis set）.....242
図 5 投与開始 72 時間後までの OI の中央値及び 95% CI （Full analysis set）.....243
図 6 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kgb.i.d を反復投与したときの 1 日目と 5 日目のボセンタン及びその代謝物の平均血中濃度推移（用量補正した算術平均値） （PK analysis set）.....245

2.8.1 試験方法

治験の標題	一酸化窒素吸入で管理している新生児遷延性肺高血圧症患者に追加治療としてボセンタン小児用製剤を投与したときの薬物動態、安全性、及び有効性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、探索試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	[redacted] / 米国他、全 12 ヵ国 25 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床フェーズ	3
目的	主要目的 • 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）の新生児が iNO を 4 時間以上継続した後に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。 副次目的 • PPHN 患者にボセンタン小児用製剤を投与した際の薬物動態、忍容性、及び安全性を評価する。		
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、探索的第 3 相試験 • スクリーニング期間：生後 7 日以内 • 投与期間：投与開始後 14 日又は iNO 離脱後 24 時間まで • 投与後観察期間：7 日間 • 投与後重篤な有害事象観察期間：60 日間		
患者数	計画例数 : 試験計画当初は目標症例数を 30 例としていたが、対象疾患の希少性により 30 例から 20 例に計画を変更 スクリーニング症例数：27 例 無作為化症例数：23 例 解析例数：21 例 Pharmacokinetic analysis set：12 例 All randomized set：23 例 All treated set：21 例 Full analysis set：21 例 Safety analysis set：21 例		
選択基準	スクリーニング時の適格性基準 (1) 親又は代諾者が同意説明文書に署名した者 (2) 正期又はほぼ正期に出生した新生児（在胎期間 34 週超） (3) 出生時体重 2000～2500 g 以上の者 (4) 特発性 PPHN 又は実質性肺疾患による PPHN を有する者（たとえば新生児呼吸窮迫症候群、胎便吸引症候群、肺炎、多臓器不全を伴わない敗血症）		

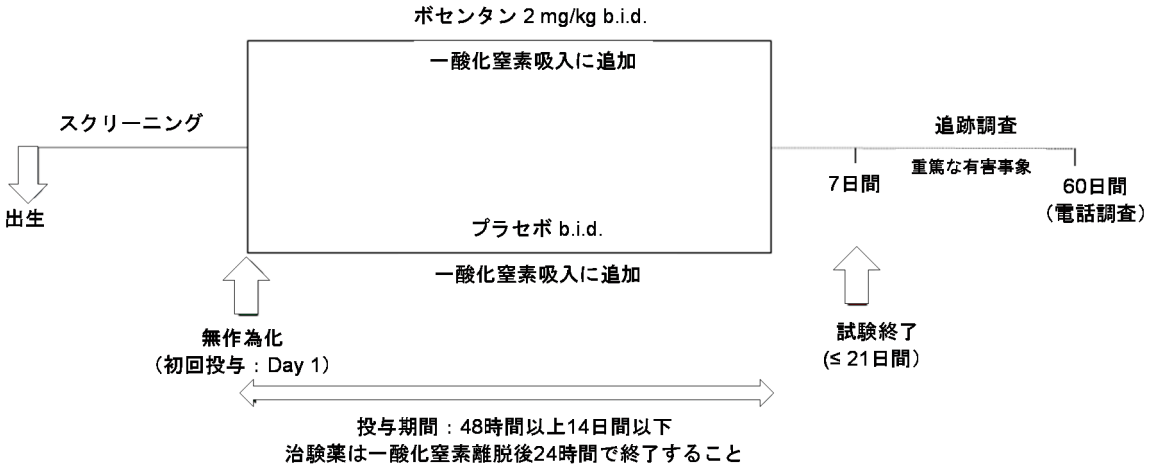
	(5) 心エコーによって肺高血圧症と診断された者 (6) 無作為化の 12 時間前と iNO 中に 30 分以上間隔をあけて 2 回測定した酸素化指数（OI）が 12 以上の者 **無作為化時**の適格性基準 (1) 出生後 12 時間以上 7 日未満の者 (2) 吸入酸素濃度（FiO_2）が 50%以上の人工呼吸管理下にある者 • $OI = FiO_2$ (%) × MAP (cm H_2O) / PaO_2 (torr) MAP：平均気道内圧、PaO_2：動脈血酸素分圧 **スクリーニング時及び無作為化時**の適格性基準 (1) スクリーニング時に 4 時間以上 10 ppm 超の用量で iNO を実施しており、無作為化時は 10 ppm 以上の用量で iNO の継続を必要とする者
除外基準	(1) PPHN 以外の状態に伴う肺高血圧症を有する者 (2) 心蘇生又は体外式膜型人工肺（ECMO）が早急に必要な者 (3) 致死的な先天性奇形を有する者 (4) 先天性横隔膜ヘルニアを有する者 (5) 重大な構造的心奇形を有する者 (6) 医学的に重大な気胸を有する者 (7) 進行中の発作が起こっている者 (8) 人工呼吸器管理を要する期間が 48 時間未満と予想される者 (9) 大量輸液及び強心薬を用いても平均全身血圧が 35 mmHg 未満の者 (10)肝不全又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2 倍を超えている者 (11)血清クレアチニンが基準値上限の 3 倍を超える腎機能障害を有する者 (12)グレード III～IV の頭蓋内出血を有する者 (13)ヘモグロビン及び/又はヘマトクリットが基準値下限の 75%未満の者 (14)血小板減少症（血小板数 50000 cells/μL 未満）を有する者 (15)白血球減少症（白血球数 2500 cells/μL 未満）を有する者 (16)経鼻/経口胃チューブの使用が不可能な状態にある者 (17)無作為化前に併用禁止薬の投与を受けた者
併用禁止薬	・カルシニューリン拮抗薬（シクロスポリン A 及びタクロリムス） ・シロリムス ・フルコナゾール ・グリベンクラミド（グリブリド） ・CYP2C9 阻害薬（例：アミオダロン、ボリコナゾール）、中程度又

	は強い CYP3A4 阻害薬（例：アンプレナビル、エリスロマイシン） ・リファンピシン（リファンピン） ・リトナビル ・エンドセリン A 受容体拮抗薬 ・ホスホジエステラーゼ-5 阻害剤 ・プロスタサイクリン又はプロスタサイクリン類似薬（例：エポプロステノール、イロプロスト） ・プロスタグランジン E_1 及び E_2 製剤 ・PPHN 治療に使用する血管拡張目的での $MgSO_4$ の静注 ・トラゾリン
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン（Ro 47-0203）小児用製剤 32 mg • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted]年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted]年 [redacted]月
比較対照薬 / ロット番号 / 使用期限	ボセンタンと識別不能なプラセボ錠 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 / 投与期間	ボセンタン小児用製剤 32 mg 又はプラセボ分散錠を水に分散し、1 回 2 mg/kg（出生時体重）b.i.d を経鼻又は経口胃チューブを介して投与した。投与期間は投与開始後 14 日又は iNO 離脱後 24 時間までとした。
有効性評価基準：	**主要評価項目** (1) 以下を指標とする「治療効果なし」の患者の割合： • ECMO の使用開始を要する • 肺血管拡張薬の投与開始を要する (2) iNO から完全に離脱するまでの期間 (3) 人工呼吸器管理から離脱するまでの期間 **副次評価項目** (1) iNO の再開を必要とした患者の割合 (2) ベースラインから治験薬初回投与 3、5、12、24 時間後、及びその後治験薬投与終了まで連日の以下項目の変化 • OI • 動脈血ガス値 [pH、動脈血酸素飽和度（SaO_2）、PaO_2、動脈血炭酸ガス分圧（$PaCO_2$）] • 経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2） • FiO_2 • 肺胞気 - 動脈血酸素分圧較差（$AaDO_2$） (3) 治験薬投与 2 日目及び治験薬投与終了時の肺高血圧症の有無（心エコーで確認）

	以下の基準のいずれか 1 つ以上に合致した場合肺高血圧症「あり」とした： • 動脈管を介した短絡が右左優位又は両方向性である • 卵円孔を介した短絡が右左優位又は両方向性である • 顕著な右室拡大がある • 心室中隔の奇異性運動がある • 右室収縮期圧（mmHg）が全身血圧の 2/3 を超えている
薬物動態評価基準：	乾燥血液スポットサンプル中の薬物濃度をもとに以下の薬物動態パラメータを算出する： (1) 投与 1 日目投与直前から 12 時間後までのボセンタンとその代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、Ro 64-1056）の最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、投与後 12 時間の濃度時間曲線下面積（AUC_{0-12}）、及び投与後 24 時間の濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}） AUC_{0-24}：AUC_{0-12} 又は AUC_{τ} を 2 倍して算出 (2) 投与 5 日目のボセンタンとその代謝物（Ro 48-5033、Ro 47-8634、Ro 64-1056）の C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、及び AUC_{0-24} (3) 蓄積係数；治験薬投与 1 日目と 5 日目に薬物動態評価ができ、AUC_{0-12} が測定できた患者の 5 日目の AUC_{τ} と 1 日目の AUC_{0-12} の比
安全性評価基準：	以下の項目を評価する： (1) 有害事象及び重篤な有害事象 (2) 治験薬投与中止に至った有害事象 (3) 治験薬投与期間中のバイタルサインのベースラインからの変化 (4) 有害事象として報告された心電図異常 (5) 臨床検査値異常 (6) ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合 (7) 重度の頭蓋内出血（グレード III 又は IV）、脳室周囲白質軟化、及び脳室拡大を認めた患者の割合
統計手法：	投与群間の差を検出するための正式な統計的仮説は立てなかった。 有効性評価項目はすべて探索的に解析した。 有効性評価項目は無作為化した全患者（All randomized set）のうち 1 回以上の治験薬投与を受けた患者（All treated set）で、かつ投与後に 1 回でも有効性評価を行った集団から成る Full analysis set を対象に解析した。 治療効果なしは、他のカテゴリー変数も含め、Fisher の正確検定及び例数と百分率を示す度数分布表によって解析し、イベントの有効性データは Log-rank 検定及び推定のための Kaplan-Meier 法を用いて

	解析した。副次評価項目である動脈血ガス、心拍数・経皮的動脈血酸素飽和度、及び酸素化指数に関するベースラインからの変化は共分散分析（ANCOVA）法を用いて解析した。 追加の事後解析として、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ベースライン因子（性別、治験薬初回投与時の年齢、在胎期間、OI、新生児呼吸窮迫症候群、実質性肺疾患、帝王切開、PPHN の診断から治験薬投与開始までの時間、及び生後 1、5、10 分の Apgar スコア）が iNO や人工呼吸器管理から離脱するまでの期間で治療効果に影響を与えるかを調べた。 薬物動態データは All treated set のうちボセンタン小児用製剤投与患者集団及び PK analysis set を対象とした。PK analysis set とは Day 1 と Day 5 に予定された血液 7 サンプル（投与前、投与 2 及び 12 時間後のサンプルを含む）のうち 5 サンプル以上（すなわち評価できるプロファイルが 1 つ以上あること）を採取できた全患者で薬物動態評価項目の評価に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書違反がない者を対象とした。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は 2 mg/kg の用量に相当するよう補正した（$AUC_{0\text{-}24C}$、C_{maxC}）。AUC 及び C_{max} はすべて対数正規分布すると仮定した。 安全性データは Safety analysis set として治験薬投与を 1 回以上受けた全患者を対象とし、記述統計量で要約した。

図 1 治験デザイン



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 Figure 1

2.8.2 試験の結果

2.8.2.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.8.2.1.1 症例の内訳

スクリーニングを実施した 27 例のうち 23 例を本試験に組み入れ、15 例にはボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kgb.i.d を、8 例にはプラセボを割り付けた。組み入れた 23 例のうちボセンタン群に割り付けた 2 例は出生体重が低かったこと（患者番号 1700/10302）及び ALT が一時的に増加したこと（患者番号 1700/10308）により治験薬を投与しなかった。

治験薬投与を受けた 21 例中 20 例（ボセンタン群：12 例、プラセボ群：8 例）が治験薬投与を完了した。ボセンタン群の 1 例は Day 1 に ECMO を要したことから治療効果なしにより治験薬投与を中止した（図 2）。

