

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ウブトラビ錠0.2mg、同錠0.4mg、同錠小児用0.05mg
[一 般 名] セレキシパグ
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月15日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、ウブトラビ錠小児用 0.05mg の承認申請並びにウブトラビ錠 0.2mg 及び同錠 0.4mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

ウブトラビ錠小児用 0.05mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、ウブトラビ錠 0.2mg、同錠 0.4mg 及び同錠小児用 0.05mg の再審査期間は 6 年 1 日とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 6 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg、②同錠小児用 0.05 mg
- [一 般 名] セレキシパグ
- [申 請 者] 日本新薬株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 4 月 15 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 又は 0.4 mg を含有する錠剤
②1 錠中にセレキシパグ 0.05 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 347 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 6 号)
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 歳以上の小児での肺動脈性肺高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。ウプトラビ錠小児用 0.05 mg について、製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品並びに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

①

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

(変更なし)

②

肺動脈性肺高血圧症

[用法及び用量]

①

<肺動脈性肺高血圧症>

通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2 mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6 mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。

通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1回量)	増量幅 (1回量)	最高用量 (1回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

<外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症>

通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2 mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6 mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。

(下線部追加)

②

通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1回量)	増量幅 (1回量)	最高用量 (1回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 9 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg、②同錠小児用 0.05 mg
[一 般 名] セレキシパグ
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 15 日
[剤形・含量] ①1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 又は 0.4 mg を含有する錠剤
②1 錠中にセレキシパグ 0.05 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

①

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

(変更なし)

②

肺動脈性肺高血圧症

[申請時の用法・用量]

①

<肺動脈性肺高血圧症>

通常、成人又は体重 50 kg 以上の小児にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

<外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症>

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

(下線部追加)

②

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量

を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。

体重	開始用量（1回量）	増量幅（1回量）	最高用量（1回量）
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、申請者により創製された非プロスタノイド構造の IP 受容体作動薬であり、本薬及び主代謝物である MRE-269 が血管拡張作用及び抗血小板凝集作用を示すことにより、PAH の病態を改善する。

本邦では、本薬は 2016 年 9 月に「肺動脈性肺高血圧症」、2021 年 8 月に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の効能・効果で承認されている。

海外では、「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で 2015 年 12 月に米国で承認されて以降、2024 年 9 月現在、欧米を含む 70 以上の国又は地域で承認されているが、小児の PAH に係る適応については開発中である。

本邦においては、申請者により 20 年¹⁾から本薬の開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、PAH における小児の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに小児専用製剤である本薬の 0.05 mg 錠の剤形を追加する医薬品製造販売承認申請がなされた。また、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（26 薬）第 347 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本薬の小児用 0.05 mg 錠については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び BE に係る資料が提出されている。また、本薬の 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠については、用法・用量の追加に合わせ、承認申請書における製剤の規格及び試験方法の記載の合理化¹⁾に係る申請が行われたものであり、新たな試験成績は提出されていない。

本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、いずれも大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

¹⁾ 「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」（平成 30 年 3 月 9 日付け薬生薬審発 0309 第 1 号、薬生監麻発 0309 第 1 号）

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1 試験）では、臨床試験製剤 0.05 mg 錠及び市販製剤 0.2 mg 錠が使用された。市販予定製剤 0.05 mg 錠と臨床試験製剤 0.05 mg 錠は、処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験により製剤間の BE が示されている。

本薬及び本薬の活性代謝物である MRE-269 の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 0.01 ng/mL であった。

6.1.1 国内第Ⅰ相試験（NS304P-P1-1 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 2019 年 1 月～2019 年 12 月）

臨床試験製剤 0.05 mg 錠と市販製剤 0.2 mg 錠の BE を検討する目的で、日本人の健康成人を対象に、0.05 mg 錠 4 錠及び 0.2 mg 錠 1 錠をそれぞれ空腹時に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。各製剤投与時の本薬及び MRE-269 の PK パラメータは表 1 のとおりであり、本薬について、0.2 mg 錠投与時に対する 0.05 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.01 [0.917, 1.11] 及び 1.02 [0.959, 1.08] であった。

表 1：本薬の 0.05 mg 錠及び 0.2 mg 錠を単回経口投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬					
0.05 mg 錠 (4 錠)	48	3.93 ± 1.47	1.0	10.2 ± 3.7	0.980 ± 0.323
0.2 mg 錠 (1 錠)	48	3.93 ± 1.42	1.0	10.0 ± 3.5	0.953 ± 0.270
MRE-269					
0.05 mg 錠 (4 錠)	48	6.05 ± 1.83	4.0	37.0 ± 12.6	6.58 ± 1.19
0.2 mg 錠 (1 錠)	48	6.04 ± 1.84	4.0	37.6 ± 13.9	6.50 ± 1.12

a：中央値

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 11 月～実施中（2020 年 12 月データカットオフ））

2 歳以上 15 歳未満の日本人の PAH 患者に、体重区分（9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）毎に、それぞれ本薬 0.1、0.15 又は 0.2 mg を 1 日 2 回 1 週間反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2：本薬を反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータ

体重区分	投与量 (mg/回)	例数	C_{max}^a (ng/mL)	t_{max}^b (h)	AUC_{0-12h}^a (ng·h/mL)	$t_{1/2}^a$ (h)
本薬						
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1	2	2.37, 2.97	1.98	9.31, 9.65	0.771, 1.11
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15	2	2.73, 5.10	1.45	8.74, 12.9	0.888, 1.32
50 kg 以上	0.2	2	1.49, 1.70	1.89	4.57, 6.03	0.824, 1.20
MRE-269						
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1	2	3.44, 3.79	4.01	17.8, 28.5	2.86, 3.18
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15	2	4.96, 10.9	2.92	45.4, 48.2	2.68, 5.36
50 kg 以上	0.2	2	2.39, 2.81	3.90	14.8, 17.1	2.74, 3.25

a：個別値、b：中央値

6.2.2 海外第Ⅱ相試験 (AC-065A203 試験、CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、実施期間 2018 年 7 月～実施中 (2020 年 12 月データカットオフ))

2 歳以上 18 歳未満の外国人の PAH 患者²⁾に「7.1.2 海外第Ⅱ相試験」で示された用法・用量で本薬を投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータを PPK モデル³⁾を用いて推定した結果は、表 3 のとおりであった。

表 3：本薬を反復経口投与したときの本薬及び MRE-269 の PK パラメータ (ベイズ推定値)

体重区分	例数	C _{max} ^a (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^a (ng・h/mL)
本薬			
9 kg 以上 25 kg 未満	28	3.91±3.23	11.1±9.41
25 kg 以上 50 kg 未満	19	4.18±3.35	10.2±7.34
50 kg 以上	12	4.56±2.16	10.2±4.40
MRE-269			
9 kg 以上 25 kg 未満	28	3.81±2.88	21.7±14.9
25 kg 以上 50 kg 未満	19	4.07±3.02	24.4±19.3
50 kg 以上	12	4.30±2.05	28.0±19.8

a：各年齢区分 (2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満) の最初 5 例は、本薬を各体重区分での開始用量で 1 週間反復投与後の血漿中濃度、残りの患者は本薬を 12 週間反復投与後 (漸増期終了時) の血漿中濃度を用いて算出した。また、各体重区分における本薬の開始用量 (9 kg 以上 25 kg 未満：0.1 mg/回、25 kg 以上 50 kg 未満：0.15 mg/回、50 kg 以上：0.2 mg/回) に補正して算出した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児及び成人の PAH 患者における本薬及び MRE-269 の PK の異同について

