2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 小児の肺動脈性肺高血圧症（PAH） 4
2.5.1.2 臨床開発の経緯 5
2.5.1.3 規制当局によるガイダンスや助言 7
2.5.1.4 臨床データパッケージ 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 臨床薬理試験の概要 10
2.5.3.2 小児 PAH 患者の薬物動態 10
2.5.3.3 母集団薬物動態解析 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 試験の概要 15
2.5.4.2 有効性の主要な結果 18
2.5.4.3 部分集団解析（AC-065A203 試験） 23
2.5.4.4 NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A203 試験（外国人小児 PAH 患者）の有効性の比較 24
2.5.4.5 NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A201 試験（日本人成人 PAH 患者）の有効性の比較 24
2.5.4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 25
2.5.4.7 推奨される用法・用量の根拠 25
2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 安全性評価項目及び安全性評価方法 27
2.5.5.2 全般的な曝露状況 28
2.5.5.3 対象被験者の背景 28
2.5.5.4 安全性に関する結果 29
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 35
2.5.6.1 治療の背景 35
2.5.6.2 ベネフィット 35
2.5.6.3 リスク 36
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 37
2.5.7 参考文献 38

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
6MWD	6-minute walk distance：6 分間歩行距離
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{\tau,ss}$：定常状態での投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{\tau,ss,comb}$：定常状態での投与後 12 時間までのセレキシパグと MRE-269 のプロスタサイクリン受容体への効力を考慮した加重平均の AUC_{comb}（AUC_{comb}= 1/38 × $AUC_{セレキシパグ}$ + 37/38 × $AUC_{MRE-269}$） $AUC_{\tau,ss,dn}$：開始用量に補正した定常状態での投与後 12 時間までの AUC $AUC_{\tau,ss,comb,dn}$：開始用量に補正した定常状態での投与後 12 時間までの AUC_{comb}
BMI	body mass index：体格指数
cAMP	cyclic adenosine 5’-monophosphate：環状アデノシン一リン酸
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
CI	cardiac index：心係数
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 $C_{max,ss}$：定常状態での C_{max} $C_{max,ss,dn}$：開始用量に補正した定常状態での C_{max}
CTD	connective tissue disease：結合組織病
ERA	endothelin receptor antagonist：エンドセリン受容体拮抗薬
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：遺伝性肺動脈性肺高血圧症
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension：特発性肺動脈性肺高血圧症
IP 受容体	prostacyclin receptor：プロスタサイクリン受容体
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：医薬品規制用語集
mPAP	mean pulmonary artery pressure：平均肺動脈圧
mRAP	mean right atrial pressure：平均右房圧
NT-proBNP	N-terminal pro-btype natriuretic peptide：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York heart association：ニューヨーク心臓協会
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PAWP	pulmonary artery wedge pressure：肺動脈楔入圧
PBRER	periodic benefit risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PDE5	phosphodiesterase type 5：ホスホジエステラーゼ 5
PGI_2	prostaglandin I_2：プロスタサイクリン
population PK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PPS	per-protocol set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term：基本語
PVR	pulmonary vascular resistance：肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index：肺血管抵抗係数
QOL	quality of life：生活の質

語句略語	語句略語内容
QTc	corrected QT：補正 QT
QTcB	corrected QT according to Bazett：Bazett 補正 QT 間隔
SD	standard deviation：標準偏差
sGC	soluble guanylate cyclase：可溶性グアニル酸シクラーゼ
SOC	system organ class：器官別大分類
SvO_2	mixed venous oxygen saturation：混合静脈血酸素飽和度
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期 $t_{1/2,ss}$：定常状態での $t_{1/2}$
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion：三尖弁輪収縮期移動距離
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 $t_{max,ss}$：定常状態での t_{max}
TPR	total pulmonary resistance：全肺血管抵抗
WHO	world health organization：世界保健機関
ΔQTcB	change from baseline of QTcB：QTcB の時間を一致させたベースラインからの変化量

2.5.1　製品開発の根拠

セレキシパグはプロスタサイクリン受容体（IP 受容体）作動薬であり、国内では 2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として成人における肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で承認され、海外でも欧米を含む 70 以上の国又は地域で承認されている。また、2021 年 8 月には、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適応で、国内で承認された。

今回、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。また、新たに開発したセレキシパグ 0.05 mg を含有するウプトラビ錠小児用 0.05 mg の剤形及び用法・用量の追加を目的とした製造販売承認申請を行う。

2.5.1.1　小児の肺動脈性肺高血圧症（PAH）

2.5.1.1.1　病態及び疫学

PAH は、肺動脈における血管内皮細胞及び平滑筋細胞の過剰増殖、血管リモデリング及び血管収縮などにより肺動脈内腔の狭窄を来たし、肺血管抵抗（PVR）が増大し肺動脈圧が上昇する希少疾患である。疾患の進行に伴い、右室から肺への血液拍出能が制限されることによる息切れや身体能力の低下などの症状があらわれ、最終的には右心不全を生じる疾患であり、PAH の基礎的な病態や発症要因は国内外で同様と考えられる [1,2]。

国内外において、小児 PAH の診断基準や臨床分類は成人 PAH と概ね同様の基準や分類が使用されている。小児 PAH の診断基準は、安静時の平均肺動脈圧（mPAP）が 20～25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg 以下、かつ、肺血管抵抗係数（PVRI）が 3 Wood 単位·m^2 超（成人では PVR が 3 Wood 単位超）と定義される [2-4]。小児 PAH 患者では特発性 PAH（IPAH）、遺伝性 PAH（HPAH）及び先天性心疾患（CHD）に伴う PAH が多く、欧米における小児 IPAH の年間発症率は 0.5～1 又は 2 人/100 万人、有病率は 2.1～4.4 人/100 万人、欧州における小児 CHD-PAH の年間発症率は 1.9～2.2 人/100 万人、有病率は 10.1～15.6 人/100 万人と報告されている [5]。また、米国の疫学調査で全小児 PAH 患者の 75%を CHD-PAH が占めているとの報告もある [5]。国内における小児 PAH の疫学調査は少なく、IPAH/HPAH の全国調査 [6]では、年間の発症頻度は約 1 人/100 万人で、成人を含む全 PAH 患者の約 25%を小児が占めていると推定される。令和 3 年度末において特定疾患医療受給証の交付を受けている 0～19 歳の PAH 患者は 21 人であった [7]。

2.5.1.1.2　治療

小児 PAH の治療方針は、成人の治療を参考に決定されている。国内外における小児 PAH に対する治療では、成人 PAH と同様に、異なる 3 つの作用機序に基づく肺血管拡張薬、①プロスタサイクリン（PGI_2）とその誘導体及び IP 受容体作動薬、②エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、③ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬及び可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬の使用が推奨されており、症状や重症度に合わせて単剤もしくは各系統の薬剤を組み合わせた併用療法が行われている [1-3]（表 2.5.1.1.2-1）。なお、小児 PAH の治療アルゴリズムにおいて、PAH の臨床分類ごとに治療法の区別はされていない。

これら 3 系統の肺血管拡張薬が存在しなかった 2000 年以前の IPAH/HPAH の予後は極めて不良であり、ほとんどの患者が診断後 1～2 年以内に死亡していた。しかし、近年、各種薬剤の臨床応用が進んだことにより長期生存できる患者が増えてきており、小児 PAH 患者でも成人患者と遜色ない予後が期待できるようになった。2006 年より開始された米国の大規模レジストリー研究において、18 歳以下の小児 IPAH/HPAH の診断後の 5 年生存率は 74%と報告されている [1)]。

現在、国内で承認されている PAH 治療薬（肺血管拡張薬）のうち、小児適応を取得しているのは PGI_2 製剤のエポプロステノール（エポプロステノール静注用 ACT）、ERA のボセンタン（トラクリア小児用分散錠）、アンブリセンタン（ヴォリブリス錠）、PDE5 阻害薬のシルデナフィル（レバチオ錠・OD フィルム・懸濁用ドライシロップ）であり、小児適応を有する PGI_2 製剤の経口剤はない。エポプロステノールは、高リスクに該当する WHO 機能分類クラス III 及び IV の PAH 患者に対して推奨されているが、持続静脈内投与が必要であり、中心静脈カテーテル留置による生活の質（QOL）低下や感染症リスクが懸念される。また、ボセンタンは肝機能障害を引き起こす可能性や PAH 治療に使用される複数の併用薬と相互作用を示すことが知られている [2)]。そのほか、アンブリセンタンは体液貯留の副作用 [2)]、シルデナフィルは高用量で死亡リスクの増加の可能性が報告されており [1,4)]、依然としてこれら薬剤を用いた小児 PAH 治療には課題が残る。

表 2.5.1.1.2-1　小児 IPAH/HPAH における肺血管拡張薬（重症度別）に関する推奨とエビデンスレベル

推奨クラス	エビデンスレベル	NYHA/WHO 機能分類 I/II	NYHA/WHO 機能分類 III	NYHA/WHO 機能分類 IV
I	B	ボセンタン 経口 シルデナフィル 経口	ボセンタン 経口 シルデナフィル 経口 エポプロステノール 静注	エポプロステノール 静注
IIa	C	アンブリセンタン 経口 タダラフィル 経口	アンブリセンタン 経口 タダラフィル 経口 トレプロスチニル 皮下注	
IIb	C	ベラプロスト 経口	ベラプロスト 経口 イロプロスト 吸入 トレプロスチニル 静注 初期併用療法	ERA 経口 PDE5 阻害薬 経口 イロプロスト 吸入 トレプロスチニル 皮下注/静注 初期併用療法

ERA：アンブリセンタン、ボセンタン
PDE5 阻害薬：タダラフィル、シルデナフィル

［5.4-1 表 28 を引用］

2.5.1.2　臨床開発の経緯

セレキシパグ及びその活性代謝物 MRE-269 は、*in vitro* においてヒト IP 受容体に選択的であり、IP 受容体を介した環状アデノシン一リン酸（cAMP）生成量の増加作用では、ベラプロスト及びトレプロスチニルと遜色のない最大反応を示した。また、モノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、肺小動脈の肥厚や右心肥大の形成を抑制し、上昇した肺動脈圧を低下させた。さらに、成人 PAH 患者での臨床試験では本薬の経口投与により、PVR の有意な低下及び morbidity/mortality イベント発現リスクの有意な低下、並びに良好な忍容性が確認されたため、本薬は国内で 2016 年 9 月に成人における PAH の適応で承認されている。

現在、国内で承認されている小児 PAH 治療薬には、ERA 及び PDE5 阻害薬の経口剤はあるが、PGI_2 製剤は静注剤のエポプロステノールのみであり、経口剤はない。経口剤である本薬は、静注剤に比べてアドヒアランスの向上が期待できるため、既承認の経口剤である ERA 及び PDE5 阻害薬との併用療法を実施しやすくなる利点があると考えられる。また、経口剤のみで小児 PAH の病態の改善又は進行の抑制が可能となれば、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回避できる。さらに、海外において、2 剤（ERA 及び PDE5 阻害薬）併用下で改善がみられない小児 PAH 患者にセレキシパグを使用した際の上乗せ治療効果の報告[8]や 3 剤（ERA、PDE5 阻害薬、トレプロスチニル）併用下の小児 PAH 患者でトレプロスチニルからセレキシパグへの切り替えが成功した報告[9]もあることから、併用療法における薬剤選択の幅を広げることが可能となる。

現在、国内ではセレキシパグを 0.2 mg 又は 0.4 mg 含有するフィルムコーティング錠であるウプトラビ錠が市販されているが、低年齢の小児では成人と比較して低用量から投与を開始する必要があり、また、ウプトラビ錠 0.2 mg では嚥下及び少量での用量調節が困難である。そのため、セレキシパグ 0.05 mg を含有し、直径が約 3 mm と小さいフィルムコーティング錠のウプトラビ錠小児用 0.05 mg を開発した。海外でもセレキシパグ 0.05 mg を含有するフィルムコーティング錠の小児用製剤（0.05 mg 錠）を開発したが、国内で開発したウプトラビ錠小児用 0.05 mg とは添加剤の組成が異なる。

国内第 I 相試験（NS304P-P1-1）において、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性が確認されたことから、これらの製剤を用いて日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）を実施した。また、海外第 I 相試験（AC-065-112）において、海外小児用錠 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の薬物動態は同程度と判断されたことから、これらの製剤を用いて外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（AC-065A203）を実施した。