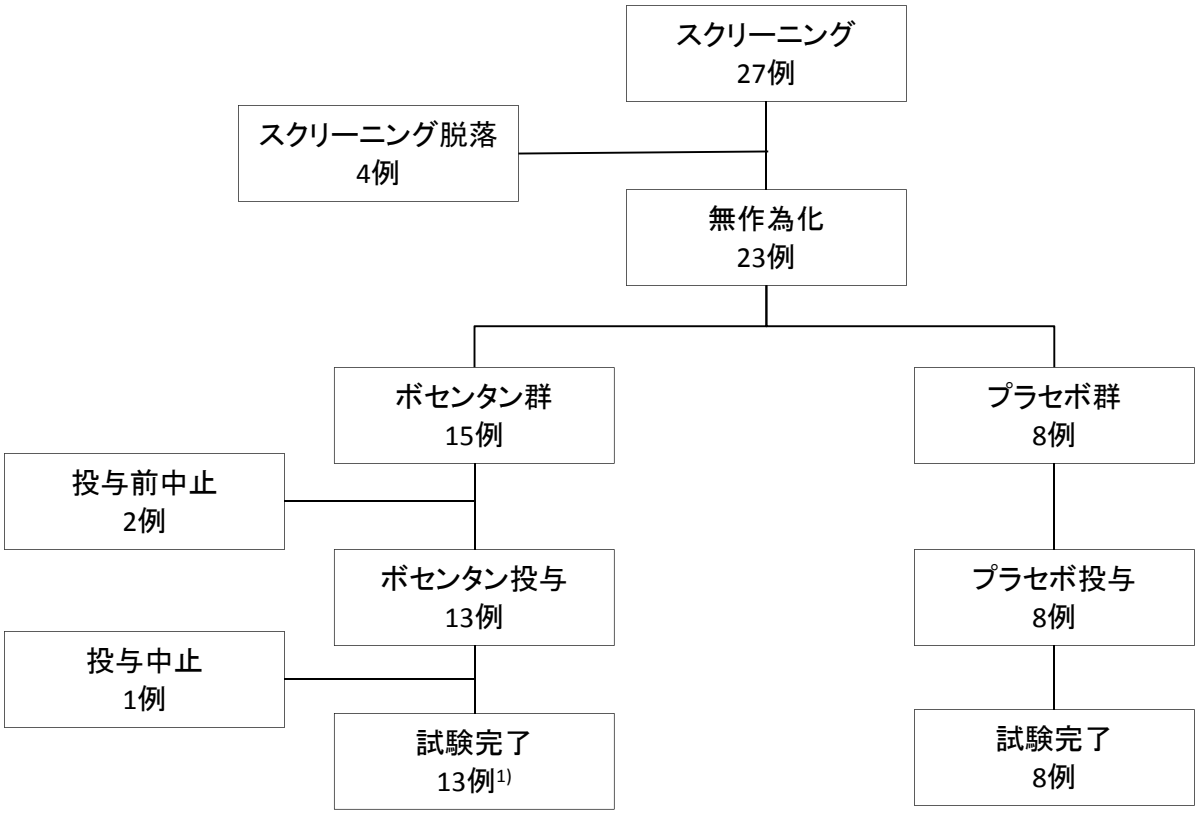
ボセンタン群 13 例及びプラセボ群 8 例の計 21 例は治験実施計画書に定めた試験完了症例となった。本試験では、無作為化された患者のうち少なくとも 1 回以上治験薬を投与され、以下条件に該当した場合、試験完了症例として定義した。

- 治験実施計画書中に定めた「治療効果なし」の定義に該当した場合
- 治験実施計画書中に定めた iNO からの離脱に該当した場合
- 少なくとも 2 日以上、すなわち 4 回連続で治験薬が投与され、投与 3 日目の有効性評価が少なくとも 1 項目以上できた場合

Full analysis set、All treated set、及び Safety analysis set はいずれも患者 21 例から成り、全 21 例を有効性解析の対象とした。

ボセンタン投与を受けた 13 例のうち 12 例を Pharmacokinetic analysis set とした。残りの 1 例は治験実施計画書違反があったため Pharmacokinetic analysis set から除外した。

図 2 患者の内訳



1) 投与を中止した 1 例は、治験薬投与 1 日目に ECMO の使用を開始し、iNO 離脱となったため「治療効果なし」に該当した。本試験では、少なくとも 1 回以上治験薬が投与され「治療効果なし」となった場合「試験完了」症例となるため、投与中止例が 1 例あるものの、治験薬を投与された全例が試験完了例となった。
出典：モジュール 5.3.5.4 Figure 3

2.8.2.1.2 ベースライン特性

人口統計学的特性を表 1 に要約した。

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。治験薬初回投与時の日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、患者は各群とも女児（ボセンタン群：69.2%、プラセボ群：75.0%）及び白人（ボセンタン群：84.6%、プラセボ群：75.0%）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、並びに既往歴及び合併症をそれぞれ表 2、表 3、並びに表 4 に要約した。

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 との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及び心エコーデータは治験薬投与開始直前に評価した。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、また $AaDO_2$ 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、ボセンタン群の患者の疾患状態はプラセボ群に比べて重度であった。

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、一酸化窒素導入時の吸入量の中央値は両群とも 20 ppm であった。

プラセボ群の 1 例を除き、全ての患者に 1 件以上の既往歴及び合併症があり、代謝及び栄養障害と、感染症及び寄生虫症に関するものが多かった。感染症及び寄生虫症では肺炎がボセンタン群の 38.5%（5/13 例）及びプラセボ群の 25.0%（2/8 例）に、新生児敗血症/敗血症がボセンタン群の 15.4%（2/13 例）及びプラセボ群の 25.0%（2/8 例）にみられた。

表 1 人口統計学的特性の要約 （Safety analysis set）

	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
標準偏差	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
初回投与時の日齢（日数）		
例数	13	8
平均値	1.9	2.2
標準偏差	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 (%)]		
例数	13	8
男性	4 30.8%	2 25.0%
女性	9 69.2%	6 75.0%

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
症例報告書上の出生体重（kg）		
例数	13	8
平均値	3.4	3.2
標準偏差	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 (%)][1)]		
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
標準偏差	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%

1) 上限は含まない
出典：モジュール 5.3.5.4 Table 4

表 2 PPHN 関連のベースライン特性の要約 （Safety analysis set）

	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%
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
標準偏差	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
標準偏差	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 Table 5

表 3 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 analysis set）

	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 [2)]		
例数	9	6
平均値	23.0	18.5
標準偏差	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 [2)]		
例数	9	6
平均値	29.0	21.2
標準偏差	19.23	6.88
標準誤差	6.41	2.81
中央値	16.0	20.5
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
標準偏差	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
標準偏差	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

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
右室収縮期圧(RVSP) (mmHg)		
例数	8	7
平均値	43.0	48.1
標準偏差	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)[1)]		
例数	12	8
平均値	70.3	67.8
標準偏差	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) SSBP は心エコー時に測定
2) 一酸化窒素吸入時に評価した無作為化前直近 2 ポイントの酸素化指数
出典：モジュール 5.3.5.4 Table 6

表 4 ベースライン時の既往歴及び合併症の要約 （Safety analysis set）

器官別大分類 基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
全器官別大分類	13	100%	7	87.5%
感染症および寄生虫症	7	53.8%	3	37.5%
肺炎	5	38.5%	2	25.0%
新生児敗血症	2	15.4%	1	12.5%
敗血症	-		1	12.5%
代謝および栄養障害	7	53.8%	4	50.0%
低血糖症	3	23.1%	1	12.5%
高血糖	2	15.4%	1	12.5%
代謝性アシドーシス	2	15.4%	1	12.5%
低カルシウム血症	2	15.4%	-	
低マグネシウム血症	2	15.4%	-	
低カリウム血症	1	7.7%	1	12.5%
新生児低血糖症	1	7.7%	-	
低アルブミン血症	-		1	12.5%
先天性、家族性および遺伝性障害	5	38.5%	-	
動脈管開存症	3	23.1%	-	
心房中隔欠損症	1	7.7%	-	
動脈管早期閉鎖	1	7.7%	-	
異形症	1	7.7%	-	
陰嚢水瘤	1	7.7%	-	
尿道下裂	1	7.7%	-	
弯足	1	7.7%	-	
妊娠、産褥および周産期の状態	4	30.8%	2	25.0%
早産児	1	7.7%	1	12.5%
分娩時外傷	1	7.7%	-	
新生児低体温	1	7.7%	-	
新生児黄疸	1	7.7%	-	
胎児ジストレス症候群	-		1	12.5%
正期産	-		1	12.5%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	30.8%	3	37.5%
気胸	2	15.4%	2	25.0%
新生児吸引	2	15.4%	-	

器官別大分類 基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
新生児仮死	1	7.7%	1	12.5%
呼吸不全	1	7.7%	1	12.5%
肺過膨脹	1	7.7%	-	
誤嚥性肺炎	-		1	12.5%
血液およびリンパ系障害	3	23.1%	2	25.0%
貧血	3	23.1%	2	25.0%
血小板減少症	1	7.7%	-	
血管障害	3	23.1%	2	25.0%
低血圧	2	15.4%	1	12.5%
循環虚脱	1	7.7%	1	12.5%
心臓障害	2	15.4%	2	25.0%
僧帽弁閉鎖不全症	1	7.7%	-	
心嚢液貯留	1	7.7%	-	
胎児徐脈	-		1	12.5%
上室性期外収縮	-		1	12.5%
肝胆道系障害	1	7.7%	1	12.5%
肝腫大	1	7.7%	1	12.5%
傷害、中毒および処置合併症	1	7.7%	1	12.5%
皮膚損傷	1	7.7%	-	
気圧性外傷	-		1	12.5%
臨床検査	1	7.7%	1	12.5%
血中アルカリホスファターゼ増加	1	7.7%	-	
血中重炭酸塩減少	1	7.7%	-	
血液 pH 低下	-		1	12.5%
炭酸ガス分圧上昇	-		1	12.5%
外科および内科処置	1	7.7%	1	12.5%
胸腔ドレナージ	1	7.7%	-	
帝王切開	-		1	12.5%
一般・全身障害および投与部位の状態	-		1	12.5%
低体温	-		1	12.5%

日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.4 Table 7

患者全 21 例が少なくとも 1 剤以上の前治療を受けていた。血液代用製剤及び灌流溶液の投与が最も多くボセンタン群で 84.6%（11/13 例）、プラセボ群で 75.0%（6/8 例）であった。輸血はボセンタン群及びプラセボ群の各 3 例に行われ、ボセンタン群の 1 例には血小板輸血も行われた。血漿輸血は各群 2 例に行われた。

ボセンタン群の 9 例及びプラセボ群の 3 例は抗菌薬の全身投与を受けた。最も使用された抗菌薬はゲンタマイシン（ボセンタン群 5 例；プラセボ群 3 例）、アンピシリン又はベンジルペニシリン（ボセンタン群各 4 例；プラセボ群各 1 例）、及びアミカシン（ボセンタン群 2 例）であった。

また、ボセンタン群の 9 例及びプラセボ群の 1 例は昇圧剤（ドパミン、ドブタミン、エピネフリン、ノルエピネフリン）の静脈内投与を受けた。これは、ベースライン時の病態がボセンタン群でより重症であったことを反映したものと考えられる。

2.8.2.1.3 曝露量

治験薬の投与期間及び投与量を表 5 に要約した。

ボセンタン群の投与期間の中央値は 4.5 日（0.5～10.0 日）、プラセボ群は 4.0 日（2.5～6.5 日）であり、両群のおよそ 60%の患者が 4 日間以上の治験薬投与を受けた。

ボセンタン群の 1 日平均投与量は 14.7 mg であった。

表 5 治験薬の投与期間及び投与量 （Safety analysis set）

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
投与期間（日数）		
例数	13	8
平均値	5.0	4.3
標準偏差	2.62	1.25
標準誤差	0.73	0.44
中央値	4.5	4.0
Q1、Q3	3.5 、 6.0	3.5 、 5.0
最小値、最大値	0.5 、 10.0	2.5 、 6.5
投与を受けた患者数 [n (%)]		
例数	13	8
1 日以上	12 92.3%	8 100%
2 日以上	12 92.3%	8 100%
3 日以上	10 76.9%	7 87.5%
4 日以上	8 61.5%	5 62.5%
5 日以上	6 46.2%	2 25.0%

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
6 日以上	4 30.8%	1 12.5%
7 日以上	3 23.1%	-
8 日以上	3 23.1%	-
9 日以上	1 7.7%	-
10 日以上	1 7.7%	-
投与量：		
平均 1 日投与量（mg）		
例数	13	8
平均値	14.7	14.0
標準偏差	2.20	2.02
標準誤差	0.61	0.71
中央値	14.4	14.4
Q1、Q3	12.0 、 16.0	12.0 、 14.4
最小値、最大値	12.0 、 18.0	12.0 、 18.0