申請者は、小児の PAH 患者における用法・用量の設定経緯、及び日本人の小児の PAH 患者と成人の PAH 患者における PK の異同について、以下のように説明した。外国人小児の PAH 患者における曝露量は、下記の点を踏まえ、外国人成人の PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (AC-065A302 試験) のデータに基づく PPK モデル (「ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」審査報告書 (平成 28 年 8 月 16 日) 参照) を用いたシミュレーションにより検討された。その結果、外国人成人の PAH 患者に本薬 0.2 mg/回を投与したときと同程度の曝露量が得られる用量は、体重 9 kg 以上 25 kg 未満では 0.1 mg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 0.15 mg/回、体重 50 kg 以上では 0.2 mg/回と推定され、当該用量が外国人小児の PAH 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (AC-065A203 試験) の用量とされた。

- 本薬の代謝に関与する酵素 (CES1、CYP2C8、CYP3A4、UGT1A3 及び UGT2B7) は 2 歳以上の小児では成熟していること。
- 成人の PAH 患者における本薬及び MRE-269 の C_{max} 及び AUC は、本薬 0.1 mg～1.8 mg の用量範囲で用量比例性を示したことから、小児においても同様に用量比例性を示すと想定されること。
- 上記の PPK 解析において、体重が、本薬及び MRE-269 の分布容積並びに本薬のクリアランスに対する共変量であったこと。

²⁾ 投与開始 1 又は 12 週間後の定常状態における本薬投与前から投与 12 時間後まで (投与前、並びに投与 1、2、4、6、8 及び 12 時間後) の本薬及び MRE-269 の血漿中濃度が評価可能であった 59 例

³⁾ 外国人成人の PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (AC-065A302 試験) のデータに基づき構築された PPK モデル (「ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」審査報告書 (平成 28 年 8 月 16 日) 参照) を、海外第Ⅱ相試験 (AC-065A203 試験) の 2 歳以上 18 歳未満の外国人の PAH 患者 62 例から得られた 1167 点の本薬及び MRE-269 の血漿中濃度データを用いて更新した。

また、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（NS304/P1/01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（QGUY/2006/NS-304/-01 試験）において、本薬及び MRE-269 の曝露量に国内外で差異が認められたものの、主に日本人と外国人の体重差に起因するものと考えられ、体重を考慮した用量で投与する場合には曝露量の差異は顕著ではないと考える。以上を踏まえ、日本人小児の PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1 試験）における本薬の開始用量は、外国人小児の PAH 患者を対象とした AC-065A203 試験と同一の用量とした。NS304P-P2-1 試験における本薬の漸増時の増量幅及び最高用量については、成人の PAH 患者の承認用法・用量と同様に、体重区分ごとにそれぞれ開始用量と同量及び開始用量の 8 倍量と設定することとした。

NS304P-P2-1 試験と日本人成人の PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験）において、日本人の小児患者及び成人患者に本薬を投与したときの本薬及び MRE-269 の曝露量は表 4 のとおりであり、成人患者と比較して、体重 9 kg 以上 25 kg 未満の小児患者では本薬の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC）が、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の小児患者では本薬及び MRE-269 の曝露量がそれぞれ高い傾向が認められた。しかしながら、NS304P-P2-1 試験における各体重区分での症例数は限定的であり、AC-065A203 試験及び AC-065A302 試験において、外国人の小児患者と成人患者の PK に明確な差異は認められなかったことを踏まえると、日本人患者においても小児と成人で本薬及び MRE-269 の曝露量に明確な違いはないと考えられる。

表 4：本薬を反復経口投与したときの定常状態における本薬及び MRE-269 の PK パラメータ

		小児のPAH患者 ^a			成人のPAH患者 ^b (例数)
		体重 9 kg 以上 25 kg 未満 (例数)	体重 25 kg 以上 50 kg 未満 (例数)	体重 50 kg 以上 (例数)	
本薬	$C_{\max}$ (ng/mL)	2.37, 2.97 ^d (2)	2.73, 5.10 ^d (2)	1.49, 1.70 ^d (2)	1.80±1.11 (32)
	AUC ^c (ng·h/mL)	9.31, 9.65 ^d (2)	8.74, 12.9 ^d (2)	4.57, 6.03 ^d (2)	6.19±3.61 (29)
MRE-269	$C_{\max}$ (ng/mL)	3.44, 3.79 ^d (2)	4.96, 10.9 ^d (2)	2.39, 2.81 ^d (2)	3.41±1.83 (32)
	AUC ^c (ng·h/mL)	17.8, 28.5 ^d (2)	45.4, 48.2 ^d (2)	14.8, 17.1 ^d (2)	15.0±7.8 (30)

a：NS304P-P2-1 試験において、本薬を 1 週間反復投与したときの定常状態での PK データ

b：AC-065A201 試験において、本薬を維持用量で 4 週間以上反復経口投与したときの投与 16 週後の PK データを開始用量（0.2 mg/回）に補正したときの値

c：NS304P-P2-1 試験では AUC_{0-12h}、AC-065A201 試験では AUC_{0-t}

d：個別値

機構は、提示された PK データは限定的であり検討には限界があるものの、NS304P-P2-1 試験において検討された用法・用量で小児の PAH 患者に投与したときの本薬及び MRE-269 の曝露量と、承認用法・用量で投与したときの成人の PAH 患者での曝露量に明らかな違いは認められていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 5 に示す 2 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 5：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NS304P-P2-1	II	2 歳以上 15 歳未満の PAH 患者	6 例	本薬を 1 日 2 回食後経口投与 体重 50 kg 以上： 本薬は 1 回 0.2 mg から開始し、7 日（14 回）以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ、上限を 1.6 mg として最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。 体重 25 kg 以上 50 kg 未満： 本薬は 1 回 0.15 mg から開始し、7 日（14 回）以上の間隔で 1 回量として 0.15 mg ずつ、上限を 1.2 mg として最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。 体重 9 kg 以上 25 kg 未満： 本薬は 1 回 0.1 mg から開始し、7 日（14 回）以上の間隔で 1 回量として 0.1 mg ずつ、上限を 0.8 mg として最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。	有効性 安全性 PK
	海外	AC-065A203	II	2 歳以上 18 歳未満の PAH 患者	63 例	同上	PK 安全性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ相試験（NS304P-P2-1 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 11 月～実施中（2020 年 12 月データカットオフ））

2 歳以上 15 歳未満の PAH 患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 13 施設で実施された（目標症例数：6 例⁴⁾）。

主な選択基準は、以下に該当する 2 歳以上 15 歳未満、体重 9 kg 以上の IPAH、HPAH、CHD に伴う PAH、薬物・毒物誘発性に伴う PAH、HIV 感染症に関連する PAH、又は結合組織病に伴う PAH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラス I～IV
- 右心カテーテル検査で以下の基準を満たし、PAH と診断されている
 - mPAP が 25 mmHg 以上
 - PAWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
 - PVRI が 3 Wood 単位・m² 以上

用法・用量について、1 日 2 回（6 時間以上の間隔）食後に本薬を経口投与することとされた。

⁴⁾ 目標症例数は実施可能性を考慮して設定された。成人の PAH 患者を対象とした本薬の国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験）の対象患者のうち、小児患者で想定される背景（IPAH、HPAH 又は CHD に伴う PAH、且つ肺血管拡張薬を 1 剤以上併用）を有する集団における PVRI のベースラインからの変化量（ -2.15 ± 2.29 Wood 単位・m²（平均値±標準偏差））、及び成人の慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした本薬の国内第Ⅱ相試験（AC-065B201 試験）の本薬群における PVRI のベースラインからの変化量（ -2.1 ± 4.09 Wood 単位・m²（平均値±標準偏差））を参考に、主要評価項目である投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化量について平均値-2、標準偏差 4.3 と仮定した。目標症例数を 6 例とした場合、試験の成功基準（投与 16 週時の PVRI のベースラインからの平均変化量の 1 Wood 単位・m² 以上の改善）を達成する確率は 70%であった。各体重区分（9 kg 以上 25 kg 未満／25 kg 以上 50 kg 未満／50 kg 以上）の患者をそれぞれ 1 例以上組み入れることとされた。