これらの試験の小児 PAH 患者における用量は、成人 PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（AC-065A302）の母集団薬物動態（population PK）モデルを用いたシミュレーションの結果に基づいて設定した。NS304P-P2-1 及び AC-065A203 試験で得られた成績より、日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者における本薬の薬物動態に大きな差がなく、外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）の成績を利用することが可能であること、また、小児 PAH 患者における本薬の薬物動態、有効性及び安全性が、成人 PAH 患者と概ね同様であることが確認された。さらに、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の特定使用成績調査における 15 歳未満の小児患者の追加解析結果より、小児患者の安全性プロファイルは成人患者の既知の安全性プロファイルと概ね同様であることが確認された。

以上より、ウプトラビ錠の小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請、並びにウプトラビ錠小児用の剤形及び用法・用量の追加を目的とした製造販売承認申請を行うこととした。また、本薬は「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果で 2014 年 9 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（26 薬）第 347 号］。

なお、海外では、小児 PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（AC-065A203）及び海外第 III 相試験（AC-065A310）を実施中であり、欧州及び米国でも本薬の小児 PAH に対する適応を取得する目的で承認申請を行う予定である。

2.5.1.3　規制当局によるガイダンスや助言

2.5.1.3.1　[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談を実施し、以下の助言を得た（相談記録：1.13.2 参照）。

・[redacted]する計画は受入れ可能である。[redacted]するのであれば、[redacted]において[redacted]した上で、[redacted]する必要がある。

・[redacted]に、[redacted]とした[redacted]されていることから、本来であれば、[redacted]であると考える。しかしながら、[redacted]に関しては、[redacted]、[redacted]とするのであれば、以下の点を踏まえると、[redacted]できる可能性はあると考える。

①[redacted]と考えられること

②[redacted]とした[redacted]において[redacted]されていること

③[redacted]であると判断されていること

・[redacted]については、[redacted]があり、[redacted]をもって[redacted]するのであれば、以下の点が適切に示される必要があると考える。

①[redacted]できること

②[redacted]できること

③[redacted]こと

④[redacted]については[redacted]に基づき、[redacted]こと

2.5.1.3.2　[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談後に[redacted]相談を実施し、試験に関連する以下の助言を得た（相談記録：1.13.2 参照）。

・[redacted]することはやむを得ないと考える。しかしながら、[redacted]することは[redacted]であり、[redacted]をもって[redacted]と評価するわけではなく、[redacted]することになる。

2.5.1.3.3 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談を実施し、以下の助言を得た（相談記録：1.13.2 参照）。

・[redacted]について、[redacted]、[redacted]に従い、[redacted]であることを示す必要がある。

・[redacted]は、[redacted]としており[redacted]は[redacted]における[redacted]において[redacted]と考える[redacted]、又は[redacted]な場合は、[redacted]することが適切である。

2.5.1.4 臨床データパッケージ

本申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す。

ウプトラビ錠小児用 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性試験である国内第 I 相試験（NS304P-P1-1）は評価資料とし、海外で開発した小児用製剤 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性試験である海外第 I 相試験（AC-065-112）は参考資料とした。

日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）及び外国人小児 PAH 患者を対象とした海外第 II 相試験（AC-065A203）を評価資料とした。

外国人成人 PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（AC-065A302 試験）の母集団薬物動態（population PK）モデルに基づいた小児 PAH 患者に対する用量設定のためのシミュレーション、並びに AC-065A203 試験の population PK 解析を評価資料とし、AC-065A302 試験の population PK 解析及び AC-065A203 試験の探索的な曝露-反応解析は参考資料とした。

さらに、ウプトラビ錠の特定使用成績調査における小児患者の追加解析結果も臨床データパッケージに含めた。

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ

対象	相	試験番号	試験の目的	試験デザイン	評価資料/参考資料
日本人 健康成人	I	NS304P-P1-1	生物学的同等性	オープンラベル 2 剤 2 期クロスオーバー	評価資料
外国人 健康成人	I	AC-065-112	生物学的同等性	オープンラベル ランダム化 2 剤 2 期クロスオーバー	参考資料
日本人 小児 PAH 患者	II	NS304P-P2-1	薬物動態、有効性、安全性	オープンラベル 非対照	評価資料
外国人 小児 PAH 患者	II	AC-065A203	薬物動態、薬力学、有効性、安全性	オープンラベル 非対照	評価資料
外国人 成人 PAH 患者	—	—	AC-065A302 試験の population PK 解析モデルに基づく小児用量シミュレーション	—	評価資料
外国人 小児 PAH 患者	—	—	AC-065A203 試験の population PK 解析	—	評価資料
外国人 成人 PAH 患者	—	—	AC-065A302 試験の population PK 解析	—	参考資料
外国人 小児 PAH 患者	—	—	AC-065A203 試験の曝露-反応解析	—	参考資料
日本人 小児患者	—	—	ウプトラビ錠特定使用成績調査の 小児患者追加解析	—	—

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

国内で開発したウプトラビ錠小児用 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性試験（NS304P-P1-1）を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であることを確認した（2.7.1.2.1.1 項参照）。また、海外で開発した小児用製剤 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性試験（AC-065-112）を実施した結果、両製剤の薬物動態は同程度であると判断した（2.7.1.2.1.2 項参照）。なお、国内と海外で開発した小児用製剤（0.05 mg 錠）は添加剤の組成が異なる。

国内の小児用製剤（0.05 mg 錠）の市販予定製剤は、上述の国内臨床試験で用いた小児用製剤（0.05 mg 錠）と素錠成分及び皮膜成分に差異はないが、皮膜の色素成分を変更した。この色素成分の変更に伴い、臨床試験で用いた小児用製剤（0.05 mg 錠）と市販予定小児用製剤（0.05 mg 錠）について溶出性を比較した結果、両製剤の溶出挙動は同等と判定し、生物学的に同等であることを確認した（2.3.P.2.2 項参照）

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　臨床薬理試験の概要

セレキシパグの基本的な臨床薬理学的プロファイルは、初回申請時に評価している。本項では、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験における小児 PAH 患者の薬物動態及び薬力学の検討結果を示す。なお、本申請に際して、PAH の承認申請時から新たなヒト生体試料を用いた非臨床試験は実施していない。

2.5.3.2　小児 PAH 患者の薬物動態

2.5.3.2.1　日本人小児 PAH 患者の薬物動態

NS304P-P2-1 試験において、日本人小児 PAH 患者 6 例にセレキシパグ（0.05 mg 錠及び/又は 0.2 mg 錠）を各体重カテゴリーの開始用量で 1 週間反復投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.5.3.2.1-1（体重カテゴリー別）及び表 2.5.3.2.1-2（被験者別）に示す。

各体重カテゴリーの被験者数が少なく、被験者間のばらつきが大きかったことから、体重カテゴリー間での比較は困難であった。

表 2.5.3.2.1-1　セレキシパグを各体重カテゴリーの開始用量で 1 週間反復投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ
（NS304P-P2-1 試験、薬物動態解析対象集団、体重カテゴリー別）

	セレキシパグ			MRE-269		
	体重 9-<25 kg 100 μg/回 N=2	体重 25-<50 kg 150 μg/回 N=2	体重≥50 kg 200 μg/回 N=2	体重 9-<25 kg 100 μg/回 N=2	体重 25-<50 kg 150 μg/回 N=2	体重≥50 kg 200 μg/回 N=2
	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	9.48	10.8	5.30	23.1	46.8	15.9
$t_{max,ss}$ (hr)	1.98[a]	1.45[a]	1.89[a]	4.01[a]	2.92[a]	3.90[a]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.67	3.92	1.60	3.62	7.93	2.60
$t_{1/2,ss}$ (hr)	0.942	1.10	1.01	3.02	4.02	3.00
$AUC_{\tau,ss,comb}$ (ng·hr/mL)	22.8	45.9	15.6	—	—	—

$AUC_{\tau,ss}$：定常状態での投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{max,ss}$：定常状態での最高血漿中濃度

到達時間、$C_{max,ss}$：定常状態での最高血漿中濃度、$t_{1/2,ss}$：定常状態での消失半減期、$AUC_{\tau,ss,comb}$：定常状態での投与後 12 時間までのセレキシパグと MRE-269 のプロスタサイクリン受容体への効力を考慮した加重平均の AUC_{comb}（AUC_{comb}= 1/38 × AUC $_{セレキシパグ}$ + 37/38 × $AUC_{MRE-269}$）
a：Median

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.1-1 を引用］

表 2.5.3.2.1-2　セレキシパグを各体重カテゴリーの開始用量で 1 週間反復投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ（NS304P-P2-1 試験、被験者別）

		体重 9-< 25 kg 100 μg/回		体重 25-<50 kg 150 μg/回		体重≥50 kg 200 μg/回	
	被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
セレキシパグ	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	9.31	9.65	12.9	8.74	6.03[b]	4.57
	$t_{max,ss}$ (hr)	2.05	1.90	1.00	1.90	1.92[b]	1.87
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.97	2.37	5.10	2.73	1.70[b]	1.49
	$t_{1/2}$ (hr)	0.771	1.11	0.888	1.32	1.20[b]	0.824
MRE-269	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	17.8	28.5	45.4	48.2	17.1[b]	14.8
	$t_{max,ss}$ (hr)	4.10	3.92	1.92	3.92	3.92[b]	3.88
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	3.44	3.79	10.9	4.96	2.81[b]	2.39
	$t_{1/2,ss}$ (hr)	2.86	3.18	2.68	5.36	2.74[b]	3.25
セレキシパグ＋MRE-269	$AUC_{\tau,ss,comb}$ (ng·hr/mL)	17.6	28.0	44.6	47.2	16.8[b]	14.5

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：服薬タイミングの誤りのため、投与後 12 時間の値を欠損値扱いとし、投与前値を補完してパラメータを算出

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.1-2 を引用］

2.5.3.2.2　外国人小児 PAH 患者の薬物動態

AC-065A203 試験において、外国人小児 PAH 患者 63 例にセレキシパグ（0.05 mg 錠及び/又は 0.2 mg 錠）を反復経口投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.5.3.2.2-1（年齢コホート別）及び表 2.5.3.2.2-2（体重カテゴリー別）に示す。なお、各年齢コホートの最初の 5 例は Week 1（各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間投与）の血漿中濃度を用いて算出し、残りの被験者は Week 12（漸増期間終了時）の血漿中濃度を用いて算出し、$t_{max,ss}$ 以外は各体重カテゴリーの開始用量に補正して算出した。

年齢コホート間及び体重カテゴリー間のいずれにおいても、セレキシパグ及び MRE-269 の曝露量に顕著な差はなかった。

表 2.5.3.2.2-1　各体重カテゴリーの開始用量に補正したセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ（AC-065A203 試験、薬物動態解析対象集団、年齢コホート別）

		コホート 1 ≥12-<18 歳 N=21	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=17
セレキシパグ	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	平均値（標準偏差）	3.85 (2.13)	3.48 (2.76)	5.28 (4.05)
	幾何平均値	3.19	2.45	3.78
	幾何平均値の 95%信頼区間	2.33~4.38	1.61~3.75	2.36~6.06
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	平均値（標準偏差）	9.27 (5.10)	9.35 (6.46)	13.9 (11.1)
	幾何平均値	7.86	7.45	11.0
	幾何平均値の 95%信頼区間	5.88~10.5	5.28~10.5	7.66~15.7
MRE-269	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	平均値（標準偏差）	4.14 (2.59)	3.77 (2.41)	4.09 (3.38)
	幾何平均値	3.52	3.10	3.27
	幾何平均値の 95%信頼区間	2.69~4.62	2.26~4.25	2.33~4.58
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	平均値（標準偏差）	26.1 (19.7)	23.7 (15.6)	21.4 (16.8)
	幾何平均値	20.4	19.1	17.8
	幾何平均値の 95%信頼区間	14.7~28.3	13.7~26.6	13.2~24.1
セレキシパグ＋MRE-269	$AUC_{\tau,ss,comb,dn}$ (ng·hr/mL)			
	平均値（標準偏差）	25.7 (19.2)	23.3 (15.4)	21.2 (16.6)
	幾何平均値	20.1	18.8	17.7
	幾何平均値の 95%信頼区間	14.5~27.9	13.5~26.2	13.1~23.9

各年齢コホートの最初の 5 例は Week 1（各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間投与）の血漿中濃度を用いて算出し、残りの被験者は Week 12（漸増期間終了時）の血漿中濃度を用いて算出し、各体重カテゴリーの開始用量（体重 9-<25 kg：100 μg/回、体重 25-<50 kg：150 μg/回、体重≥50 kg：200 μg/回）に補正して算出