出典：モジュール 5.3.5.4 Table 12

2.8.2.2 有効性

2.8.2.2.1 治療効果のなかった患者の割合

ボセンタン群の 1 例（患者番号 2002/10652）は ECMO を必要としたことにより「治療効果なし」となった（表 6）。本症例は実質性肺疾患による PPHN であり、治験薬投与開始前に 8 時間の iNO を行った。この期間中に OI は 22 から 16 に減少し治験薬投与開始時は 14 であった。治験薬投与開始時の PaO_2 は 157 mmHg、FiO_2 は 100%、MAP は 22 cm H_2O であった。OI は治験薬投与開始 3 時間後に 17.3（PaO_2 : 97 mmHg、FiO_2 : 80%、MAP : 21 cm H_2O）、5 時間後に 26.7（PaO_2 : 66 mmHg、FiO_2 : 80%、MAP : 22 cm H_2O）、8 時間後に 32.9（PaO_2 : 73 mmHg、FiO_2 : 100%、MAP : 24 cm H_2O）と増加し、最初にボセンタンを投与した 9 時間後に ECMO が必要となった。iNO は中止となり、治験薬投与も中止した。本患者は 60 日の追跡調査期間中に回復した。

表 6 治療効果のなかった患者の要約 （Full analysis set）

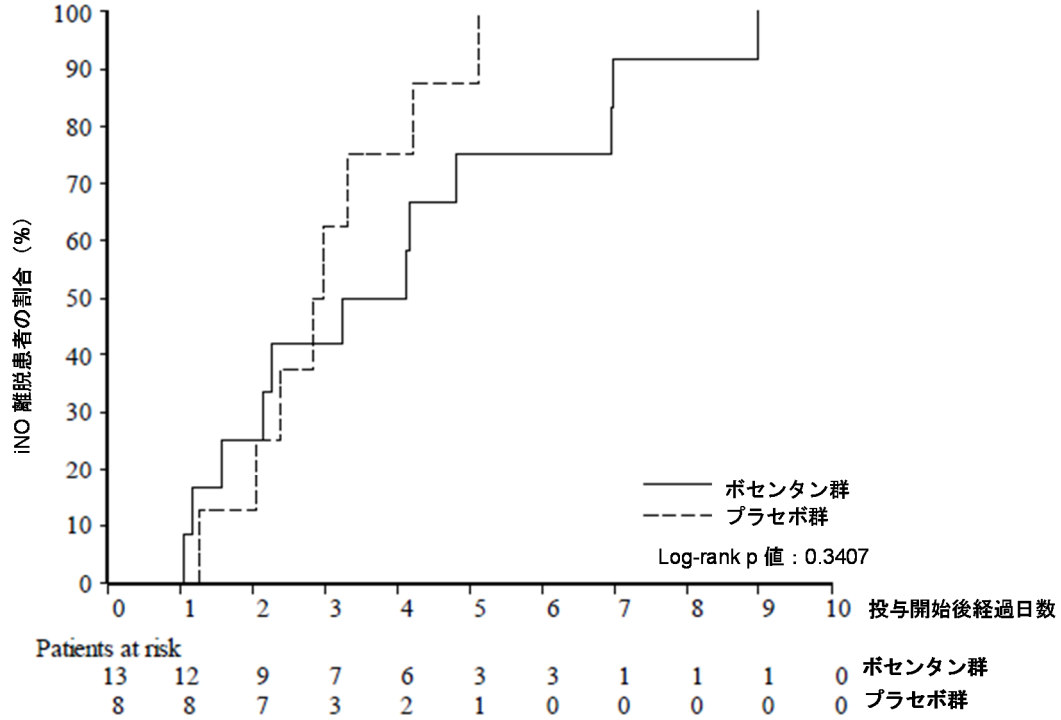
	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
治療効果				
なし	1	7.7%	-	
あり	12	92.3%	8	100%
治療効果のなかった患者の割合 1)	1	7.7%		
直接 95% CI2)	0.002 、	0.360		
治療効果				
オッズ比	無限大			
直接 95% CI	0.032 、	無限大		
p 値 Fisher 直接確率法	1			

1) 状態が不明な患者は「治療効果なし」に該当しないこととした
2) Clopper-Pearson 式
出典：モジュール 5.3.5.4 Table 8

2.8.2.2.2 一酸化窒素吸入から離脱するまでの期間

iNO から完全に離脱するまでの期間の中央値はボセンタン群で 3.7 日（95% CI : 1.17、6.95 日）、プラセボ群で2.9 日（95% CI : 1.26、4.23 日）であり、2 群間に有意差は認められなかった（p = 0.3407、Log-rank 検定；図 3）。

図 3 iNO から完全に離脱するまでの期間 （Full analysis set）

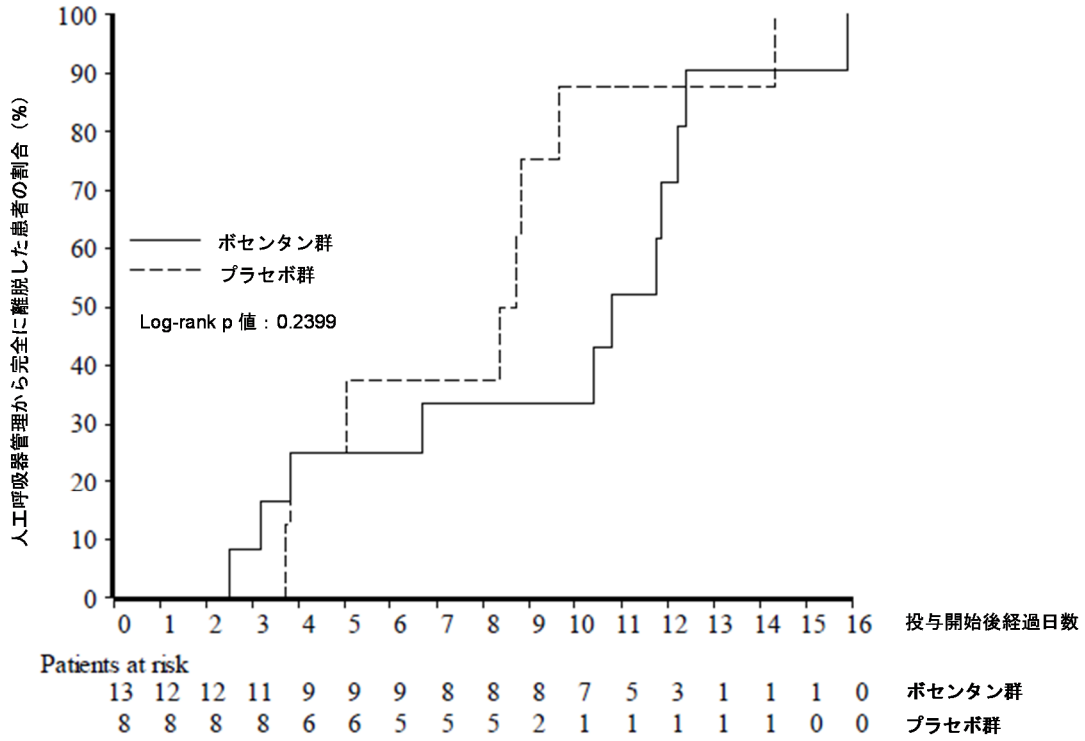


出典：モジュール 5.3.5.4 Figure 4

2.8.2.2.3 人工呼吸器管理から離脱するまでの期間

人工呼吸器管理から完全に離脱するまでの期間の中央値はボセンタン群で 10.8 日（95% CI：3.21、12.21 日）、プラセボ群で 8.6 日（95% CI：3.71、9.66 日）であり、2 群間に有意差は認められなかった（p = 0.2399、Log-rank 検定；図 4）。血小板減少症を含む複数の合併症を有していたボセンタン群の患者 1 例（患者番号 1700/10304）は試験終了時点でも人工呼吸器管理を継続していた。

図 4 人工呼吸器管理から完全に離脱するまでの期間 （Full analysis set）



出典：モジュール 5.3.5.4 Figure 5

2.8.2.2.4 離脱に関する評価項目の事後解析

iNO 及び人工呼吸器管理から完全に離脱するまでの期間はボセンタン群とプラセボ群で有意差はなかった。これは、ボセンタン群の 3 例がその他の患者より長期間の iNO 及び人工呼吸器管理を受けたことで、ボセンタン群の iNO 離脱までの期間（中央値）が長くなった可能性がある。よって、Cox 比例ハザードモデルを用いて事後解析を行い、ベースライン因子の iNO からの離脱期間への影響を検討した。

その結果、ベースラインの OI は iNO から離脱するまでの期間と強く関連していることが確認された（p = 0.007）。ボセンタンの治療効果ハザード比はボセンタン治療のみの一変量モデルで確認した場合 0.63 であり、ボセンタン治療及びベースラインの OI を含めた多変量モデルでは 1.03 であった（表 7）。また、ベースライン時の OI の高値はボセンタン群で多くみられた。これらの結果は、ベースライン時の OI が iNO からの離脱期間の群間比較に影響していたことを示唆している。

人工呼吸器から完全に離脱するまでの期間についても同様の解析を行ったが、両群間の比較結果に影響を及ぼすベースライン因子はなかった。

表 7 iNO から離脱するまでの期間に関する一変量及び多変量 Cox 比例ハザードモデル

	一変量モデル				多変量モデル			
変数	ハザード比	95% CI		p 値	ハザード比	95% CI		p 値
ボセンタン投与	0.63	0.24	1.65	0.345	1.03	0.37	2.85	0.960
ベースライン酸素化指数	0.94	0.90	0.98	0.007	0.94	0.90	0.99	0.011

出典：モジュール 5.3.5.4 Table 9

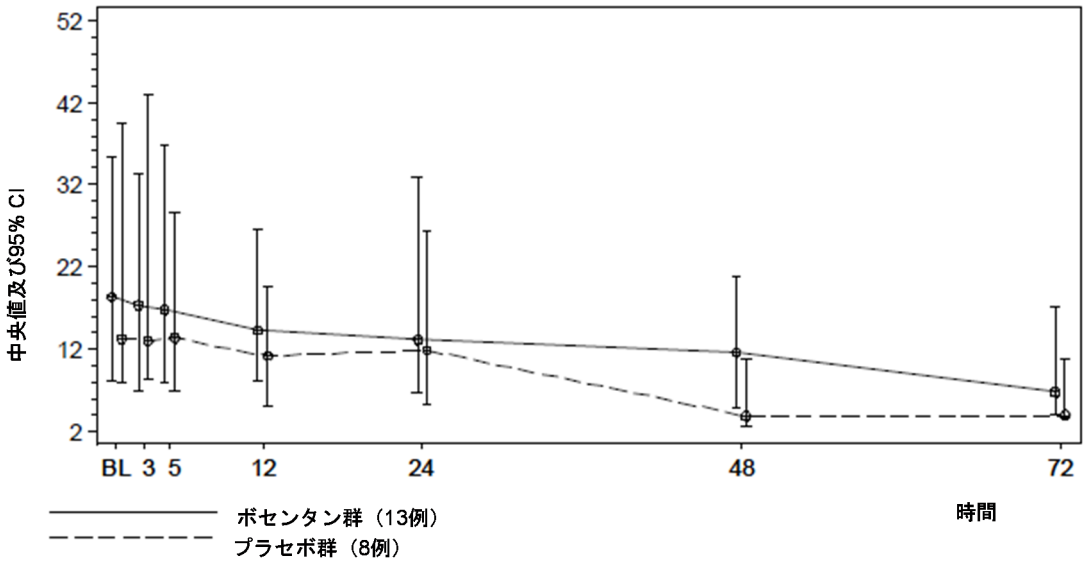
2.8.2.2.5 一酸化窒素吸入の再開を必要とした患者の割合

iNO を再開した患者はいなかった。

2.8.2.2.6 酸素化指数の変化

治験薬投与開始後の OI の変化はボセンタン群とプラセボ群で類似しており、72 時間後の中央値はほぼ同じであった（図 5）。

図 5 投与開始 72 時間後までの OI の中央値及び 95% CI （Full analysis set）



出典：モジュール 5.3.5.4 Figure 6

2.8.2.2.7 動脈血ガス値の変化

治験薬投与開始後の動脈血ガス値（pH、SaO_2、PaO_2、及び $PaCO_2$）の変化はボセンタン群とプラセボ群で類似していた。

2.8.2.2.8 経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）、吸入酸素濃度（FiO_2）、肺胞気 - 動脈血酸素分圧較差（$AaDO_2$）

