2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4 付録 12

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-t}：0 時点から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$：0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
k_{el}	elimination rate constant：消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MRT_{0-t}	mean residence time：最終測定時間までの平均滞留時間 MRT_{0-t}：0 時点から最終測定時間までの平均滞留時間
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

2.7.1.1　背景及び概観

セレキシパグはプロスタサイクリン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、海外でも米国及び欧州等で承認されている。ウプトラビ錠はセレキシパグを 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り、成人では 1 回 0.2 mg から開始して 0.2 mg ずつ漸増投与される。一方、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、0.2 mg 錠では嚥下及び少量での用量調節が困難であるため、ウプトラビ錠小児用としてセレキシパグ 0.05 mg を含有するフィルムコーティング錠を開発した。今回、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とともに、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。

本申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1-1 に、本申請において実施した生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。

国内で開発したウプトラビ錠小児用 0.05 mg と既存製剤のウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性を確認するために NS304P-P1-1 試験を実施し、また、海外で開発された小児用錠 0.05 mg（以下、海外小児用錠）と既存製剤のウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性を確認するために、AC-065-112 試験を実施した。なお、海外小児用錠は、国内で開発したウプトラビ錠小児用とセレキシパグの含量は同じであるが、添加剤の組成が異なる。

NS304P-P1-1 試験において、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、AC-065-112 試験において、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。

国内の小児用錠 0.05 mg の市販予定製剤（以下、市販予定小児用錠 0.05 mg）は、上述の国内臨床試験で用いたウプトラビ錠小児用 0.05 mg 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、臨床試験で用いたウプトラビ錠小児用 0.05 mg と市販予定小児用錠 0.05 mg 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）。

表 2.7.1.1-1　本申請における臨床試験で使用した製剤の概要

国内/海外	相	試験番号	製剤（含量）
国内	第I相	NS304P-P1-1 （日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験）	ウプトラビ錠小児用（0.05 mg）[a] ウプトラビ錠（0.2 mg）
	第II相	NS304P-P2-1 （日本人小児PAH患者を対象としたオープンラベル試験）	ウプトラビ錠小児用（0.05 mg）[a] ウプトラビ錠（0.2 mg）
海外	第I相	AC-065-112 （外国人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験）	海外小児用錠（0.05 mg）[a] ウプトラビ錠（0.2 mg）
	第II相	AC-065A203 （外国人小児PAH患者を対象としたオープンラベル試験）	海外小児用錠（0.05 mg）[a] ウプトラビ錠（0.2 mg）

a：ウプトラビ錠小児用（0.05 mg）と海外小児用錠（0.05 mg）は添加剤の組成が異なる

表 2.7.1.1-2　生物薬剤学試験の概要

試験名 （実施国）	試験の 目的	試験の デザイン	被験者数 被験者の種類	投与方法 （用量、剤形、投与経路）	試験報告書 添付場所 評価/参考
NS304P-P1-1 （日本）	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	50 例 日本人健康成人	0.2 mg （ウプトラビ錠小児用：0.05 mg 錠×4、ウプトラビ錠：0.2 mg 錠×1） 錠剤 単回経口投与 （絶食時）	5.3.1.2-1 （2.7.6.1） 評価
AC-065-112 （チェコ共和国）	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	20 例 外国人健康成人	0.2 mg （海外小児用錠：0.05 mg 錠×4、ウプトラビ錠：0.2 mg 錠×1） 錠剤 単回経口投与 （絶食時）	5.3.1.2-2 （2.7.6.2） 参考

2.7.1.1.1　生体試料分析法

セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 のヒト血漿中濃度の測定は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で実施した。

国内及び海外でセレキシパグ 0.05 mg を含有する小児用製剤（0.05 mg 錠）をそれぞれ開発するために実施したセレキシパグ及び MRE-269 濃度測定法のバリデーションの要約をそれぞれ表 2.7.1.1.1-1 及び 2.7.1.1.1-2 に示す。

国内で実施したバリデーションでは、内部標準物質を用い、固相抽出処理した後に血漿中濃度を測定した。血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の定量下限は 0.01 ng/mL であり、0.01～10 ng/mL の範囲で直線性が認められた。また、これら血漿中濃度はいずれも 10 倍希釈で 100 ng/mL まで測定可能であった。なお、一部ブランクサンプルのクロマトグラム上に認められたセレキシパグあるいは MRE-269 と重なるピークは定量下限サンプルのピーク面積の 9.5%以下であり、内部標準物質と重なるピークは認められなかったことから、許容可能な結果であった。

海外で実施したバリデーションでは、安定同位体標識した内部標準物質を用い、血漿をアセトニトリルで除タンパク処理した後に血漿中濃度を測定した。血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度の定量下限は 0.0100 ng/mL であり、0.0100～20.0 ng/mL の範囲で直線性が認められた。また、これら血漿中濃度はいずれも 5 倍及び 10 倍希釈で 100 及び 200 ng/mL まで測定可能であった。なお、一部ブランクサンプルのクロマトグラム上に認められたセレキシパグあるいは MRE-269 及び内部標準物質と重なるピークの面積は実施基準以内であったことから、許容可能な結果であった。

表 2.7.1.1.1-1　国内で実施したセレキシパグ及び MRE-269 濃度測定法バリデーションの要約

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定項目	測定対象物質		該当する臨床試験
			セレキシパグ	MRE-269	
BP-304-010 [a] 5.3.1.4-1 評価	血漿	検量線範囲（ng/mL） 日間変動　真度　相対誤差（%） 日間変動　精度　変動係数（%）	0.01～10 −2.2～4.0 1.2～11.0	0.01～10 0.0～3.0 1.3～10.4	NS304P-P1-1 NS304P-P2-1

a：2 種類の LC-MS/MS システムでバリデーションを取得した。

表 2.7.1.1.1-2　海外で実施したセレキシパグ及び MRE-269 濃度測定法バリデーションの要約

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定項目	測定対象物質		該当する臨床試験
			セレキシパグ	MRE-269	
[redacted]-14.045 5.3.1.4-2 評価	血漿	検量線範囲（ng/mL） 日間変動　真度　相対誤差（%） 日間変動　精度　変動係数（%）	0.0100～20.0 −0.9～1.3 2.3～5.9	0.0100～20.0 −0.3～1.6 2.6～7.7	AC-065-112
[redacted]13061 5.3.1.4-3 評価	血漿	検量線範囲（ng/mL) 日間変動　真度　相対誤差（%） 日間変動　精度　変動係数（%）	0.0100～20.0 −6.0～6.6 2.0～6.2	0.0100～20.0 −3.6～17.1 0.0～1.8	AC-065A203

国内では血漿中のセレキシパグ及び MRE-269 の安定性については既存のバリデーション結果（BP-304-006 及び[redacted]-09003）を参照し、新たなバリデーションは行わなかった。参照したバリデーション結果を表 2.7.1.1.1-3 に示す。血漿中のセレキシパグ及び MRE-269 は、−25 ± 5°C 保存で 723 日間、−15°C 以下及び−65°C 以下保存で 190 日間安定であった。

海外における血漿中のセレキシパグ及び MRE-269 の安定性のバリデーション結果を表 2.7.1.1.1-4 に示す。血漿中のセレキシパグ及び MRE-269 は、−20°C、−70°C 及び−80°C 保存でそれぞれ 369 日間、369 日間及び 367 日間安定であった。

表 2.7.1.1.1-3　国内における血漿サンプル中のセレキシパグ及び MRE-269 の安定性

試験番号 資料番号 評価/参考	保存試料	保存温度	安定性	
			セレキシパグ	MRE-269
BP-304-006 5.3.1.4-4 評価	血漿	−15°C 以下	190 日間安定	190 日間安定
		−65°C 以下	190 日間安定	190 日間安定
[redacted]-09003 初回承認時資料（2016 年 9 月 28 日承認）5.3.1.4-5 評価	血漿	−25 ± 5°C	723 日間安定	723 日間安定

表 2.7.1.1.1-4　海外における血漿サンプル中のセレキシパグ及び MRE-269 の安定性

試験番号 資料番号 評価/参考	保存試料	保存温度	安定性	
			セレキシパグ	MRE-269
[redacted]-14.045 5.3.1.4-2 評価	血漿	−20°C	367 日間安定	367 日間安定
		−80°C	367 日間安定	367 日間安定
[redacted]13061 5.3.1.4-3 評価	血漿	−20°C	369 日間安定	369 日間安定
		−70°C	369 日間安定	369 日間安定

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物学的同等性

2.7.1.2.1.1　国内第 I 相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験

（試験番号 NS304P-P1-1、資料番号 5.3.1.2-1、評価資料）

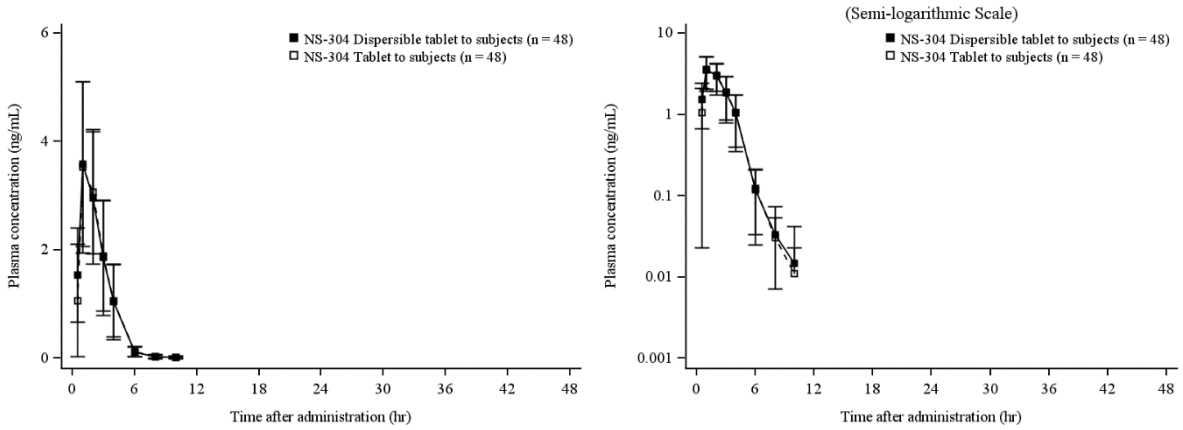
日本人健康成人男性を対象に、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時の生物学的同等性を、オープンラベル、2 剤 2 期クロスオーバー試験で検討した。

ウプトラビ錠小児用 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.1.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.1-1 に、クロスオーバー分散分析を用いた解析結果を表 2.7.1.2.1.1-2 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、ウプトラビ錠小児用投与時とウプトラビ錠投与時で大きな差はなかった。

セレキシパグの 0 時点から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値の平均値の差（「ウプトラビ錠小児用投与時」−「ウプトラビ錠投与時」）の 90%信頼区間は、それぞれ log（0.959）～log（1.08）及び log（0.917）～log（1.11）であり、いずれも生物学的に同等とみなされる log（0.80）～log（1.25）の範囲内であった。また、各パラメータを分散分析した結果、セレキシパグの $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時点から最終測定時間までの平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}t}$）、消失速度定数（k_{el}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）はいずれも製剤間で有意差が認められなかった（5.3.1.2-1 表 11.1.1-3 及び表 11.1.1-4）。

【セレキシパグ】



【MRE-269】

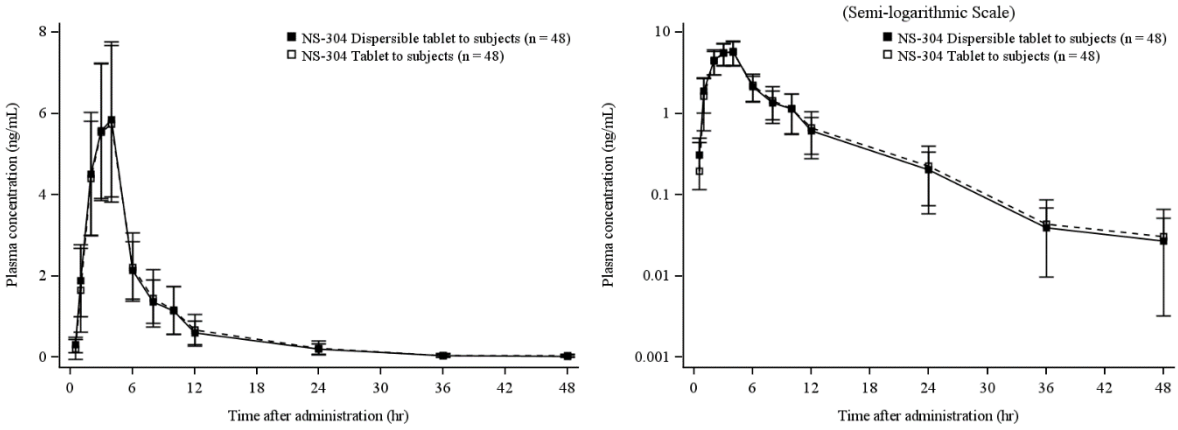


図 2.7.1.2.1.1-1　ウプトラビ錠小児用 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移（NS304P-P1-1 試験）

平均値±標準偏差

NS-304 Dispersible tablet：ウプトラビ錠小児用、NS-304 Tablet：ウプトラビ錠

［5.3.1.2-1 図 11.1.1-1, 図 11.1.1-2 を引用］

表 2.7.1.2.1.1-1　ウプトラビ錠小児用 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（NS304P-P1-1 試験）

			平均値	標準偏差
セレキシパグ	ウプトラビ錠小児用（N=48）	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	10.2	3.7
		C_{max} (ng/mL)	3.93	1.47
		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	10.2	3.7
		t_{max} (hr)[a]	1.0 (1, 3)	―
		$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	2.20	0.40
		k_{el} (/hr)	0.765	0.189
		$t_{1/2}$ (hr)	0.980	0.323
		$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.997	0.002
	ウプトラビ錠（N=48）	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	10.0	3.5
		C_{max} (ng/mL)	3.93	1.42
		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	10.1	3.5
		t_{max} (hr)[a]	1.0 (1, 3)	―
		$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	2.26	0.41
		k_{el} (/hr)	0.778	0.192
		$t_{1/2}$ (hr)	0.953	0.270
		$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.997	0.002
MRE-269	ウプトラビ錠小児用（N=48）	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	37.0	12.6
		C_{max} (ng/mL)	6.05	1.83
		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	37.3	12.8
		t_{max} (hr)[a]	4.0 (2, 4)	―
		$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	7.04	0.90
		k_{el} (/hr)	0.108	0.017
		$t_{1/2}$ (hr)	6.58	1.19
		$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.992	0.006
	ウプトラビ錠（N=48）	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	37.6	13.9
		C_{max} (ng/mL)	6.04	1.84
		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	37.9	14.2
		t_{max} (hr)[a]	4.0 (2, 4)	―
		$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	7.24	1.20
		k_{el} (/hr)	0.110	0.019
		$t_{1/2}$ (hr)	6.50	1.12
		$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.992	0.007