$C_{max,ss,dn}$：開始用量に補正した定常状態での C_{max}、$AUC_{\tau,ss,dn}$：開始用量に補正した定常状態での投与後 12 時間までの AUC、$AUC_{\tau,ss,comb,dn}$：開始用量に補正した定常状態での投与後 12 時間までの AUC_{comb}

［5.3.5.2-2 Table 46, Table 48（Erratum 2）を改変］

表 2.5.3.2.2-2　各体重カテゴリーの開始用量に補正したセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ（AC-065A203 試験、薬物動態解析対象集団、体重カテゴリー別）

		体重 9-<25 kg 100 μg/回に補正 N=28	体重 25-<50 kg 150 μg/回に補正 N=19	体重≥50 kg 200 μg/回に補正 N=12
セレキシパグ	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	平均値（標準偏差）	3.91 (3.23)	4.18 (3.35)	4.56 (2.16)
	幾何平均値	2.75	2.97	4.06
	幾何平均値の 95%信頼区間	1.93~3.93	1.91~4.62	2.92~5.65
	$t_{max,ss}$ (hr)			
	中央値（最小値, 最大値）	2.00 (1.00, 6.02)	1.05 (0.92, 8.00)	1.00 (0.97, 2.07)
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	平均値（標準偏差）	11.1 (9.41)	10.2 (7.34)	10.2 (4.40)
	幾何平均値	8.42	8.03	9.44
	幾何平均値の 95%信頼区間	6.21~11.4	5.58~11.5	7.32~12.2
MRE-269	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	平均値（標準偏差）	3.81 (2.88)	4.07 (3.02)	4.30 (2.05)
	幾何平均値	3.05	3.32	3.87
	幾何平均値の 95%信頼区間	2.32~4.02	2.44~4.53	2.86~5.24
	$t_{max,ss}$ (hr)			
	中央値（最小値, 最大値）	3.04 (1.05, 8.07)	2.05 (1.02, 6.00)	3.01 (1.00, 4.02)
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	平均値（標準偏差）	21.7 (14.9)	24.4 (19.3)	28.0 (19.8)
	幾何平均値	17.8	19.5	22.2
	幾何平均値の 95%信頼区間	13.7~23.2	14.1~26.9	14.1~34.8
セレキシパグ＋MRE-269	$AUC_{\tau,ss,comb,dn}$ (ng·hr/mL)			
	平均値（標準偏差）	21.5 (14.7)	24.1 (19.0)	27.5 (19.3)
	幾何平均値	17.6	19.2	21.9
	幾何平均値の 95%信頼区間	13.5~22.9	13.9~26.5	14.0~34.2

各年齢コホートの最初の 5 例は Week 1（各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間投与）の血漿中濃度を用いて算出し、残りの被験者は Week 12（漸増期間終了時）の血漿中濃度を用いて算出し、$t_{max,ss}$ 以外は各体重カテゴリーの開始用量（体重 9-<25 kg：100 μg/回、体重 25-<50 kg：150 μg/回、体重≥50 kg：200 μg/回）に補正して算出

［5.3.5.2-2 Table 47, Table 49（Erratum 2）を改変］

2.5.3.2.3　日本人小児 PAH 患者と日本人成人 PAH 患者の比較

日本人成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）と比較して、日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では、体重 9 kg 以上 25 kg 未満及び体重 25 kg 以上 50 kg 未満のセレキシパグの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の MRE-269 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ が高かった（表 2.7.2.3.2-1）。しかしながら、日本人小児 PAH 患者の各体重カテゴリーの被験者数が 2 例と少ないことを考慮すると、日本人成人 PAH 患者で観測されたばらつきの範囲内であり、両集団間で曝露量に顕著な差はないと考えた。

2.5.3.2.4　日本人小児 PAH 患者と外国人小児 PAH 患者の比較

外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）と比較して、日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では、体重 25 kg 以上 50 kg 未満の MRE-269 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$、並びに $AUC_{\tau,ss,comb}$ が高く、体重 50 kg 以上のセレキシパグの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ 並びに MRE-269 の $C_{max,ss}$ が低かった（表 2.7.2.3.3-1）。しかしながら、日本人小児 PAH 患者の各体重カテゴリーの被験者数が 2 例と少な

いことを考慮すると、外国人小児 PAH 患者で観測されたばらつきの範囲内であり、両試験間で曝露量に顕著な差はないと考えた。

2.5.3.3 母集団薬物動態解析

AC-065A203 試験での小児 PAH 患者に対するセレキシパグの開始用量は、成人 PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（AC-065A302）の population PK モデルを用いたシミュレーションの結果に基づいて設定した（2.7.2.3.1.1 項参照）。用量漸増時のセレキシパグの増量幅及び最高用量については、セレキシパグ及び MRE-269 の曝露量は用量に比例して増加するので、成人 PAH 患者と同様に、それぞれ開始用量と同量及び開始用量の 8 倍量と設定した。NS304P-P2-1 試験も同じ用量で設定した。

AC-065A302 試験の population PK モデル及び AC-065A203 試験で得られた薬物動態パラメータ値を用いて小児 PAH 患者の曝露量を推定し、成人 PAH 患者の曝露量と比較した（2.7.2.3.1.2 項参照）。AC-065A203 試験で小児 PAH 患者に体重カテゴリーごとに設定したセレキシパグの開始用量を投与した時に得られた曝露量を用量補正した値（推定値）と、AC-065A302 試験で成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量である 200 μg を投与した時に得られた曝露量（期待値）は同程度であり、小児 PAH 患者に対して設定した開始用量は妥当と考えた。

AC-065A203 試験で探索的に曝露-反応解析を実施した結果、最終 population PK 解析より推定した被験者ごとの最大耐用量での曝露量と、Week 16 での 6 分間歩行距離（6MWD）、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度及び心エコーパラメータのベースラインからの変化量との間に、臨床的に意義のある相関は認められなかった（2.7.2.3.1.3 (1)項参照）。また、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）の時間を一致させたベースラインからの変化量（ΔQTcB）との間に、臨床的に意義のある相関は認められなかった（2.7.2.3.1.3 (2)項参照）。

2.5.4　有効性の概括評価

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験から得られた成績を用いて、小児 PAH 患者における本薬の有効性を評価した。NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験は継続中であるため、データカットオフして長期的な有効性を評価した。NS304P-P2-1 試験では、最終被験者投与後 52 週以上のデータを含む時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、5.3.5.2-1）で、AC-065A203 試験では、最終被験者投与後 16 週以上のデータを含む時点［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、中間解析時（5.3.5.2-2）］及び最終被験者投与後 52 週以上のデータを含む時点［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、追加解析時（5.3.5.2-3）］でデータカットオフした。なお、本項の AC-065A203 試験の有効性の結果は、主に追加解析時の結果（5.3.5.2-3）に基づいて記載した。

本項では小児 PAH 患者と成人 PAH 患者のセレキシパグの有効性を比較する際に、日本人成人 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）の成績を用いて記載したが、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請の際に提出済みであることから、本申請の臨床データパッケージには含めていない。

2.5.4.1　試験の概要

2.5.4.1.1　試験のデザイン及び方法

（1）　試験デザイン及び用法・用量

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の両試験共に、小児 PAH 患者を対象とした非対照、オープンラベルの第 II 相試験であった。NS304P-P2-1 試験では、漸増期間（Day 1～Week 12：12 週間）と用量維持期間（Week 12～Week 16：4 週間）を有効性評価期とし、用量維持期間終了後（Week 16 以降）を長期投与期とした。

両試験共に、セレキシパグ（0.05 mg 錠又は 0.2 mg 錠）を各体重カテゴリーで規定した開始用量から投与開始し（表 2.5.4.1.1-1）、1 日 2 回食後に経口投与した（AC-065A203 試験では食事に関係なく投与可能であったが、忍容性改善のため食後投与を推奨した）。なお、セレキシパグを投与する際のウプトラビ錠（0.2 mg 錠）と小児用製剤（0.05 mg 錠）の組み合わせについては、NS304P-P2-1 試験では任意とし、AC-065A203 試験では体重 9 kg 以上 25 kg 未満は 0.2 mg 錠と 0.05 mg 錠の組み合わせ又は 0.05 mg 錠のみ、体重 25 kg 以上 50 kg 未満は 0.2 mg 錠と 0.05 mg 錠の組み合わせ、体重 50 kg 以上は 0.2 mg 錠のみとした。

両試験共に被験者の忍容性を勘案しながら、各体重カテゴリーで規定した増量幅、7 日以上の間隔で、可能な限り各体重カテゴリーで規定した最高用量まで増量し（表 2.5.4.1.1-1）、Week 12 までに被験者ごとの維持用量（最大耐用量）を決定した（漸増期間）。セレキシパグの作用機序に関連する有害事象が発現した場合等は、医師の判断により増量しないこと又は減量（各体重カテゴリーの増量幅）を可能とし、その後 8 日以上（AC-065A203 試験では 7 日以上）の間隔をあけて再増量（各体重カテゴリーの増量幅）することも可能とした。Week 12～Week 16 までの 4 週間は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 までは被験者の体重の増減にかかわらず、投与開始時の体重カテゴリーを変更しないこととした。

Week 16 以降は、被験者の体重の増減によって体重カテゴリーを変更し、変更後の体重カテゴリーに応じた用量に増減することを可能とした。また、体重カテゴリーの変更の有無にかかわらず、医師の判断により漸増期間での方法に準じて増量及び減量を可能とした。NS304P-P2-1 試験

では製造販売承認取得時まで、AC-065A203 試験では最終被験者の初回来院日から最大 5 年間まで、投与を継続することとした。

表 2.5.4.1.1-1　各体重カテゴリーで規定したセレキシパグの用量
（NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験）

	開始用量	増量幅	最高用量
体重 9-<25 kg	100 μg/回	100 μg/回	800 μg/回
体重 25-<50 kg	150 μg/回	150 μg/回	1200 μg/回
体重≥50 kg	200 μg/回	200 μg/回	1600 μg/回

（2）　対象被験者

対象患者の年齢は、NS304P-P2-1 試験では 2 歳以上 15 歳未満（同意取得時）、AC-065A203 試験では 2 歳以上 18 歳未満（ベースライン/登録時）とし、両試験共に体重は 9 kg 以上とした。

両試験共に、右心カテーテル検査により mPAP が 25 mmHg 以上、PAWP が 15 mmHg 以下、PVRI が 3 Wood 単位·m^2 以上（AC-065A203 試験では 3 Wood 単位·m^2 超）の基準を満たし、PAH と診断された患者を対象とした。さらに、PAH 患者のうち、IPAH、HPAH、CHD を伴う PAH（小さな短絡の CHD を伴う PAH、CHD の術後から 6 ヵ月以上経過し再発/残存/進行する PAH）、薬物・毒物誘発性 PAH、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に伴う PAH、結合組織病（CTD）に伴う PAH のいずれかに該当する患者を対象とした。

NS304P-P2-1 試験では WHO 機能分類クラス I～IV の患者を対象とし、AC-065A203 試験では WHO 機能分類クラス II～III の患者を対象とした。

（3）　併用禁止薬及び併用制限薬

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験のいずれも、PGI_2 及びその誘導体の併用は禁止した。

NS304P-P2-1 試験では、ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬及びカルシウム拮抗薬は、右心カテーテル検査によるベースライン測定日の 90 日以上前から一定用量で投与する条件下で併用可能とした。

AC-065A203 試験では、ERA 及び PDE5 阻害薬は治験薬投与開始前 3 ヵ月以上から一定用量で投与する条件下で併用可能とし、利尿薬は治験薬投与開始前 1 ヵ月以上から一定用量で投与する条件下で併用可能とした。

2.5.4.1.2　有効性評価項目

NS304P-P2-1 試験では、主要評価項目を投与 16 週後の PVRI のベースラインからの変化量と設定した。PVRI は右心負荷を反映する客観的パラメータであり、小児 PAH 患者の予後との相関が報告されている [10,11]。また、成人 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201 試験）では、主要評価項目を投与 16 週後の PVR のベースラインからの変化量としたが、小児では体格の個人差が大きく体表面積で PVR を補正する必要があると考え、主要評価項目を PVRI に設定した。PVRI 以外の肺血行動態［PVR、mPAP、心係数（CI）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）及び平均右房圧（mRAP）］は副次評価項目として設定した。

WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD を、NS304P-P2-1 試験では副次評価項目として、AC-065A203 試験では探索的評価項目として設定した。また、AC-065A203 試験では Panama 機能分類クラス、セレキシパグの投与開始から最終投与後 7 日までの最初の疾患進行イベントが発現するまでの期間及び心エコーパラメータ［右室収縮期圧、三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）、右室流出路収縮期加速時間、左室 eccentricity index、右房面積係数及び三尖弁弁輪径）］を探索的評価項目として設定した。