漸増期（12 週間）には、1 回量として表 6 の開始用量から開始し、同一用量を 7 日（14 回）以上投与して忍容性に問題がなければ 1 回量として表 6 の増量幅で増量し、可能な限り 1 回量として表 6 の最高用量まで増量することとされ、増量時に高度の血圧低下を示唆する症状や本薬の副作用が認められた場合は、中等度以下に改善するまで増量しないこととされた。また、治験担当医師により減量を要する有害事象が発現したと判断された場合は、表 6 の増量幅で減量することが可能とされた。用量維持期（4 週間）には、漸増期で決定した維持用量を投与することとされた。長期投与期（製造販売承認取得までの期間）には、維持用量での投与を継続することとされ、治験担当医師が適切と判断した場合には表 6 の増量幅での増量又は減量が可能とされた。

表 6：体重別の用量

体重	開始用量（1 回量）	増量幅（1 回量）	最高用量（1 回量）
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

併用薬について、ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬⁵⁾ 及びカルシウム拮抗薬を併用する場合は、ベースラインの 90 日以上前から用量維持期まで同一の用法・用量で投与することとされ、酸素療法の併用は、ベースラインの 30 日以上前から開始されている場合のみ可能とされ、右心カテーテル検査実施前 30 分の酸素量は一定用量とされた。また、治験薬投与開始日から長期投与期終了又は中止時まで、①PGI₂ 系薬剤、②強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬、③UGT1A3、UGT2B7 阻害薬の併用は禁止された。

登録された 6 例すべてに治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は、治験計画の不遵守であった。

FAS における、体重の内訳は、9 kg 以上 25 kg 未満が 2 例、25 kg 以上 50 kg 未満が 2 例、50 kg 以上が 2 例であった。PAH の臨床分類の内訳は、IPAH が 5 例、CHD に伴う PAH が 1 例、ベースラインでの WHO 機能分類の内訳は、クラスⅡが 5 例、クラスⅢが 1 例であった。肺血管拡張薬の併用の内訳は、あり（ERA＋PDE5 阻害薬）3 例、なし 3 例であった。治験薬の投与期間（中央値（範囲））は 646.0（316～930）日であった。維持用量の分布は、低用量⁶⁾ 1 例、中用量⁷⁾ 2 例、高用量⁸⁾ 3 例であった。

有効性について、主要評価項目である投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、事前に規定された成功基準（平均変化量が 1 Wood 単位・m² 以上の改善⁹⁾）を達成した。

⁵⁾ 適応外使用

⁶⁾ 体重 9 kg 以上 25 kg 未満の患者では 0.1～0.2 mg/回、25 kg 以上 50 kg 未満の患者では 0.15～0.3 mg/回、50 kg 以上の患者では 0.2～0.4 mg/回の用量が該当

⁷⁾ 体重 9 kg 以上 25 kg 未満の患者では 0.3～0.5 mg/回、25 kg 以上 50 kg 未満の患者では 0.45～0.75 mg/回、50 kg 以上の患者では 0.6～1 mg/回の用量が該当

⁸⁾ 体重 9 kg 以上 25 kg 未満の患者では 0.6～0.8 mg/回、25 kg 以上 50 kg 未満の患者では 0.9～1.2 mg/回、50 kg 以上の患者では 1.2～1.6 mg/回の用量が該当

⁹⁾ 日本人成人の PAH 患者を対象とした本薬の国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験）の対象患者のうち、小児で想定される患者背景（IPAH/HPAH 又は CHD-PAH、且つ肺血管拡張薬 1 剤以上併用）を有する患者に対して、投与 16 週時の PVRI のベースラインからの改善が 1 Wood 単位・m² 以上/未満（変化量として－1 Wood 単位・m² 以下/超）の 2 グループに分け、PVRI 以外の肺血行動態パラメータに関して検討した結果、いずれの項目においても 1 Wood 単位・m² 未満の部分集団と比較して、1 Wood 単位・m² 以上の部分集団で改善が認められたことから、1 Wood 単位・m² 以上の改善に臨床的意義があると考え、成功基準を「PVRI の平均変化量が 1 Wood 単位・m² 以上の改善」とした。

表 7：投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化量（FAS）

	測定値 ^a (Wood 単位・m ²)	ベースラインからの 変化量 ^{a,c} [両側 95%CI] (Wood 単位・m ²)
ベースライン (6 例)	17.960±9.965	-5.548±6.876 [-12.764, 1.668]
投与 16 週時 ^b (5 例)	11.798±6.316	

a：平均値±標準偏差

b：治験薬投与 4 時間後に測定された。

c：投与 16 週時の PVRI が欠測であった 1 例については、投与 16 週時よりも後の有効性評価期間の終了時に測定された値 (15.48 Wood 単位・m²) を補完し、全 6 例のデータを基にベースラインからの変化量を求めた。

安全性について、20%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	全体 (6 例)
すべての有害事象	100 (6)
嘔吐	83.3 (5)
下痢	66.7 (4)
頭痛	66.7 (4)
発熱	50.0 (3)
顎痛	50.0 (3)
腹痛	33.3 (2)
便秘	33.3 (2)
悪心	33.3 (2)
上咽頭炎	33.3 (2)
不眠症	33.3 (2)
潮紅	33.3 (2)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第Ⅱ相試験 (AC-065A203 試験、CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、実施期間 2018 年 7 月～実施中 (2020 年 1 月データカットオフ))

2 歳以上 18 歳未満の PAH 患者を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が海外 24 施設で実施された (目標症例数：60 例 (2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の各年齢区分でそれぞれ 20 例))。

主な選択基準は、以下に該当する 2 歳以上 18 歳未満、体重 9 kg 以上の IPAH、HPAH、CHD に伴う PAH、薬物・毒物誘発性に伴う PAH、HIV 感染症に関連する PAH、又は結合組織病に伴う PAH 患者とされた。

- WHO 機能分類クラスⅡ又はⅢ
- 右心カテーテル検査で以下の基準を満たし、PAH と診断されている
 - mPAP が 25 mmHg 以上
 - PAWP 又は左室拡張末期圧が 15 mmHg 以下
 - PVRI が 3 Wood 単位・m² 超

用法・用量について、以下の点を除き、「7.1.1 国内第Ⅱ相試験」と同一とされた。

- 投与間隔が約 12 時間とされたこと。
- 忍容性に問題がある場合や作用機序に関連する有害事象が認められた場合は、増量しない又は表 6 の増量幅で減量することが可能とされたこと。
- 3 日以上治験薬の投与を中断した場合には、表 6 の開始用量で投与することとされたこと。

併用薬について、ERA、PDE5 阻害薬を併用する場合は治験薬投与開始 3 カ月以上前から、利尿薬を併用する場合は治験薬投与開始 1 カ月以上前から、同一の用法・用量で投与することとされた。また、治験薬投与開始 2 週間前から最終投与 3 日後まで、①強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬、②UGT1A3、UGT2B7 阻害薬、治験薬投与開始 2 カ月前から最終投与 3 日後又は PAH の悪化まで PGI₂ 系薬剤の併用は禁止された。

登録された 63 例すべてに治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 17 例認められ、主な中止理由は、死亡 7 例、有害事象 4 例、効果不十分 3 例であった。