－：算出せず
a：中央値 (最小値, 最大値)

［5.3.1.2-1 表 11.1.1-1, 表 11.1.1-2 を改変］

表 2.7.1.2.1.1-2　ウプトラビ錠小児用（0.05 mg 4 錠）投与時とウプトラビ錠（0.2 mg 1 錠）投与時のクロスオーバー分散分析を用いた解析結果（NS304P-P1-1 試験）

$AUC_{0\text{-}t}$（対数変換）

同等性の範囲	薬剤間差（ウプトラビ錠小児用 － ウプトラビ錠）	90%信頼区間 下限	上限
率（0.80～1.25）	1.02	0.959	1.08

C_{max}（対数変換）

同等性の範囲	薬剤間差（ウプトラビ錠小児用 － ウプトラビ錠）	90%信頼区間 下限	上限
率（0.80～1.25）	1.01	0.917	1.11

［5.3.1.2-1 表 11.1.1-3 を引用］

2.7.1.2.1.2　海外第 I 相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験

（試験番号 AC-065-112、資料番号 5.3.1.2-2、参考資料）

外国人健康成人男性を対象に、海外小児用錠 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時の生物学的同等性を、オープンラベル、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー試験で検討した。

海外小児用錠 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2.1.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1.2-1 に、混合効果モデルを用いた解析結果を表 2.7.1.2.1.2-2 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、海外小児用錠投与時とウプトラビ錠投与時で大きな差はなかった。

セレキシパグの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について、幾何平均値の比（「海外小児用錠投与時」/「ウプトラビ錠投与時」、以下同様）の 90%信頼区間は、生物学的に同等とみなされる 80%～125%の範囲内であった。C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.8836（0.7508～1.0398）であり、海外小児用錠投与時はウプトラビ錠投与時と比較して 12%低く、90%信頼区間の下限は 80%をわずかに下回った。しかしながら、薬効の中心である活性代謝物 MRE-269（セレキシパグの約 37 倍の活性）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$については、幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的に同等とみなされる 80%～125%の範囲内であったことから、海外小児用錠投与時とウプトラビ錠投与時の薬物動態は同程度であると判断した。

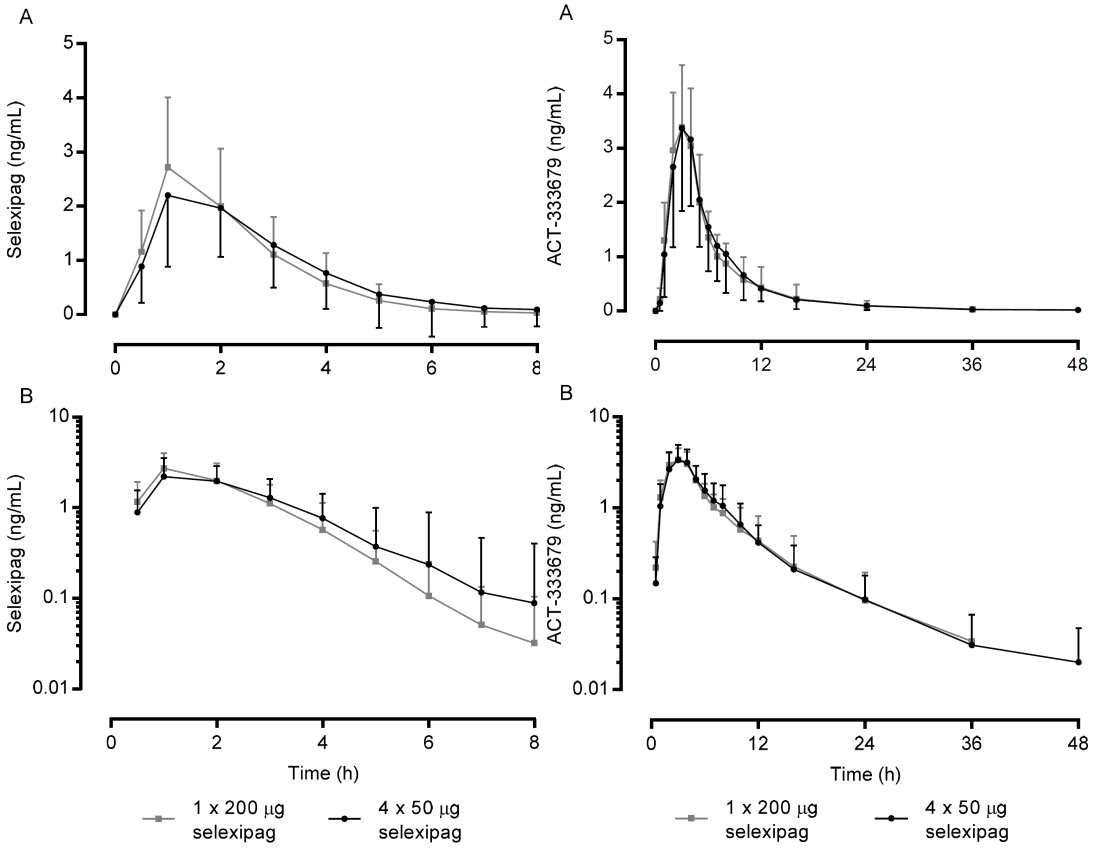


図 2.7.1.2.1.2-1　海外小児用錠 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移（AC-065-112 試験）

平均値±標準偏差（N=20）
左図：セレキシパグ、右図：MRE-269（ACT-333679）
A：線形目盛、B：片対数目盛

［5.3.1.2-2 Figure 11-1, Figure 11-2 を引用］

表 2.7.1.2.1.2-1　海外小児用錠 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回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（AC-065-112 試験）

			海外小児用錠 (N=20)	ウプトラビ錠 (N=20)
セレキシパグ	C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	2.233	2.527
		95%信頼区間	1.761～2.831	2.023～3.157
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	幾何平均値	6.107	6.056
		95%信頼区間	4.731～7.883	4.785～7.665
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値	6.146	6.088
		95%信頼区間	4.771～7.918	4.811～7.703
	$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値	1.061	1.050
		95%信頼区間	0.887～1.270	0.943～1.169
	t_{max} (hr)	中央値	1.000	1.000
		最小値, 最大値	1.00, 3.00	1.00, 3.00
MRE-269	C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	3.287	3.332
		95%信頼区間	2.662～4.057	2.848～3.900
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	幾何平均値	20.133	20.019
		95%信頼区間	16.582～24.446	16.922～23.682
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値	20.397	20.309
		95%信頼区間	16.813～24.746	17.210～23.967
	$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値	10.338	8.405
		95%信頼区間	8.085～13.219	7.206～9.802
	t_{max} (hr)	中央値	3.000	3.000
		最小値, 最大値	2.00, 6.00	2.00, 4.17

［5.3.1.2-2 Table 11-1, Table 11-2 を改変］

表 2.7.1.2.1.2-2　海外小児用錠（0.05 mg 4 錠）投与時とウプトラビ錠（0.2 mg 1 錠）投与時の混合効果モデルを用いた解析結果（AC-065-112 試験）

		セレキシパグ (N=20)	MRE-269 (N=20)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値の比（B/A）	0.8836	0.9862
	90%信頼区間	0.7508～1.0398	0.8634～1.1265
	P値[a]	0.2041	0.8586
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	幾何平均値の比（B/A）	1.0084	1.0057
	90%信頼区間	0.8774～1.1590	0.9181～1.1017
	P値[a]	0.9180	0.9148
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値の比（B/A）	1.0096	1.0043
	90%信頼区間	0.8789～1.1597	0.9163～1.1009
	P値[a]	0.9063	0.9357
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値の比（B/A）	1.0106	1.2300
	90%信頼区間	0.8548～1.1949	0.9839～1.5378
	P値[a]	0.9142	0.1253
t_{max} (hr)	中央値の差（B−A）	0.0000	0.5000
	中央値の90%信頼区間	0.0000～0.5000	0.0000～0.9900
	P値（Wilcoxon符号順位検定）	0.1992	0.2626

A：ウプトラビ錠、B：海外小児用錠

a：投与製剤、投与順序及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて算出した。

［5.3.1.2-2 Table 11-3 を引用］

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性

NS304P-P1-1 試験を実施した結果、国内で開発したウプトラビ錠小児用（0.05 mg）と既存製剤のウプトラビ錠（0.2 mg）は生物学的に同等であることを確認した（2.7.1.2.1.1 参照）。また、AC-065-112 試験を実施した結果、海外で開発した海外小児用錠（0.05 mg 錠）と既存製剤のウプトラビ錠（0.2 mg）の薬物動態は同程度であると判断した（2.7.1.2.1.2 参照）。

2.7.1.4 付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.4 特別な試験 17

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} $AUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$：開始用量に補正した定常状態での投与後 12 時間までの被験者ごとの最大耐用量での AUC_{comb} $AUC_{0\text{-}t,ss}$：定常状態での最終測定時間までの AUC
CI	confidence interval：信頼区間
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}
NT-proBNP	N-terminal pro-B type 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
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
population PK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
QTcB	QT interval corrected with Bazett’s formula：Bazett 補正 QT 間隔
SD	standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	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}
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

2.7.2.1 背景及び概観

セレキシパグは、成人における肺動脈性肺高血圧症（PAH）の適応で、2016 年 9 月に「ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg」として国内で承認され、海外でも米国及び欧州等で承認されている。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。

セレキシパグの基本的な臨床薬理学的プロファイル（ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、並びに健康成人及び成人 PAH 患者における臨床薬理試験の成績）については、初回申請時に評価しているため、本項では小児 PAH 患者の臨床試験で得られた薬物動態及び薬力学の結果を示す。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の構成と概観

小児 PAH 患者の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1.1-1 に示す。

国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）において、日本人小児 PAH 患者にセレキシパグを投与後のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態を検討し、海外第 II 相試験（AC-065A203）において、外国人小児 PAH 患者にセレキシパグを投与後のセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態を検討した。

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、GRIPHON）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（2.7.2.3.1.1 項）、NS304P-P2-1 試験も同じ用量とした。また、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することで、小児 PAH 患者に対する開始用量の妥当性を検討した（2.7.2.3.1.2 項）。さらに、小児 PAH 患者に対するセレキシパグの曝露反応性を探索的に検討するために、最終 population PK 解析より推定した小児 PAH 患者の曝露量と 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）及び心エコーパラメータのベースラインからの変化量の関係を検討し、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）のベースラインからの変化量の関係を検討した（2.7.2.3.1.3 項）。

表 2.7.2.1.1-1　小児 PAH 患者の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	目的	試験 デザイン	被験者数 年齢 （範囲）	用法・用量	評価/参考 進行状況 資料番号
NS304P-P2-1 第 II 相 日本	小児 PAH 患者	薬物動態 有効性 安全性	オープン ラベル 非対照	6 例 3～13 歳	＜体重 9 kg 以上 25 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 100 μg/回 最高用量 800 μg/回 ＜体重 25 kg 以上 50 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 150 μg/回 最高用量 1200 μg/回 ＜体重 50 kg 以上＞ 開始用量・増量幅 200 μg/回 最高用量 1600 μg/回 セレキシパグを 1 日 2 回食後に反復経口投与 被験者ごとの最大耐用量まで漸増し（最高用量を超えない）、Week 12 までに維持用量を決定し、Week 12～16 は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 以降は維持用量（調節可）を投与	評価 進行中 5.3.5.2-1
AC-065A203 第 II 相 米国、欧州、日本を含まないアジア等（14 ヵ国）	小児 PAH 患者	薬物動態 薬力学 有効性 安全性	オープン ラベル 非対照	63 例 2～17 歳	＜体重 9 kg 以上 25 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 100 μg/回 最高用量 800 μg/回 ＜体重 25 kg 以上 50 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 150 μg/回 最高用量 1200 μg/回 ＜体重 50 kg 以上＞ 開始用量・増量幅 200 μg/回 最高用量 1600 μg/回 セレキシパグを 1 日 2 回反復経口投与 被験者ごとの最大耐用量まで漸増し（最高用量を超えない）、Week 12 までに維持用量を決定し、Week 12～16 は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 以降は維持用量（調節可）を投与	評価 進行中 5.3.5.2-2

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）

日本人小児 PAH 患者 6 例を対象に、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薬物動態を非対照、オープンラベル試験で検討した。

各体重カテゴリーで規定されたセレキシパグの用量を表 2.7.2.2.1-1 に示す。セレキシパグを各体重カテゴリーで規定された開始用量から投与開始し、1 日 2 回食後、6 時間以上の間隔で投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、体重カテゴリーごとの増量幅及び 7 日（14 回）以上の間隔で、被験者ごとの最大耐用量までセレキシパグを増量し（最高用量を超えない）、Week 12 以降は維持用量（被験者ごとの最大耐用量）を投与した。

各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与した Week 1 の投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 時間、並びに Week 2、4、6 の投与前に採血し、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度を測定した。