2.5.4.1.3　統計解析方法

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験のいずれも、有効性の解析対象集団は full analysis set（FAS）とし、FAS はセレキシパグを 1 回以上投与された全ての被験者と定義した。

NS304P-P2-1 試験では、日本人成人 PAH 患者対象の国内第 II 相試験（AC-065A201 試験）における部分集団解析結果に基づき、試験の成功基準を「PVRI の平均変化量が 1 Wood 単位·m^2 以上の改善」と設定した。AC-065A201 試験の被験者のうち、小児 PAH 患者集団と類似した被験者（IPAH/HPAH 又は CHD を伴う PAH、かつ ERA 又は PDE5 阻害薬を 1 剤以上併用）において、本薬投与後 16 週後の PVRI のベースラインからの変化量が 1 Wood 単位·m^2 以上の被験者（N=18）では、1 Wood 単位·m^2 未満の被験者（N=10）と比較して、mPAP、TPR、CI 及び SvO_2 が有意に改善したことから、NS304P-P2-1 試験の成功基準を「PVRI の平均変化量が 1 Wood 単位·m^2 以上の改善」と設定した。

肺血行動態（PVRI、PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP）、NT-proBNP 濃度、6MWD 及び心エコーパラメータについて、ベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。一部の評価項目については、前後比（有効性評価期終了時/ベースライン）も算出した。

WHO 機能分類クラス及び Panama 機能分類クラスについて、ベースラインからの変化をシフトテーブルで提示した。ベースラインと比べて 1 クラス以上改善した場合を「改善」、1 クラス以上悪化した場合を「悪化」と定義して要約した。

疾患進行をイベントとしたイベント発現割合及び最初の疾患進行イベントが発現するまでの期間を Kaplan-Meier 法により推定した。

2.5.4.1.4　被験者背景

NS304P-P2-1 試験と AC-065A203 試験の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、概ね類似していた。

年齢及び体重の平均値（最小値～最大値）は、NS304P-P2-1 試験が 9.2（3～13）歳及び 35.25（12.8～53.8）kg、AC-065A203 試験が 9.0（2～17）歳及び 31.4（10～94）kg であった。女性の割合は、NS304P-P2-1 試験が 50.0%（3/6 例）、AC-065A203 試験が 57.1%（36/63 例）であった。NS304P-P2-1 試験は全被験者 6 例が日本人であり、AC-065A203 試験は白人（61.9%、39/63 例）及びアジア人（25.4%、16/63 例）が多かった。

PAH 分類については、NS304P-P2-1 試験では被験者数が少なく、IPAH が 83.3%（5/6 例）、CHD に伴う PAH（CHD の術後から 6 ヵ月以上経過し再発/残存/進行する PAH）が 16.7%（1/6 例）であったが、AC-065A203 試験では IPAH が 49.2%（31/63 例）、HPAH が 7.9%（5/63 例）、CHD に伴う PAH が 42.9%（27/63 例）［小さな短絡の CHD を伴う PAH：23.8%（15/63 例）、CHD の術

後から 6 ヵ月以上経過し再発/残存/進行する PAH：19.0%（12/63 例）］であった。WHO 機能分類クラスは、NS304P-P2-1 試験ではクラス II：83.3%（5/6 例）、クラス III：16.7%（1/6 例）、AC-065A203 試験ではクラス II：58.7%（37/63 例）、クラス III：41.3%（26/63 例）であり、両試験共にクラス I 及びクラス IV の被験者はいなかった。

ベースライン時の肺血管拡張薬の併用については、NS304P-P2-1 試験では半数の被験者（50.0%）が併用していたが、AC-065A203 試験ではほとんどの被験者（93.7%）が併用していた。

2.5.4.2　有効性の主要な結果

2.5.4.2.1　肺血管抵抗係数（PVRI）

NS304P-P2-1 試験において、PVRI のベースラインの平均値（標準偏差）は 17.960（9.965）Wood 単位·m^2、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、-5.548（6.876）Wood 単位·m^2 であり、本試験の成功基準である「PVRI の平均変化量が 1 Wood 単位·m^2 以上の改善」を達成した。また、PVRI の前後比（有効性評価期終了時/ベースライン）の幾何平均値（幾何変動係数）は 0.694（39.8%）であった（表 2.5.4.2.1-1）。

各被験者においては、有効性評価期終了時の PVRI のベースラインからの変化量は、-16.61～2.58 Wood 単位·m^2 であり、6 例中 5 例で 1 Wood 単位·m^2 以上の改善が認められた。

表 2.5.4.2.1-1　PVRI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量及び前後比（NS304P-P2-1 試験、FAS）

PVRI（Wood 単位·m^2）	N	Mean	SD	Median	Min	Max	幾何平均値（幾何変動係数%）
ベースライン	6	17.960	9.965	15.395	9.52	37.50	－
有効性評価期終了時	6	12.412	5.845	11.575	7.19	20.89	－
ベースラインからの変化量	6	-5.548	6.876	-4.310	-16.61	2.58	－
前後比（有効性評価期終了時/ベースライン）	6	－	－	－	－	－	0.694 (39.8)

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.1-1 及び表 11.1.1.1-2 を改変］

2.5.4.2.2　その他の肺血行動態

NS304P-P2-1 試験における PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量を表 2.5.4.2.2-1 に示す。

PVR のベースラインの平均値（標準偏差）は 17.522（8.784）Wood 単位、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -6.237（6.539）Wood 単位であり、改善傾向を示した。

mPAP のベースラインの平均値（標準偏差）は 55.2（18.6）mmHg、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -5.7（15.6）mmHg であり、改善傾向を示した。

CI のベースラインの平均値（標準偏差）は 2.898（0.746）L/min/m^2、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 0.463（0.470）L/min/m^2 であり、改善傾向を示した。

TPR のベースラインの平均値（標準偏差）は 19.770（9.386）Wood 単位であり、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -5.823（6.595）Wood 単位であり、改善傾向を示した。

SvO_2 のベースラインの平均値（標準偏差）は 67.87（5.97）%、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -0.60（5.83）%であり、ほとんど変化は認められなかった。

mRAP のベースラインの平均値（標準偏差）は 6.0（4.5）mmHg、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 0.3（1.2）mmHg であり、ベースラインからわずかに増加した。

表 2.5.4.2.2-1　PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（NS304P-P2-1 試験、FAS）

			N=6
PVR (Wood 単位)	ベースライン	平均値（標準偏差）	17.522 (8.784)
	有効性評価期終了時	平均値（標準偏差）	11.285 (4.299)
	有効性評価期終了時のベースラインからの変化量	平均値（標準偏差）	-6.237 (6.539)
		中央値	-6.360
		最小値, 最大値	-13.03, 1.39
mPAP (mmHg)	ベースライン	平均値（標準偏差）	55.2 (18.6)
	有効性評価期終了時	平均値（標準偏差）	49.5 (18.0)
	有効性評価期終了時のベースラインからの変化量	平均値（標準偏差）	-5.7 (15.6)
		中央値	-5.0
		最小値, 最大値	-30, 12
CI ($L/min/m^2$)	ベースライン	平均値（標準偏差）	2.898 (0.746)
	有効性評価期終了時	平均値（標準偏差）	3.362 (0.682)
	有効性評価期終了時のベースラインからの変化量	平均値（標準偏差）	0.463 (0.470)
		中央値	0.335
		最小値, 最大値	0.04, 1.24
TPR (Wood 単位)	ベースライン	平均値（標準偏差）	19.770 (9.386)
	有効性評価期終了時	平均値（標準偏差）	13.947 (4.680)
	有効性評価期終了時のベースラインからの変化量	平均値（標準偏差）	-5.823 (6.595)
		中央値	-5.505
		最小値, 最大値	-14.18, 1.81
SvO_2 (%)	ベースライン	平均値（標準偏差）	67.87 (5.97)
	有効性評価期終了時	平均値（標準偏差）	67.27 (10.36)
	有効性評価期終了時のベースラインからの変化量	平均値（標準偏差）	-0.60 (5.83)
		中央値	0.25
		最小値, 最大値	-11.4, 4.6
mRAP (mmHg)	ベースライン	平均値（標準偏差）	6.0 (4.5)
	有効性評価期終了時	平均値（標準偏差）	6.3 (4.2)
	有効性評価期終了時のベースラインからの変化量	平均値（標準偏差）	0.3 (1.2)
		中央値	0.5
		最小値, 最大値	-1, 2

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.1-1, 表 11.1.1.2.2-1, 表 11.1.1.2.3-1, 表 11.1.1.2.4-1, 表 11.1.1.2.5-1, 表 11.1.1.2.6-1 を改変］

2.5.4.2.3　WHO 機能分類クラス

NS304P-P2-1 試験において、有効性評価期終了時の WHO 機能分類クラスは 6 例中 1 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II）、Week 64 では 4 例中 2 例がベースラインから改善し（クラス II→クラス I、クラス III→クラス II が各 1 例）、悪化した被験者は認められなかった。

AC-065A203 試験の追加解析時において、Week 16 の WHO 機能分類クラスは 55 例中 10 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II：8 例、クラス II→クラス I：2 例）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス III）。Month 13 では 46 例中 13 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II：8 例、クラス II→クラス I：3 例、クラス III→クラス I：2 例）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス III）。

2.5.4.2.4　Panama 機能分類クラス

AC-065A203 試験の追加解析時において、Week 16 の Panama 機能分類クラスは 52 例中 10 例がベースラインから改善し（クラス IIIa→クラス II：7 例、クラス II→クラス I：2 例、クラス IIIb→クラス IIIa：1 例）、悪化は 2 例であった（クラス II→クラス IIIa、クラス IIIa→クラス IIIb：各 1 例）。Month 13 では、42 例中 11 例がベースラインから改善し（クラス IIIa→クラス II：7 例、クラス II→クラス I：2 例、クラス IIIa→クラス I、クラス IIIb→クラス II：各 1 例）、悪化は 2 例であった（クラス II→クラス IIIa、クラス IIIa→クラス IIIb：各 1 例）。なお、16 歳超の被験者は Panama 機能分類クラスの対象外のため調査しなかった。

2.5.4.2.5　NT-proBNP 濃度

NS304P-P2-1 試験において、NT-proBNP 濃度のベースラインの平均値（標準偏差）は 975.35（2104.68）pg/mL、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -198.05（472.86）pg/mL であり、平均変化量は改善傾向を示したもののばらつきが大きかった（表 2.5.4.2.5-1 及び表 2.5.4.2.5-2）。また、前後比（有効性評価期終了時/ベースライン）の幾何平均値（幾何変動係数）は 0.946（42.9%）であった。長期投与期における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 40（6 例）で -741.35（1989.40）pg/mL、Week 64（4 例）で -1232.58（2528.05）pg/mL であり、平均変化量は改善傾向を示したもののばらつきが大きかった。

表 2.5.4.2.5-1　NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
（NS304P-P2-1 試験、FAS）

NT-proBNP 濃度（pg/mL）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	975.35	2104.68	121.50	39.3	5270.0
有効性評価期終了時	6	777.30	1633.46	119.65	56.9	4110.0
ベースラインからの変化量	6	-198.05	472.86	-26.80	-1160.0	47.0
Week 40	6	234.00	164.24	138.50	111.0	475.0
ベースラインからの変化量	6	-741.35	1989.40	21.60	-4795.0	274.0
Week 64	4	172.75	59.50	165.00	115.0	246.0
ベースラインからの変化量	4	-1232.58	2528.05	-1.00	-5024.0	95.7

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.9-1 を引用］

表 2.5.4.2.5-2　NT-proBNP 濃度の有効性評価期終了時のベースラインから変化量の解析結果
（NS304P-P2-1 試験、FAS）

NT-proBNP 濃度（pg/mL）	有効性評価期終了時
N	6
Mean (SD)	-198.05 (472.86)
Median (Min, Max)	-26.80 (-1160.0, 47.0)
前後比の幾何平均値	0.946
前後比の幾何変動係数 (%)	42.9

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.9-2 を引用］

AC-065A203 試験の追加解析時において、NT-proBNP 濃度のベースラインの平均値（標準偏差）は 213.52（470.500）pmol/L、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で -78.51（383.106）pmol/L、Month 13 で -29.12（173.076）pmol/L であった（表 2.5.4.2.5-3）。