安全性について、20%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	全体 (63 例)
すべての有害事象	96.8 (61)
嘔吐	42.9 (27)
頭痛	38.1 (24)
下痢	31.7 (20)
悪心	28.6 (18)
COVID-19	23.8 (15)
腹痛	20.6 (13)
発熱	20.6 (13)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は 7 例（脳浮腫、うっ血性心不全、上室性頻脈、肺高血圧クリーゼ・呼吸困難・嘔吐、心停止、死亡、PAH が各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 39.7% (25/63 例) に認められ、4%以上に認められた事象は、COVID-19 及び肺炎（各 9.5%）、PAH (6.3%)、並びに気管支炎、気道感染、肺高血圧クリーゼ及び失神（各 4.8%）であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は腹痛・筋肉痛・トリズムス、失神、非心臓性胸痛（各 1.6%）であり、いずれの事象も転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（PAH、血中甲状腺刺激ホルモン増加、心肺移植及び肺高血圧クリーゼが各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は血中甲状腺刺激ホルモン増加であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、小児の PAH 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）における小児の IPAH/HPAH に対する治療アルゴリズムは、欧米の AHA/ATS ガイドライン（Circulation 2015; 132: 2037-99）、欧州の小児 PH に関するエキスパートコンセンサス（Heart 2016; 102: ii67-85）等に基づいており、成人の治療指針に沿って作成されてい

る。急性肺血管反応試験が陰性の低リスク患者に対しては、経口剤であるベラプロスト、ERA 若しくは PDE 阻害薬、又は吸入剤であるイロプロストが推奨され、急性肺血管反応試験が陰性の高リスク患者に対しては、早期から、PGI₂ 系薬剤の注射剤、ERA 及び PDE 阻害薬の多剤併用を考慮することが推奨されている。

本邦においてこれまでに小児の PAH に対する用法・用量が承認されている薬剤は、経口剤として ERA のボセンタン、アンブリセンタン及び PDE5 阻害薬のシルデナフィル、注射剤として PGI₂ 系薬剤のエポプロステノールが存在する。本薬と同じ PGI₂ 系薬剤のエポプロステノールは WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣの PAH 患者に推奨されているが、持続静脈内投与が必要であり、中心静脈カテーテルの留置により QOL の低下や感染症リスクが懸念される。一方、経口剤である本剤は、注射剤であるエポプロステノールと比較して投与経路の違いによる患者負担の軽減が期待できるため、ERA 及び PDE5 阻害薬との併用療法を実施しやすくなると考える。加えて、本剤を含む経口剤のみで小児の PAH の病態の改善又は進行の抑制が可能となれば、注射剤であるエポプロステノールの導入を遅延することができ、中心静脈カテーテル留置による QOL 低下や感染症リスクを軽減することが可能である。

以上に加え、国内第Ⅱ相試験 (NS304P-P2-1 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (AC-065A203 試験) において、小児の PAH 患者に対して、本剤の単独及び併用投与のいずれでも有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、成人の PAH 治療における位置付けと同様に、小児の PAH 治療においても本剤は低リスク患者では単独投与、高リスク患者では ERA 及び PDE5 阻害薬と併用投与される PGI₂ 系薬剤として、それぞれ治療選択肢の一つに位置付けられるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。最新の ESC/ERS ガイドライン (Eur Heart J 2022; 43:3618-731) では、成人の PAH 治療における本剤の臨床的位置付けは明確に示されており、ERA や PDE5 阻害薬を投与されている中間又は低リスク患者に対し支持療法と併用される薬剤として推奨度Ⅱa¹⁰⁾とされている。国内では、肺高血圧症治療ガイドライン (2017 年改訂版) において、本剤は WHO 機能分類クラスⅡ及びⅢの患者に対しては推奨度Ⅰ¹¹⁾、WHO 機能分類クラスⅠの患者に対しては推奨度Ⅱb¹²⁾と記載されている。一方で、小児の PAH 治療アルゴリズムに関しては、2015 年に米国 (Circulation 2015; 132: 2037-99)、2017 年に欧州 (Heart 2016; 102 Suppl 2: ii67-85) から報告されており、いずれも成人の PAH の治療アルゴリズムを参考に治療戦略が決定されている (日小循環誌 2017; 33: 297-311)。これらの診療ガイドラインでは、低リスク患者に対しては経口剤又は吸入剤から開始され、高リスク患者に対しては、早期から PGI₂ 系薬剤の注射剤であるエポプロステノール又はトレプロスチニル、PDE5 阻害薬及び ERA の多剤併用療法が考慮されると記載されている (Circulation 2015; 132: 2037-99)。また、2018 年に開催された第 6 回 WSPH 小児タスクフォース (Eur Respir J 2019; 53: 1801916) では、急性肺血管反応試験が陰性で低リスク群に該当する患者については ERA 又は PDE5 阻害薬の単剤での治療開始を推奨しながらも、治療初期からの併用療法が有用である可能性が明記されたこと等を考慮すると、小児の PAH 治療においても、本剤は成人と同様に主として ERA や PDE5 阻害薬を投与されている患者に対して併用投与される薬剤として位置付けられると推察される。本剤は経口の IP 受容体作動薬であり、エポプロステノールやトレプロスチニルと比較して持続注入ポンプの携帯を必要とせず、疼痛やカテーテル刺入部位の感染の問題のないこと、吸入剤のような局所刺激症状の懸念の少ないこと、新たに小児患者への投与が可能な剤

¹⁰⁾ Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy (should be considered)

¹¹⁾ 手技・治療が有用・有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している (推奨/適応)

¹²⁾ データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない (考慮してもよい)

形が開発されたこと等も踏まえると、PGI₂ 系薬剤として本剤を選択することにより小児の PAH 患者の QOL が向上する可能性が期待できる。したがって、本剤は小児の PAH 治療における新たな選択肢の一つとなると判断する。

7.R.2 開発計画について

申請者は、日本人小児の PAH 患者を対象とした本薬の開発計画について、以下のように説明した。NS304P-P2-1 試験の試験計画の立案時に、海外では小児の PAH 患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である第Ⅲ相試験（AC-065A310 試験）が計画されていたものの、対象患者の希少性に加え、本邦における小児に対する本薬の使用状況を踏まえると、プラセボ群を設定した AC-065A310 試験への組入れは難航すると考えられた。

以上の経緯及び以下の理由等から、日本人小児の PAH 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、PVRI のベースラインからの変化量を主要評価項目とした非盲検非対照試験を実施し、当該試験と日本人成人の PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験の結果の類似性を確認した上で、AC-065A201 試験の結果も利用して、日本人小児の PAH 患者に対する本薬の有効性及び安全性を説明することとした。

- PVRI は右心負荷を反映する客観的パラメータであり、小児の PAH 患者の予後との相関が報告されていること（Transplant Proc 2021; 53:1439-42、Int J Cardiol 2015; 184: 198-207）。
- PAH の基本的な病態、診断基準、臨床分類、重症度分類及び治療アルゴリズムは、国内外のいずれも成人と小児で概ね同様であること（肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）、Eur Respir J 2011; 37: 665-77 等）。

機構は、日本人小児の PAH 患者を対象とした本薬の開発計画について、以下のように考える。NS304P-P2-1 試験の計画立案時に、海外では morbidity/mortality イベントを主要評価項目とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である AC-065A310 試験が計画されており、複数の国又は地域が参加することで必要症例数の集積が可能と推察された。しかしながら、以下の点を踏まえると、本邦での早期の小児適応取得を目指す上で、別途、日本人小児の PAH 患者を対象とした国内臨床試験を実施し、日本人成人の PAH 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AC-065A201 試験）の成績を利用して、日本人小児の PAH 患者の有効性及び安全性について評価する開発方針を申請者が選択したことは一定の合理性があると考え