表 2.7.2.2.1-1　各体重カテゴリーで規定されたセレキシパグの用量（NS304P-P2-1 試験）

体重カテゴリー	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

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を表 2.7.2.2.1-2（体重カテゴリー別）及び表 2.7.2.2.1-3（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 2.7.2.2.1-2　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、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 2.7.2.2.1-3　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	[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[a]	4.57
	$t_{max,ss}$ (hr)	2.05	1.90	1.00	1.90	1.92[a]	1.87
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	2.97	2.37	5.10	2.73	1.70[a]	1.49
	$t_{1/2}$ (hr)	0.771	1.11	0.888	1.32	1.20[a]	0.824
MRE-269	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	17.8	28.5	45.4	48.2	17.1[a]	14.8
	$t_{max,ss}$ (hr)	4.10	3.92	1.92	3.92	3.92[a]	3.88
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	3.44	3.79	10.9	4.96	2.81[a]	2.39
	$t_{1/2,ss}$ (hr)	2.86	3.18	2.68	5.36	2.74[a]	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[a]	14.5

a：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］

2.7.2.2.2　海外第 II 相試験（AC-065A203）

外国人小児 PAH 患者 63 例を対象に、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薬物動態を非対照、オープンラベル試験で検討した。用法及び用量は国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）と同様であった（2.7.2.2.1 項参照）。各年齢コホート（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、2 歳以上 6 歳未満）の最初の 5 例は Week 1（各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与）の投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 時間に、残りの被験者は Week 12（漸増期間終了時）の投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 時間に採血し、また、全ての被験者で Week 2、4、6 の投与前に採血し、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度を測定した。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-1（年齢コホート別）及び表 2.7.2.2.2-2（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 2.7.2.2.2-1　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、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)			
	Mean (SD)	3.85 (2.13)	3.48 (2.76)	5.28 (4.05)
	Geometric mean	3.19	2.45	3.78
	95% CI for geometric mean	2.33~4.38	1.61~3.75	2.36~6.06
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	Mean (SD)	9.27 (5.10)	9.35 (6.46)	13.9 (11.1)
	Geometric mean	7.86	7.45	11.0
	95% CI for geometric mean	5.88~10.5	5.28~10.5	7.66~15.7
MRE-269	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	Mean (SD)	4.14 (2.59)	3.77 (2.41)	4.09 (3.38)
	Geometric mean	3.52	3.10	3.27
	95% CI for geometric mean	2.69~4.62	2.26~4.25	2.33~4.58
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	Mean (SD)	26.1 (19.7)	23.7 (15.6)	21.4 (16.8)
	Geometric mean	20.4	19.1	17.8
	95% CI for geometric mean	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)			
	Mean (SD)	25.7 (19.2)	23.3 (15.4)	21.2 (16.6)
	Geometric mean	20.1	18.8	17.7
	95% CI for geometric mean	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}、SD：標準偏差、CI：信頼区間

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

表 2.7.2.2.2-2　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、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)			
	Mean (SD)	3.91 (3.23)	4.18 (3.35)	4.56 (2.16)
	Geometric mean	2.75	2.97	4.06
	95% CI for geometric mean	1.93~3.93	1.91~4.62	2.92~5.65
	$t_{max,ss}$ (hr)			
	Median (Min, Max)	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)			
	Mean (SD)	11.1 (9.41)	10.2 (7.34)	10.2 (4.40)
	Geometric mean	8.42	8.03	9.44
	95% CI for geometric mean	6.21~11.4	5.58~11.5	7.32~12.2
MRE-269	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	Mean (SD)	3.81 (2.88)	4.07 (3.02)	4.30 (2.05)
	Geometric mean	3.05	3.32	3.87
	95% CI for geometric mean	2.32~4.02	2.44~4.53	2.86~5.24
	$t_{max,ss}$ (hr)			
	Median (Min, Max)	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)			
	Mean (SD)	21.7 (14.9)	24.4 (19.3)	28.0 (19.8)
	Geometric mean	17.8	19.5	22.2
	95% CI for geometric mean	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)			
	Mean (SD)	21.5 (14.7)	24.1 (19.0)	27.5 (19.3)
	Geometric mean	17.6	19.2	21.9
	95% CI for geometric mean	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］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析

population PK 解析では、活性代謝物 MRE-269 のプロスタサイクリン受容体への効力はセレキシパグより 37 倍高いため［初回承認時資料（2016 年 9 月 28 日承認）4.2.1.1-5 参照］、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（AUC_{comb} = 1/38 ×$AUC_{セレキシパグ}$ + 37/38×$AUC_{MRE-269}$）を曝露量として用いた。

2.7.2.3.1.1　小児 PAH 患者に対する用量設定（AC-065A203 試験）

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［図 2.7.2.3.1.1-1 及び表 2.7.2.3.1.1-1、5.3.3.5-3 及び初回承認時資料（2016 年 9 月 28 日承認）5.3.3.5-1 参照］を用いたシミュレーションの結果に基づいて設定した（5.3.3.5-1 参照）。AC-065A302 試験の population PK 解析の結果から、セレキシパグ（中心コンパートメントの分布容積及びクリアランス）及び MRE-269（中心コンパートメントの分布容積）の薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量として体重が選択されているため、AC-065A302 試験の population PK モデルに基づき、体重 50 kg、70 kg 又は 95 kg の

成人 PAH 患者にセレキシパグを 200 μg で投与した時に得られる曝露量（$AUC_{\tau,ss,comb}$）と同等の曝露量に達する、体重ごとのセレキシパグの用量を予測した（図 2.7.2.3.1.1-2）。この予測したセレキシパグの用量と体重の関係から、小児 PAH 患者にセレキシパグを投与する際の体重カテゴリー及び各体重カテゴリーの開始用量を設定した（表 2.7.2.3.1.1-2）。各体重カテゴリーで最も体重が軽い小児 PAH 患者（9 kg 以上 25 kg 未満）の用量は、体重 50 kg の成人 PAH 患者にセレキシパグを 200 μg で投与した時に得られる曝露量を上回らない曝露量（図 2.7.2.3.1.1-2 の黒色の実線）に達する用量を、また、各体重カテゴリーの体重平均値に近い小児 PAH 患者（25 kg 以上 50 kg 未満）の用量は、体重 70 kg の成人 PAH 患者がセレキシパグを 200 μg で投与した時に得られる曝露量（図 2.7.2.3.1.1-2 の黒色の細かい破線）に近接する曝露量に達する用量を、さらに、各体重カテゴリーで最も体重が重い小児 PAH 患者（50 kg 以上）の用量は、体重 95 kg の成人 PAH 患者がセレキシパグを 200 μg で投与した時に得られる曝露量（図 2.7.2.3.1.1-2 の黒色の粗い破線）を下回らない曝露量に達する用量を AC-065A203 試験のセレキシパグの開始用量と設定した。

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、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、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。

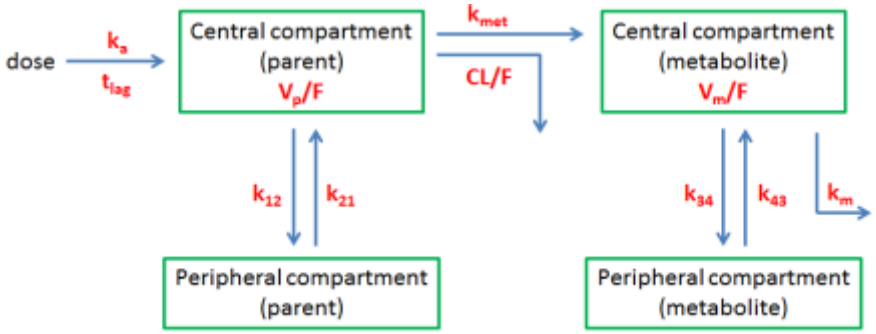


図 2.7.2.3.1.1-1　population PK モデルの概略図

［初回承認時資料（2016 年 9 月 28 日承認）5.3.3.5-1 Figure 5 を引用］

表 2.7.2.3.1.1-1　最終モデルにおける薬物動態パラメータの推定値
（AC-065A302 試験の population PK 解析）

パラメータ（単位）	定義	推定値	標準誤差	相対標準誤差（%）
t_{lag} (hr)	吸収遅延時間	0.67	―	―
k_a (1/hr)	吸収速度定数	0.71	0.04	5
V_p/F (L)	セレキシパグにおける中心コンパートメントの見かけの分布容積	12.90	2.00	16
bw on V_p/F	体重の V_p/F に対する共変量効果	1.20	0.30	25
CL/F (L/hr)	セレキシパグにおける見かけのクリアランス	19.10	1.60	8
bw on CL/F	体重の CL/F に対する共変量効果	0.61	0.15	25
total bilirubin on CL/F	総ビリルビンの CL/F に対する共変量効果	-0.40	0.07	18
k_{12} (1/hr)	セレキシパグにおける中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数	0.09	0.02	18
k_{21} (1/hr)	セレキシパグにおける末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数	0.06	0.01	17
V_m/F (L)	MRE-269 における中心コンパートメントの見かけの分布容積	4.65	0.80	17
bw on V_m/F	体重の V_m/F に対する共変量効果	0.88	0.18	21
k_{met} (1/hr)	セレキシパグから MRE-269 へ代謝される速度定数	0.67	0.12	18
k_{34} (1/hr)	MRE-269 における中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度定数	1.04	0.23	22
k_{43} (1/hr)	MRE-269 における末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数	0.18	0.03	14
k_m (1/hr)	MRE-269 の消失速度定数	0.49	0.08	16
Sex on k_m	性別の k_m に対する共変量効果	0.15	0.05	31
PAH co-medication on k_m (ERA)	ERA 併用の k_m に対する共変量効果	0.15	0.06	38
PAH co-medication on k_m (PDE-5 inh.)	PDE-5 阻害薬併用の k_m に対する共変量効果	0.07	0.05	77
PAH co-medication on k_m (ERA and PDE-5 inh.)	ERA 及び PDE-5 阻害薬併用の k_m に対する共変量効果	0.37	0.05	14
	個体間変動			
omega_t_{lag}		1.92	0.20	10
omega_k_a		0.39	0.05	12
omega_V/F		0.31	0.12	38
omega_CL		0.73	0.03	4
omega_k_{12}		0.25	0.18	73
omega_k_{21}		1.06	0.13	12
omega_V_m		0.10	0.25	241
omega_k_{met}		0.05	0.42	788
omega_k_{34}		0.47	0.18	39
omega_k_{43}		0.89	0.14	16
omega_k_m		0.27	0.06	20
	個体内変動			
b_1	セレキシパグの比例誤差	0.75	0.01	2
b_2	MRE-269 の比例誤差	0.49	0.01	2

―：母集団平均値を固定してモデルを構築したため算出せず

［5.3.3.5-3 Table 14 を引用］

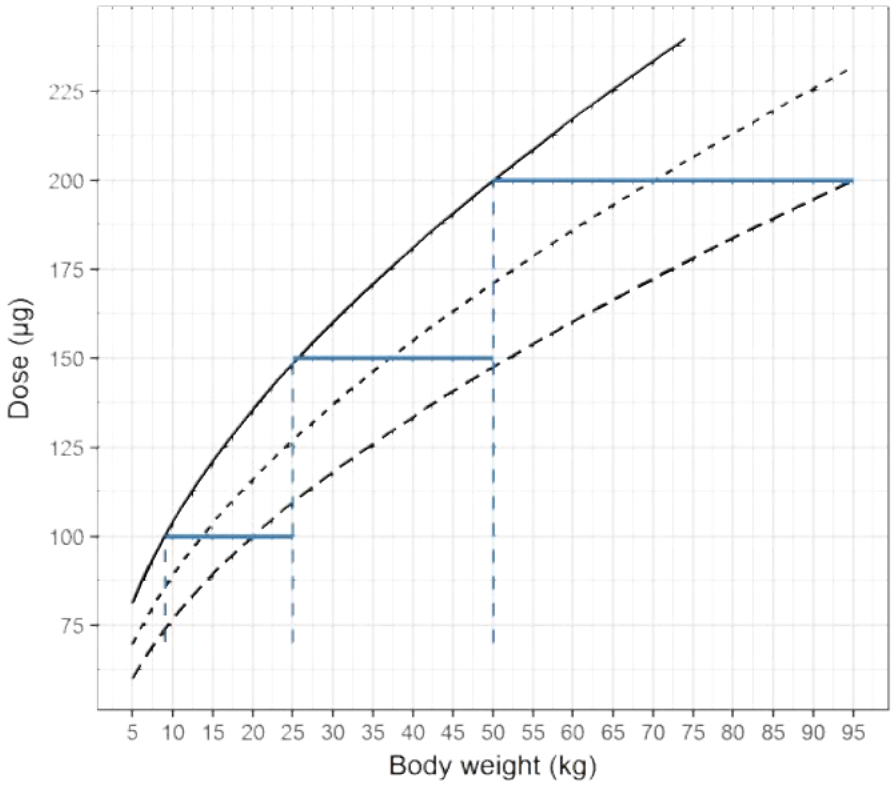


図 2.7.2.3.1.1-2　体重 50 kg、70 kg 又は 95 kg の成人 PAH 患者がセレキシパグ 200 µg 投与時に得られる曝露量（$AUC_{\tau,ss,comb}$）と同等の曝露量が得られる、セレキシパグ用量と体重の相関（AC-065A302 試験の population PK モデルに基づく予測）

黒色の実線：体重 50 kg の成人 PAH 患者がセレキシパグを 200 µg で投与した時に得られる $AUC_{\tau,ss,comb}$ と同等の $AUC_{\tau,ss,comb}$ が得られる用量−体重曲線

黒色の細かい破線：体重 70 kg の成人 PAH 患者がセレキシパグを 200 µg で投与した時に得られる $AUC_{\tau,ss,comb}$ と同等の $AUC_{\tau,ss,comb}$ が得られる用量−体重曲線

黒色の粗い破線：体重 95 kg の成人 PAH 患者がセレキシパグを 200 µg で投与した時に得られる $AUC_{\tau,ss,comb}$ と同等の $AUC_{\tau,ss,comb}$ が得られる用量−体重曲線

青色の実線：設定した各体重カテゴリーの開始用量

青色の破線：各体重カテゴリーの範囲

［5.3.3.5-1 Addendum Figure 1 を引用］

表 2.7.2.3.1.1-2　AC-065A203 試験で小児 PAH 患者にセレキシパグを投与する際の体重カテゴリー及び各体重カテゴリーの開始用量の設定

体重カテゴリー	セレキシパグ開始用量
体重 9-<25 kg	100 µg/回
体重 25-<50 kg	150 µg/回
体重≥50 kg	200 µg/回

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 未満のカテゴリーは設定せずに実施した。

［5.3.3.5-1 Table 2 を改変］

2.7.2.3.1.2 小児 PAH 患者に対する設定用量の妥当性の検討（AC-065A203 試験）

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（表 2.7.2.3.1.1-2）を投与した時に得られた曝露量と、AC-065A302 試験で成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量を 200 μg として投与した時に得られた曝露量を比較し、小児 PAH 患者に対するセレキシパグの開始用量の妥当性を検討した（5.3.3.5-2 参照）。