表 2.5.4.2.5-3　NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、追加解析時、FAS）

NT-proBNP 濃度（pmol/L）	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
ベースライン	63	213.52 (470.500)	53.87	6.0, 2723.0
Week 16	55	69.89 (109.457)	30.40	6.0, 620.9
ベースラインからの変化量	55	-78.51 (383.106)	-6.03	-2694.8, 159.6
Month 13	45	74.55 (117.723)	28.17	6.0, 527.7
ベースラインからの変化量	45	-29.12 (173.076)	-1.90	-867.0, 408.6

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL4 を引用］

2.5.4.2.6　6 分間歩行距離（6MWD）

NS304P-P2-1 試験において、測定可能であった 4 例の 6MWD のベースラインの平均値（標準偏差）は 457.3（112.2）m、有効性評価期終了時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -2.0（66.8）m であった（表 2.5.4.2.6-1）。長期投与期における 6MWD のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 40（4 例）で 35.8（60.0）m、Week 64（2 例）で 11.0 m であり、平均変化量は改善傾向を示したもののばらつきが大きかった。

表 2.5.4.2.6-1　6MWD の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量
（NS304P-P2-1 試験、FAS）

6MWD（m）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	4	457.3	112.2	461.0	349	558
有効性評価期終了時	4	455.3	107.4	481.0	310	549
ベースラインからの変化量	4	-2.0	66.8	-18.5	-62	91
Week 40	4	493.0	86.1	511.0	380	570
ベースラインからの変化量	4	35.8	60.0	14.0	-9	124
Week 64	2	472.0	—	472.0	362	582
ベースラインからの変化量	2	11.0	—	11.0	-10	32

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.7-1 を引用］

AC-065A203 試験の追加解析時において、6MWD のベースラインの平均値（標準偏差）は 395.32（130.141）m、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で 21.56（72.502）

m、Month 22 で 26.99（104.805）m であり、平均変化量は改善傾向を示したもののばらつきが大きかった（表 2.5.4.2.6-2）。なお、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）では 6MWD を測定しなかった。

表 2.5.4.2.6-2　6MWD のベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、追加解析時、FAS）

6MWD（m）	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
ベースライン	42	395.32 (130.141)	415.00	158.0, 729.0
Week 16	42	409.02 (122.575)	422.40	50.0, 696.0
ベースラインからの変化量	38	21.56 (72.502)	8.50	-178.0, 182.0
Month 22	32	422.35 (109.096)	411.50	208.0, 717.0
ベースラインからの変化量	28	26.99 (104.805)	42.50	-245.0, 224.0

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL2 を引用］

2.5.4.2.7　疾患進行

AC-065A203 試験において、追加解析時までに疾患進行イベントが 63 例中 11 例（17.5%）で認められ、初発のイベントの内訳は、PAH の臨床症状悪化 6 例（9.5%）、死亡（全ての原因）4 例（6.3%）、PAH 悪化による入院 1 例（1.6%）であった。Kaplan-Meier 法による解析の結果、疾患進行イベントの打ち切りまでの期間の中央値は 187.3 週であった。

2.5.4.2.8　心エコー

AC-065A203 試験の追加解析時において、心エコーパラメータのベースラインからの平均変化量は小さかった。

右室収縮期圧のベースラインの平均値（標準偏差）は 64.95（29.730）mmHg、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で -2.00（18.340）mmHg、Month 7 で -3.53（22.913）mmHg であった。

TAPSE のベースラインの平均値（標準偏差）は 15.70（3.371）mm、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で 1.11（3.821）mm、Month 7 で 2.09（4.116）mm であった。

右室流出路収縮期加速時間のベースラインの平均値（標準偏差）は 80.11（25.675）msec、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で 6.95（20.234）msec、Month 7 で 8.75（23.708）msec であった。

左室 eccentricity index のベースラインの平均値（標準偏差）は 1.88（0.749）、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で 0.05（0.472）、Month 7 で 0.04（0.427）であった。

右房面積係数のベースラインの平均値（標準偏差）は 13.35（5.568）cm^2/m^2、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で -0.13（2.681）cm^2/m^2、Month 7 で -0.25（2.413）cm^2/m^2 であった。

三尖弁弁輪径のベースラインの平均値（標準偏差）は 26.08（7.154）mm、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 16 で -0.15（4.686）mm 及び Month 7 で -0.22（4.338）mm であった。

2.5.4.3 部分集団解析（AC-065A203 試験）

AC-065A203 試験における有効性の部分集団解析結果の詳細は 2.7.3.3.3 項に示した。

2.5.4.3.1 年齢別

AC-065A203 試験において、Week 16 の WHO 機能分類クラスは、12 歳以上 18 歳未満では 20 例中 5 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。6 歳以上 12 歳未満では 19 例中 4 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。2 歳以上 6 歳未満では 16 例中 1 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。

Week 16 の Panama 機能分類クラスは、12 歳以上 18 歳未満では 17 例中 4 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。6 歳以上 12 歳未満では 19 例中 5 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。2 歳以上 6 歳未満では 16 例中 1 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。

疾患進行イベントは追加解析時までに、12 歳以上 18 歳未満で 5 例（22.7%）、6 歳以上 12 歳未満で 2 例（9.5%）、2 歳以上 6 歳未満で 4 例（20.0%）認められた。

Week 16 の NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの平均変化量はばらつきが大きかったものの、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満では改善傾向を示した。2 歳以上 6 歳未満では Week 16 の NT-proBNP 濃度のベースラインからの平均変化量に、ほとんど変化が認められなかった。なお、6MWD は 2 歳以上 6 歳未満では測定しなかった。

2.5.4.3.2 体重別

AC-065A203 試験において、Week 16 の WHO 機能分類クラスは、体重 9 kg 以上 25 kg 未満では 26 例中 3 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 17 例中 5 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。体重 50 kg 以上では 12 例中 2 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。

Week 16 の Panama 機能分類クラスは、体重 9 kg 以上 25 kg 未満では 26 例中 3 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。体重 25 kg 以上 50 kg 未満では 16 例中 5 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。体重 50 kg 以上では 10 例中 2 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。

疾患進行イベントは追加解析時までに、体重 9 kg 以上 25 kg 未満で 4 例（12.9%）、体重 25 kg 以上 50 kg 未満で 4 例（21.1%）、体重 50 kg 以上で 3 例（23.1%）認められた。

Week 16 の NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの平均変化量はばらつきが大きかったものの、体重別の全ての部分集団（9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）で改善傾向を示した。

2.5.4.3.3 維持用量（最大耐用量）別

AC-065A203 試験において、Week 16 の WHO 機能分類クラスは、維持用量 100-400 μg/回では 3 例の全ての被験者がベースラインから不変であった。維持用量>400-1000 μg/回では 36 例中 7 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。維持用量>1000-1600 μg/回では 16 例中 3 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。

Week 16 の Panama 機能分類クラスは、維持用量 100-400 μg/回では 3 例の全ての被験者がベースラインから不変であった。維持用量>400-1000 μg/回では 34 例中 6 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。維持用量>1000-1600 μg/回では 15 例中 4 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。

疾患進行イベントは追加解析時までに、維持用量>400-1000 μg/回で 6 例（14.6%）、維持用量>1000-1600 μg/回で 5 例（27.8%）認められ、維持用量 100-400 μg/回では認められなかった。

Week 16 の NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの平均変化量はばらつきが大きかったものの、維持用量別の全ての部分集団（100-400 μg/回、>400-1000 μg/回、>1000-1600 μg/回）で改善傾向を示した。

2.5.4.4 NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A203 試験（外国人小児 PAH 患者）の有効性の比較

WHO 機能分類クラスにおいて、NS304P-P2-1 試験では Week 16 に 6 例中 1 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II）、悪化は認められなかった。AC-065A203 試験では Week 16 に 55 例中 10 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II：8 例、クラス II→クラス I：2 例）、悪化は 1 例のみであった（クラス II→クラス III）。両試験共にほとんどの被験者がベースラインから改善又は不変であり、悪化は AC-065A203 試験の 1 例のみであった。

NT-proBNP 濃度のベースラインの平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では 975.35（2104.68）pg/mL、AC-065A203 試験では 1809.49（3987.28）pg/mL であった。Week 16 のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では -198.05（472.86）pg/mL、AC-065A203 試験では -665.31（3246.66）pg/mL であり、両試験共に改善した。

6MWD は、NS304P-P2-1 試験では実施可能な被験者 4 例で評価し、AC-065A203 試験ではコホート 1（12 歳以上 18 歳未満）及びコホート 2（6 歳以上 12 歳未満）の被験者 42 例で評価した。6MWD のベースラインの平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では 457.3（112.2）m、AC-065A203 試験では 395.32（130.141）m であった。Week 16 のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では -2.0（66.8）m、AC-065A203 試験では 21.56（72.502）m であった。

以上より、両試験共に一定の有効性が認められ、両試験の結果の差異は顕著ではなく、概ね同様の有効性が示された。

2.5.4.5 NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A201 試験（日本人成人 PAH 患者）の有効性の比較

PVRI のベースラインの平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では 17.960（9.965）Wood 単位·m^2、AC-065A201 試験では 13.459（4.882）Wood 単位·m^2 であった。評価時（Week 16）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では -5.548（6.876）Wood 単位·m^2、AC-065A201 試験では -2.436（2.283）Wood 単位·m^2 であり、両試験共に改善した。

PVR のベースラインの平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では 17.522（8.784）Wood 単位、AC-065A201 試験では 8.540（2.967）Wood 単位であった。評価時（Week 16）のベースライン

からの変化量の平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では -6.237（6.539）Wood 単位、AC-065A201 試験では -1.536（1.439）Wood 単位であり、両試験共に改善した。

WHO 機能分類クラスについて、NS304P-P2-1 試験では、評価時（Week 16）に 6 例中 1 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II）、悪化は認められなかった。AC-065A201 試験では、評価時（Week 16）に 33 例中 4 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II：3 例、クラス II→クラス I：1 例）、悪化は認められなかった。両試験共に全ての被験者がベースラインから改善又は不変であり、悪化は認められなかった。

NT-proBNP 濃度のベースラインの平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では 975.35（2104.68）pg/mL、AC-065A201 試験では 320.6（964.4）pg/mL であった。評価時（Week 16）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では -198.05（472.86）pg/mL、AC-065A201 試験では -44.4（405.9）pg/mL であり、両試験共に改善したが平均変化量はばらつきがあった。

6MWD は、NS304P-P2-1 試験では実施可能な被験者 4 例で評価し、AC-065A201 試験では治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）のうち違反例を除外し、被験者 30 例で評価した。6MWD のベースラインの平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では 457.3（112.2）m、AC-065A201 試験では 445.0（102.2）m であった。評価時（Week 16）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、NS304P-P2-1 試験では -2.0（66.8）m、AC-065A201 試験では 14.1（44.1）m であった。

以上より、両試験共に一定の有効性が認められ、両試験の結果の差異は顕著ではなく、概ね同様の有効性が示された。

2.5.4.6　長期投与時の有効性及び耐薬性

NS304P-P2-1 試験では、データカットオフ時までのセレキシパグの投与期間の平均値（中央値）は 614.3（646.0）日、最長 930 日であった。WHO 機能分類クラスは Week 40 では 6 例中 1 例がベースラインから改善し、Week 64 では 4 例中 2 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。また、Week 40 及び Week 64 の NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの平均変化量は、改善傾向を示したもののばらつきが大きかった。

AC-065A203 試験では、追加解析時までのセレキシパグの投与期間の平均値（中央値）は 142.3（174.9）週、最長 224 週であった。WHO 機能分類クラスは Month 13 では 46 例中 13 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。Panama 機能分類クラスは Month 13 では 42 例中 11 例がベースラインから改善し、悪化は 2 例であった。また、疾患進行イベントの発現率は 11 例（17.5%）で、大半の被験者が追加解析時までに疾患進行イベントは発現しなかった。Month 13 の NT-proBNP 濃度及び Month 22 の 6MWD のベースラインからの平均変化量は、ばらつきが大きかったものの改善傾向を示した。

以上より、セレキシパグを長期間投与することにより、効果の減弱をきたすことなく有効性は持続することが示された。

2.5.4.7　推奨される用法・用量の根拠

外国人小児 PAH 患者を対象とした AC-065A203 試験におけるセレキシパグの開始用量は、体重 9 kg 以上 25 kg 未満で 100 μg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満で 150 μg/回、体重 50 kg 以上で 200 μg/