- 申請者の説明するように、小児の PAH 患者の希少性、本邦の実臨床での本薬の使用状況等から、プラセボ対照試験への被験者の組入れが難航し、試験が長期化するおそれがあったこと。
- PH の原因疾患の分布は異なるものの、PAH の病態、診断基準、臨床分類、重症度分類及び治療アルゴリズムは、成人と小児で同様であること。

以上を踏まえ、NS304P-P2-1 試験を同様に非盲検非対照試験として実施したこと、及び主要評価項目を投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化量としたことは概ね妥当であり、AC-065A201 試験の成績も踏まえて日本人小児の PAH 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.3 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。NS304P-P2-1 試験の下記の結果から、日本人小児の PAH 患者における本薬の有効性が示唆されたと考える。

- 主要評価項目である投与 16 週時の PVRI のベースラインからの変化量について事前に規定した成功基準を満たし（「7.1.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）、6 例中 5 例で投与 16 週時の PVRI についてベースラインからの改善が認められた（表 10）。
- 投与 16 週時の mPAP 及び心係数のベースラインからの変化量について、改善傾向が認められた（表 10）。
- WHO 機能分類クラスについて、投与 16 週時において 6 例中 1 例でベースラインと比較して改善が認められた（表 10）。

表 10：日本人被験者の個別症例の成績（NS304P-P2-1 試験：FAS）

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
患者背景（性別、年齢、体重）	■児 1 歳 区分3*	■児 1 歳 区分3*	■児 1 歳 区分1*	■児 1 歳 区分1*	■児 1 歳 区分2*	■児 1 歳 区分2*
PVRI (Wood 単位・m ²)						
ベースライン	9.52	12.90	16.79	14.00	17.05	37.50
投与 16 週時	7.23	15.48	7.19	7.67	16.01	20.89
mPAP (mmHg)						
ベースライン	40	39	75	45	50	82
投与 16 週時	34	48	45	30	62	78
心係数 (L/min/m ²)						
ベースライン	3.36	2.48	4.05	3.00	2.58	1.92
投与 16 週時	3.46	2.52	4.59	3.13	3.31	3.16
WHO 機能分類						
ベースライン	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅲ
投与 16 週時	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ

また、下記の検討結果等も踏まえると、日本人小児の PAH 患者においても、日本人成人の PAH 患者と同様の有効性が期待できると考える。

- NS304P-P2-1 試験に組み入れられた小児患者の背景と AC-065A201 試験に組み入れられた成人患者の背景について、有効性評価に影響を及ぼし得る明確な違いは認められず（表 11）、NS304P-P2-1 試験における PVRI のベースラインからの変化量について、AC-065A201 試験で得られた結果（平均値（標準偏差）：-2.436（2.283）Wood 単位・m²）と概ね同様の改善が認められたこと。
- 成人と小児で PAH の病態は類似しており、NS304P-P2-1 試験と AC-065A201 試験の結果からも、本薬に対する反応性に明確な差異はないと考えられること。

*新薬承認情報提供時に、体重を区分1：体重9 kg以上25 kg未満、区分2：体重25 kg以上50 kg未満、区分3：体重50 kg以上に置き換え

表 11 : NS304P-P2-1 試験及び AC-065A201 試験の患者背景の分布

		NS304P-P2-1 試験 (6 例)	AC-065A201 試験 (37 例)
性別	男性	50.0 (3)	29.7 (11)
	女性	50.0 (3)	70.3 (26)
PVRI のベースライン値 (Wood 単位・m ²)		17.960±9.965 ^a	13.459±4.882 ^a
		15.395 [9.52, 37.50] ^b	12.761 [6.81, 27.01] ^b
PAH の基礎疾患	IPAH	83.3 (5)	67.6 (25)
	HPAH	0	13.5 (5)
	CHD に伴う PAH	16.7 (1)	2.7 (1)
	結合組織病に伴う PAH	0	16.2 (6)
WHO 機能分類	I	0	5.4 (2)
	II	83.3 (5)	56.8 (21)
	III	16.7 (1)	37.8 (14)
	IV	0	0
PAH 治療薬の併 用の有無	有	50.0 (3)	83.8 (31)
	無	50.0 (3)	16.2 (6)

% (例数)

a : 平均値±標準偏差、b : 中央値 [最小値, 最大値]

機構は、以下のように考える。NS304P-P2-1 試験の有効性評価について、申請者の説明に加え、症例ごとの血行動態パラメータ (PVRI 及び mPAP) も検討した結果、6 例中 4 例は十分な PVRI 及び mPAP の低下、1 例は PVRI 及び mPAP の上昇が認められ、残る 1 例は PVRI が約 1 Wood 単位・m² 低下していたものの、mPAP が 12 mmHg 上昇したことを踏まえると、本薬投与による血行動態評価については、4 例で有効、1 例で無効、1 例で不変と考えられ、日本人小児の PAH 患者における本薬の有効性が示唆されたと判断する。また、NS304P-P2-1 試験で認められた PVRI の変化量の程度は、日本人成人の PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験の PVRI 変化量に劣らないと考えられたこと等から、本薬について、日本人成人の PAH 患者と同様の有効性が、日本人小児の PAH 患者に対しても期待できると判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 安全性について

申請者は、日本人の小児の PAH 患者と成人の PAH 患者における本薬の安全性プロファイルの異同について、以下のように説明した。NS304P-P2-1 試験と AC-065A201 試験における有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであり、いずれも成人で既知の有害事象であった。嘔吐について、小児患者では成人患者と比較して発現割合が高く、大部分の患者で投与開始初期に発現が認められたものの、いずれも軽度であり回復したことを踏まえると、日本人小児の PAH 患者において重大な安全性上の懸念はないと考える。また、外国人小児の PAH 患者を対象とした AC-065A203 試験においても、重大な安全性上の懸念は認められていない (「7.1.2 海外第Ⅱ相試験」の項参照)。さらに、外国人小児の PAH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (AC-065A310 試験) の中間解析時点 (データカットオフ : 20 年 月 日) (表 13) 及び国内外の製造販売後に得られた安全性情報においても、本薬について、小児患者における新たな安全性上の懸念は示されていない。

以上より、これまでに本薬の臨床試験及び製造販売後調査において成人の PAH 患者と比較して小児の PAH 患者に特有の安全性に関する新たな懸念は認められず、本薬の安全性について小児と成人で明確な違いはないと考える。ただし、NS304P-P2-1 試験における嘔吐の発現状況を踏まえ、「用法・用量に関連する注意」の項において、小児患者で投与初期に嘔吐が認められた旨を注意喚起する。

表 12：小児及び成人の PAH 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	成人の PAH 患者 AC-065A201 試験 (37 例)	小児の PAH 患者 NS304P-P2-1 試験 (6 例)
すべての有害事象	100.0 (37)	100.0 (6)
死亡に至った有害事象	8.1 (3)	0 (0)
重篤な有害事象	56.8 (21)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	35.1 (13)	0 (0)
主な有害事象 (MedDRA PT) ^a		
嘔吐	18.9 (7)	83.3 (5)
下痢	64.9 (24)	66.7 (4)
頭痛	78.4 (29)	66.7 (4)
発熱	16.2 (6)	50.0 (3)
顎痛	45.9 (17)	50.0 (3)
腹痛	16.2 (6)	33.3 (2)
便秘	10.8 (4)	33.3 (2)
悪心	54.1 (20)	33.3 (2)
上咽頭炎	67.6 (25)	33.3 (2)
不眠症	10.8 (4)	33.3 (2)
潮紅	35.1 (13)	33.3 (2)