小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）の薬物動態パラメータのベイズ推定のために、主解析として成人 PAH 患者（AC-065A302 試験）の最終 population PK モデルから用量補正で重要な体重のみに共変量を減らしたモデル（Reduced 共変量モデル）と、感度分析として全ての共変量を含む最終モデル（Full 共変量モデル）を用いた。AC-065A203 試験の薬物動態解析対象被験者 62 例の 1167 時点の血漿中濃度を用いて、これらのモデルの母集団薬物動態パラメータを推定した（表 2.7.2.3.1.2-1）。また、AC-065A203 試験の 62 例の血漿中濃度を用いて、ベイズ推定により個体別の薬物動態パラメータを推定した。さらに、定常状態での投与後 12 時間の血漿中濃度が評価可能であった 59 例の個体別の薬物動態パラメータ推定値から曝露量（$AUC_{\tau,ss,comb}$）の推定値を算出した。

セレキシパグの開始用量に補正した $AUC_{\tau,ss,comb}$ の幾何平均値について、AC-065A203 試験の個体別の薬物動態パラメータ（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）から算出した値（推定値）の幾何平均値と AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータから算出した値（期待値）の幾何平均値の差は、全ての年齢コホート（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（体重 9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）で 30%未満であった（表 2.7.2.3.1.2-2）。また、小児 PAH 患者の Full 共変量モデルを用いた場合でも同様の結果であった（5.3.3.5-2 Table 13 参照）。したがって、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考えた。

表 2.7.2.3.1.2-1 Reduced 共変量モデルにおける薬物動態パラメータ推定値

PARAMETER	VALUE	RSE	SHRINKAGE	COMMENT
Typical parameters				
k_a	0.685	3.62%	—	Absorption rate constant (1/hour)
k_{met}	0.665 (FIX)	—	—	Metabolization rate constant (1/hour)
CL	17.9	6.41%	—	Apparent clearance of parent (not including k_{met}) (L/hour)
V_p	14.8	6.37%	—	Apparent central volume of parent (L)
k_{12}	0.0924	7.27%	—	Exchange rate constant central to peripheral parent compartment (1/hour)
k_{21}	0.0435	19%	—	Exchange rate constant peripheral to central parent compartment (1/hour)
k_m	0.553	4.42%	—	Elimination rate constant metabolite (1/hour)
k_{34}	0.815	4.98%	—	Exchange rate constant central to peripheral metabolite compartment (1/hour)
k_{43}	0.172	12.5%	—	Exchange rate constant peripheral to central metabolite compartment (1/hour)
V_m	5.59	1.26%	—	Apparent central volume of metabolite (L)
Tlag1Half	0.334 (FIX)	—	—	Half of absorption lag time (hours)
Inter-individual variability				
omega (k_a)	0.445	3.22%	-8%	LogNormal
omega (k_{met})	0 (FIX)	—	—	LogNormal
omega (CL)	0.785	2.99%	14.5%	LogNormal
omega (V_p)	0.369	3.16%	50.4%	LogNormal
omega (k_{12})	0.502	3.25%	0.1%	LogNormal
omega (k_{21})	1.08	3.12%	28.8%	LogNormal
omega (k_m)	0.305	3.08%	24.9%	LogNormal
omega (k_{34})	0.154	3.12%	80.9%	LogNormal
omega (k_{43})	0.898	3.23%	33.3%	LogNormal
omega (V_m)	0.0317	3.15%	93.4%	LogNormal
omega (Tlag1Half)	2.17	3.1%	52.4%	LogitNormal
Parameter-Covariate relationships				
beta_CL (WEIGHTBL)	0.647	14.5%	—	Body weight at baseline in kg on CL (centered around: 70 kg)
beta_V_m (WEIGHTBL)	0.842	3.44%	—	Body weight at baseline in kg on V_m (centered around: 70 kg)
beta_V_p (WEIGHTBL)	1.1	7.49%	—	Body weight at baseline in kg on V_p (centered around: 70 kg)
Residual Variability				
error_PROP1	0.702	4.44%	6.75%[a]	Proportional Error (fraction) - Parent concentration (ng/mL)
error_PROP2	0.453	3.54%	5.72%[a]	Proportional Error (fraction) - Metabolite concentration (ug/mL)
Objective function	-3510	—	—	—
AIC	-3462	—	—	—
BIC	-3340	—	—	—

a：Epsilon shrinkage (records with missing dependent variable and censored records not considered)

［5.3.3.5-2 Table 8 を引用］

表 2.7.2.3.1.2-2 AC-065A203 試験（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）と AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータ推定値から算出した開始用量に補正した $AUC_{T,ss,comb}$ の比較

	N	開始用量に補正した $AUC_{\tau,ss,comb}$ の幾何平均値（ng·hr/mL）		差[c]（90%CI）（%）
		推定値[a]（90%CI）	期待値[b]（90%CI）	
全体	59	20.25 (18.00~22.78)	18.61 (17.29~20.02)	8.83 (-1.82~20.64)
コホート 1（≥12-<18 歳）	21	21.56 (17.32~26.84)	21.47 (19.26~23.94)	0.43 (-17.82~22.73)
コホート 2（≥6-<12 歳）	21	20.40 (16.83~24.73)	19.14 (16.92~21.63)	6.60 (-8.65~24.40)
コホート 3（≥2-<6 歳）	17	18.57 (15.16~22.74)	15.06 (13.40~16.92)	23.30 (3.54~46.83)
開始用量 100 μg/回（体重 9-<25 kg）	28	18.92 (15.97~22.42)	16.25 (14.76~17.90)	16.43 (1.94~32.98)
開始用量 150 μg/回（体重 25-<50 kg）	19	20.95 (17.15~25.58)	20.92 (18.37~23.82)	0.13 (-17.51~21.54)
開始用量 200 μg/回（体重≥50 kg）	12	22.48 (16.77~30.14)	21.19 (18.28~24.56)	6.08 (-18.76~38.51)

a：AC-065A203 試験（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）の個体別の薬物動態パラメータ推定値に基づいて算出

b：AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータ推定値に基づいて算出

c：（推定値―期待値）／期待値×100

［5.3.5.2-2 Table 45（Erratum 2）を引用］

2.7.2.3.1.3 曝露-反応解析（AC-065A203 試験、探索的解析）

（1） 曝露量と 6MWD、NT-proBNP 及び心エコーパラメータのベースラインからの変化量の関係

最終 population PK 解析より推定した小児 PAH 患者の被験者ごとの最大耐用量での $AUC_{\tau,ss,comb}$（$AUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$）と、Week 16 での 6MWD、NT-proBNP、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、三尖弁弁輪径）のベースラインからの変化量との関係を探索的に検討した（5.3.4.2-1 参照）。

$logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ と Week 16 での 6MWD、NT-proBNP 及び心エコーパラメータのベースラインからの変化量の関係について、線形回帰モデルを用いて検討した結果を表 2.7.2.3.1.3-1 に示す。左室 eccentricity index の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ は統計学的に有意な相関が認められた［線形回帰モデルの傾き：0.269 1/log（ng·hr/mL）、P=0.01451］。しかしながら、左室 eccentricity index の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ の散布図において、左室 eccentricity index の変化量は小さく 0 付近に散在し、$logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ の全評価範囲の 95%予測区間に 0 が含まれていたため、臨床的に意義のある相関ではないと考えられた（図 2.7.2.3.1.3-1）。

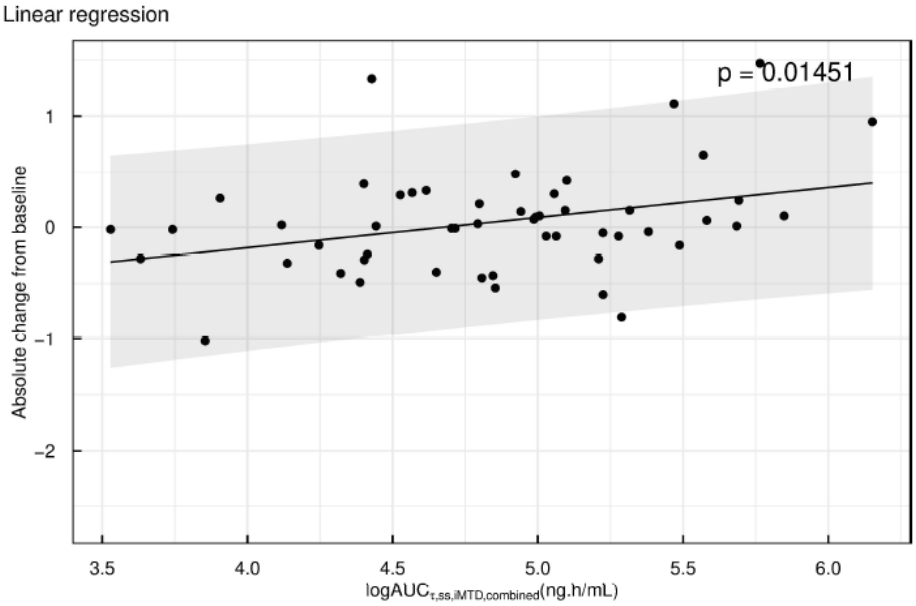
また、右室収縮期圧の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ も統計学的に有意な相関が認められたが［線形回帰モデルの傾き：-26.2 1/log（ng·hr/mL）、P=0.02488］、外れ値の 2 例（前後比がそれぞれ 120%及び 281%）を除いた感度分析の結果、統計学的に有意な相関は認められなかった（P=0.2097）。

6MWD、NT-proBNP、TAPSE、右室流出路収縮期加速時間、右房面積係数及び三尖弁弁輪径の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ については、統計学的に有意な相関が認められなかった。

表 2.7.2.3.1.3-1 $logAUC_{T,ss,iMTD,comb}$ と Week 16 での 6MWD、NT-proBNP 及び心エコーパラメータのベースラインからの変化量の関係（線形回帰モデル）

	切片			傾き			P 値	R^2
		相対誤差	95%CI		相対誤差	95%CI		
6MWD	-13.4	246%	-80~53.3	4.41	153.2%	-9.3~18.1	0.5182	0.01
NT-proBNP	1.64	5206.3%	-170~173	-1.05	1654.9%	-36~33.9	0.9521	0
右室収縮期圧	132	41.9%	21~244	-26.2	43.2%	-49~ -3.46	0.02488	0.1
TAPSE	-58.2	62%	-131~14.3	14.2	52.2%	-0.692~29	0.06123	0.07
右室流出路収縮期加速時間	42.8	80.4%	-26.4~112	-6.03	116.9%	-20.2~8.13	0.3965	0.01
左室 eccentricity index	-1.26	41.2%	-2.3~ -0.216	0.269	39.5%	0.0556~0.482	0.01451	0.11
右房面積係数	14.7	213.2%	-48.2~77.6	-2.07	310%	-15~10.8	0.7483	0
三尖弁弁輪径	29.6	67.4%	-10.5~69.7	-5.87	69.6%	-14.1~2.34	0.1571	0.04

［5.3.5.2-2 Table 50 を引用］



Black line and ribbon indicate the model fit and 95% prediction interval.
Change refers to change from baseline (Visit 2 – Week 1) to Week 16 (Visit 8 – Week 16).

図 2.7.2.3.1.3-1 左室 eccentricity index のベースラインから Week 16 の変化量と $logAUC_{T,ss,iMTD,comb}$ の関係（線形回帰モデル）

［5.3.5.2-2 Figure 6 を引用］

（2） セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と QTcB のベースラインからの変化量の関係

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と QTcB の時間を一致させたベースラインからの変化量（ΔQTcB）との関係を探索的に検討した（5.3.4.2-1 参照）。セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔQTcB との関係について、線形回帰モデルを用いて検討した結果、統計学的に有意な相関は認められなかった（表 2.7.2.3.1.3-2）。

表 2.7.2.3.1.3-2　セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔQTcB の関係（線形回帰モデル）

	切片			傾き			P 値	R^2
		相対誤差	95%CI		相対誤差	95%CI		
セレキシパグ	2.71	77.9%	-1.46~6.88	0.113	815.9%	-1.71~1.94	0.9026	0
MRE-269	5.64	59.4%	-0.979~12.3	-1.41	100%	-4.2~1.38	0.3187	0.01

［5.3.5.2-2 Table 51 を引用］

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

日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）及び日本人成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態での曝露量を表 2.7.2.3.2-1 に示す。なお、日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では、各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与した Week 1 における投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 時間の血漿中濃度を用いて算出した。また、日本人成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）では、各被験者の維持用量（固定用量）を 4 週間以上反復投与した Week 16 における投与前、投与後 2.5、4、6、8 時間の血漿中濃度を用いて、開始用量（200 μg/回）に補正して算出した［一変承認時資料（2021 年 8 月 25 日承認）5.3.5.4-1 参照］。

日本人成人 PAH 患者と比較して、日本人小児 PAH 患者では、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。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。

表 2.7.2.3.2-1　日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）と日本人成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）のセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態での曝露量

			日本人小児 PAH 患者 NS304P-P2-1 試験 Week 1[a]			日本人成人 PAH 患者 AC-065A201 試験 Week 16[b]
			体重 9-<25 kg	体重 25-<50 kg	体重≥50 kg	
セレキシパグ	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	n	2	2	2	32
		Mean (SD)[c]	2.67	3.92	1.60	1.80 (1.11)
		Geometric mean	2.65	3.73	1.59	1.44
		Min, Max	2.37, 2.97	2.73, 5.10	1.49, 1.70[d]	0.13, 5.27
	AUC[e] (ng·hr/mL)	n	2	2	2	29
		Mean (SD)[c]	9.48	10.8	5.30	6.19 (3.61)
		Geometric mean	9.48	10.6	5.25	5.17
		Min, Max	9.31, 9.65	8.74, 12.9	4.57, 6.03[d]	1.15, 15.63
MRE-269	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	n	2	2	2	32
		Mean (SD)[c]	3.62	7.93	2.60	3.41 (1.83)
		Geometric mean	3.61	7.35	2.59	2.94
		Min, Max	3.44, 3.79	4.96, 10.9	2.39, 2.81[d]	0.54, 9.10
	AUC[e] (ng·hr/mL)	n	2	2	2	30
		Mean (SD)[c]	23.1	46.8	15.9	15.0 (7.8)
		Geometric mean	22.5	46.8	15.9	12.87
		Min, Max	17.8, 28.5	45.4, 48.2	14.8, 17.1[d]	1.99, 29.75

a：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）を 1 週間反復投与

b：各被験者の維持用量（固定用量）を 4 週間以上反復投与した Week 16 の測定値を用いて、開始用量（200 μg/回）に補正

c：NS304P-P2-1 試験は各体重カテゴリーで N=2 のため SD は算出せず
d：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
e：日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では $AUC_{\tau,ss}$、日本人成人 PAH 患者（AC-065A201 試験）では定常状態での最終測定時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}t,ss}$）