回とした。この開始用量は、成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量（200 μg/回）を投与した時の曝露量と同程度の曝露量が得られるように、外国人成人 PAH 患者を対象とした海外第 III 相試験（AC-065A302）の population PK モデルを用いたシミュレーション結果から設定した（2.7.2.3.1.1 項参照）。また、小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）の用量漸増時の増量幅及び最高用量については、成人 PAH 患者と同様に、それぞれ開始用量と同量及び開始用量の 8 倍量（体重 9 kg 以上 25 kg 未満：800 μg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満：1200 μg/回、体重 50 kg 以上：1600 μg/回）と設定した。なお、AC-065A203 試験では、2 歳以上の小児 PAH 患者を対象としたため、9 kg 未満の体重カテゴリーは設定しなかった。

日本人小児 PAH 患者を対象とした NS304P-P2-1 試験の用量も、日本人健康成人と外国人健康成人にセレキシパグを投与した時に体重差に起因すると考えられる曝露量の差異が認められたものの、その差異は顕著ではなく臨床的に影響はないと考えられたため、AC-065A203 試験と同じ用量とした。

次に、AC-065A203 試験で得られた小児 PAH 患者の薬物動態データを用いて、AC-065A302 試験の最終 population PK モデルを更新し、この更新したモデルを用いて算出した小児 PAH 患者の曝露量（推定値）と AC-065A302 試験の最終 population PK モデルを用いて算出した成人 PAH 患者の曝露量（期待値）を比較した（2.7.2.3.1.2 項参照）。その結果、AC-065A203 試験で小児 PAH 患者に体重カテゴリーごとに設定したセレキシパグの開始用量を投与した時に得られた曝露量を用量補正した値と、AC-065A302 試験で成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量である 200 μg を投与した時に得られた曝露量は同程度であり、小児 PAH 患者に対して設定した開始用量は妥当と判断した。

NS304P-P2-1 試験では、上述の通りに設定した体重カテゴリー別の用量でセレキシパグを投与した結果、主要評価項目である有効性評価期終了時の PVRI のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、-5.548（6.876）Wood 単位·m^2 であり、成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）と遜色ない結果を示した（2.7.3.3.5 項参照）。また、WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD についても、成人 PAH 患者と概ね同様の有効性が示された。さらに、安全性の結果についても、既存の安全性プロファイルと概ね同様であり、重大な安全性上の懸念はなく良好な忍容性が確認された（2.7.4 項参照）。AC-065A203 試験においても、WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD について、日本人小児 PAH 患者と概ね同様の有効性が示され（2.7.3.3.4 項参照）、安全性の結果についても、既存の安全性プロファイルと概ね同様であり、重大な安全性上の懸念はなく良好な忍容性が確認された（2.7.4 項参照）。

以上より、AC-065A203 試験及び NS304P-P2-1 試験で設定した小児 PAH 患者の用法・用量は適切であると考えられた。

一方、セレキシパグを投与する際のウプトラビ錠（0.2 mg 錠）と小児用製剤（0.05 mg 錠）の組み合わせについては、NS304P-P2-1 試験では任意とし、AC-065A203 試験では、体重 9 kg 以上 25 kg 未満は 0.2 mg 錠と 0.05 mg 錠の組み合わせ又は 0.05 mg 錠のみ、体重 25 kg 以上 50 kg 未満は 0.2 mg 錠と 0.05 mg 錠の組み合わせ、体重 50 kg 以上は 0.2 mg 錠のみとした。しかしながら、臨床現場においては、0.2 mg 錠と 0.4 mg 錠は直径（7.1 mm）及び厚さ（3.4 mm）が同じであるため、0.2 mg 錠が服薬可能な小児であれば 0.4 mg 錠も服薬可能であること、また、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠（PTP シートにより交付）と 0.05 mg 錠（直径 3.1 mm/厚さ 1.8 mm、専用ケースにより交付）を組み合わせ

て投与した場合、その煩雑性から処方・調剤及び服薬における負担の増大並びに過誤のリスクが高まることが想定された。したがって、体重 50 kg 未満の小児には 0.05 mg 錠のみを投与し、体重 50 kg 以上の小児には 0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみを投与し、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠と 0.05 mg 錠は組み合わせて投与しないことが適切と考えた。ただし、体重 50 kg 未満の小児に維持用量を投与する場合については、用量の増減を必要とする可能性が低く、用量の増減に伴う 0.2 mg 錠/0.4 mg 錠と 0.05 mg 錠の切り替えによる処方・調剤及び服薬の過誤のリスクは低いと考えられるため、患者の利便性も考慮し、0.2 mg 錠/0.4 mg 錠のみ又は 0.05 mg 錠のみのいずれも投与可能とすることが適切と考えた。なお、NS304P-P2-1 試験で用いた既存製剤（0.2 mg 錠）と国内開発製剤（0.05 mg 錠）については、国内第 I 相試験（NS304P-P1-1）で生物学的同等性が確認されている。また、AC-065A203 試験で用いた既存製剤（0.2 mg 錠）と海外開発製剤（0.05 mg 錠）［国内開発製剤（0.05 mg 錠）とは添加剤の組成が異なる］については、海外第 I 相試験（AC-065-112）で薬物動態は同程度と判断されている。

2.5.5 安全性の概括評価

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の成績に基づいて、小児 PAH 患者における本薬の安全性を評価した。なお、これらの試験は本申請時点で継続中であるため、データカットオフして長期的な安全性を評価した。データカットオフ日は、NS304P-P2-1 試験が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（5.3.5.2-1、最終被験者投与後 52 週以上のデータを含む日）、AC-065A203 試験が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［以下、中間解析時（5.3.5.2-2、最終被験者投与後 16 週以上のデータを含む日）］及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［以下、追加解析時（5.3.5.2-3、最終被験者投与後 52 週以上のデータを含む日）］であった。本項の AC-065A203 試験の安全性の結果は、主に追加解析時の結果（5.3.5.2-3）に基づいて記載した。

また、2016 年 11 月～2023 年 6 月のウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の特定使用成績調査における 0～15 歳未満の小児患者の追加解析結果を本申請資料に含めた。

さらに本項では、成人 PAH 患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）から得られた安全性データを小児 PAH 患者との比較に用いた。AC-065A201 試験の成績は、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出済みであることから、本申請の臨床データパッケージには含めていない。

2.5.5.1 安全性評価項目及び安全性評価方法

NS304P-P2-1 試験では、有害事象、副作用、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、身長、体重、臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査（血液凝固検査及び甲状腺機能検査を含む）及び尿検査］及び標準 12 誘導心電図のデータを安全性評価に用いた。

AC-065A203 試験では、有害事象、副作用、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、身長、体格指数（BMI）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、甲状腺刺激ホルモン）、標準 12 誘導心電図及び性成熟（タナー段階）のデータを安全性評価に用いた。

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験では、注目すべき有害事象として、プロスタサイクリン、低血圧、出血、甲状腺機能障害、眼及び網膜障害に関連する有害事象を評価し、さらに、AC-065A203 試験では主要心血管イベント、貧血、投薬過誤、肺静脈閉塞症に伴う肺水腫、腎機能障

害/急性腎不全、光依存性の非メラノーマ皮膚悪性腫瘍、腸重積症を示す胃腸障害に関連する有害事象を評価した。

安全性評価方法の詳細は 2.7.4.1.2 項に示した。安全性の解析は、治験薬を 1 回以上投与された安全性解析対象集団を対象に行った。

2.5.5.2　全般的な曝露状況

（1）　NS304P-P2-1 試験

NS304P-P2-1 試験でセレキシパグを投与された 6 例全例が安全性解析対象集団であった。

セレキシパグの投与期間の平均値（標準偏差）は、614.3（251.9）日、最大値は 930 日であった。

維持用量（最大耐用量）の分布は、低用量 1 例、中用量 2 例、高用量 3 例であり、データカットオフ時の投与量の分布は、低用量 1 例、中用量 1 例、高用量 3 例、不明（データカットオフ時までに中止した被験者）1 例であった（用量の定義については表 2.5.5.2-1 参照）。

各被験者のセレキシパグの維持用量について、各体重カテゴリーの最高用量まで増量できた被験者は 50.0%（3/6 例）であり、全ての被験者で服薬率 80%以上であった。

表 2.5.5.2-1　各体重カテゴリーにおけるセレキシパグの用量カテゴリーの定義

	低用量	中用量	高用量
体重 9-<25 kg	100～200 μg/回	300～500 μg/回	600～800 μg/回
体重 25-<50 kg	150～300 μg/回	450～750 μg/回	900～1200 μg/回
体重≥50 kg	200～400 μg/回	600～1000 μg/回	1200～1600 μg/回

（2）　AC-065A203 試験

AC-065A203 試験でセレキシパグを投与された 63 例全例が安全性解析対象集団であった。

追加解析時のセレキシパグの投与期間の平均値（標準偏差）は、142.3（70.49）週、最大値は 224 週であった。なお、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）の被験者の試験への組み入れは、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）及びコホート 2（6 歳以上 12 歳未満）の薬物動態データの解析結果により適正用量が確認された後に開始したため、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）の投与期間は他の年齢コホートに比べて短かった（投与期間の平均値は、コホート 1 : 160.2 週、コホート 2 : 179.2 週、コホート 3 : 83.8 週）。

各被験者のセレキシパグの維持用量（最大耐用量）は、各体重カテゴリーでの最高用量が最も多かった［9 kg 以上 25 kg 未満 : 800 μg/回（80.6%）、25 kg 以上 50 kg 未満 : 1200 μg/回（47.4%）、50 kg 以上 : 1600 μg/回（46.2%）］。

中間解析時において、服薬遵守率は全ての年齢コホート及び visit で>90%であった。

2.5.5.3　対象被験者の背景

NS304P-P2-1 試験と AC-065A203 試験の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、2.5.4.1.4 項に示した。

両試験共に、中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh 分類がクラス B 又は C）、PAH 特異的治療の開始が困難と判断された低血圧症（低血圧の臨床徴候を有する）患者、コントロール不良の甲状腺疾患を有すると判断された患者、腸重積、腸閉塞、胃腸閉塞の既往又は合併の疑い

があると判断された患者を除外した。また、NS304P-P2-1 試験では中等度以上の腎障害を有する患者［血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL（221 μmol/L）以上又はクレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満］を除外し、AC-065A203 試験では重度の腎障害を有する患者（推定クレアチニンクリアランス<30 mL/min 又は血清クレアチニン値>221 μmol/L）を除外した。

2.5.5.4 安全性に関する結果

2.5.5.4.1 有害事象

2.5.5.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

NS304P-P2-1 試験では有害事象及び副作用は 6 例全例に発現し、AC-065A203 試験の追加解析時では有害事象発現率は 96.8%（61/63 例）、副作用発現率は 71.4%（45/63 例）であった（表 2.5.5.4.1.1-1）。

NS304P-P2-1 試験で 2 例以上に発現した有害事象は、嘔吐 5 例（83.3%）、下痢、頭痛が各 4 例（66.7%）、発熱、顎痛が各 3 例（50.0%）、腹痛、便秘、悪心、上咽頭炎、不眠症、潮紅が各 2 例（33.3%）であった。2 例以上に発現した副作用は、嘔吐 5 例（83.3%）、頭痛 4 例（66.7%）、下痢 3 例（50.0%）、便秘、悪心、顎痛が各 2 例（33.3%）であった。

AC-065A203 試験の追加解析時で発現率 10%以上の有害事象は、嘔吐 42.9%、頭痛 38.1%、下痢 31.7%、悪心 28.6%、COVID-19 23.8%、腹痛、発熱が各 20.6%、鼻出血 17.5%、浮動性めまい 15.9%、気道感染、疲労が各 14.3%、失神 12.7%、上咽頭炎、肺炎、上気道感染、咳嗽、潮紅、低血圧が各 11.1%であった。発現率 5%以上の副作用は、頭痛 30.2%、嘔吐、下痢が各 25.4%、悪心 22.2%、腹痛、潮紅、低血圧が各 9.5%、上腹部痛、浮動性めまいが各 7.9%、筋肉痛、顎痛、動悸が各 6.3%であった。

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験のいずれも発現率上位 3 位の有害事象及び副作用は嘔吐、頭痛、下痢であり、成人 PAH 患者を対象とした臨床試験と同様に、プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用の発現頻度が高かった。