SpO_2、FiO_2、及び $AaDO_2$ の変化はボセンタン群とプラセボ群で類似していた。

2.8.2.2.9 肺高血圧症の有無

治験薬投与終了時に肺高血圧症を有していた患者の割合はボセンタン群で 41.7%（5/12 例）及びプラセボ群で 37.5%（3/8 例）であり、両群間で類似していた（表 8）。

表 8 治験薬投与終了時に肺高血圧症を有していた患者の要約 （Full analysis set）

	ボセンタン群 n=13	プラセボ群 n=8
肺高血圧症の有無 [3]		
あり	5 38.5%	3 37.5%
なし	5 38.5%	3 37.5%
不明	2 15.4%	2 25.0%
肺高血圧症患者の割合 [1]	5 41.7%	3 37.5%
直接 95% CI[2]	0.152 0.723	0.085 0.755
治療効果		
オッズ比	1.1905	
直接 95% CI	0.138 、 11.40	
p 値 Fisher 直接確率法	1.000	

1) 確定診断に至らなかった患者は「肺高血圧症なし」とした
2) Clopper-Pearson 式
3) 本解析において、治験薬投与終了時に来院せず心エコー/ドプラー心エコー検査を受けなかった患者は解析から除外した
出典：モジュール 5.3.5.4 Table 10

2.8.2.3 薬物動態

本試験で設定した投与量は 2 mg/kg であった。しかし、治験薬の最小用量は 8 mg（ボセンタン小児用製剤の 4 分の 1）であったことから、患者全例に正確に 2 mg/kg を投与することは不可能であった。したがって、2 mg/kg に用量補正した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC}）を統計解析に使用した。

2.8.2.3.1 ボセンタン及びその代謝物の血漿中濃度推移

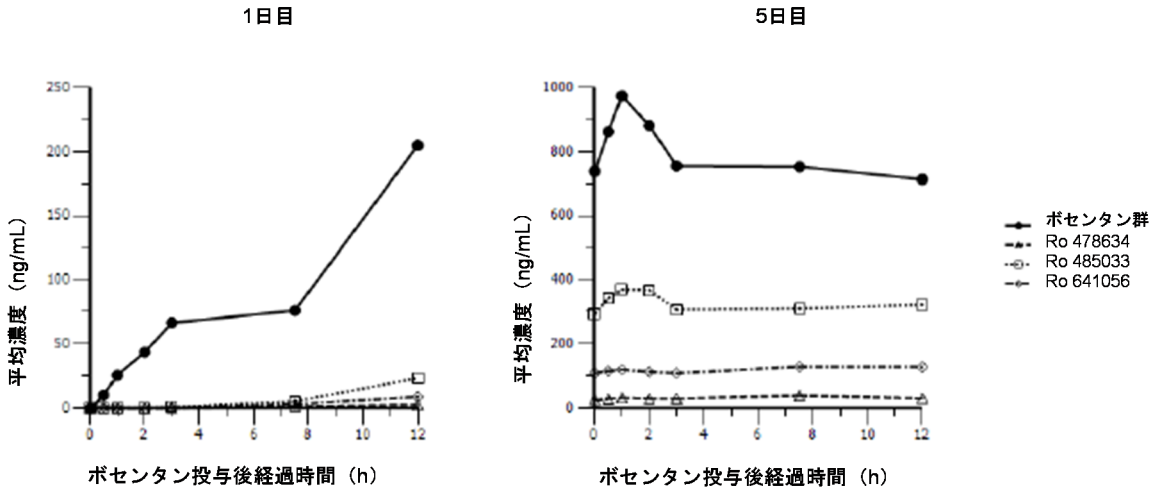
患者にボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kgb.i.d を反復投与したときの 1 日目と 5 日目のボセンタン及びその代謝物の平均血中濃度推移を図 6 に示した。

ボセンタン小児用製剤初回投与後のボセンタンの平均血中濃度は次の投与時までゆっくりと増

加し続けた。ボセンタン投与を受けた患者 11 例中 2 例は 12 時間後の次回投与を受ける前に C_{max} に達し、その両症例の t_{max} はいずれも 7.5 時間であった。投与 1 日目のボセンタンの血中濃度はばらつきが大きかった。代謝物 Ro 48-5033 及び Ro 64-1056 は投与 7.5 時間後に患者 11 例中 6 例で検出されたが、その濃度はほとんどの症例で定量限界下限に近いものであった。Ro 47-8634 濃度は他の代謝物より低く、ボセンタン投与 12 時間後に定量限界下限を上回ったのは 11 例中 5 例であった。

投与 5 日目の投与前のボセンタンの平均濃度は 1 日目の投与 12 時間後の平均濃度（みかけの C_{max}）より約 3.5 倍高かった。ボセンタンの平均血中濃度は 737.5 ng/mL から投与 1 時間後で 972.5 ng/mL に増加し、投与 7.5 時間後（中央値）に最高に達した。投与 5 日目の投与前のボセンタンの平均血中濃度は同日の投与 12 時間後と類似していたことから、定常状態に達していることが示唆された。全ての代謝物の血中濃度はボセンタンの血中濃度より低かった。代謝物のうち主に検出されたのが Ro 48-5033 であった。Ro 48-5033、Ro 64-1056、及び Ro 47-8634 の最高血中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 7.5、6.5、及び 12.0 時間であった。いずれにおいても各測定時点での血中濃度は標準偏差が大きく、個体間のばらつきが大きかった。

図 6 ボセンタン小児用製剤 1 回 2 mg/kgb.i.d を反復投与したときの 1 日目と 5 日目のボセンタン及びその代謝物の平均血中濃度推移（用量補正した算術平均値）（PK analysis set）



出典：モジュール 5.3.5.4 Figure 15

2.8.2.3.2 ボセンタン及びその代謝物の薬物動態パラメータと蓄積係数

ボセンタンとその代謝物の t_{max} 及び用量補正した薬物動態パラメータを表 9 に要約した。

投与 5 日目のボセンタン小児用製剤投与後のボセンタン血中濃度は投与 1 日目と比べ大幅に高かった。ボセンタンの $AUC_{0\text{-}24C}$ の幾何平均値は 1 日目が 287.5 ng·h/mL（95% CI：15.0、5504.7）、5 日目が 11530.2 ng·h/mL（95% CI：4507.0、29497.5）であった。

ボセンタンの蓄積係数の幾何平均値は 61.6 であった。個々の蓄積係数は 1.15～450 倍であり、

ばらつきが大きかった。この 450 倍は、1 例（患者番号 1802-10401）の患者で投与 1 日目の血中濃度が測定できなかったため、$AUC_{0\text{-}24C}$ 及び C_{maxC} の低値で補完したことによる。初回投与後のボセンタンの血中濃度が投与 5 日目の血中濃度より低かったため蓄積係数が高かったが、定常状態での全般的な血中濃度は成人 PAH 患者にボセンタン既存製剤 125 mg を b.i.d 投与時の血中濃度と類似していた。定常状態での未変化体の C_{maxC} の幾何平均値は 880 ng/mL（95% CI : 339.2、2282.7）であり、投与 1 日目の 30.1 ng/mL（95% CI : 2.4、372.2）のおよそ 30 倍であった。

表 9 PPHN 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及び代謝物の薬物動態パラメータの要約 （PK analysis set）

		Day 1			Day 5			
		$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	C_{maxC} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24C}$ (ng•h/mL)	C_{maxC} (ng/mL)	t_{max} (h)	AI[1)]
ボセンタン	n	11	11	10	7	7	7	7
		287.5	30.1	12.0	11530.2	880.0	7.5	61.6
		15.0 , 5504.7	2.4 , 372.2	7.5 , 12.0	4507.0 ,29497.5	339.2 , 2282.7	0.8 , 12.0	0.5 , 7813.9
Ro 47-8634	n	11	11	5	7	7	7	4
		0.1	0.1	12.0	406.3	24.9	6.5	62.0
		0.0 , 6.1	0.0 , 1.1	7.5 , 12.0	139.8 , 1180.9	9.0 , 69.1	0.8 , 12.0	0.0 , 173113
Ro 48-5033	n	11	11	7	7	7	7	5
		2.0	0.6	12.0	5310.3	292.3	7.5	154.5
		0.0 , 125.8	0.0 , 18.3	12.0 , 12.0	2184.4 ,12908.9	115.8 , 738.1	0.8 , 12.0	0.3 , 89066.4
Ro 64-1056	n	11	11	8	7	7	7	6
		3.4	0.9	12.0	2471.9	136.0	12.0	162.3
		0.1 , 120.8	0.0 , 16.2	0.5 , 12.0	1386.1 , 4408.0	77.4 , 238.8	7.5 , 12.0	1.7 , 15864.5

1) AI : 蓄積係数 ; Day 1 及び Day 5 に薬物動態を評価し $AUC_{0\text{-}12}$ が 0 ng·h/mL 超であった患者を対象に算出した、$AUC_{0\text{-}12}$（Day 1）に対する AUC_{τ}（Day 5）の比

表中の値は幾何平均値及びその 95% CI、ただし t_{max} は中央値とその範囲。

出典：モジュール 5.3.5.4 Table 11

2.8.2.4 安全性

2.8.2.4.1 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象を表 10 に要約した。

治験薬投与後に有害事象が発現した PPHN 患者はボセンタン群で 76.9%（10/13 例）、プラセボ群で 50.0%（4/8 例）であった。

最も発現頻度が高かった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。次に全身性浮腫及び嘔吐がそれぞれボセンタン群の 23.1%（3/13 例）及び 15.4%（2/13 例）にみられた。全身性浮腫のみられた 3 例は全例ともその事象が発現する前

の数日間、血漿増量剤や静注補液の投与を複数回受けていた。

治験薬投与終了 3 日後にボセンタン群の 1 例に肝臓の超音波検査異常（非特異性反応性肝炎）を認めたものの、ALT 及び AST は基準値上限の 2 倍未満であった。また、ボセンタン群の他の 1 例では治験薬投与終了 8 日後に新生児肝炎と報告された。これらの両有害事象は重篤な有害事象であった。

ALT 及び AST 増加の有害事象は報告されなかった。

表 10 治験薬投与後に発現した有害事象の要約（治験薬に関連しない事象を含む）（Safety analysis set）

基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
1 件以上の有害事象発現例数	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%

基本語	ボセンタン群 n=13		プラセボ群 n=8	
	No.	%	No.	%
敗血症	-		1	12.5%

同一の患者に同じ有害事象が複数回発現した場合、その有害事象は 1 回とした
複数の基本語が記載されたうちのひとつに「疾患進行」があった場合、その基本語はカウントしなかった
日本語：MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.4 Table 13

2.8.2.4.2 死亡、その他重篤な有害事象

本試験で死亡例の報告はなかった。

治験薬投与終了 7 日後までにボセンタン群の 15.4%（2/13 例）及びプラセボ群の 37.5%（3/8 例）、計 5 例で重篤な有害事象を発現した。いずれも発現した重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判断された。

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、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。当該患者は非重篤な胃出血も併発した（5～10 日目）。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）に非特異性反応性肝炎を発現した。こ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、肝機能検査値に大きな影響はなく、ALT はわずかに増加し（62.4 IU/L：基準値上限（ULN）の 1.6 倍）、AST は正常であった。当該患者は 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カテーテル留置に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た。1 例（患者番号 2002/10651）は低血糖、凝血異常、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、及び低カリウム血症を併発した。他 1 例（患者番号 2103/30452）の気胸は既往症で、治験薬投与期間中にさらに悪化したものであった。両症例とも本事象は治癒した。

プラセボ群の 1 例（患者番号 2103/30457）は治験薬投与開始 2 日後に敗血症を発現し、投与開始から 15 日目には後遺症なく治癒した。

なお、ボセンタン小児用製剤投与を 5.5 日間受けた後、追跡調査期間中にあった 1 例（患者番号 5502/30552）は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（ULN の 2 倍未満；アミノトランスフェラーゼは正常）に対して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。その翌日新生児肝炎を発現し、ボセンタン投与中止 17 日目に ALT（ULN の 10.7 倍）、AST（ULN の 9.9 倍）、ALP（ULN の 2.7 倍）、及び総ビリルビン（ULN の 1.2 倍）が増加した。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 6 週間後に回復した。その時の ALT は ULN の 2.1 倍、AST は ULN の 1.7 倍、ALP は ULN の 2.5 倍、総ビリルビンは基準値範囲内であった。本事象は治験