［5.3.5.2-1 Table 14.2.6-1, Table 14.2.6-2、一変承認時資料（2021 年 8 月 25 日承認）5.3.5.4-1 16.1.10.3.2 薬物動態試験報告書より改変］

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

日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）及び外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）におけるセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態での曝露量を表 2.7.2.3.3-1 に示す。なお、日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では、各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与した Week 1 の血漿中濃度を用いて算出した。また、外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）では、各年齢別コホートの最初の 5 例は Week 1（各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与）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、各体重カテゴリーの開始用量に補正して算出した。両試験共に投与前、投与後 1、2、4、6、8、12 時間の血漿中濃度を用いた。

外国人小児 PAH 患者と比較して日本人小児 PAH 患者では、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。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。

表 2.7.2.3.3-1　日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）と外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）のセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態での曝露量

			日本人小児 PAH 患者 NS304P-P2-1 試験 Week 1[a]			外国人小児 PAH 患者 AC-065A203 試験 Week 1 or 12[b]		
			体重 9-<25 kg N=2	体重 25-<50 kg N=2	体重 ≥50 kg N=2	体重 9-<25 kg N=28[c]	体重 25-<50 kg N=19[c]	体重 ≥50 kg N=12[c]
セレキシパグ	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)[d]	2.67	3.92	1.60	3.91 (3.23)	4.18 (3.35)	4.56 (2.16)
		Geometric mean	2.65	3.73	1.59	2.75	2.97	4.06
		95%CI for geometric mean	—	—	—	1.93~3.93	1.91~4.62	2.92~5.65
		Min, Max	2.37, 2.97	2.73, 5.10	1.49, 1.70[e]	0.320, 14.6	0.537, 12.4	1.63, 8.40
	AUC[f] (ng· hr/mL)	Mean (SD)[d]	9.48	10.8	5.30	11.1 (9.41)	10.2 (7.34)	10.2 (4.40)
		Geometric mean	9.48	10.6	5.25	8.42	8.03	9.44
		95%CI for geometric mean	—	—	—	6.21~11.4	5.58~11.5	7.32~12.2
		Min, Max	9.31, 9.65	8.74, 12.9	4.57, 6.03[e]	0.841, 49.9	1.25, 31.1	5.86, 19.8
MRE-269	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)[d]	3.62	7.93	2.60	3.81 (2.88)	4.07 (3.02)	4.30 (2.05)
		Geometric mean	3.61	7.35	2.59	3.05	3.32	3.87
		95%CI for geometric mean	—	—	—	2.32~4.02	2.44~4.53	2.86~5.24
		Min, Max	3.44, 3.79	4.96, 10.9	2.39, 2.81[e]	0.355, 15.1	0.706, 12.4	1.79, 7.27
	AUC[f] (ng·hr/mL)	Mean (SD)[d]	23.1	46.8	15.9	21.7 (14.9)	24.4 (19.3)	28.0 (19.8)
		Geometric mean	22.5	46.8	15.9	17.8	19.5	22.2
		95%CI for geometric mean	—	—	—	13.7~23.2	14.1~26.9	14.1~34.8
		Min, Max	17.8, 28.5	45.4, 48.2	14.8, 17.1[e]	2.12, 81.0	4.27, 75.0	9.12, 63.4
セレキシパグ＋MRE-269	AUC_{comb}[g] (ng·hr/mL)	Mean (SD)[d]	22.8	45.9	15.6	21.5 (14.7)	24.1 (19.0)	27.5 (19.3)
		Geometric mean	22.2	45.9	15.6	17.6	19.2	21.9
		95%CI for geometric mean	—	—	—	13.5~22.9	13.9~26.5	14.0~34.2
		Min, Max	17.6, 28.0	44.6, 47.2	14.5, 16.8[e]	2.08, 80.2	4.19, 73.4	9.05, 62.1

各体重カテゴリーの開始用量は、体重 9-<25 kg：100 μg/回、体重 25-<50 kg：150 μg/回、体重≥50 kg：200 μg/回

a：各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与

b：各年齢別コホートの最初の 5 例は Week 1（各体重カテゴリーの開始用量を 1 週間反復投与）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、各体重カテゴリーの開始用量に補正して算出

c：薬物解析対象症例 62 例のうち、3 例は投与後 12 時間までの測定値が欠測しているため（トラフ値のみ）、59 例で算出

d：NS304P-P2-1 試験は各体重カテゴリーで N=2 のため SD は算出せず

e：服薬タイミングの誤りのため投与後 12 時間を欠損値扱いとし、投与前の値を補完してパラメータを算出

f：日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では $AUC_{\tau,ss}$、外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）では $AUC_{\tau,ss,dn}$

g：日本人小児 PAH 患者（NS304P-P2-1 試験）では $AUC_{\tau,ss,comb}$、外国人小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）では $AUC_{\tau,ss,comb,dn}$

［5.3.3.5-2 TABPK08, TABPK23、5.3.5.2-1 Table 14.2.6-1, Table 14.2.6-2、5.3.5.2-2 Table 47, Table 49（Erratum 2）を改変］

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザイン及び用法・用量の概要 3
2.7.3.1.2 対象患者の選択 6
2.7.3.1.2.1 選択基準 6
2.7.3.1.2.2 除外基準 7
2.7.3.1.3 前治療及び併用療法 7
2.7.3.1.4 有効性評価項目 8
2.7.3.1.4.1 肺血行動態（PVRI、PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2及びmRAP） 9
2.7.3.1.4.2 WHO機能分類クラス 9
2.7.3.1.4.3 Panama機能分類クラス 10
2.7.3.1.4.4 NT-proBNP濃度 10
2.7.3.1.4.5 6MWD 11
2.7.3.1.4.6 疾患進行 11
2.7.3.1.4.7 心エコー 11
2.7.3.1.5 統計解析方法 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 国内第II相試験（試験番号NS304P-P2-1、資料番号5.3.5.2-1、評価資料） 12
2.7.3.2.2 海外第II相試験［試験番号AC-065A203、資料番号5.3.5.2-2（中間解析時）、5.3.5.2-3（追加解析時）、評価資料］ 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 13
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 15
2.7.3.3.1.3 併用薬 15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 16
2.7.3.3.2.1 肺血管抵抗係数（PVRI） 16
2.7.3.3.2.2 その他の肺血行動態 16
2.7.3.3.2.3 WHO機能分類クラス 20
2.7.3.3.2.4 Panama機能分類クラス 21
2.7.3.3.2.5 NT-proBNP濃度 22
2.7.3.3.2.6 6分間歩行距離（6MWD） 23
2.7.3.3.2.7 疾患進行 25
2.7.3.3.2.8 心エコー 25
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 26
2.7.3.3.3.1 年齢別 26
2.7.3.3.3.2 体重別 28
2.7.3.3.3.3 維持用量（最大耐用量）別 29
2.7.3.3.4 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 30
2.7.3.3.5 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 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 32
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 35
2.7.3.6 付録 36

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
BMI	body mass index：体格指数
CES	carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
CHD	congenital heart disease：先天性疾患
CI	cardiac index：心係数
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTD	connective tissue disease：結合組織病
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
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
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
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
PAWP	pulmonary artery wedge pressure：肺動脈楔入圧
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
PVR	pulmonary vascular resistance：肺血管抵抗
PVRI	pulmonary vascular resistance index：肺血管抵抗係数
SD	standard deviation：標準偏差
sGC	soluble guanylate cyclase：可溶性グアニル酸シクラーゼ
SvO_2	mixed venous oxygen saturation：混合静脈血酸素飽和度
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion：三尖弁輪収縮期移動距離
TPR	total pulmonary resistance：全肺血管抵抗
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

2.7.3.1　背景及び概観

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、海外でも米国及び欧州等で承認されている。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。

本申請では、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）から得られた成績を用いて、小児 PAH 患者におけるセレキシパグ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。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）、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）］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）］であった。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。NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の概要は表 2.7.3.6-1 に示した。

NS304P-P2-1 試験では、国内で開発したウプトラビ錠小児用 0.05 mg と既存製剤のウプトラビ錠 0.2 mg を用いて実施し、国内第 I 相試験（NS304P-P1-1）において、これらの製剤間での生物学的同等性は確認されている。また、AC-065A203 試験では、海外で開発した小児用錠 0.05 mg と既存製剤のウプトラビ錠 0.2 mg を用いて実施し、海外第 I 相試験（AC-065-112）において、これらの製剤間の薬物動態は同程度と判断されている。なお、国内及び海外で開発した小児用錠は添加剤の組成が異なる。

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。

2.7.3.1.1　試験デザイン及び用法・用量の概要

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の試験デザインをそれぞれ図 2.7.3.1.1-1 及び図 2.7.3.1.1-2 に、NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の各体重カテゴリー（9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）で規定したセレキシパグの用量を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

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、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既存製剤（0.2 mg 錠）と開発製剤（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、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。

NS304P-P2-1 試験では連続した 2～5 回投与を中断した場合、中断前の用量から各体重カテゴリーの増量幅分を減量した用量で投与を再開し、連続した 6 回以上投与を中断した場合、各体重カテゴリーの開始用量から投与を再開した。AC-065A203 試験では 3 日間以上投与を中断した場合、各体重カテゴリーの開始用量から投与を再開した。