表 2.5.5.4.1.1-1　NS304P-P2-1 試験で 2 例以上又は AC-065A203 試験（追加解析時）で 10%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	NS304P-P2-1 試験 N=6		AC-065A203 試験 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	6 (100.0%)	6 (100.0%)	61 (96.8%)	45 (71.4%)
感染症および寄生虫症	5 (83.3%)	0	44 (69.8%)	0
COVID-19	1 (16.7%)	0	15 (23.8%)	0
気道感染	0	0	9 (14.3%)	0
上咽頭炎	2 (33.3%)	0	7 (11.1%)	0
肺炎	0	0	7 (11.1%)	0
上気道感染	1 (16.7%)	0	7 (11.1%)	0
胃腸障害	6 (100.0%)	6 (100.0%)	43 (68.3%)	34 (54.0%)
嘔吐	5 (83.3%)	5 (83.3%)	27 (42.9%)	16 (25.4%)
下痢	4 (66.7%)	3 (50.0%)	20 (31.7%)	16 (25.4%)
悪心	2 (33.3%)	2 (33.3%)	18 (28.6%)	14 (22.2%)
腹痛	2 (33.3%)	1 (16.7%)	13 (20.6%)	6 (9.5%)
便秘	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (1.6%)	0
神経系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)	33 (52.4%)	21 (33.3%)
頭痛	4 (66.7%)	4 (66.7%)	24 (38.1%)	19 (30.2%)
浮動性めまい	0	0	10 (15.9%)	5 (7.9%)
失神	0	0	8 (12.7%)	1 (1.6%)
精神障害	2 (33.3%)	0	4 (6.3%)	1 (1.6%)
不眠症	2 (33.3%)	0	1 (1.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3%)	0	32 (50.8%)	2 (3.2%)
鼻出血	1 (16.7%)	0	11 (17.5%)	1 (1.6%)
咳嗽	0	0	7 (11.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7%)	2 (33.3%)	25 (39.7%)	4 (6.3%)
発熱	3 (50.0%)	0	13 (20.6%)	0
疲労	0	0	9 (14.3%)	0
血管障害	3 (50.0%)	1 (16.7%)	19 (30.2%)	13 (20.6%)
潮紅	2 (33.3%)	1 (16.7%)	7 (11.1%)	6 (9.5%)
低血圧	0	0	7 (11.1%)	6 (9.5%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0%)	2 (33.3%)	15 (23.8%)	11 (17.5%)
顎痛	3 (50.0%)	2 (33.3%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)

NS304P-P2-1 試験は MedDRA/J ver.23.0、AC-065A203 試験は MedDRA ver.25.1

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1、5.3.5.2-3 NS04TSFAE1, NS04TSFAE2 を改変］

NS304P-P2-1 試験では軽度（5/6 例）及び中等度（1/6 例）の有害事象のみで、高度の有害事象は認められなかった。AC-065A203 試験の追加解析時における重症度別の有害事象発現率は、軽度 30.2%（19/63 例）、中等度 36.5%（23/63 例）、高度 30.2%（19/63 例）であった。高度の有害事象は、肺高血圧クリーゼ 4 例（6.3%）、肺動脈性肺高血圧症 3 例（4.8%）、心停止、嘔吐、COVID-19、頭痛が各 2 例（3.2%）、うっ血性心不全、左室機能不全、上室性頻脈、腹痛、悪心、無力症、悪寒、死亡、心内膜炎、肺炎、気道感染、高血糖、背部痛、筋肉痛、トリスムス、脳浮腫、浮動性めまい、嗜眠、痙攣発作、失神、呼吸困難、心肺移植、大静脈血栓症が各 1 例（1.6%）であった。

2.5.5.4.1.2　死亡

NS304P-P2-1 試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

AC-065A203 試験の追加解析時では、死亡に至った有害事象は 11.1%（7/63 例）認められ、その内訳は脳浮腫、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、肺動脈性肺高血圧症が各 1 例（1.6%）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.4.1.3　重篤な有害事象

NS304P-P2-1 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

AC-065A203 試験の追加解析時では、重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ 39.7%（25/63 例）及び 4.8%（3/63 例）認められた。2 例以上発現した重篤な有害事象は、COVID-19、肺炎が各 6 例（9.5%）、肺動脈性肺高血圧症が 4 例（6.3%）、気管支炎、気道感染、肺高血圧クリーゼ、失神が各 3 例（4.8%）、呼吸困難、心停止、胃炎、嘔吐が各 2 例（3.2%）であった。重篤な副作用は腹痛・筋肉痛・トリスムス、失神、非心臓性胸痛が各 1 例（いずれも 12 歳以上 18 歳未満）認められ、いずれも回復した。

2.5.5.4.1.4　投与中止に至った有害事象

NS304P-P2-1 試験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

AC-065A203 試験の追加解析時では、投与中止に至った有害事象は 6.3%（4/63 例）認められ、その内訳は肺動脈性肺高血圧症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、心肺移植、肺高血圧クリーゼが各 1 例（1.6%）であった。投与中止に至った副作用は血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 例（1.6%）であり、軽度かつ非重篤であった。

2.5.5.4.1.5　注目すべき有害事象

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験のいずれもプロスタサイクリン関連の有害事象発現率は高く、NS304P-P2-1 試験で 83.3%（5/6 例）、AC-065A203 試験で 73.0%（46/63 例）であった。両試験共に嘔吐、頭痛、下痢が多く認められ、ほとんどのプロスタサイクリン関連の有害事象は軽度又は中等度であった。

NS304P-P2-1 試験では、低血圧関連、甲状腺機能障害関連、眼及び網膜障害関連の有害事象は認められなかった。出血関連の有害事象が 6 例中 1 例（16.7%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

AC-065A203 試験の追加解析時では、肺静脈閉塞症に伴う肺水腫、腎機能障害/急性腎不全、光依存性の非メラノーマ皮膚悪性腫瘍、腸重積症を示す胃腸障害に関連する事象の発現は認められなかった。出血関連の有害事象が 19.0%（12/63 例）、低血圧関連の有害事象が 11.1%（7/63 例）、貧血関連の有害事象が 7.9%（5/63 例）、甲状腺機能障害関連の有害事象が 6.3%（4/63 例）、主要血管イベント関連の有害事象が 3.2%（2/63 例）、眼及び網膜障害関連の有害事象並びに投薬過誤関連が各 1.6%（1/63 例）認められた。これらのうち、重篤な心停止 2 例（1 例は死亡）は治験薬との因果関係が否定され、投与中止に至った血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度かつ非重篤であった。

2.5.5.4.2 発育への影響

NS304P-P2-1 試験では思春期の発育に関連する有害事象は認められなかった。AC-065A203 試験の中間解析時において、思春期遅発症 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験のいずれも、身長、体重及び BMI（AC-065A203 試験のみ）の平均値にベースラインから臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.5.4.3 部分集団解析（AC-065A203 試験）

AC-065A203 試験の追加解析時において、年齢コホート別（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、2 歳以上 6 歳未満）及び体重カテゴリー別（9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）の部分集団解析の結果、年齢層及び体重の低下に伴い、全有害事象、全副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象発現率が高まる傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.1 (1)項及び 2.7.4.5.1.2 項参照）。

2.5.5.4.4 NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A201 試験（日本人成人 PAH 患者）の有害事象発現状況の比較

小児 PAH 患者のセレキシパグの安全性を成人 PAH 患者と比較するために、有害事象及び副作用の発現状況について、NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A201 試験（日本人成人 PAH 患者）で比較した。

両試験共に、有害事象発現率及び副作用発現率は 100%（NS304P-P2-1 試験 : 6/6 例、AC-065A201 試験 : 37/37 例）であった。NS304P-P2-1 試験で 2 例以上に認められた有害事象は、嘔吐 5 例（83.3%）、下痢、頭痛が各 4 例（66.7%）、発熱、顎痛が各 3 例（50.0%）、腹痛、便秘、悪心、上咽頭炎、不眠症、潮紅が各 2 例（33.3%）であり、これらの有害事象は、AC-065A201 試験でも 10%以上で認められた。

NS304P-P2-1 試験では死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったが、AC-065A201 試験ではそれぞれ 8.1%（3/37 例）、56.8%（21/37 例）及び 35.1%（13/37 例）に発現した。

NS304P-P2-1 試験と AC-065A201 試験では、被験者数に差異があるため比較は困難であったものの、両試験の安全性プロファイルは概ね同様であり、小児 PAH 患者において重大な安全性上の懸念はなく、良好な忍容性が確認された。

2.5.5.4.5 NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A203 試験（外国人小児 PAH 患者）の有害事象発現状況の比較

日本人小児 PAH 患者のセレキシパグの安全性を外国人小児 PAH 患者と比較するために、有害事象及び副作用発現率について、NS304P-P2-1 試験（日本人小児 PAH 患者）と AC-065A203 試験（外国人小児 PAH 患者）で比較した。

有害事象及び副作用発現率は、NS304P-P2-1 試験ではいずれも 100%（6/6 例）、AC-065A203 試験では 96.8%（61/63 例）及び 71.4%（45/63 例）であった。NS304P-P2-1 試験で発現頻度が高かった有害事象（発現例数 2 例以上）は嘔吐 5 例（83.3%）、下痢、頭痛が各 4 例（66.7%）、発熱、顎痛が各 3 例（50.0%）、腹痛、便秘、悪心、上咽頭炎、不眠症、潮紅が各 2 例（33.3%）であっ

た。AC-065A203 試験で発現頻度が高かった有害事象（発現率 30%以上）は嘔吐 42.9%、頭痛 38.1%、下痢 31.7%であった。

NS304P-P2-1 試験では死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったが、AC-065A203 試験ではそれぞれ 11.1%（7/63 例）、39.7%（25/63 例）及び 6.3%（4/63 例）に発現した。

NS304P-P2-1 試験と AC-065A203 試験では、被験者数に差異があるため比較は困難であったものの、両試験共に有害事象発現状況は成人 PAH 患者における既知の安全性プロファイルと概ね同様であり、人種による重大な安全性上の懸念はなく、良好な忍容性が確認された。

2.5.5.4.6 市販後データ

国内の市販後データについては、セレキシパグ（ウプトラビ錠）の特定使用成績調査中間報告書（5.3.6-2、調査期間：2016 年 11 月～2023 年 6 月）の要約を示し、全世界の市販後データについては、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（5.3.6-1、調査単位期間：2021 年 12 月 21 日～2022 年 12 月 20 日）の要約を示した。

2.5.5.4.6.1 特定使用成績調査

ウプトラビ錠は 2016 年 11 月の販売開始以降、承認条件に基づき、使用実態下での安全性及び有効性の情報収集を目的に特定使用成績調査（全例調査）を実施している。2023 年 6 月までに集積した安全性解析対象の 1905 例のうち、小児患者（0 歳以上 15 歳未満）は 188 例であった。小児患者（0 歳以上 15 歳未満）を対象とした安全性に関する追加解析結果を以下に示す。

小児患者（0 歳以上 15 歳未満）において、ウプトラビ錠投与開始時点の年齢平均値（標準偏差）は 5.6（4.9）歳、体重平均値（標準偏差）は 18.712（13.700）kg であり、小児を対象とした臨床試験と比較して、低年齢、低体重の患者が多かった。PAH 疾患分類について、PAH と診断された患者 156 例のうち IPAH が 33.97%（53/156 例）、HPAH が 5.13%（8/156 例）、CHD に伴う PAH が 53.85%（84/156 例）、門脈肺高血圧症が 3.21%（5/156 例）、その他疾患に伴う PAH が 2.56%（4/156 例）であった。WHO 機能分類クラスの内訳は、クラス I が 17.02%（32/188 例）、クラス II が 36.70%（69/188 例）、クラス III が 12.23%（23/188 例）、クラス IV が 11.17%（21/188 例）であり、小児を対象とした臨床試験に組み入れられなかったクラス I 及びクラス IV の患者が含まれていた。

ウプトラビ錠の投与期間の平均値（標準偏差）は 669.8（412.9）日、最大値は 1614 日であり、65.43%（123/188 例）の患者において 1 年以上ウプトラビ錠が投与されていた。維持用量について、予定する用法・用量の範囲で投与されていた患者は、9 kg 以上 25 kg 未満（範囲：0～1.6 mg/日）で 96.43%（54/56 例）、25 kg 以上 50 kg 未満（範囲：0～2.4 mg/日）で 62.79%（27/43 例）、50 kg 以上（範囲：0～3.2 mg/日）で 100.00%（5/5 例）であり、実臨床における小児患者に対するウプトラビ錠の投与量は、予定する用法・用量から大きく外れるものではなかった。体重 9 kg 未満の患者に対しては 0～1.2 mg/日の範囲でウプトラビ錠が投与されていた。