発現割合% (発現例数)

a：NS304P-P2-1 試験で複数例に発現した有害事象

表 13：AC-065A310 試験の中間解析時点（データカットオフ：20 年 月 日）
における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (69 例)	本剤群 (69 例)
すべての有害事象	89.9 (62)	98.6 (68)
死亡に至った有害事象	7.2 (5)	13.0 (9)
重篤な有害事象	31.9 (22)	44.9 (31)
投与中止に至った有害事象	15.9 (11)	11.6 (8)
主な有害事象 (MedDRA PT) ^a		
頭痛	17.4 (12)	53.6 (37)
嘔吐	17.4 (12)	37.7 (26)
悪心	18.8 (13)	31.9 (22)
上気道感染	23.2 (16)	30.4 (21)
下痢	18.8 (13)	23.2 (16)
PAH	17.4 (12)	18.8 (13)
COVID-19	20.3 (14)	15.9 (11)
発熱	11.6 (8)	14.5 (10)
潮紅	7.2 (5)	13.0 (9)
腹痛	5.8 (4)	13.0 (9)
上咽頭炎	15.9 (11)	11.6 (8)
咽頭炎	2.9 (2)	11.6 (8)
疲労	15.9 (11)	10.1 (7)
顎痛	2.9 (2)	10.1 (7)
咳嗽	13.0 (9)	8.7 (6)
失神	13.0 (9)	5.8 (4)
鼻出血	13.0 (9)	5.8 (4)
肺炎	10.1 (7)	2.9 (2)
失神寸前の状態	11.6 (8)	1.4 (1)

発現割合% (発現例数)

a：プラセボ群又は本剤群で 10%以上に発現した有害事象

機構は、以下のように考える。本薬の国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、及び国内外の製造販売後調査等で報告された本薬の小児への使用例における有害事象について検討した結果等も考慮すると、現時点では、小児の PAH 患者で成人よりも安全性の懸念が増大する傾向は示されていないと判断する。しかしながら、臨床試験で検討された症例数は極めて少ないこと、小児の PAH 患者では成人よりも長期間にわたる本薬の服用が想定されること、小児の PAH 患者において本薬と他の PAH 治療薬との併用や本薬の増量を行う際には慎重な判断が必要となること等を考慮すると、本薬の小児患者に対する投与は、PAH 治療に十分な知識及び経験を有する医師により行われるべきである。したがって、小児患者への投与に際しても、成人患者に対する投与と同様に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載されている当該内容について注意喚起することが重要であると判断する。また、「用法・用量に関連する注意」の項において、小児において投与初期に嘔吐が認められる旨を注意喚起する申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.5 投与対象について

申請者は、新用量に係る本薬の投与対象を WHO 機能分類及び PAH の基礎疾患によらず、小児の PAH とすることについて、以下のように説明した。NS304P-P2-1 試験等に基づく検討の結果、小児の PAH 患者において、成人の PAH 患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。

国内外のガイドラインでは、小児の PAH に対して経口肺血管拡張薬は、WHO 機能分類及び PAH の基礎疾患によらず、同じ推奨度とされていることを踏まえると、本薬も WHO 機能分類及び PAH の基礎疾患によらず小児の PAH 患者に対する治療選択肢の一つとして提供することが適切と考えることから、新用量に係る本薬の投与対象は小児の PAH とすることが妥当と判断した。なお、成人の PAH と同様に、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験に組み入れられなかった WHO 機能分類及び基礎疾患に起因する PAH の患者に対して有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。PAH は致死的で進行性の疾患であり、成人と同様に、小児においても早期からの積極的な治療開始が推奨され、重症例や単剤での治療効果が不十分な患者に対しては、作用機序の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が提唱されている。治療や病態の変化により患者の WHO 機能分類が変動すること等を考慮すると、小児の PAH においても、臨床試験に組み入れられなかった WHO 機能分類クラス I 及び IV の患者も含め、すべての重症度の患者に対する治療薬の一つとして、本薬を提供する意義はあるものと判断する。また、国内外ガイドラインでは、成人と同様に、小児の PAH の治療においては PAH の基礎疾患で治療法を区別していないことを踏まえると、臨床試験に組み入れられなかった基礎疾患に起因する PAH も本薬の投与対象に含めることは妥当であると判断する。

以上より、新用量に係る本薬の投与対象を、WHO 機能分類及び PAH の基礎疾患によらず、小児の PAH とした上で、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験に組み入れられなかった WHO 機能分類及び基礎疾患に起因する PAH の患者に対しては、有効性及び安全性は確立していない旨を、「効能・効果に関連する注意」の項で注意喚起する申請者の対応は妥当と判断する。

上記の検討を踏まえ、本薬の効能・効果は「肺動脈性肺高血圧症」とした上で、効能・効果に関連する注意は、以下のように設定することが適切と判断する。

〔効能・効果に関連する注意〕（本申請に係る関連注意の抜粋）

- 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- 小児では、WHO 機能分類クラス I 及びIVにおける有効性及び安全性は確立していない。
- 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。NS304P-P2-1 試験では、成人の臨床試験（AC-065A201 試験）と同様に、本薬を低用量から開始し、忍容性を確認しながら増量することとした。投与量は、成人の承認用法・用量での曝露量と同程度の曝露量が得られるように体重区分別に、体重 9 kg 以上 25 kg 未満は 0.1～0.8 mg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満は 0.15～1.2 mg/回、体重 50 kg 以上は 0.2～1.6 mg/回とした（「6.R.1 小児及び成人の PAH 患者における本薬及び MRE-269 の PK の異同について」の項参照）。なお、厚生労働省が公開する乳幼児身体発育調査（平成 22 年）では、2 歳 0～6 カ月未満の時点で体重の 3 パーセントタイル値は男子及び女子でそれぞれ 10.06 kg 及び 9.30 kg であり、2 歳以上且つ 9 kg 未満の小児はごく少数であると想定されたこと等から、NS304P-P2-1 試験では 9 kg 未満の体重区分は設定しなかった。

NS304P-P2-1 試験では、小児の PAH 患者でも成人の PAH 患者と同様の有効性及び安全性が期待できることが示された。加えて、各体重区分で設定された最高用量まで増量が可能であった患者における忍容性は良好であった（「7.1.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。したがって、2 歳以上の小児に対する本薬の申請用法・用量は、NS304P-P2-1 試験と同一の設定とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。成人と同程度の曝露量が得られると推定された用法・用量で実施された NS304P-P2-1 試験の結果から、成人の PAH 患者と同様の有効性及び安全性が期待できることが示されたこと（「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」の項参照）を踏まえると、NS304P-P2-1 試験と同一の用法・用量を、小児の PAH 患者に対する用法・用量として設定することは可能と判断する。なお、PAH の薬物治療においては、患者の忍容性、安全性、臨床症状等に基づき、承認用量の範囲内で最大の効果の得られる用量で治療されることが一般的であり、小児においても同様に、低用量から患者の忍容性を確認しながら段階的に増量し、患者毎の最大耐用量を決定する用法・用量は妥当であると判断する。実臨床における本薬の用量調整は、NS304P-P2-1 試験と同様に、体重区分別に規定された用量調整幅及び間隔により慎重に判断することが重要と考えることから、当該試験における用量調整方法を判断の目安として添付文書に記載することが適切と判断する。

7.R.6.2 投与対象の年齢について

申請者は、本薬の投与対象の年齢を 2 歳以上とすることの妥当性について、以下のように説明した。本薬のイヌを用いた単回及び反復投与毒性試験において、IP 受容体を介した作用と考えられる腸重積が認められた（「ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」審査報告書（平成 28 年 8 月 16 日付け）参照）。イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において腸重積が認められた投与量（4 mg/kg）での MRE-269 の C_{max} 及び AUC は、IP 受容体に対する種差を考慮した場合、ヒトに本薬 1.6 mg を 1 日 2 回反復投与した