薬投与と関連ありと判断された。

重篤な有害事象症例の詳細は 2.8.4.1 に示した。

2.8.2.4.3 投与の中止に至った有害事象

治験薬投与（ボセンタン小児用製剤）を中止した症例は 1 例であった。2.8.2.4.2 項で述べた 1 例（患者番号 2002/10652）は有害事象の PPHN の悪化から ECMO を必要とし、治験実施計画書に従って治験薬投与を中止した。

2.8.2.4.4 臨床検査値

ボセンタン群の 46.2%（6/13 例）及びプラセボ群の 12.5%（1/8 例）は、ベースラインで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。

ボセンタン群の 2 例は、ベースラインで基準値内にあった血小板数が治験薬投与後に基準値下限未満に減少した。そのうち 1 例（患者番号 2002/10652）は血小板数がベースライン時の 203 × 10^3 U/L から治験薬投与 1 日目に 104 × 10^3 U/L に減少した（基準値：150～400 × 10^3 U/L）。他 1 例（患者番号 5502/30552）は血小板数がベースライン時の 244 × 10^3 U/L から投与開始から 6 日目に 111 × 10^3 U/L に減少し（基準値：150～350 × 10^3 U /L）、治験薬投与 23 日目には基準値内に回復した。

治験薬投与開始後の観察期間中にアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた症例はなかった。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。

なお、治験薬投与の中断又は中止の原因になるような臨床検査値異常は観察されなかった。

2.8.2.4.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与 72 時間後まで測定した平均動脈血圧の変動は、ボセンタン群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

有害事象となる心電図異常は観察されず、また、治験薬投与後に重度の頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化、及び脳室拡大を認めることはなかった。

2.8.3 結論

- PPHN を有し、かつ iNO が奏効しない新生児に iNO に加えてボセンタン小児用製剤を投与した際の有益性は示されなかった。
- ボセンタン小児用製剤投与による安全性上の新たな問題を認めなかった。
- PPHN 患者のボセンタンの血中濃度はばらつきが大きかった。
- ボセンタン小児用製剤初回投与後のボセンタンの血中濃度は低く、5 日以内に定常状態に達した。これまでに実施した小児 PAH 患者にボセンタン小児用製剤を投与した際の血中濃

度より高値であり、成人 PAH 患者の血中濃度と類似していた。

2.8.4 付録

試験期間中に発現した 5 例症例及び追跡調査期間に発現した 1 例の重篤な有害事象の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.4 第 15.4 項）。

2.8.4.1 重篤な有害事象症例の詳細

ボセンタン群

患者番号　2002/10652

患者番号　2103/30455

患者番号　5502/30552

プラセボ群

患者番号　2002/10651

患者番号　2103/30452

患者番号　2103/30457

2.8.4.1.1 ボセンタン群

患者番号　2002/10652

事象名：循環虚脱、高炭酸ガス血症、代謝性アシドーシス

患者：　白人男児新生児（在胎期間：41 週、出生時体重：4.0 kg）

肺実質疾患（胎便吸引症候群）による PPHN 患者で、ボセンタン 1 回 2 mg/kg b.i.d 投与が生後 14 時間後に開始された（1 日目）。治験薬投与開始時点で持続的 iNO 療法が 8 時間施行されており、iNO 用量は 16 ppm であった。

既往歴は、循環虚脱、代謝性アシドーシス、新生児仮死、新生児呼吸不全が持続と報告され、これ以外の既往歴としては、貧血（持続）、胎便吸引症候群（持続）、新生児敗血症（持続）及び左側気胸であった。

全身血圧管理のため昇圧剤静脈内投与（エピネフリン、ドブタミン及びノルエピネフリン）とヒドロコルチゾン静脈内投与が施行されていた。さらに、呼吸窮迫症候群に対してサーファクタント（Curosurf）投与、血液量増量のため輸液（Plasmalyte、Tetraspan）、代謝性アシドーシスに対して重炭酸ナトリウム静脈内投与が施行されていた。

治験薬投与開始 1 日目、治験薬投与開始前の酸素化指数は 14（FiO_2 100%、平均気道内圧 22 cmH_2O 及び PaO_2 は 157 mmHg）であった。高頻度振動換気（振動数 10 Hz、振幅 55 cmH_2O）が施行されていた。ベースラインにおける平均動脈圧は 46.3 mmHg（心拍数：178 bpm、収縮期血圧：67 mmHg、拡張期血圧：36 mmHg）、pH は 7.19 であった。

初回治験薬投与直後、酸素化係数が 3 時間後に 17.3、5 時間後に 26.7 に悪化。これら時点における平均動脈圧はそれぞれ 42.7 mmHg 及び 41.3 mmHg で、pH はそれぞれ 7.2 及び 7.1 であった。治

験責任医師は重症高炭酸ガス血症、代謝性アシドーシス、循環不全を重篤な有害事象と報告した。iNO の投与を徐々に減らし、治験薬投与開始後 9 時間以内に ECMO が必要と判断した。治験実施計画書で求められている治療効果なしが報告され、それ以降、ボセンタンは投与されなかった。
3 日目（ECMO 開始 2 日後）、患者の状態は安定と報告。試験終了時（8 日目）も機械的換気は継続していた。
39 日目、この事象は後遺症を残さず回復した。治験責任医師はこの事象を、重度で治験薬との関連なしと判断された。
また、5 日目から 10 日目にかけて胃出血が発現していた。この事象は軽度で治験薬との関連なしと判断され、オメプラゾール投与下で後遺症を残さず回復した。

患者番号　2103/30455
事象名：肝炎
患者：　白人女児新生児（在胎期間：39 週、出生時体重：2.84 kg）

肺実質疾患（胎便吸引症候群）による PPHN 患者で、ボセンタン 1 回 2 mg/kg b.i.d 投与が生後 2 日 14 時間後に開始された。治験薬投与開始時点で持続的 iNO 療法が 31 時間施行されており、iNO 用量は 20 ppm であった。
既往歴は、肺炎（持続）であった。
治験薬投与開始日前に投与が中止された薬剤は、アンピシリン、ゲンタマイシン、ドパミン及びケタミンがあった。治験薬投与開始日の併用薬としては、アンブロキソール、ペントキシフィリン、バンコマイシン、メロペネム、ペンタグロビン、ドブタミン、ノルエピネフリン、アミノ酸、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、フェンタニル、カリウム、ミダゾラム、パラセタモールであった。試験中、肺炎に対する抗生物質投与が変更され、クラリスロマイシンを治験薬投与開始 5 日目に開始してバンコマイシンは治験薬投与終了 3 日後に中止した。硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、ドパミン、フロセミド及びフェノバルビタールも投与されていた。
治験薬投与開始 5 日目に iNO 療法から問題なく離脱し、治験実施計画書に従いボセンタン投与を同日終了した。3 日後（治験薬投与終了 3 日後）に機械的換気からも問題なく離脱。
治験薬投与終了 1 日後の肝機能検査値は正常範囲内。治験薬投与終了 3 日後、状態は安定しており非侵襲的方法による換気下であったが、CRP 増加が判明し、翌日も確認された（それぞれ 176.8 及び 242.1 mg/L）。腹部超音波検査で肝膿瘍と診断され、治験薬投与終了 3 日後に発現した重篤な有害事象と報告された。血液培養検査結果待機中、既存の肺炎に対する抗生物質併用療法にクリンダマイシン、メトロニダゾール及びフルコナゾールを追加した。1 回目の血液培養検査では、新生児感染にはまれな Rothia mucilaginosa（Stomatococcus mucilaginosus）が陽性（検査機関は汚染を示唆）であり、2 回目の血液培養検査（治験薬投与終了 5 日後）は陰性であった。
血液検査では ALT の軽度かつ一過性増加がみられ、最高値は治験薬投与終了 4 日後の 62.4 IU/L（1.56×ULN、正常範囲：7～40 IU/L）で AST は正常範囲内であった。この事象は重度で治験薬との関連なしと判断され、治験薬投与終了 16 日後に後遺症を残して回復した。同日の ALT は正常値であった（17.6 IU/L、正常範囲：7～40 IU/L）。
4 週後に施行された管理のための超音波検査では、最初に観察された肝左葉の異常の軽減と器質化を確認。肝葉間の境界（主として左葉側）にエコーで高輝度の不規則領域（約 30×22×25 mm）を認めた。この領域に血管はなく、石灰化領域が腫大した肝組織で囲まれており、肝自体の腫大はみられなかった。治験責任医師は細菌性の原因を否定（肝膿瘍の診断を否定）。患者が回復したため生検は指示されなかった。肝臓超音波検査異常は、臍帯カテーテル留置に関連した可能性があるとされた。上記の所見から、治験責任医師はこの事象を「非特異的反応性肝炎」とするのが最も適当と判断した。

患者番号　5502/30552
事象名：新生児肝炎
患者：　アジア系男児新生児（在胎期間：37 週、出生時体重：2.9 kg）

本症例は、追跡調査期間に重篤な有害事象が発現した症例である。
肺実質疾患（呼吸窮迫症候群）による PPHN 患者で、ボセンタン 1 回 2 mg/kgb.i.d 投与が生後 23 時間後に開始された。治験薬投与開始時点で持続的 iNO 療法が 17 時間以上施行されており、iNO 用量は 20 ppm であった。
既往歴は、動脈管開存症及び中等度僧帽弁逆流であった。治験薬投与開始日前に投与を中止した薬剤としては、ドパミン、ムピロシン及びフィトメナジオンであった。
治験薬投与開始日の併用薬は、アンピシリン、ゲンタマイシン、ドブタミン、グルコン酸カルシウム、ブドウ糖、フェンタニル、塩化ナトリウム及びミダゾラムであった。その後、エピネフリン、フロセミド及びベクロニウムの投与が開始された。
治験薬投与開始 2 日目、CRP 増加が有害事象として報告された。軽度で治験薬との関連なしと判断された。
治験薬投与開始 5 日目に iNO 療法から問題なく離脱し、治験実施計画書に従いボセンタン投与を翌日終了した。1 週間後に機械的換気からも問題なく離脱した。
ボセンタン投与終了時（治験薬投与開始 6 日目）の肝機能検査値は正常範囲内であった。治験薬投与終了 2 日後に直接ビリルビン増加が有害事象として報告され、治験薬投与終了 4 日後には T–Bil が孤発性に増加（＜2×ULN、正常範囲：2.0～12.0 mg/dL）。治療としてウルソデオキシコール酸が投与され、この事象は治験薬投与終了 7 日後に回復した。アミノトランスフェラーゼ値は正常範囲内であった。非重篤で治験薬との関連なしと判断された。
治験薬投与終了 8 日後、ビリルビンが新たに増加し、それに伴ってトランスアミナーゼとアルカリホスファターゼ（ALP）も増加した。新生児肝炎と診断され、重篤な有害事象と報告。肝機能検査値は治験薬投与終了 17 日後に最高値を示し、ALT が 10.7×ULN（正常範囲：0～40 IU/L）、AST が 9.9×ULN（正常範囲：0～40 IU/L）、ALP が 2.7×ULN（正常範囲：53～128 IU/L）、T-Bil が＜2×ULN であった。同日、B 型肝炎ワクチンを投与した。治験責任医師はこの事象を、重度で治験薬との関連ありと判断した。治験薬投与終了 23 日後、CRP 増加は後遺症を残さず回復した。新生児肝炎は、5 週後（治験薬投与終了 59 日後）に後遺症を残さず回復し、ALT は 2.1×ULN（正常範囲：0～40 IU/L）、AST は 1.7×ULN（正常範囲：0～40 IU/L）、ALP は 2.5×ULN、T–Bil は正常値となった。