有害事象発現率は 56.91%（107/188 例）、発現率 5%以上の有害事象は頭痛 16.49%（31/188 例）、下痢 14.89%（28/188 例）、低血圧、悪心が各 7.98%（15/188 例）、肺動脈性肺高血圧症、嘔吐が各 5.32%（10/188 例）であった。副作用発現率は 44.15%（83/188 例）、発現率 5%以上の副作用は頭痛 15.43%（29/188 例）、下痢 13.83%（26/188 例）、悪心 7.45%（14/188 例）、低血圧 5.85%

（11/188 例）であった。特定使用成績調査における有害事象及び副作用の発現状況は、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験と同様の傾向であり、プロスタサイクリンに関連する事象の発現率が高かった。また、評価に限界はあるものの、小児のみに特異な副作用が発現する傾向は認められず、特定使用成績調査において成人（15 歳以上）で報告された副作用と概ね同様であった。

死亡に至った有害事象及び副作用発現率は 6.38%（12/188 例）及び 0.53%（1/188 例）であった。死亡に至った有害事象は肺動脈性肺高血圧症 9 例、肺高血圧症 2 例、心不全、循環虚脱及び低血圧が各 1 例であり、肺動脈性肺高血圧症 1 例はウプトラビ錠との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象発現率は 26.60%（50/188 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は肺動脈性肺高血圧症 10 例、低血圧 6 例、頭痛 4 例、肺炎、下痢、嘔吐、蛋白漏出性胃腸症及び発熱が各 3 例、敗血症、貧血、失神、心不全、アデノイド肥大、無気肺、咳嗽、肺うっ血、肺高血圧症及び酸素飽和度低下が各 2 例であった。重篤な副作用発現率は 10.64%（20/188 例）であった。2 例以上に発現した副作用は低血圧 4 例、貧血、頭痛、肺うっ血、発熱及び酸素飽和度低下が各 2 例であったが、いずれも回復又は軽快した。

投与中止に至った有害事象発現率は 15.96%（30/188 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は肺動脈性肺高血圧症 9 例、頭痛及び肺うっ血が各 3 例、肺高血圧症、下痢、悪心、嘔吐及び血小板数減少が各 2 例であった。投与中止に至った副作用発現率は 10.11%（19/188 例）であった。2 例以上に発現した副作用は頭痛及び肺うっ血が各 3 例、下痢、悪心、嘔吐及び血小板数減少が各 2 例であった。

以上より、特定使用成績調査の小児患者（0 歳以上 15 歳未満）を対象とした安全性に関する追加解析結果において、重大な安全性上の懸念はなく、良好な忍容性が確認された。

2.5.5.4.6.2　Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）

現在、ウプトラビ錠は、米国及び欧州等で承認されている。最新（調査単位期間：2021 年 12 月 21 日～2022 年 12 月 20 日）の PBRER の情報に基づくと、2022 年 12 月 20 日までに報告された推定使用患者数は [redacted] 人である。今回の調査単位期間でウプトラビ錠の投与にあたり、顕著な影響を及ぼす新たな安全性情報はなかった。調査単位期間中の小児患者（18 歳未満）への使用数は [redacted] 人であり、評価可能であった [redacted] 人中、1112 件のイベント（重篤：275 件、非重篤：837 件）が報告された。20 件以上報告されたイベントは適応外使用 275 件、製品使用の問題 80 件、頭痛 38 件、入院及び製品投与の欠落の問題が各 37 件、嘔吐 29 件、下痢 27 件、悪心 26 件であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

小児 PAH の病態及び疫学の詳細については、2.5.1.1.1 項に示した。

PAH は、肺動脈内腔の狭窄を来たし、PVR が増大し肺動脈圧が上昇する希少疾患であり、疾患の進行に伴い、右室から肺への血液拍出能が制限されることによる息切れや身体能力の低下などの症状があらわれ、最終的には右心不全を生じる疾患である [1,2]。

小児 PAH 患者では IPAH、HPAH 及び CHD に伴う PAH が多く、欧米における小児 IPAH の年間発症率は 0.5～1 又は 2 人/100 万人、有病率は 2.1～4.4 人/100 万人、欧州における小児 CHD-PAH の年間発症率は 1.9～2.2 人/100 万人、有病率は 10.1～15.6 人/100 万人と報告されている [5]。また、米国の疫学調査で全小児 PAH 患者の 75%を CHD-PAH が占めているとの報告もある [5]。国内における小児 PAH の疫学調査は少なく、IPAH/HPAH の全国調査 [6]では、年間の発症頻度は約 1 人/100 万人で、成人を含む全 PAH 患者の約 25%を小児が占めていると推定される。令和 3 年度末において特定疾患医療受給証の交付を受けている 0～19 歳の PAH 患者は 21 人であった [7]。

2.5.6.1.2　現行の治療

小児 PAH の現行の治療の詳細については、2.5.1.1.2 項に示した。

現在、国内で承認されている PAH 治療薬（肺血管拡張薬）のうち、小児適応を取得しているのは PGI_2 製剤のエポプロステノール、ERA のボセンタン、アンブリセンタン、PDE5 阻害薬のシルデナフィルであるが、これらの薬剤による小児の治療には課題もある。また、小児適応を有する PGI_2 製剤は静注のエポプロステノールのみで経口剤がないことから、症状や重症度に合わせて異なる 3 つの作用機序に基づく肺血管拡張薬（①PGI_2 とその誘導体及び IP 受容体作動薬、②ERA、③PDE5 阻害薬及び sGC 刺激薬）の単剤もしくは各系統の薬剤を組み合わせた併用療法が行われている小児 PAH の治療において、本薬は有益な治療選択肢の一つになると考える。

2.5.6.2　ベネフィット

（1）　有効性

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の小児 PAH 患者に対するセレキシパグの用量は、成人 PAH 患者を対象とした AC-065A302 試験の population PK モデルを用いたシミュレーションの結果に基づき、体重カテゴリー別（体重 9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）に設定した。

NS304P-P2-1 試験において、主要評価項目である PVRI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -5.548（6.876）Wood 単位·m^2 であり、成人 PAH 患者を対象とした AC-065A201 試験で得られた結果［-2.436（2.283）Wood 単位·m^2］と同等以上の改善が示された。各被験者の有効性評価期終了時の PVRI においても、6 例中 5 例でベースラインから改善が認められ、小児 PAH の重症度/予後評価に重要な指標によるリスク分類 [1]によると、このうち 2 例は PVRI が中リスク（10～15 Wood 単位·m^2 未満）又は高リスク（15 Wood 単位·m^2 超）から低リスク（10 Wood 単位·m^2 未満）にまで改善した。また、PVR、mPAP、CI 及び TPR の有効性評価期終了時のベースラインからの平均変化量についても改善傾向を示した。

WHO 機能分類クラスについて、NS304P-P2-1 試験では有効性評価期終了時に 6 例中 1 例が、Week 64 に 4 例中 2 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。小児 PAH の重症度/予後評価に重要な指標によるリスク分類[1)]によると、このうち 1 例は高リスク（クラス III）から低リスク（クラス II）にまで改善した。AC-065A203 試験では Week 16 に 55 例中 10 例が、Month 13 に 46 例中 13 例がベースラインから改善し、このうち、高リスク（クラス III）から低リスク（クラス II 又はクラス I）までの改善は Week 16 で 8 例、Month 13 で 10 例であり、悪化は 1 例のみであった。

NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの平均変化量は、両試験共にばらつきが大きかったものの、ベースラインからの平均変化量は改善傾向を示した。

以上より、小児 PAH 患者を対象とした本薬の臨床試験において、体重カテゴリー別に設定した用量で良好な有効性の結果が得られ、本薬の小児 PAH に対する有効性が示された。

（2）　小児用製剤の有用性

新たに開発したセレキシパグ 0.05 mg を含有するフィルムコーティング錠のウプトラビ錠小児用 0.05 mg は直径が約 3 mm であるため、既存製剤であるウプトラビ錠 0.2 mg の嚥下が困難な小児にも服用が可能である。また、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg は小児 PAH 患者に対する本薬の推奨用量・用法での投与及び用量調節が可能である。

2.5.6.3　リスク

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験のいずれも、プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用の発現頻度が高かったが、ほとんどが軽度又は中等度かつ非重篤であった。

NS304P-P2-1 試験では、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。AC-065A203 試験では死亡に至った有害事象が 11.1%（7/63 例）認められたが、全て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）認められたが、重篤な副作用は腹痛・筋肉痛・トリスムス、失神、非心臓性胸痛が各 1 例のみであり、いずれも回復した。投与中止に至った有害事象は 6.3%（4/63 例）認められたが、投与中止に至った副作用は血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 例（1.6%）のみであり、軽度かつ非重篤であった。

NS304P-P2-1 試験では、注目すべき有害事象のうち、出血関連の有害事象が 16.7%（1/6 例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。AC-065A203 試験では注目すべき有害事象のうち、出血関連の有害事象が 19.0%（12/63 例）、低血圧関連の有害事象が 11.1%（7/63 例）、貧血関連の有害事象が 7.9%（5/63 例）、甲状腺機能障害関連の有害事象が 6.3%（4/63 例）、主要血管イベント関連の有害事象が 3.2%（2/63 例）、眼及び網膜障害関連の有害事象並びに投薬過誤関連が各 1.6%（1/63 例）認められたが、ほとんどが軽度又は中等度かつ非重篤であり、重篤な心停止 2 例（1 例は死亡）は治験薬との因果関係が否定された。

以上より、小児 PAH 患者を対象とした本薬の臨床試験において、体重カテゴリー別に設定した用量で重大な安全性上の懸念はなく、良好な忍容性が確認された。ウプトラビ錠特定使用成績調査の小児患者追加解析結果においても同様であった。また、小児 PAH 患者にセレキシパグを投与した際の安全性プロファイルは、成人 PAH 患者の安全性プロファイルと大きな違いはなく、小児

に特有な安全性の問題はないと考えられる。したがって、小児 PAH の適応取得後も本薬の添付文書に既に記載されている注意喚起を継続的に行う予定である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

小児 PAH 患者を対象とした NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験において、肺血行動態及び WHO 機能分類クラスの臨床的に意義のある改善が示され、本薬の投与により小児 PAH 患者の予後の改善が期待できると考える。また、これらの試験の安全性の結果において重大な安全性上の懸念はなく、良好な忍容性が確認され、成人 PAH 患者の安全性プロファイルと大きな違いはなかったことから、成人 PAH 患者と同様の注意喚起により想定されるリスクの管理は可能と考える。したがって、本薬は推奨用法・用量で投与することによってベネフィットがリスクを上回ると考えられ、小児 PAH に対する治療において有益な選択肢の一つとなると考える。

以上より、下表の用法・用量（案）で、ウプトラビ錠の小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請、並びにウプトラビ錠小児用の剤形及び用法・用量の追加を目的とした製造販売承認申請を行う。

用法・用量（案）

ウプトラビ錠 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	0.15mg	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	0.15mg	1.2 mg
50 kg 以上	0.2 mg	0.2 mg	1.6 mg

下線部はウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg の既承認の用法・用量からの変更箇所

2.5.7 参考文献

1. 福田恵一, ほか. 日本循環器学会等合同研究班. 肺高血圧症治療ガイドライン（2017 年改訂版）. ＜資料番号 5.4-1＞

2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023;61:2200879. ＜資料番号 5.4-2＞

3. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132:2037-99. ＜資料番号 5.4-3＞

4. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo TP, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102: ii 86-100. ＜資料番号 5.4-4＞

5. Beghetti M, Gorenflo M, Ivy DD, Moledina S, Bonnet D. Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: A focus on the NO-sGC-cGMP pathway. Pediatr Pulmonol. 2019;54:1516-26. ＜資料番号 5.4-5＞

6. 佐地勉, 門間和夫, 柴田利満, 近藤千里, 松田暉, 安井久喬, ほか. 小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果　肺移植適応患者の実態調査（第 1 報）. 日小循誌. 2000;16:230-7. ＜資料番号 5.4.-6＞

7. 難病情報センター [homepage on the Internet]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354 ＜資料番号 5.4-7＞

8. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2017;7:551-4. ＜資料番号 5.4-8＞

9. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, Alejos J. Single-center experience using Selexipag in a pediatric population. Pediatr Cardiol. 2017;38:1405-9. ＜資料番号 5.4-9＞

10. Ablonczy L, Ferenci T, Somoskövi O, Osváth R, Reusz GS, Kis E. Prognostic value of early risk stratification in pediatric pulmonary arterial hypertension. Transplant Proc. 2021;53:1439-1442. ＜資料番号 5.4-10＞

11. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, Hillege HL, Berger RMF. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2015;184:198-207. ＜資料番号 5.4-11＞