ときの $C_{\max}$ 及び AUC の約 5 倍¹³⁾であり、腸重積の無影響量 (2 mg/kg) に基づく安全域は $C_{\max}$ で約 3 倍¹³⁾、AUC で約 2 倍¹³⁾であった。本薬のマウス及びラットを用いた毒性試験では腸重積は認められていないことに加えて、イヌは腸重積を発症する動物種であることが知られており (Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals 5th ed. Elsevier; 2007. Vol.2. p69-128)、他の PGI₂系薬剤でもイヌにおいて腸重積が認められていること (基礎と臨床 1989; 23: 3561-94、Exp Toxicol Pathol 1994; 46: 71-3) を踏まえると、本薬による腸重積がヒトで発現する可能性は低いと考えた。しかしながら、腸重積はヒトにおいて 2 歳未満でリスクが高いこと (http://www.jsps.or.jp/archives/sick_type/tyou-jusekishou (最終確認日: 2024 年 8 月 29 日))、また、診断及び治療の遅れにより、場合によっては観血的整復術が必要となる重篤な疾患であること (日本腹部救急医学会雑誌 2007; 27: 687-92) から、2 歳未満の PAH 患者に本薬を投与した際の腸重積のリスクは低いと考え、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験では 2 歳未満の PAH 患者を除外した。

上記の経緯から、2 歳未満 (想定体重 5 kg 以上 9 kg 未満) の PAH 患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、「6.R.1 小児及び成人の PAH 患者における本薬及び MRE-269 の PK の異同について」と同様の検討に基づき、成人の PAH 患者と同程度の曝露量が得られると推定された用法・用量で本薬を 2 歳未満の PAH 患者に投与した際の薬物動態、安全性及び有効性は不明である。

以上より、用法・用量において、本薬の適切な用法・用量が設定可能な年齢として「2 歳以上」を明記することが適切であると考え。

機構は、以下のように考える。小児の PAH の原因で最も多い先天性心疾患では、1990 年代には手術時期の低年齢化と適応拡大が実現し (先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン 2022 年改訂版)、最も有病率の高い心室中隔欠損 (Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents 9th ed. Wolters Kluwer; 2016. p783-802) に対する手術は乳児期に行われることが多いこと (日小循環誌 1996; 12: 43-7)、IPAH 及び HPAH の診断年齢は学校心臓検診が実施される 7 歳及び 13 歳にピークがある一方で 1 歳での診断例もあること (Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1397-406)、並びに本薬の特定使用成績調査において、2 歳未満の PAH 患者への使用が一定数認められたこと等を踏まえると、2 歳未満の PAH 患者における経口 PGI₂系薬剤である本薬の医療上のニーズは高い。しかしながら、現時点では 2 歳未満の PAH 患者に対する推奨用量を検討可能なデータがないことに加え、当該患者における本薬の安全性に関する情報が限られていることも踏まえると、用法・用量に本薬の投与対象として「2 歳以上」を明記することはやむを得ないと判断する。ただし、上記のとおり 2 歳未満の PAH 患者に投与可能な薬剤に対する医療ニーズは高いと考えられることから、2 歳未満の PAH 患者に対する本薬の適切な用法・用量を速やかに検討することが望ましい。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.3 小児用製剤の使用方法について

申請者は、小児用製剤の使用方法について、以下のように説明した。小児に対して用いられる 0.05 mg 錠は、特に高用量投与時に服用錠数が多くなることが懸念されるが、本薬の 0.05 mg 錠と既存製剤 (0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠) の組合せ投与を可能とした場合、用量調整時の組合せが複雑となる。組合せ投与を行う場合には一包化での提供が考えられるが、直径が 3.1 mm と小さい 0.05 mg 錠に適した自動分包機用カ

¹³⁾ ヒトに対するイヌの MRE-269 の $C_{\max}$ 又は AUC の比を、さらに IP 受容体を介した cAMP 生成量に対する EC₅₀ の種差 (ヒト: 6.1 nmol/L、イヌ: 500 nmol/L) で補正して算出した。

セットは製造されていないため、手作業での分包が必要となり、処方・調剤及び薬剤管理が煩雑で負担が増大し、また、処方・調剤及び投薬の過誤によるリスクが高まる。したがって、50 kg 未満の小児に対して、本薬の維持用量が決定するまでに用いる製剤は、0.05 mg 錠のみとすることが適切と考える。なお、体重 50 kg 以上の小児における用法・用量は成人と同一であるため、基本的には既存製剤が使用され、小児用製剤が使用される可能性は低いと考える。

0.05 mg 錠を使用する際に 1 回の投与あたりに必要な錠数が多くなることに伴うリスクとして、①投与錠数の多さから患者が規定された 1 回量の投与が困難となるリスク、②誤った錠数を投与してしまうリスクが想定される。①については、0.05 mg 錠（直径：3.1 mm）は 0.2 mg 錠/0.4 mg 錠（直径：7.1 mm）よりも小さい製剤であり、大部分の患者が錠剤のまま服用可能と考えるものの、必要に応じて水に分散させて服用することも可能であり、実際に臨床試験において服用錠数の多さから規定の錠数を投与できなかった患者は認められなかったこと、②についてはおくすりケース（図 1）を用いて、調剤・患者へ交付することにより紛失や誤った錠数を投与してしまうリスクを低減できると考えられることから、いずれも適切に管理可能と判断した。



図 1：小児用 0.05 mg 錠専用のおくすりケースのフタ（左）、おくすりケース（中央）及び充填器（右）¹⁴⁾

なお、維持用量を投与する場合は、用量の増減を必要とする可能性が低く、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠と 0.05 mg 錠の切替えによる調剤又は投与時の過誤のリスクは低いと考えられるため、患者の利便性を考慮し、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみのいずれでも投与可能とすることが適切と考える。

以上より、申請用法・用量を以下のように修正し、用法・用量に関連する注意の項で体重 50 kg 未満では原則として 0.05 mg 錠を使用すること、及び 0.05 mg 錠と既承認錠（0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠）を組み合わせ使用しない旨を注意喚起する。

〔用法・用量〕（本申請に係る用法・用量の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消し線は申請時からの削除箇所）

¹⁴⁾ ケースには表面と裏面で計 14 列あり、1 列に 1 回服用錠数が詰められており、1 ケースで 7 日分の服用錠数となる。ケースから服用分の錠数を取り出す際には、列の上部に付いているキャップを 1 列分のみ開けた後、ケースを反転させ、上部をケースのフタに入れる。

<0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠>

通常、成人又は体重 50 kg 以上の小児にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

<小児用 0.05 mg 錠>

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

機構は、以下のように考える。0.2 mg 錠/0.4 mg 錠と 0.05 mg 錠の複数規格を組み合わせる使用する場合、医療現場と患者の両者において薬剤管理が煩雑となり、処方・調剤及び服薬の過誤のリスクが高まると考えられるため、申請者の説明するように、投与過誤の防止の観点から単一の製剤（0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみ）を用いて投与することに一定の合理性はある。しかしながら、特に高用量の服用時に 0.05 mg 錠のみを用いることは、1 回の投与で服用する錠数が多くなり、患者や服用させる保護者の負担が大きくなることが懸念される。また、おくすりケースの使用により調剤過誤や錠剤の紛失リスクを低減することが期待できる一方、患者や保護者が受診の際におくすりケースを携帯する必要があり、特に長期処方時には受診の際に複数のおくすりケースを持ち歩く必要があること等の従来の受診ではなかったような患者負担が生じる。