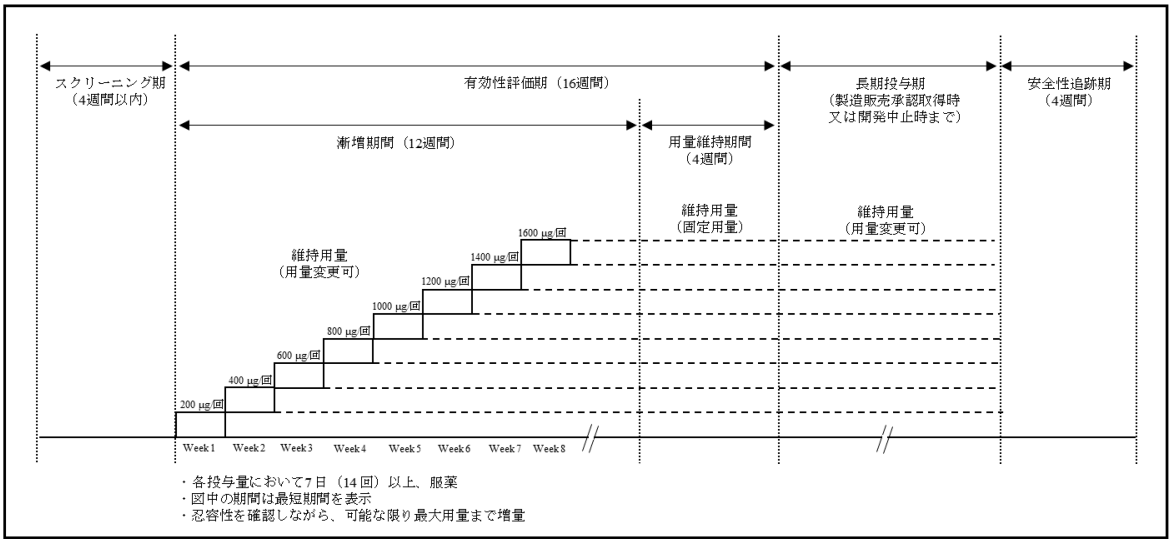


図 2.7.3.1.1-1　試験デザイン（NS304P-P2-1 試験）

体重 50 kg 以上の用量を例示

［5.3.5.2-1 図 9.1.1-1 を引用］

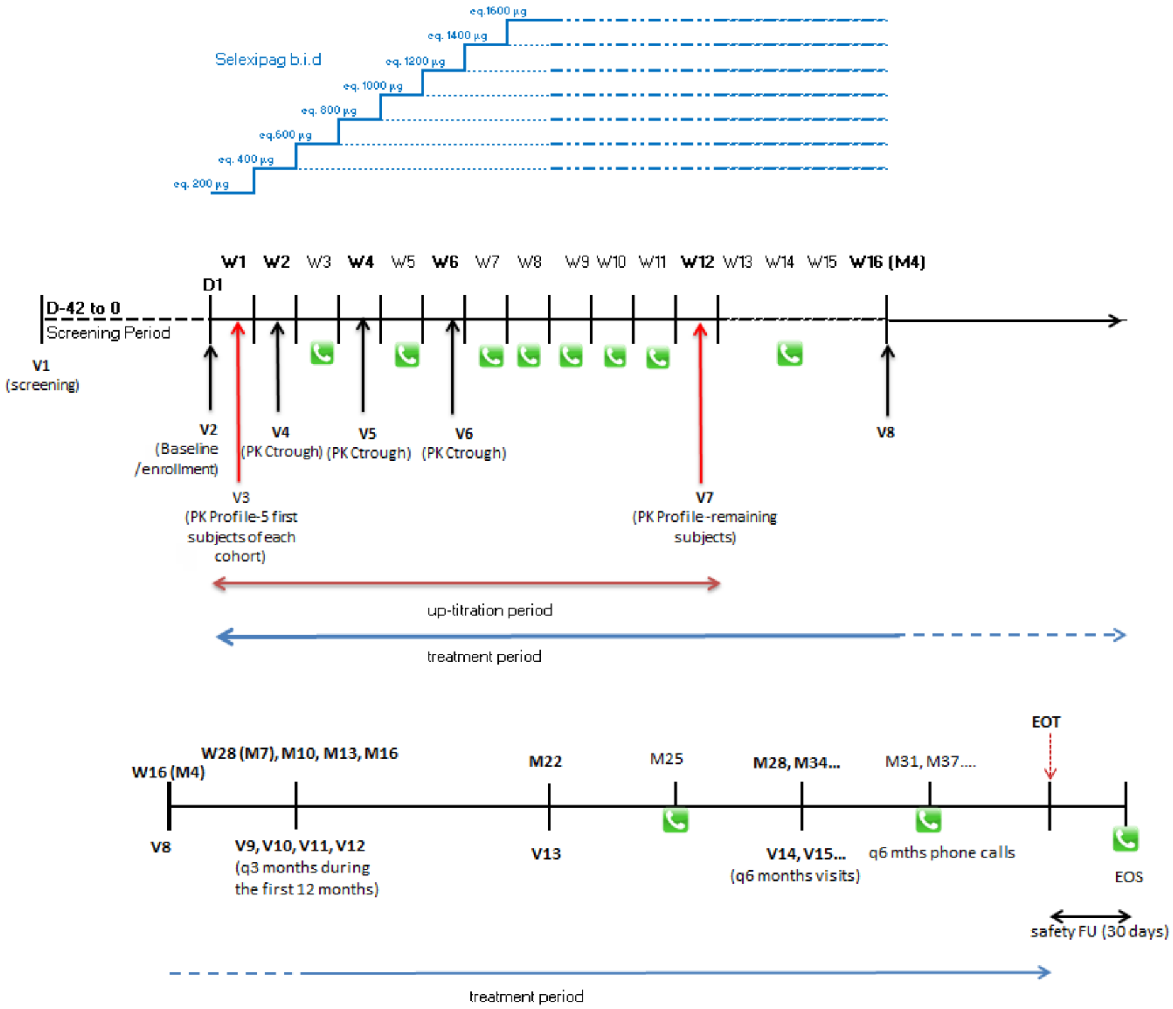


図 2.7.3.1.1-2 試験デザイン（AC-065A203 試験）

b.i.d：1 日 2 回、D：日、eq：各体重カテゴリーの相当量、EOS：治験終了日、EOT：投与終了日、FU：追跡期間、M：月、q：ごとに、V：来院、W：週

［5.3.5.2-2 Figure 1 を引用］

表 2.7.3.1.1-1 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 kg 以上 25 kg 未満	100 µg/回	100 µg/回	800 µg/回
体重 25 kg 以上 50 kg 未満	150 µg/回	150 µg/回	1200 µg/回
体重 50 kg 以上	200 µg/回	200 µg/回	1600 µg/回

2.7.3.1.2 対象患者の選択

2.7.3.1.2.1 選択基準

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の主な選択基準を表 2.7.3.1.2.1-1 に示す。

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安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上、肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg 以下、肺血管抵抗係数（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、特発性 PAH（IPAH）、遺伝性 PAH（HPAH）、先天性心疾患（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。

表 2.7.3.1.2.1-1 主な選択基準

	NS304P-P2-1 試験	AC-065A203 試験
年齢及び体重	同意取得時の年齢が 2 歳以上 15 歳未満、体重が 9 kg 以上	ベースライン/登録時の年齢が 2 歳以上 18 歳未満、体重が 9 kg 以上
PAH 診断基準	下記 1)～3)の基準に従って右心カテーテル検査により PAH と診断された患者 1) 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上 2) PAWP が 15 mmHg 以下 3) PVRI が 3 Wood 単位·m^2 以上	下記 1)～3)の基準に従って右心カテーテル検査により PAH と診断された患者 1) 安静時 mPAP が 25 mmHg 以上 2) PAWP が 15 mmHg 以下 3) PVRI が 3 Wood 単位·m^2 超
PAH 分類	以下のいずれかに該当する PAH 患者 ・IPAH ・HPAH ・CHD を伴う PAH a) 小さな短絡の CHD を伴う PAH b) 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 ・HIV 感染症に伴う PAH ・CTD に伴う PAH	以下のいずれかに該当する PAH 患者 ・IPAH ・HPAH ・CHD を伴う PAH a) 小さな短絡の CHD を伴う PAH b) 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 ・HIV 感染症に伴う PAH ・CTD に伴う PAH
WHO 機能分類クラス	I～IV	II～III

2.7.3.1.2.2 除外基準

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の主な除外基準を表 2.7.3.1.2.2-1 に示す。

両試験共に、門脈圧亢進症に伴う PAH、住血吸虫症に伴う PAH、肺静脈閉塞性疾患及び/又は肺毛細血管腫症に伴う PAH、アイゼンメンジャー症候群に伴う PAH、有意な左-右短絡（AC-065A203 試験では中等度から多量の左-右短絡）を伴う PAH の患者を除外した。

表 2.7.3.1.2.2-1 主な除外基準

	NS304P-P2-1 試験	AC-065A203 試験
病因	・門脈圧亢進症、住血吸虫症に伴う PAH、肺静脈閉塞性疾患及び/又は肺毛細血管腫症に伴う PAH ・アイゼンメンジャー症候群に伴う PAH ・有意な左-右短絡を伴う PAH ・大血管転位、総動脈幹症、心室中隔欠損を伴う単心室又は肺動脈閉鎖、フォンタン術後等のチアノーゼ性の CHD の患者 ・肺疾患に伴う肺高血圧症患者	・門脈圧亢進症、住血吸虫症に伴う PAH、肺静脈閉塞性疾患及び/又は肺毛細血管腫症に伴う PAH ・アイゼンメンジャー症候群に伴う PAH ・中等度～多量の左-右短絡を伴う PAH ・大血管転位、総動脈幹症、心室中隔欠損を伴う単心室又は肺動脈閉鎖、フォンタン術後等のチアノーゼ性の CHD の患者 ・肺疾患及び/又は低酸素症による肺高血圧患者
肝機能	・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）	・中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）
腎機能	・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］	・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）
その他	・PAH 特異的治療の開始が困難と判断された低血圧症の患者 ・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、消化管閉塞の既往又は合併があると判断された患者	・PAH 特異的治療の開始が困難な低血圧の臨床徴候を有すると判断された患者 ・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

2.7.3.1.3 前治療及び併用療法

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の前治療及び併用療法の規定を表 2.7.3.1.3-1 に示す。

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（PGI_2）及びその誘導体、強い又は中程度のシトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3 阻害薬、UGT2B7 阻害薬の併用を禁止した。

NS304P-P2-1 試験では、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ（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。また、酸素療法は右心カテーテル検査によるベースライン測定日の 30 日以上前から施行していた場合は併用可能とし、右心カテーテル検査実施前 30 分の酸素量は一定とした。

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。

表 2.7.3.1.3-1　前治療及び併用療法の規定

	NS304P-P2-1 試験	AC-065A203 試験
併用禁止薬	下記(1)の薬剤はベースライン測定 28 日前（ベラプロストは 7 日前）から長期投与期終了又は中止時まで、(2)～(3)の薬剤は治験薬投与開始前 2 週間から最終投与後 3 日まで、(4)の薬剤は治験薬投与開始前 90 日から長期投与期終了又は中止時まで、(5)の薬剤はベースライン測定前 28 日から有効性評価期終了又は中止時まで併用を禁止した。 (1) PGI_2 とその誘導体 (2) 強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬 (3) UGT1A3、UGT2B7 阻害薬 (4) 他の治験薬 (5) 新規の ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬及びカルシウム拮抗薬	下記の(1)の薬剤は治験薬投与開始前 2 ヵ月から最終投与後 3 日又は PAH の悪化まで、(2)～(3)の薬剤は治験薬投与開始前 2 週間から最終投与後 3 日まで併用を禁止した。 (1) PGI_2 とその誘導体 (2) 強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬 (3) UGT1A3、UGT2B7 阻害薬
併用制限薬	下記薬剤は、一定条件下で治験薬投与開始日から有効性評価期終了又は中止時まで併用を可能とした。 (1) ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬及びカルシウム拮抗薬 条件：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を使用しており、有効性評価期中も変更しないこと	下記薬剤は、一定条件下で併用を可能とした。 (1) ERA 及び PDE5 阻害薬 条件：治験薬投与開始前 3 ヵ月以上から一定用量を使用していること (2) 利尿薬 条件：治験薬投与開始前 1 ヵ月以上から一定用量を使用していること (3) PGI_2（静注/吸入）、一酸化窒素（吸入）、シルデナフィル（経口）等 条件：右心カテーテル時の急性血管反応性試験に対して使用（単回投与）していること (4) ホルモン避妊薬 条件：治験薬投与開始前 30 日以上から使用していること
併用禁止療法	下記療法は、治験期間中の併用を禁止した。 (1) 肺循環に影響を与える開発中の器具	—
併用制限療法	下記療法は、一定条件下で治験薬投与開始日から有効性評価期終了又は中止時まで併用を可能とした。 (1) 酸素療法 条件：ベースライン測定日の 30 日以上前から開始されており、右心カテーテル検査（ベースライン測定時、有効性評価期終了時及び有効性評価期中止時）実施前 30 分の酸素量は一定用量とすること。ただし、酸素療法とは治験期間中の持続的な酸素使用を指し、右心カテーテル検査後に被験者の状態が悪化したことによる一時的な使用等は酸素療法には該当しない。	—

2.7.3.1.4　有効性評価項目

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1.4-1 に示す。

表 2.7.3.1.4-1　有効性評価項目

	NS304P-P2-1 試験	AC-065A203 試験
PVRI	◎	—
PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2、mRAP	○	—
WHO 機能分類クラス	○	△
Panama 機能分類クラス	—	△
NT-proBNP 濃度	○	△
6MWD	○	△
疾患進行	—	△
心エコー	—	△

PVRI：肺血管抵抗係数、PVR：肺血管抵抗、mPAP：平均肺動脈圧、CI：心係数、TPR：全肺血管抵抗、SvO_2：混合静脈血酸素飽和度、mRAP：平均右房圧、NT-proBNP：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、6MWD：6 分間歩行距離
◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目

2.7.3.1.4.1　肺血行動態（PVRI、PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP）

NS304P-P2-1 試験では、PAH の正確な病態評価のために、右心カテーテルにより肺血行動態を測定し、PVRI、PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP を有効性評価項目として設定した。

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[1,2]。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、NS304P-P2-1 試験の主要評価項目は投与 16 週後の PVRI のベースラインからの変化量とした。さらに、AC-065A201 試験の成績を参考に、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」とした。PVRI 以外の肺血行動態（PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2 及び mRAP）は副次評価項目として設定した。

2.7.3.1.4.2　WHO 機能分類クラス

WHO 機能分類クラスは、通常、成人肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、予後予測や治療効果の指標等に用いられているが、小児 PAH 患者においても同様の有用性が報告[2,3]されているため、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（表 2.7.3.1.4.2-1）。

表 2.7.3.1.4.2-1　WHO 機能分類クラス

クラス I	身体活動に制限のない肺高血圧症患者： 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神等を生じない。
クラス II	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神等が起こる。
クラス III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者： 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で、過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神等が起こる。
クラス IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者： これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも、呼吸困難及び/又は疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪が起こる。

［5.3.5.2-1 16.1.1 別添 4 を引用］

2.7.3.1.4.3　Panama 機能分類クラス

Panama 機能分類クラスは、Pulmonary Vascular Research Institute の Pediatric Taskforce で提唱された小児肺高血圧症患者の重症度分類[4]であり、AC-065A203 試験で探索的評価項目として設定した（表 2.7.3.1.4.3-1 及び表 2.7.3.1.4.3-2）。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。

表 2.7.3.1.4.3-1　Panama 機能分類クラス（2～5 歳）

クラス I	無症候性で、正常に成長し、幼稚園/学校にほとんど欠席なく通園/通学し、同級生とスポーツをする時に身体活動の制限がない。
クラス II	同級生と遊んでいる時に、身体活動のわずかな制限、過度の呼吸困難及び疲労がある。安静時には自覚症状がない。独自の成長曲線で成長し続けている。幼稚園/学校の出席率は正常の 75%である。胸痛はない。
クラス IIIa	身体活動に著しい制限がある。習得した身体活動の退行がある。階段を上らず、友人と遊ぶことに消極的である。躊躇し、積極性に欠ける。安静時には自覚症状がない。通常以下の活動（例：衣服を着る）で、過度の呼吸困難、疲労、失神及び又は失神寸前の状態、又は胸痛を起こす。幼稚園/学校の出席率は正常の 50%未満に低下する。
クラス IIIb	幼稚園/学校に通園/通学できないが、自宅では動くことができる。外出時は車いすが必要である。成長障害がある。食欲不振がある。栄養補給が必要である。通常以下の活動で、過度の疲労、失神又は胸痛を起こす。クラス IIIa に追加した特徴がある。
クラス IV	全ての身体活動で過度の呼吸困難、疲労、失神又は胸痛が伴う、学校に出席できない、車いすが必要、友人と交流できない。失神及び/又は右心不全がある。クラス IIIb に追加した特徴がある。

［5.3.5.2-2 Appendix 1 14.2 を引用］

表 2.7.3.1.4.3-2　Panama 機能分類クラス（5～16 歳）

クラス I	無症候性で、独自の成長曲線で成長し、幼稚園/学校にほとんど欠席なく通園/通学し、同級生とスポーツをする時に身体活動の制限がない。
クラス II	同級生と遊んでいる時に、身体活動のわずかな制限、過度の呼吸困難及び疲労がある。安静時には自覚症状がない。独自の成長曲線で成長し続けている。学校の出席率は正常の 75%である。胸痛はない。
クラス IIIa	身体活動に著しい制限がある。スポーツに参加できない。安静時には自覚症状がない。 通常以下の活動で過度の呼吸困難、疲労、失神又は胸痛を起こす。学校の出席率は正常の 50%未満に低下する。
クラス IIIb	学校に通学できないが、自宅では動くことができ、友人と交流する。外出時は車いすが必要である。成長障害がある。食欲不振がある。栄養補給が必要である。通常以下の活動（例：衣服を着る）で過度の呼吸困難、疲労、失神及び又は失神寸前の状態、又は胸痛を起こす。クラス IIIa に追加した特徴がある。
クラス IV	全ての身体活動で過度の呼吸困難、疲労、失神又は胸痛が伴う、学校に出席できない、車いすが必要、友人と交流できない。失神及び/又は右心不全がある。クラス IIIb に追加した特徴がある。

［5.3.5.2-2 Appendix 1 14.2 を引用］

2.7.3.1.4.4　NT-proBNP 濃度

PAH が重症になり右心負荷や右心不全が生じるようになると、NT-proBNP 濃度が上昇する。PAH による右心負荷に対するセレキシパグの効果を検討するために、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。