2.8.4.1.2 プラセボ群

患者番号 2002/10651
事象名：気胸
患者：　白人男児新生児（在胎期間：37 週、出生時体重：2.8kg）

肺実質疾患（肺炎、敗血症）による PPHN 患者で、プラセボ投与が生後 15 時間後に開始された。治験薬投与開始時点で持続的 iNO 療法が 9 時間以上施行されており、iNO 用量は 18 ppm であった。
既往歴は、軽度右側気圧性外傷の疑い（持続と報告）であった。これ以外の既往歴は、貧血、新生児仮死、新生児低体温、及び持続中の誤嚥性肺炎、循環虚脱とそれに伴う肝腫大、呼吸不全及び低アルブミン血症であった。
治験薬投与開始 1 日目、右側気胸と診断され、重篤な有害事象として報告された。FiO_2 100%、平均気道内圧 23～28 cmH_2O による高頻度振動換気（振動数 10 Hz、振幅 32～35 cmH_2O）を施行。報告された PaO_2 は 56～200 mmHg。同日、換気のため胸腔チューブを挿入した。この事象は、重度で治験薬との関連なしと判断された。
治験薬投与開始 2 日目、iNO 離脱を開始し、FiO_2 を 25～50%に低下し、iNO 用量を 15 ppm 未満とした状態で PaO_2 は 100 mmHg 未満を維持した。治験薬投与開始 3 日目、通常の換気に切り替えた（FiO2：25 %、平均気道内圧：8 cmH_2O、PIP：26 cmH_2O、PEEP：5 cmH_2O、呼吸数：毎分 27 回、1 回換気量：11 mL）。治験薬投与開始 5 日目、iNO 療法を問題なく終了。治験薬投与開始 6 日目、iNO からの離脱が完了したため、治験実施計画書に従い治験薬の投与を終了した。
治験薬投与終了 7 日後、気胸は後遺症を残さず回復した。治験薬投与終了 7 日後、機械的換気からも問題なく離脱した。
また、重篤でない有害事象として低血糖症、凝血異常及び低リン酸血症（治験薬投与開始 1 日目）、代謝性アシドーシス（治験薬投与開始 3 日目）及び低カリウム血症（治験薬投与開始 4 日目）が発現。これらの事象は軽度で治験薬との関連なしと判断され、治療により後遺症を残さず回復した。

患者番号　2103/30452
事象名：気胸、疾患進行
患者：　白人女児新生児（在胎期間：37 週、出生時体重：2.96 kg）

肺実質疾患（肺炎）による PPHN 患者で、プラセボ投与が生後 1 日 10 時間後に開始された。治験薬投与開始時点で持続的 iNO 療法が 6 時間施行されており、iNO 用量は 20 ppm であった。
既往歴は、気胸が持続と報告された。
治験薬投与開始 1 日目、気胸の悪化が重篤な有害事象と報告され、換気が必要となった。FiO_2 70～90 %、平均気道内圧 10～12 cmH_2O による通常の機械的換気を施行した（23～24 cmH_2O、PEEP：5 cmH_2O、呼吸数：毎分 50 回、1 回換気量：17～21 mL）。治験薬投与開始 1 日目に報告された PaO_2 は 46～54 mmHg であった。この事象は、重度で治験薬との関連なしと判断された。
治験薬投与開始 3 日目、治験実施計画書に従い 11 時間以内に iNO から問題なく離脱した。離脱中の PaO_2 は 76～111 mmHg で、iNO 終了時の FiO_2 は 50%であった。治験薬投与開始 4 日目、iNO からの離脱が完了したため、治験実施計画書に従い治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了時（治験薬投与 5 日目）FiO_2 25%、平均気道内圧 8 cmH_2O で、PaO_2 は 60 mmHg を上回る値を維持された。PIP を 18 cmH_2O、1 回換気量を 17～19 mL に低下し、PEEP は 5 cmH_2O で維持された。
治験薬投与終了 3 日後、気胸の悪化は後遺症を残さず回復した。治験薬投与終了 7 日後、人工呼吸器管理から問題なく離脱した。

患者番号　2103/30457
事象名：敗血症
患者：　白人女児新生児（在胎期間：40 週、出生時体重：4.2 kg）
肺実質疾患（胎便吸引症候群）による PPHN 患者で、プラセボ投与が生後 1 日 6 時間後に開始された。治験薬投与開始時点で持続的 iNO 療法が 12 時間以上施行されており、iNO 用量は 20 ppm であった。
既往歴は敗血症が持続と報告され、それ以外の既往歴としては貧血及び肺炎（持続）であった。
施行された抗生物質投与は、アンピシリン静脈内投与（治験薬投与開始 1 日前～治験薬投与開始 1 日目）、ゲンタマイシン静脈内投与（治験薬投与開始 1 日前）、メロペネム静脈内投与（治験薬投与開始 1 日目～治験薬投与中止 12 日後）及びバンコマイシン静脈内投与（治験薬投与開始 1 日目～治験薬投与中止 12 日後）であった。
治験薬投与開始 2 日目、iNO から問題なく離脱。治験薬投与開始 3 日目、iNO からの離脱が完了したため、治験実施計画書に従い治験薬の投与を終了。
治験薬投与開始 2 日目の定期的血液検査で Staphylococcus warneri が陽性。敗血症が、治験薬投与開始 3 日目に重篤な有害事象として報告された。この患者にはすでにメロペネムとバンコマイシンが投与されており、追加の抗生物質投与は開始しなかった。重度で治験薬との関連なしと判断され、治験薬投与終了 12 日後に後遺症を残さず回復した。

2.9 AC-052-378 試験（AC-052-377 試験のベースラインから 52 週まで）（モジュール 5.3.5.2.4）

目次

2.9 AC-052-378 試験（AC-052-377 試験のベースラインから 52 週まで）（モジュール 5.3.5.2.4） 257
2.9.1 試験方法 258
2.9.2 治験デザイン 261
2.9.3 試験の結果 261
2.9.3.1 症例の内訳及びベースライン特性 261
2.9.3.2 有効性 266
2.9.3.3 安全性 267
2.9.4 結論 272
2.9.5 付録 273

表一覧

表 1 解析対象集団 262
表 2 人口統計学的特性の頻度分布 263
表 3 人口統計学特性の基礎統計量 263
表 4 ベースライン疾患特性の頻度分布 265
表 5 ベースライン時の既往歴（FAS） 265
表 6 ベースライン時の合併症（FAS） 266
表 7 WHO FC のベースラインからの推移（FAS） 267
表 8 投与日数及び曝露量（FAS） 268
表 9 有害事象一覧（SS） 269
表 10 臨床的に重要な臨床検査値異常変動（SS） 271
表 11 バイタルサイン：投与 24 後のベースラインからの変化量（SS） 271
表 12 ベースラインからの変化量（SS） 272

図一覧

図 1 治験デザイン 261
図 2 患者の内訳 261

2.9.1 試験方法

治験の標題	小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対するボセンタン小児用製剤の長期投与における有効性、安全性、忍容性を検討する AC-052-377 試験の継続、オープンラベル、第 III 相試験		
治験責任医師/治験実施施設及び国名	日本国内 8 施設		
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ただし、本治験の評価期間は AC-052-377 試験最初の患者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～最後の患者の AC-052-377 試験から通算した 52 週評価日）	臨床フェーズ	3
目的	• 小児 PAH 患者におけるボセンタン小児用製剤の長期投与時の安全性及び忍容性を確認する。 • WHO 機能分類（WHO FC）の投与後 12 週ごとのベースライン（AC-052-377 試験における治験薬の初回投与前直近に行った評価）からの変化を確認する。		
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、第 III 相試験 • 投与期間：承認取得時又は開発中止時まで（ただし、製造販売承認取得後は治験を製造販売後臨床試験に切替えて実施する） • 追跡調査期間：治験薬投与終了から 30 日間（+ 7 日間）		
患者数	• 計画数：6 例（AC-052-377 試験投与例数） • 登録例数：6 例（AC-052-377 試験を完了し、AC-052-378 試験参加に同意した 6 例） • 投与例数：6 例 • Full analysis set：6 例 • Safety set：6 例		
選択基準	(1) AC-052-377 試験が完了（Visit8 の評価を実施）した患者 (2) ボセンタン小児用製剤に忍容性のある患者 (3) AC-052-377 試験の終了時点でボセンタンの有効性が期待できる患者 (4) 性別不問 妊娠する可能性がある女性は、治験中及び治験薬投与終了（中止）後 1 ヵ月は避妊することに同意でき、確実な避妊方法を用いること。なお、妊娠する可能性がない女性とは、初潮前、閉経後 12 ヵ月以上無月経、不妊処置を実施した女性とする (5) 治験で定められた手順を実施する前に、代諾者*から同意取得が可能な患者		

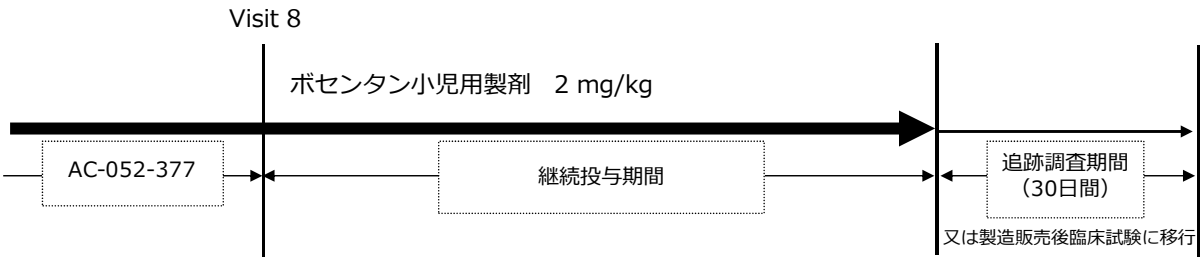
	* 本試験における代諾者の範囲：父母、祖父母、法的保護者、未成年後見人
除外基準	(1) AC-052-377 試験を早期中止した患者 (2) AC-052-377 試験で WHO FC クラス IV に悪化した患者 (3) ボセンタン又はボセンタン小児用製剤の添加物のいずれかに過敏症の患者 (4) 妊娠中又は授乳中の患者 (5) AC-052-377 試験中にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の数値が、施設基準値上限の 3 倍を超えた患者 (6) AC-052-377 試験中に肝機能障害が発現し、中等度又は重度（Child-Pugh Class B 又は C）であった患者（モジュール 5.3.5.2.4 16.1.1.1　治験実施計画書 Appendix-2 参照） (7) その他、治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した患者
治験薬/ロット番号 / 使用期限	ボセンタン 32 mg 小児用製剤 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 • ロット番号 [redacted]、使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
比較対照薬 / ロット番号 /使用期限	該当なし
治験薬の用量 / 投与経路 / 用法 /投与期間	ボセンタン 32 mg 小児用製剤を用いて、1 回 2 mg/kg、1 日 2 回（b.i.d.）、経口投与した。なお、体重が 59 kg 以上の場合は 1 回 120 mg を超える用量は投与しないこととした。
薬物動態評価基準：	該当なし
有効性評価基準：	• WHO FC の投与 12 週ごとのベースライン*からの変化 なお、ベースラインの値がある投与開始時 4 歳以上の小児患者のみ対象。 * ベースラインは、治験薬の初回投与前直近に行った評価と定義した。
安全性評価基準：	• 治験薬投与終了（中止）30 日後までに発現した有害事象及び重篤な有害事象 • 治験薬投与中止に至った有害事象 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した心電図異常 • バイタルサイン（血圧、脈拍）、身長及び体重のベースラインから治験薬投与終了（中止）までの変化 • 治験薬投与終了（中止）までに発現した臨床検査値異常 • 治験薬投与終了（中止）までに AST 及び／又は ALT が、最低 1 回は施設基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合 • 治験薬投与終了（中止）までにヘモグロビンが、最低 1 回は

	10 g/dL 以下を示した患者の割合
統計手法：	臨床的に評価し、統計学的仮説検定は設定しなかった。ただし、補足的位置づけで統計学的評価を行った。 有効性、安全性及び忍容性の評価項目は、カテゴリカル値の場合は計数及び頻度で、連続値の場合は平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、四分位点、最小値及び最大値の記述統計量で要約した。

2.9.2 治験デザイン

本治験は、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、安全性及び薬物動態を確認した AC-052-377 試験の継続試験である。AC-052-377 試験で投与 12 週の有効性評価を終了し、AC-052-378 試験への参加に同意取得した患者を対象とした。