現時点では、投与過誤のリスク回避を優先し、申請者の説明するように、体重 50 kg 未満の小児に対して、維持用量が決定するまでは 0.05 mg 錠を用いて投与すること、維持用量を決定した後は 0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみのいずれかで投与することが適切と判断するが、複数規格の製剤を組み合わせる服用することの可否については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。また、おくすりケースを用いた調剤及び投与は医療従事者と患者の両者において馴染みのない方法であることから、資材等を用いて十分な説明を行う必要がある。

成人と同様の注意喚起を行うことに加え、「7.R.4 安全性について」及び「7.R.6 用法・用量について」の項における検討を踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のように設定することが適切と判断する。

〔用法・用量〕（申請者修正案から変更なし）

＜0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠＞

通常、成人にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。

なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

＜小児用 0.05 mg 錠＞

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

〔用法・用量に関連する注意〕（本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消し線は申請時からの削除箇所）

＜0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠＞

- 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されているため~~あり~~、特に小児においては嘔吐も多く認められていることから、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
- 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として、成人又は体重 50 kg 以上の小児では 1 回 0.2 mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日以上の間隔をあげ、忍容性を確認しながら漸増すること。
- 3 日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮すること。
- 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。

- 中等度の肝障害患者には、1 日 1 回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。
- 小児用 0.05 mg 錠と組み合わせて使用しないこと。
- 体重 50 kg 未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用 0.05 mg 錠を使用すること。維持用量が 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠を用いて調整可能な場合には、0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠に切り替えて投与することができる。~~体重が 9 kg 以上 50 kg 未満の小児等へセレキシパグを投与する場合には、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg を使用すること。~~

<小児用 0.05 mg 錠>

- 投与初期に頭痛、嘔吐、下痢等の副作用が多く報告されているため、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
- 忍容性に問題があり減量する場合は、原則として、体重 9 kg 以上 25 kg 未満の場合小児では 1 回 0.1 mg ずつ、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の場合小児では 1 回 0.15 mg ずつ、体重 50 kg 以上の場合小児では 1 回 0.2 mg ずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日以上の間隔をあげ、忍容性を確認しながら漸増すること。
- 3 日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮すること。
- 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。
- 中等度の肝障害患者には、1 日 1 回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。
- 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠と組み合わせて使用しないこと。
- 体重 50 kg 未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用 0.05 mg 錠を使用すること。維持用量が 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠を用いて調整可能な場合には、0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠に切り替えて投与することができる。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査を計画していない。機構は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下の点を考慮すると、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施するとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 2 歳以上の小児患者に本薬を投与した際の本薬の曝露量は、成人患者の曝露量の範囲を超えないと考えられること。
- 2 歳以上の小児患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象はいずれも成人で既知の事象であり、成人と小児で安全性に明確な違いはないと考えられること。

ただし、おくすりケースを用いた 0.05 mg 錠の投与にあたっては、医療従事者向け、患者向けの資材等を用いて、おくすりケースへの充填方法、おくすりケースを用いた服用方法を情報提供し、本剤の製造販売後において、適切に服用可能な対策を講じる必要があると判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の2歳以上の小児におけるPAHに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、2歳以上の小児のPAHにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、本薬の投与対象の年齢、小児用製剤の使用方法等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名] ①ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg、②同錠小児用 0.05 mg
[一 般 名] セレキシパグ
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 15 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 臨床的位置付けについて」、「7.R.2 開発計画について」、「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」及び「7.R.5 投与対象について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 投与対象の年齢について

「7.R.6.2 投与対象の年齢について」の項に記載した本剤の投与対象を 2 歳以上の小児の PAH 患者とすることとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、2 歳未満の PAH 患者に対する本薬の開発について、専門委員より、以下の意見が出された。

- 2 歳未満の PAH 患者に対する治療選択肢は限られることから、本薬について、2 歳未満の PAH 患者に適した用法・用量を開発することが望ましい。なお、PAH 治療における本薬の位置付け、2 歳未満の PH には PAH (第 1 群) に分類されない PH も含まれると考えられることを踏まえると、本薬が必要となる PAH 患者は必ずしも多くない可能性も考えられる。

機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、2 歳未満の PAH 患者に対する本薬の医療上のニーズについて継続して調査した上で、当該患者に対する本薬の開発の必要性を検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.2 小児用製剤の使用方法について

「7.R.6.3 小児用製剤の使用方法について」の項に記載した内容を踏まえ、おくすりケースを用いて 0.05 mg 錠を提供することは現状やむを得ないとする機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が出された。

- 受診の際に複数のおくすりケースを持ち歩く必要があるため、患者及び保護者の負担が大きくなることが想定される。
- 0.05 mg 錠のみで服用する場合は服用錠数が多くなり、患者及び保護者の負担が大きくなることが想定されるが、複数規格を組み合わせて使用し、過量投与が生じた場合に起こり得る有害事象（主に血圧低下）の重大性を考慮すれば、0.05 mg 錠のみで服用することは許容可能と考えられる。
- おくすりケースの使用方法について、医療従事者及び患者・保護者が適切に理解できるよう、資材等を用いて十分な説明を行う必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、医療従事者及び患者・保護者がおくすりケースの使用方法を十分に理解できるよう、資材等を用い、説明を徹底する必要があることについて申請者に指示し、申請者は了解した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血圧 ・肺静脈閉塞性疾患を有する患者 ・出血 ・甲状腺機能異常	・網膜障害を含む眼障害	・肝機能障害のある患者 ・腎機能障害のある患者 ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期投与時の有効性		

表 15：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（ウブトラビ錠小児用 0.05 mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症） ・特定使用成績調査（長期使用）（肺動脈性肺高血圧症） ・特定使用成績調査（長期使用）（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）	・市販直後調査（ウブトラビ錠小児用 0.05 mg を投与された小児肺動脈性肺高血圧症）による情報提供

下線部：本申請での追記箇所

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品且つ新用量医薬品としての申請であることから、再審査期間は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg

肺動脈性肺高血圧症

外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

ウブトラビ錠小児用 0.05 mg

肺動脈性肺高血圧症

(申請時から変更なし)

[用法・用量]

ウブトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg

＜肺動脈性肺高血圧症＞

通常、成人又は体重 50 kg 以上の小児にはセレキシパグとして 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は 1 回 1.6 mg とし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後に経口投与する。

通常、2 歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を 1 日 2 回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても 1 日 2 回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1 回量)	増量幅 (1 回量)	最高用量 (1 回量)
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

＜外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症＞

通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2 mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2 mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6 mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。

ウプトラビ錠小児用 0.05 mg

通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。

体重	開始用量（1回量）	増量幅（1回量）	最高用量（1回量）
9 kg 以上 25 kg 未満	0.1 mg	0.1 mg	0.8 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	0.15 mg	0.15 mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

（申請時から下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AHA	American Heart Association	米国心臓学会
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-12h}	—	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
cAMP	Cyclic adenosine 5'-monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CES	Carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CHD	Congenital heart disease	先天性心疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンセドリン受容体拮抗薬
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension	遺伝性 PAH
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性 PAH
IP 受容体	Prostacyclin receptor	プロスタサイクリン受容体
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
mPAP	Mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAWP	Pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PVRI	Pulmonary vascular resistance index	肺血管抵抗係数
QOL	Quality of life	生活の質
sGC	Soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

WHO	World health organization	世界保健機関
エポプロステノール	—	エポプロステノールナトリウム
シルデナフィル	—	シルデナフィルクエン酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
処方変更 BE ガイドライン	—	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）
本剤	—	ウブトラビ錠、ウブトラビ錠小児用
本薬	—	セレキシパグ
ボセンタン	—	ボセンタン水和物