2.7.3.1.4.5 6MWD

6MWD は、PAH の重症度や予後と相関することが確認されており、7 歳以上の小児 PAH 患者において治療効果の指標として有用であることが報告されているが、一方、乳幼児では 6MWD の測定が困難であり [5,6]、有用性も不明確である。そのため、NS304P-P2-1 試験では副次評価項目として 6 分間歩行試験の実施が可能な患者を対象に評価し、AC-065A203 試験では探索的評価項目としてコホート 1（12 歳以上 18 歳未満）及びコホート 2（6 歳以上 12 歳未満）を対象に評価した。

2.7.3.1.4.6 疾患進行

AC-065A203 試験では、セレキシパグの投与開始から最終投与後 7 日までの以下に定義する最初の疾患進行イベントが発現するまでの期間を探索的評価項目として設定した。

a) 死亡（原因不問）
b) 心房中隔裂開術、ポッツ吻合術又は肺移植リストへの登録
c) PAH 悪化による入院
d) PAH の臨床症状悪化（以下に定義）：
   新規の肺血管拡張薬、静注利尿薬又は長期酸素投与の開始に加え、以下のうち 1 つ以上該当する。
   - WHO 機能分類クラスの悪化
   - 失神の発現又は悪化
   - 2 つ以上の PAH 症状（息切れ、呼吸困難、胸痛、チアノーゼ、めまい/失神に近い症状、疲労）の発現又は悪化
   - 経口利尿薬に反応しない右心不全の徴候の発現又は悪化

2.7.3.1.4.7 心エコー

心エコーは小児PAH患者の右室の形態及び機能における重症度評価に有用であり、AC-065A203試験で右室収縮期圧、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の心エコーパラメータを探索的評価項目として設定した。

2.7.3.1.5 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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 II 相試験（試験番号 NS304P-P2-1、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

NS304P-P2-1 試験では、小児 PAH 患者を対象に各体重カテゴリー（9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）で規定された用量のセレキシパグを 1 日 2 回食後に経口投与した時の薬物動態、有効性及び安全性を非対照、オープンラベルで検討した。

セレキシパグが投与された 6 例全例が有効性の解析対象集団である FAS であった。

被験者 6 例は年齢の平均値（最小値～最大値）が 9.2（3～13）歳、男性及び女性が各 3 例、体重の平均値（最小値～最大値）が 35.25（12.8～53.8）kg であり、PAH 分類は IPAH が 5 例、CHD を伴う PAH が 1 例であった。

主要評価項目の PVRI について、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、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。有効性評価期終了時までの各被験者の PVRI 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。

PVRI 以外の肺血行動態については、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）が、PVR：-6.237（6.539）Wood 単位、mPAP：-5.7（15.6）mmHg、CI：0.463（0.470）L/min/m^2、TPR：-5.823（6.595）Wood 単位、SvO_2：-0.60（5.83）%、mRAP：0.3（1.2）mmHg であり、PVR、mPAP、CI 及び TPR は改善傾向を示した。

WHO 機能分類クラスについて、有効性評価期終了時では 6 例中 1 例がベースラインから改善し、悪化は認められなかった。長期投与期の 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。

NT-proBNP 濃度については、有効性評価期終了時のベースラインから変化量の平均値（標準偏差）は -198.05（472.86）pg/mL、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%）であり、改善傾向を示した。長期投与期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 であった。

6MWD については、評価可能であった 4 例における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 -2.0（66.8）m であり、ほとんど変化は認められなかった。長期投

与期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、改善傾向を示した。

2.7.3.2.2 海外第 II 相試験［試験番号 AC-065A203、資料番号 5.3.5.2-2（中間解析時）、5.3.5.2-3（追加解析時）、評価資料］

AC-065A203 試験では、小児 PAH 患者を対象にセレキシパグを各体重カテゴリー（9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）で規定された用量で 1 日 2 回経口投与した時の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を非対照、オープンラベルで検討した。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。

セレキシパグが投与された 63 例全例が有効性の解析対象集団である FAS であった。

被験者 63 例は年齢の平均値（最小値～最大値）が 9.0（2～17）歳、男性 42.9%及び女性 57.1%、体重の平均値（最小値～最大値）が 31.4（10～94）kg であり、PAH 分類は IPAH が 49.2%、HPAH が 7.9%、CHD に伴う PAH が 42.9%であった。

追加解析時において、WHO 機能分類クラスは、Week 16 で 55 例中 10 例がベースラインから改善し、悪化は 1 例であった。Month 13 で 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、Week 16 で 52 例中 10 例がベースラインから改善し、悪化は 2 例であった。Month 13 で 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 17.5%（11/63 例）であり、大半の被験者が追加解析時までに疾患進行イベントを発現しなかった。

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 16 で -78.51（383.106）pmol/L、Month 13 で -29.12（173.076）pmol/L であり、改善傾向を示した。また、6MWD の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、改善傾向を示した。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。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

NS304P-P2-1 試験及び 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を表 2.7.3.3.1.1-1 に、NS304P-P2-1 試験の各被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.1-2 に示す。

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。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。

また、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。

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

（NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験、FAS）

	NS304P-P2-1 試験 N=6	AC-065A203 試験 N=63
年齢（歳）		
Mean (SD)	9.2 (4.0)	9.0 (4.53)
Median	10.0	8.0
Min, Max	3, 13	2, 17
年齢 n(%)		
2-<6 歳	1 (16.7%)	20 (31.7%)
6-<12 歳	3 (50.0%)	21 (33.3%)
12-<15 歳/12-<18 歳 [a]	2 (33.3%)	22 (34.9%)
性別 n(%)		
男性	3 (50.0%)	27 (42.9%)
女性	3 (50.0%)	36 (57.1%)
身長（cm）		
Mean (SD)	134.58 (25.72)	129.4 (24.54)
Median	137.35	126.0
Min, Max	94.6, 162.0	82, 181
体重（kg）		
Mean (SD)	35.25 (18.01)	31.4 (17.83)
Median	38.00	25.0
Min, Max	12.8, 53.8	10, 94
体重 n(%)		
9-<25 kg	2 (33.3%)	31 (49.2%)
25-<50 kg	2 (33.3%)	19 (30.2%)
≥50 kg	2 (33.3%)	13 (20.6%)
BMI（kg/m^2）		
Mean (SD)	18.02 (4.56)	17.2 (4.65)
Median	16.98	15.8
Min, Max	13.6, 25.0	11, 38
人種 n(%)		
アジア人	6 (100.0%)	16 (25.4%)
白人	0	39 (61.9%)
その他	0	2 (3.2%)
不明	0	6 (9.5%)
PAH 分類 n(%)		
IPAH	5 (83.3%)	31 (49.2%)
HPAH	0	5 (7.9%)
CHD に伴う PAH	1 (16.7%)	27 (42.9%)
小さな短絡の CHD に伴う PAH	0	15 (23.8%)
CHD の術後から 6 ヵ月以上経過し再発/残存/進行する	1 (16.7%)	12 (19.0%)
WHO 機能分類クラス n(%)		
II	5 (83.3%)	37 (58.7%)
III	1 (16.7%)	26 (41.3%)

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性
（NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験、FAS）（続き）

	NS304P-P2-1 試験 N=6	AC-065A203 試験 N=63
肺血管拡張薬併用の有無		
有	3 (50.0%)	59 (93.7%)
ERA 単剤	0	7 (11.1%)
PDE5 阻害薬単剤	0	20 (31.7%)
sGC 刺激薬単剤	0	0
ERA+PDE5 阻害薬	3 (50.0%)	32 (50.8%)
ERA+sGC 刺激薬	0	0
無	3 (50.0%)	4 (6.3%)

a：NS304P-P2-1 試験は 12 歳以上 15 歳未満、AC-065A203 試験は 12 歳以上 18 歳未満

［5.3.5.2-1 表 10.4-1、5.3.5.2-2 TSIDEM01A、TSIDEM02A、Table 9 を改変］

表 2.7.3.3.1.1-2　各被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性
（NS304P-P2-1 試験）

体重カテゴリー	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
年齢 (歳)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
身長 (cm)	11[redacted].9	9[redacted].6	13[redacted].3	14[redacted].4	16[redacted].0	15[redacted].3
体重 (kg)	1[redacted].6	1[redacted].8	2[redacted].7	4[redacted].3	5[redacted].3	5[redacted].8
BMI (kg/m^2)	13.6	14.3	14.8	25.0	19.2	21.2
PAH 分類	IPAH	IPAH	IPAH	IPAH	CHD-PAH	IPAH
肺血管拡張薬併用	有 ERA+PDE5 阻害薬	無	無	無	有 ERA+PDE5 阻害薬	有 ERA+PDE5 阻害薬
WHO 機能分類クラス	II	II	II	III	II	II

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 10.4-2 を引用］

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

NS304P-P2-1 試験では、被験者 6 例にセレキシパグが投与され、全ての被験者が有効性評価期を完了し、長期投与期において 1 例が治験計画の不遵守により中止した。セレキシパグが投与された 6 例全例が FAS であった。

AC-065A203 試験では、被験者 63 例にセレキシパグが投与され、追加解析時に 46 例が試験を継続中であった。中止した 17 例の中止理由は、死亡 7 例、有害事象 4 例、効果不十分 3 例であった。セレキシパグが投与された 63 例全例が FAS であった。

2.7.3.3.1.3　併用薬

NS304P-P2-1 試験では、ベースライン時に半数の被験者（3/6 例）が ERA 及び PDE5 阻害薬を併用していた。

AC-065A203 試験では、ベースライン時に大半の被験者（59/63 例、93.7%）が ERA 及び/又は PDE5 阻害薬を併用していた。単剤併用は 42.9%であり、その内訳はシルデナフィル 31.7%、ボセンタン 11.1%であった。二剤併用は 50.8%であり、その内訳はボセンタンとシルデナフィル 36.5%、

ボセンタンとタダラフィル 7.9%、アンブリセンタンとタダラフィル、マシテンタンとシルデナフィルが各 3.2%であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 肺血管抵抗係数（PVRI）

（1） NS304P-P2-1 試験

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（表 2.7.3.3.2.1-1）。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。

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 2.7.3.3.2.1-2）。

表 2.7.3.3.2.1-1 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］

表 2.7.3.3.2.1-2 各被験者における PVRI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（NS304P-P2-1 試験）

PVRI（Wood 単位·m^2）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	16.79	14.00	17.05	37.50	9.52	12.90
有効性評価期終了時	7.19	7.67	16.01	20.89	7.23	15.48
ベースラインからの変化量	-9.60	-6.33	-1.04	-16.61	-2.29	2.58

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.1-3 を引用］

2.7.3.3.2.2 その他の肺血行動態

（1） NS304P-P2-1 試験

1） 肺血管抵抗（PVR）

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（表 2.7.3.3.2.2-1）。

各被験者における有効性評価期終了時の PVR のベースラインからの変化量は -13.03～1.39 Wood 単位であった（表 2.7.3.3.2.2-2）。

表 2.7.3.3.2.2-1　PVR 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）

PVR（Wood 単位）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	17.522	8.784	19.020	6.23	28.13
有効性評価期終了時	6	11.285	4.299	11.480	4.67	16.01
ベースラインからの変化量	6	-6.237	6.539	-6.360	-13.03	1.39

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.4-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.2-2　各被験者における PVR 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）

PVR（Wood 単位）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	21.12	24.42	16.92	28.13	6.23	8.31
有効性評価期終了時	8.97	13.26	16.01	15.10	4.67	9.70
ベースラインからの変化量	-12.15	-11.16	-0.91	-13.03	-1.56	1.39

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.4-2 を引用］

2）　平均肺動脈圧（mPAP）

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（表 2.7.3.3.2.2-3）。

各被験者における有効性評価期終了時の mPAP のベースラインからの変化量は -30～12 mmHg であった（表 2.7.3.3.2.2-4）。

表 2.7.3.3.2.2-3　mPAP 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）

mPAP（mmHg）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	55.2	18.6	47.5	39	82
有効性評価期終了時	6	49.5	18.0	46.5	30	78
ベースラインからの変化量	6	-5.7	15.6	-5.0	-30	12

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.2-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.2-4　各被験者における mPAP 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）

mPAP（mmHg）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	75	45	50	82	40	39
有効性評価期終了時	45	30	62	78	34	48
ベースラインからの変化量	-30	-15	12	-4	-6	9

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.2-2 を引用］

3） 心係数（CI）

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（表 2.7.3.3.2.2-5）。

各被験者における有効性評価期終了時の CI のベースラインからの変化量は 0.04～1.24 L/min/m^2 であった（表 2.7.3.3.2.2-6）。

表 2.7.3.3.2.2-5　CI 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）

CI（L/min/m^2）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	2.898	0.746	2.790	1.92	4.05
有効性評価期終了時	6	3.362	0.682	3.235	2.52	4.59
ベースラインからの変化量	6	0.463	0.470	0.335	0.04	1.24

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.3-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.2-6　各被験者における CI 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）

CI（L/min/m^2）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	4.05	3.00	2.58	1.92	3.36	2.48
有効性評価期終了時	4.59	3.13	3.31	3.16	3.46	2.52
ベースラインの変化量	0.54	0.13	0.73	1.24	0.10	0.04

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.3-2 を引用］

4） 全肺血管抵抗（TPR）

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（表 2.7.3.3.2.2-7）。

各被験者における有効性評価期終了時の TPR のベースラインからの変化量は -14.18～1.81 Wood 単位であった（表 2.7.3.3.2.2-8）。

表 2.7.3.3.2.2-7　TPR 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）

TPR（Wood 単位）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	19.770	9.386	21.260	7.78	32.03
有効性評価期終了時	6	13.947	4.680	14.400	6.36	18.73
ベースラインからの変化量	6	-5.823	6.595	-5.505	-14.18	1.81

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.5-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.2-8　各被験者における TPR 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）

TPR（Wood 単位）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	23.29	26.16	19.23	32.03	7.78	10.13
有効性評価期終了時	12.23	16.57	18.73	17.85	6.36	11.94
ベースラインからの変化量	-11.06	-9.59	-0.50	-14.18	-1.42	1.81