図 1 治験デザイン



出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 2

2.9.3 試験の結果

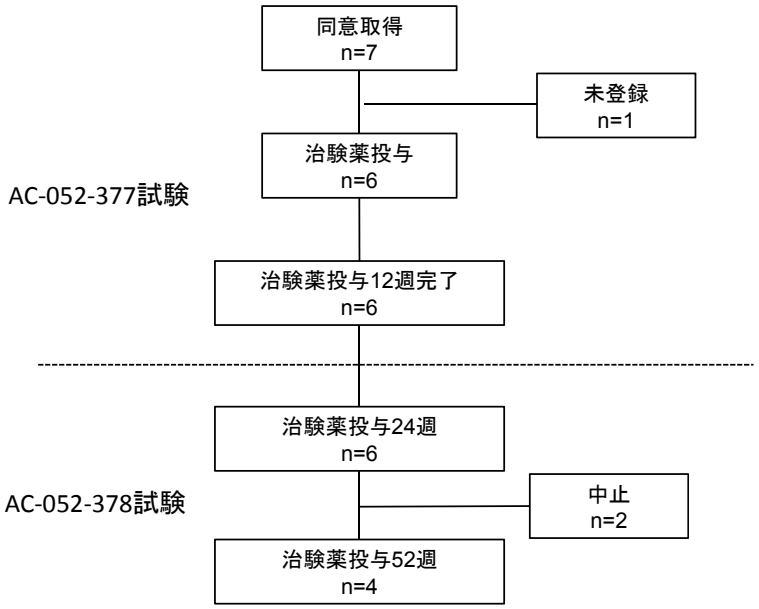
2.9.3.1 症例の内訳及びベースライン特性

2.9.3.1.1 症例の内訳

患者の内訳を図 2 に示した。AC-052-377 試験の投与 12 週後の評価実施後、投与 52 週までの間に治験薬の投与を中止した症例は 2 例であった。

被験者識別コード[redacted]-01 は、治験スケジュールに沿った 4 週に 1 度の来院が困難との理由で同意撤回となった。被験者識別コード[redacted]-01 は、PAH に対する治療強化のためフローランの投与を検討しており治験薬投与中止となった。

図 2 患者の内訳



出典：モジュール 5.3.5.2.4 図 3

解析対象集団の内訳を表 1 に示した。本試験の治験薬を少なくとも 1 回以上服用した 6 例全例が治験薬投与集団（FAS : Full analysis set）、及び安全性解析対象集団（SS : Safety Set）となった。

表 1 解析対象集団

	N=6
Full analysis set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)
Safety set	
n	6
採用	6 (100.0%)
非採用	0 (0.0%)

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 6

2.9.3.1.2 ベースライン特性

本試験は、小児 PAH 患者でボセンタン小児用製剤の長期投与時の安全性及び忍容性を確認する目的で AC-052-377 試験のベースラインを使用したため、ベースライン特性は AC-052-377 試験と同様であった（モジュール 5.3.5.2.4 第 10 項）。

本試験に登録された 6 例の人口統計学的特性の頻度分布を表 2 に、基礎統計量を表 3 に示した。6 例中、男性 4 例（66.7%）に対し女性が 2 例（33.3%）であり男性が多かった。年齢別では 0～5 歳が 3 例（50.0%）、6～11 歳が 1 例（16.7%）、12～14 歳が 2 例（33.3%）であり、対象とした年齢層に偏りなく投与された。具体的な年齢構成は 1、3、5、6、12 及び 13 歳で平均±SD は 6.7

±4.8 歳、中央値は 5.5 歳であった。

表 2 人口統計学的特性の頻度分布

	FAS / SS N=6
性別	
n	6
男	4 (66.7%)
女	2 (33.3%)
年齢 (歳)	
n	6
0-5	3 (50.0%)
6-11	1 (16.7%)
12-14	2 (33.3%)

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 7

表 3 人口統計学特性の基礎統計量

	FAS / SS N=6
年齢 (歳)	
n	6
Mean	6.7
Standard deviation	4.8
Standard error	2.0
Median	5.5
Q1 , Q3	3.0, 12.0
Min , Max	1, 13
身長 (cm)	
n	6
Mean	119.20
Standard deviation	33.11
Standard error	13.52
Median	114.20
Q1 , Q3	97.30, 155.40
Min , Max	74.5, 159.6
体重 (kg)	
n	6

	FAS / SS N=6
Mean	23.47
Standard deviation	13.07
Standard error	5.34
Median	19.80
Q1 , Q3	15.20, 36.20
Min , Max	7.7, 42.1

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 8

ベースライン時の疾患特性の頻度分布を表 4 に示した。

6 例中、特発性 PAH が 66.7%（4/6 例）、遺伝性 PAH が 16.7%（1/6 例）、先天性心疾患に伴う PAH が 16.7%（1/6 例）であった。治験薬投与開始時点で PDE-5 阻害剤又はベラプロストナトリウムを併用していたのは 83.3%（5/6 例）であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 12）。

表 4 ベースライン疾患特性の頻度分布

	FAS / SS N=6
PAH 分類	
n	6
特発性 PAH	4 (66.7%)
遺伝性 PAH	1 (16.7%)
先天性心疾患に伴う PAH	1 (16.7%)
PDE-5 阻害剤併用有無	
n	6
無	1 (16.7%)
有	5 (83.3%)

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 9

ベースライン時の既往歴を表 5、合併症を表 6 に示した。

心肺機能に関する既往歴を有していたのは 33.3%（2/6 例）であった。合併症は全例有しており、最も多かったのは鼻出血が 66.7%（4/6 例）で、次いで心不全、便秘、アレルギー性鼻炎が各 33.3%（2/6 例）であった。

表 5 ベースライン時の既往歴（FAS）

Preferred Term	N=6 n(%)
Total pts with at least one disease	2(33.3%)
Total number of diseases	8
喘息	1(16.7%)
修正大血管転位	1(16.7%)
胎児循環遺残	1(16.7%)
肺動脈閉鎖	1(16.7%)
肺動脈狭窄	1(16.7%)
心室中隔欠損症	1(16.7%)
気管支軟化症	1(16.7%)
横隔神経麻痺	1(16.7%)

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 10

表 6 ベースライン時の合併症（FAS）

Preferred Term	N=6 n(%)
Total pts with at least one disease	6(100.0%)
Total number of diseases	25
鼻出血	4(66.7%)
心不全	2(33.3%)
便秘	2(33.3%)
アレルギー性鼻炎	2(33.3%)
ざ瘡	1(16.7%)
アフタ性口内炎	1(16.7%)
動静脈瘻	1(16.7%)
心房中隔欠損症	1(16.7%)
慢性副鼻腔炎	1(16.7%)
アレルギー性結膜炎	1(16.7%)
下痢	1(16.7%)
頭痛	1(16.7%)
鉄欠乏性貧血	1(16.7%)
メラノサイト性母斑	1(16.7%)
鼻漏	1(16.7%)
２１トリソミー	1(16.7%)
乾皮症	1(16.7%)
季節性アレルギー	1(16.7%)
内臓逆位症	1(16.7%)

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 11

2.9.3.2 有効性

2.9.3.2.1 WHO FC のベースラインから投与 48 週後の変動

WHO FC のベースラインからの推移を表 7 に示した。

WHO FC は AC-052-377 試験の投与開始時に 4 歳以上であった 4 例を評価対象とした。ベースライン時は全例で WHO FC II であった。その後 、AC-052-377 試験の評価期間である投与 12 週目及び本試験評価期間である投与 24 週目のいずれも全例 WHO FC II と評価された。投与 48 週の評価が可能であった 2 例の WHO FC は II であり、AC-052-378 試験の投与 36 週間の評価期間中に WHO FC の変化はなかった。なお、投与 48 週の評価以前に中止した 2 例のうち 1 例（被験者識別コード [redacted]-01）は、PAH に対する治療強化のためフローランの投与を検討しており治験薬投与中止となった。もう 1 例（被験者識別コード [redacted]-01）は、治験スケジュールに沿った 4 週に一度の来院が困難との理由で同意撤回となったが、いずれの症例も中止時の WHO FC に悪化は認められていな

かった。

表 7　WHO FC のベースラインからの推移（FAS）

		Baseline				
		I	**II**	**III**	**IV**	**Total**
12 週	I	-	-	-	-	0
（AC-052-377 試験）	II	-	4(100.0%)	-	-	4
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4
24 週	I	-	-	-	-	0
	II	-	4(100.0%)	-	-	4
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	4(100.0%)	-	-	4
48 週	I	-	-	-	-	0
	II	-	2(100.0%)	-	-	2
	III	-	-	-	-	0
	IV	-	-	-	-	0
	Total	-	2(100.0%)	-	-	2

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 14

2.9.3.3 安全性

2.9.3.3.1 治験薬の投与

本試験評価期間中に 1 例（被験者識別コード：[redacted]-01）で 1Visit 間（Visit 8～9）の服薬率が 80%未満の患者がいたものの、その他の被験者はベースラインから投与 52 週までの間、服薬率は 80%以上を維持していた。（モジュール 5.3.5.2.4 付録 16.2.5.1）。

投与日数及び曝露量を表 8 に示した。全例が 24 週の投与期間を満了したが、投与 52 週までに 2 例が治験を中止した。

表 8 投与日数及び曝露量（FAS）

	Full analysis set N=6
投与日数（中断期間を除く） (日)	
n	6
Mean	322.3
Standard deviation	78.7
Standard error	32.1
Median	371.0
Q1 , Q3	236.0, 374.0
Min , Max	207, 375
総投与量 (mg)	
n	6
Mean	28376.00
Standard deviation	10037.72
Standard error	4097.88
Median	30456.00
Q1 , Q3	23680.00, 31376.00
Min , Max	11968.0, 42320.0
平均投与量 (mg)	
n	6
Mean	98.33
Standard deviation	55.75
Standard error	22.76
Median	81.55
Q1 , Q3	64.00, 151.57
Min , Max	32.0, 179.3

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 16

2.9.3.3.2 有害事象

本試験の有害事象は、MedDRA/J（ICH 国際医薬品用語集）Ver.17.0 を用いて読み替えた。

AC-052-377 試験のベースライン時から投与開始 52 週までに発現した有害事象の一覧を 表 9 に示した。

AC-052-377 試験での治験薬投与開始以降、2 例以上に発現した有害事象は「鼻咽頭炎」が 66.7%（4/6 例）で発現し、「発熱」、「皮膚乾燥」及び「嘔吐」がいずれも 33.3%（2/6 例）で発現した。その他全ての有害事象は各 1 例に認めた。

投与 52 週後までに有害事象を発現した 5 例のうち、いずれかの有害事象の最重症度が中等度で

あった症例が 3 例、最重症度が軽度の症例が 2 例であった。最重症度が中等度の有害事象は被験者識別コード：[redacted]-01 が網膜静脈閉塞、被験者識別コード：[redacted]-01 がアデノウイルス性上気道感染及び肺炎を発現し、被験者識別コード：[redacted]-01 が中耳炎を発現した。重度の有害事象を発現した症例はいなかった（モジュール 5.3.5.2.4 表 36）。治験薬との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）のみであった（モジュール 5.3.5.2.4 表 19）。本試験では、注目すべき有害事象として貧血、末梢性浮腫及び肝機能検査値異常に関連した有害事象とした。発現した事象は同一症例で「貧血」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件でいずれも程度は軽度であった。末梢性浮腫の発現はなかった（モジュール 5.3.5.2.4 表 20）。

表 9 有害事象一覧（SS）

Preferred Term	AC-052-378 N=6	
	n(%)	Event
Total pts with at least one AE	5(83.3%)	
Total number of AEs	45	
鼻咽頭炎	4(66.7%)	11
発熱	2(33.3%)	7
皮膚乾燥	2(33.3%)	3
嘔吐	2(33.3%)	2
おむつ皮膚炎	1(16.7%)	2
鼻出血	1(16.7%)	2
インフルエンザ	1(16.7%)	2
腹痛	1(16.7%)	1
アデノウイルス性上気道感染	1(16.7%)	1
貧血	1(16.7%)	1
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
喘息	1(16.7%)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1(16.7%)	1
アレルギー性結膜炎	1(16.7%)	1
咳嗽	1(16.7%)	1
紅斑	1(16.7%)	1
筋肉痛	1(16.7%)	1
中耳炎	1(16.7%)	1
咽頭炎	1(16.7%)	1
肺炎	1(16.7%)	1
網膜静脈閉塞	1(16.7%)	1
血中リン増加	1(16.7%)	1
横隔神経麻痺	1(16.7%)	1

MedDRA/J ver 17.0
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 18

2.9.3.3.3 死亡、その他重篤な有害事象

投与 52 週後までの投与期間中に死亡した症例はなかった。

投与 52 週後までの投与期間中に発現した重篤な有害事象は、2 例 3 件（33.3%、2/6 例）であり事象はアデノウイルス性上気道感染、肺炎及び網膜静脈閉塞であった。アデノウイルス性上気道感染及び肺炎は同一症例で発現した（被験者識別コード [redacted]-01）。アデノウイルス性上気道感染は AC-052-377 試験期間中に発症し、肺炎は AC-052-378 試験で新たに発現した事象であった。両事象とも重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。網膜静脈閉塞は被験者識別コード [redacted]-01 で発現した。当該事象は AC-052-378 試験期間中（投与 24～52 週）に発現し、レーザー光凝固を行った。重症度は中等度と判断され、治験薬との因果関係は否定された（モジュール 5.3.5.2.4 表 22）。これら重篤な有害事象の叙述を 2.9.5 項に示した。

2.9.3.3.4 投与の中止に至った有害事象

治験期間中に治験薬の投与中止に至った症例はなかった。

2.9.3.3.5 妊娠

治験期間中に妊娠した症例はなかった。

2.9.3.3.6 臨床検査値

臨床検査値のベースラインから投与開始 52 週までの平均値の変化量をモジュール 5.3.5.2.4　表 42 に示した。

各臨床検査値項目は、ベースラインと比べ治験薬投与期間を通して大きな変動を示さなかった。

統計解析計画書（モジュール 5.3.5.2.4　付録 16.1.9.1）の「Actelion 社の標準的基準範囲」を用い、ベースラインから投与開始 52 週までに注目すべき異常変動（HH：Marked Reference Range より高値かつベースラインからの意味のある増加／LL：Marked Reference Range より低値かつベースラインからの意味のある減少）がみられた症例を集計した。投与開始 52 週までにヘモグロビン及びヘマトクリットが低値に異常変動を示した症例が各 16.7%（1/6 例）であった（モジュール 5.3.5.2.4 表 23）。高値に異常変動を示した症例はなかった。

臨床的に重要な臨床検査値異常変動として以下 2 項目を設定し、その発現割合を 表 10 に示した。

- AST 及び/又は ALT が少なくとも 1 回は施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた患者
- ヘモグロビンが少なくとも 1 回は 10g/dL 以下を示した患者

治験期間中に臨床的に重要な臨床検査値異常変動があった症例は 16.7%（1/6 例）でヘモグロビンが 10 g/dL 以下となった。

表 10 臨床的に重要な臨床検査値異常変動（SS）

		N	%
症例数		**6**	
AST 及び/又は ALT	ALT >3 ULN	0	0.0%
	AST >3 ULN	0	0.0%
	ALT or AST >3 ULN	0	0.0%
Hb	≤10g/dL	1	16.7%

出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 24

2.9.3.3.7 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

ベースラインから投与 52 週後のバイタルサインの変化量を表 11 に示した。

収縮期血圧の平均変化量±SD は–4.0 ± 9.5 mmHg、拡張期血圧の平均変化量±SD は–9.8 ± 11.8 mmHg とわずかに低下し、脈拍の平均変化量±SD は 1.0 ± 23.9bpm とわずかに増加した。

補足的解析として投与前後のバイタルサインを用いて Wilcoxon の符号付き順位検定及び対応のある t 検定を実施した結果、ベースラインと投与 52 週の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の変化量に統計学的有意な差を認めなかった。

表 11 バイタルサイン：投与 24 後のベースラインからの変化量（SS）

	N[4]	Baseline[1]	Week52[1]	Change from baseline to Week 52[1]	p-value [2] p-value [3]
収縮期血圧	4	98.5 (17.0)	94.5 (16.1)	-4.0 (9.5)	1.0000
(mmHg)		84.0 98.0 113.0	84.0 88.0 105.0	-10.0 0.0 2.0	0.4625
		(71.4, 125.6)	(68.9, 120.1)	(-19.2, 11.2)	
拡張期血圧	4	60.5 (6.6)	50.8 (8.2)	-9.8 (11.8)	0.3750
(mmHg)		55.5 61.5 65.5	46.0 47.0 55.5	-19.5 -11.0 0.0	0.1966
		(50.1, 70.9)	(37.7, 63.8)	(-28.5, 9.0)	
脈拍	4	98.0 (25.5)	99.0 (21.2)	1.0 (23.9)	1.0000
(bpm)		77.5 93.5 118.5	82.0 96.5 116.0	-17.0 3.0 19.0	0.9386
		(57.3, 138.7)	(65.2, 132.8)	(-37.0, 39.0)	

1) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
2) p-value Wilcoxon signed rank test
3) p-value Paired-t test
4) 治験薬投与 52 週時点の評価が可能であった 4 例を対象とした。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 25

2.9.3.3.8 心電図

ベースラインから投与 52 週の QT、QTc（Fridericia 法で補正した QTc）、QRS、PR 及び心拍数のベースラインから平均変化量を 表 12 に示した。

治験期間を通して QTc 間隔の絶対値の延長が 450 ms を超えた患者及び QTc 間隔のベースライ

ンからの変化が 30 ms を超えた症例はなかった（モジュール 5.3.5.2.4 表 46、表 47）。

表 12 ベースラインからの変化量（SS）

	N[2)]	Baseline[1)]	Week 52[1)]	Change from baseline to Week 52[1)]
QT	4	343.0 (17.1)	338.8 (15.0)	-4.3 (19.5)
(ms)		329.5 339.0 356.5	328.0 342.5 349.5	-19.5 -4.0 11.0
		(315.8, 370.2)	(314.9, 362.6)	(-35.3, 26.8)
QRS	4	86.5 (13.2)	85.3 (15.7)	-1.3 (5.7)
(ms)		77.0 90.5 96.0	73.0 86.5 97.5	-5.0 -3.0 2.5
		(65.5, 107.5)	(60.3, 110.2)	(-10.4, 7.9)
PR	4	138.3 (12.0)	139.8 (9.3)	1.5 (11.1)
(ms)		131.0 140.0 145.5	132.0 139.5 147.5	-8.0 2.0 11.0
		(119.1, 157.4)	(124.9, 154.6)	(-16.2, 19.2)
RR	4	634.0 (113.2)	629.8 (83.3)	-4.3 (56.3)
(ms)		536.0 636.5 732.0	566.5 611.0 693.0	-39.0 17.0 30.5
		(453.8, 814.2)	(497.2, 762.3)	(-93.8, 85.3)
心拍数	4	97.0 (17.3)	96.5 (12.1)	-0.5 (8.1)
(bpm)		82.0 96.5 112.0	87.0 98.5 106.0	-6.0 -3.0 5.0
		(69.4, 124.6)	(77.2, 115.8)	(-13.3, 12.3)
QTcF	4	409.3 (9.6)	404.8 (14.3)	-4.5 (15.9)
(ms)		403.5 413.0 415.0	396.5 399.0 413.0	-17.5 -5.5 8.5
		(393.9, 424.6)	(382.0, 427.5)	(-29.8, 20.8)

1) 上から順に平均値（SD）、Q1、中央値、Q3、95% CI
2) 治験薬投与 52 週時点の評価が可能であった 4 例を対象とした。
出典：モジュール 5.3.5.2.4 表 27

2.9.4 結論

有効性評価項目である WHO FC は、ベースラインから投与 48 週で WHO FC II と評価期間中変化はなく、ボセンタン小児用製剤の服用により PAH の病態が安定していることが示唆された。

安全性評価では、注目すべき有害事象として統計解析計画書に規定した貧血、末梢性浮腫及び肝機能検査値異常のうち、「貧血」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」に該当した症例は各 16.7%（1/6 例）で、いずれも程度は軽度であった。

また、重篤な有害事象として 2 例で 3 件発現したものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象や死亡例の発現はなく、小児 PAH 患者がボセンタン小児用製剤を 52 週間服用した際の忍容性及び安全性が示された。また、ボセンタン小児用製剤を 12 週又は 24 週間服用した場合と 52 週間服用した場合で有害事象の発現割合が大きく異なることはなかった。

2.9.5 付録

投与 52 週後までに発現した重篤な有害事象例の詳細を以下に記載した（モジュール 5.3.5.2.4 第 15.4.2 項）。

被験者識別コード：[redacted]-01

事象名：アデノウイルス性上気道炎

1 歳の男児 PAH 患者で、合併症は 21 トリソミー、心房中隔欠損症、鼻漏であった。20[redacted] 年 11 月 11 日に治験薬導入目的で入院（ *同年　11 月 15 日退院予定）し、同日ボセンタン小児用製剤を投与開始した。翌日、起床時より鼻閉、鼻汁があり体温は 37.5～37.7℃ で推移したため、アンブロキソール塩酸塩及びカルボシステインを内服開始した。治験薬投与開始 3 日目も鼻閉、鼻汁は継続し、23 時の体温は 38.1℃ であった。治験薬投与開始 4 日目、症状が継続したため、A 群 β 溶血性連鎖球菌、咽頭アデノウイルス抗原の迅速検査を実施した結果、咽頭アデノウイルス抗原 (+) であったため、アデノウイルス感染による上気道炎と診断された。治験薬投与開始 5 日目、退院予定であったが上気道炎の症状が継続し、1 回哺乳量の減少が見られたため経過観察目的で入院継続となった。治験薬投与開始 8 日目、症状が改善傾向となり退院した。アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインの内服は継続した。治験薬投与開始 28 日目、症状の悪化はなく、アンブロキソール塩酸塩、カルボシステインは治験薬投与開始 17 日目に終了したことを確認し、治験薬投与開始 28 日目に回復した。治験責任医師はこの事象は *同年　11 月 11 日に入院し、翌日起床後より症状があるため、入院以前に感染した偶発的な事象と考えられ治験薬との因果関係は否定できると判断した。

当該事象は治験薬投与開始 2 日目にアデノウイルス性上気道感染による入院期間延長のため重篤な有害事象となったもので、重症度は中等度であり、治験薬の投与は継続され、AC-052-378 試験に移行した。

被験者識別コード：[redacted]-01

事象名：肺炎

Visit9 の来院時（治験薬投与開始 105 日目）、発熱と顔面蒼白のため救急外来を受診し、上気道炎、気管支炎と診断され、酸素吸入が必要なため入院となった。HR : 177 回/分、BP : 122/66mmHg、RR：96 回/分、SpO_2：85%、BT 39.2°C、O_2：1L/min であった。治験薬投与開始 106 日目、胸部 X 線、その他の臨床検査結果より肺炎と診断されたため、注射用スルバクタムナトリウム･アンピシリンナトリウム 400 mg/回、1 日 3 回投与開始した。治験薬投与開始 109 日目、24 時間の補液を中止し、抗生剤のみとした。胸部 X 線は改善傾向であり、WBC、CRP も低下しており、注射用スルバクタムナトリウム･アンピシリンナトリウムの投与を終了とし、翌日から内服に切替えた。治験薬投与開始 110 日目、エリスロマイシンドライシロップ 400mg 分 4 で内服を開始した。治験薬投与開始 113 日目、昼食後より酸素吸入を中止したが、バイタルに変化はなかった。治験薬投与開始 114 日目、改善傾向であり、酸素吸入が必要なくなり退院した。HR：100 前後/分、RR：24～28 回/分、SpO_2：94～97%（Room air）であった。治験薬投与開始 126 日目、エリスロマイシンドライシロップは 2014/3/9 まで服用して終了した。診断時の全身状態は良好であり、回復と判断した。当該事象は、検査結果及び注射用スルバクタムナトリウム･アンピシリンナトリウムが著効で

あることから、偶発的な感染症と考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

被験者識別コード：[redacted]-01

事象名：網膜静脈閉塞

6 歳の男児 PAH 患者で、合併症は鉄欠乏性貧血、心不全、鼻出血、アレルギー性結膜炎及び動静脈瘻であった。20[redacted] 年 6 月 21 日に治験薬の服用を開始し、治験薬投与開始 85 日目に AC-052-378 試験の同意を取得した。*翌年　5 月に小学校の眼科検査で右目の視力低下（右 0.2、左 1.5）を指摘され、近医眼科受診した。Coats 病（滲出性網膜炎）が疑われたため、小児眼科専門病院へ紹介を受けた。治験薬投与開始 358 日目の眼科検査では右眼黄斑耳側と耳下側周辺に白色病変認め、造影剤検査での精査で耳下側に一部網膜静脈閉塞を認めたため、右網膜静脈閉塞症と診断され、レーザー光凝固を行う方針との説明を受けた。治験薬投与開始 370 日目に病変部に対して他院外来受診にてレーザー光凝固施行した事を Visit18 の来院時（治験薬投与開始 372 日目）の来院時に、被験者の母親より報告を受けた。併用薬のタダラフィルに網膜静脈閉塞症の副作用報告があるため、タダラフィルの服薬継続可否を検討中。当該事象は、治験薬投与開始 372 日目時点で未回復である。治験責任医師はこの事象は、加療を行っても今後著明な視力回復は見込めず、『永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの』に該当すると判断し、重篤な有害事象として報告された。当該事象の治験薬との因果関係については、完全に否定することはできないが、併用薬であるタダラフィルの副作用にて同事象が報告されており、タダラフィルの影響が強いと判断したため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。