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.5-2 を引用］

5）　混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）

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（表 2.7.3.3.2.2-9）。

各被験者における有効性評価期終了時の SvO_2 のベースラインからの変化量は、-11.4～4.6%であった（表 2.7.3.3.2.2-10）。

表 2.7.3.3.2.2-9　SvO_2 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）

SvO_2（%）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	67.87	5.97	69.20	58.5	76.0
有効性評価期終了時	6	67.27	10.36	69.30	47.1	75.0
ベースラインからの変化量	6	-0.60	5.83	0.25	-11.4	4.6

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.6-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.2-10　各被験者における SvO_2 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）

SvO_2（%）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	70.3	64.0	69.0	58.5	76.0	69.4
有効性評価期終了時	74.9	68.0	70.5	47.1	75.0	68.1
ベースラインからの変化量	4.6	4.0	1.5	-11.4	-1.0	-1.3

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.6-2 を引用］

6）　平均右房圧（mRAP）

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 2.7.3.3.2.2-11）。

各被験者における有効性評価期終了時の mRAP のベースラインからの変化量は、-1～2 mmHg であった（表 2.7.3.3.2.2-12）。

表 2.7.3.3.2.2-11　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）

mRAP（mmHg）	N	Mean	SD	Median	Min	Max
ベースライン	6	6.0	4.5	5.5	1	14
有効性評価期終了時	6	6.3	4.2	5.5	1	13
ベースラインからの変化量	6	0.3	1.2	0.5	-1	2

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.1-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.2-12　各被験者における 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）

mRAP（mmHg）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	6	1	3	14	5	7
有効性評価期終了時	5	1	4	13	6	9
ベースラインからの変化量	-1	0	1	-1	1	2

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.1-2 を引用］

2.7.3.3.2.3　WHO 機能分類クラス

（1）　NS304P-P2-1 試験

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（表 2.7.3.3.2.3-1 及び表 2.7.3.3.2.3-2）。

表 2.7.3.3.2.3-1　WHO 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル

（NS304P-P2-1 試験、FAS）

		ベースライン				
		I	II	III	IV	計
有効性評価期終了時	I	0	0	0	0	0
	II	0	5	1	0	6
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
	計	0	5	1	0	6
Week 40	I	0	0	0	0	0
	II	0	5	1	0	6
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
	計	0	5	1	0	6
Week 64	I	0	1	0	0	1
	II	0	2	1	0	3
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
	計	0	3	1	0	4

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.8-1 を引用］

表 2.7.3.3.2.3-2　各被験者における WHO 機能分類クラスのベースラインからの変化

（NS304P-P2-1 試験）

	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	II	II	II	III	II	II
有効性評価期終了時	II	II	II	II	II	II
Week 40	II	II	II	II	II	II
Week 64	II	II	—[b]	II	I	—[c]

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：データカットオフ時点で Week 64 に到達せず
c：Week 64 到達前に中止

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.8-2 を引用］

（2）　AC-065A203 試験

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）（表 2.7.3.3.2.3-3）。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）。

表 2.7.3.3.2.3-3　WHO 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル

（AC-065A203 試験、追加解析時、FAS）

	ベースライン		
	II	III	計
Week 16	34	21	55
I	2	0	2
II	31	8	39
III	1	13	14
Month 13	28	18	46
I	3	2	5
II	24	8	32
III	1	8	9

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL1 を引用］

2.7.3.3.2.4　Panama 機能分類クラス

（1）　AC-065A203 試験

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）（表 2.7.3.3.2.4-1）。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。

表 2.7.3.3.2.4-1　Panama 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル
（AC-065A203 試験、追加解析時、FAS）

	ベースライン				
	I	II	IIIa	IIIb	計
Week 16	0	34	17	1	52
I	0	2	0	0	2
II	0	31	7	0	38
IIIa	0	1	9	1	11
IIIb	0	0	1	0	1
Month 13	0	27	14	1	42
I	0	2	1	0	3
II	0	24	7	1	32
IIIa	0	1	5	0	6
IIIb	0	0	1	0	1

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL3 を引用］

2.7.3.3.2.5　NT-proBNP 濃度

（1）　NS304P-P2-1 試験

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 2.7.3.3.2.5-1 及び表 2.7.3.3.2.5-2）。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。

各被験者における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量は、有効性評価期終了時で -1160.0～47.0 pg/mL、Week 40 で -4795.0～274.0 pg/mL、Week 64 で -5024.0～95.7 pg/mL であった（表 2.7.3.3.2.5-3）。

表 2.7.3.3.2.5-1　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 2.7.3.3.2.5-2　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］

表 2.7.3.3.2.5-3　各被験者における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
（NS304P-P2-1 試験）

NT-proBNP 濃度（pg/mL）	体重 9-<25 kg		体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	104.0	208.0	91.8	5270.0	39.3	139.0
有効性評価期終了時	85.3	154.0	56.9	4110.0	71.6	186.0
ベースラインからの変化量	-18.7	-54.0	-34.9	-1160.0	32.3	47.0
Week 40	111.0	130.0	128.0	475.0	147.0	413.0
ベースラインからの変化量	7.0	-78.0	36.2	-4795.0	107.7	274.0
Week 64	115.0	195.0	— [b]	246.0	135.0	— [c]
ベースラインからの変化量	11.0	-13.0	— [b]	-5024.0	95.7	— [c]

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：データカットオフ時点で Week 64 に到達せず
c：Week 64 到達前に中止

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.9-3 を引用］

（2）　AC-065A203 試験

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 2.7.3.3.2.5-4）。

表 2.7.3.3.2.5-4　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］

2.7.3.3.2.6　6 分間歩行距離（6MWD）

（1）　NS304P-P2-1 試験

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 2.7.3.3.2.6-1）。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。

各被験者における 6MWD のベースラインからの変化量は、有効性評価期終了時で -62～91 m、Week 40 で -9～124 m、Week 64 で -10 及び 32 m であった（表 2.7.3.3.2.6-2）。

表 2.7.3.3.2.6-1　6MWD 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］

表 2.7.3.3.2.6-2　各被験者における 6MWD のベースラインからの変化量（NS304P-P2-1 試験）

6MWD（m）	体重 25-<50 kg		体重≥50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ベースライン	349	372	550	558
有効性評価期終了時	440	310	549	522
ベースラインからの変化量	91	-62	-1	-36
Week 40	473	380	570	549
ベースラインからの変化量	124	8	20	-9
Week 64	— [b]	362	582	— [c]
ベースラインからの変化量	— [b]	-10	32	— [c]

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略。
b：データカットオフ時点で Week 64 に到達せず
c：Week 64 到達前に中止

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.7-2 を引用］

（2） AC-065A203 試験

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 2.7.3.3.2.6-3）。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 2.7.3.3.2.6-3　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］

2.7.3.3.2.7 疾患進行

1） AC-065A203 試験

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（表 2.7.3.3.2.7-1）。

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（5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL6）。

表 2.7.3.3.2.7-1 疾患進行イベントの発現状況（AC-065A203 試験、追加解析時、FAS）

	N=63
疾患進行イベントの発現	
イベント発現なし	52 (82.5%)
イベント発現あり	11 (17.5%)
初発のイベント	
死亡（全ての原因）	4 (6.3%)
PAH 悪化による入院	1 (1.6%)
PAH の臨床症状悪化	6 (9.5%)
WHO 機能分類クラスの悪化	1 (1.6%)
2 つ以上の PAH 症状の発現又は悪化	4 (6.3%)
その他	1 (1.6%)

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL7 を引用］

2.7.3.3.2.8 心エコー

（1） AC-065A203 試験

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（表 2.7.3.3.2.8-1）。

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。

表 2.7.3.3.2.8-1　心エコーパラメータのベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、追加解析時、FAS）

		N	Mean (SD)	Median	Min, Max
右室収縮期圧（mmHg）	ベースライン	61	64.95 (29.730)	64.17	7.2, 130.9
	Week 16	51	63.33 (30.107)	59.18	10.7, 133.9
	ベースラインからの変化量	50	-2.00 (18.340)	0.22	-81.8, 37.1
	Month 7	42	65.14 (29.123)	59.08	11.5, 132.7
	ベースラインからの変化量	41	-3.53 (22.913)	1.55	-83.9, 33.7
TAPSE（mm）	ベースライン	60	15.70 (3.371)	15.99	8.5, 26.8
	Week 16	53	16.77 (4.052)	17.12	8.6, 26.5
	ベースラインからの変化量	52	1.11 (3.821)	0.52	-5.6, 12.9
	Month 7	44	17.96 (4.281)	18.35	9.7, 27.6
	ベースラインからの変化量	43	2.09 (4.116)	2.02	-8.4, 10.3
右室流出路収縮期加速時間（msec）	ベースライン	60	80.11 (25.675)	78.05	33.9, 164.1
	Week 16	53	88.29 (24.471)	81.71	52.9, 152.0
	ベースラインからの変化量	51	6.95 (20.234)	6.82	-47.0, 54.3
	Month 7	44	91.05 (27.185)	88.24	37.1, 150.2
	ベースラインからの変化量	42	8.75 (23.708)	7.75	-43.4, 60.1
左室 eccentricity index	ベースライン	60	1.88 (0.749)	1.71	0.6, 4.0
	Week 16	53	1.86 (0.838)	1.58	0.8, 4.5
	ベースラインからの変化量	52	0.05 (0.472)	0.01	-1.0, 1.5
	Month 7	44	1.85 (0.799)	1.62	0.9, 4.7
	ベースラインからの変化量	43	0.04 (0.427)	0.03	-0.8, 1.3
右房面積係数（cm^2/m^2）	ベースライン	60	13.35 (5.568)	11.74	4.5, 31.8
	Week 16	53	12.87 (5.003)	11.66	6.1, 32.5
	ベースラインからの変化量	51	-0.13 (2.681)	0.35	-7.5, 6.6
	Month 7	45	12.67 (4.684)	11.82	6.2, 30.8
	ベースラインからの変化量	43	-0.25 (2.413)	0.14	-7.0, 5.7
三尖弁弁輪径（mm）	ベースライン	61	26.08 (7.154)	24.81	10.3, 46.6
	Week 16	53	26.31 (6.882)	26.67	9.6, 46.4
	ベースラインからの変化量	52	-0.15 (4.686)	-0.08	-18.0, 10.7
	Month 7	44	26.18 (5.910)	26.25	11.6, 41.5
	ベースラインからの変化量	43	-0.22 (4.338)	-0.17	-12.0, 11.1

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　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（クラス III→クラス II：5 例）、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（クラス II→クラス I、クラス III→クラス II：各 2 例）、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（クラス III→クラス II）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス III）。

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（クラス IIIa→クラス II：4 例）、悪化は 1 例であった（クラス IIIa→クラス IIIb）。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（クラス II→クラス I、クラス IIIa→クラス II：各 2 例、クラス IIIb→クラス IIIa：1 例）、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（クラス IIIa→クラス II）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス IIIa）。

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（表 2.7.3.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.3.1-2）。なお、6MWD は 2 歳以上 6 歳未満では測定しなかった。

表 2.7.3.3.3.1-1　年齢別の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、FAS）

	NT-proBNP 濃度（pmol/L）			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
年齢：≥12-<18 歳				
ベースライン	22	110.32 (170.410)	39.89	6.0, 670.8
Week 16	20	75.67 (142.996)	21.36	6.0, 620.9
ベースラインからの変化量	20	-34.70 (111.354)	-8.40	-445.1, 159.6
年齢：≥6-<12 歳				
ベースライン	21	256.03 (604.537)	60.58	6.0, 2723.0
Week 16	19	76.64 (104.188)	32.09	7.9, 431.2
ベースラインからの変化量	19	-189.22 (636.103)	-6.47	-2694.8, 141.0
年齢：≥2-<6 歳				
ベースライン	20	282.40 (535.019)	52.85	7.6, 2140.0
Week 16	16	54.63 (62.078)	33.63	7.2, 250.1
ベースラインからの変化量	16	-1.78 (52.435)	7.64	-125.7, 131.0

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL4 を引用］

表 2.7.3.3.3.1-2　年齢別の 6MWD のベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、FAS）

	6MWD（m）			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
年齢：≥12-<18 歳				
ベースライン	22	367.11 (135.365)	392.50	158.0, 621.0
Week 16	20	383.19 (120.500)	421.40	50.0, 540.0
ベースラインからの変化量	20	16.22 (68.693)	4.50	-115.0, 159.0
年齢：≥6-<12 歳				
ベースライン	20	426.35 (119.835)	425.50	218.0, 729.0
Week 16	19	446.58 (125.239)	450.00	220.0, 696.0
ベースラインからの変化量	18	27.50 (78.076)	23.00	-178.0, 182.0

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL2 を引用］

2.7.3.3.3.2 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（クラス III→クラス II：2 例、クラス II→クラス I：1 例、）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス III）。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（クラス III→クラス II：4 例、クラス II→クラス I：1 例）、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（クラス III→クラス II：2 例）、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（クラス IIIa→クラス II：2 例、クラス II→クラス I：1 例）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス IIIa）。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（クラス IIIa→クラス II：3 例、クラス II→クラス I、クラス IIIb→クラス IIIa：各 1 例）、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（クラス IIIa→クラス II：2 例）、悪化は 1 例であった（クラス IIIa→クラス IIIb）。

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（表 2.7.3.3.3.2-1 及び表 2.7.3.3.3.2-2）。

表 2.7.3.3.3.2-1 体重別の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、FAS）

	NT-proBNP 濃度（pmol/L）			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
体重：9-<25 kg				
ベースライン	31	304.18 (627.558)	63.11	6.0, 2723.0
Week 16	26	69.39 (96.539)	31.09	7.2, 431.2
ベースラインからの変化量	26	-110.54 (530.354)	-5.33	-2694.8, 141.0
体重：25-<50 kg				
ベースライン	19	147.86 (254.561)	41.23	6.0, 957.7
Week 16	17	87.80 (146.770)	34.41	7.6, 620.9
ベースラインからの変化量	17	-58.33 (197.510)	-6.84	-800.3, 104.8
体重：≥50 kg				
ベースライン	13	93.30 (135.102)	53.87	6.0, 496.4
Week 16	12	45.59 (71.843)	19.71	6.0, 263.4
ベースラインからの変化量	12	-37.68 (140.111)	-6.17	-445.1, 159.6

［5.3.5.2-3 NS13TEFEXPL2 を引用］

表 2.7.3.3.3.2-2 体重別の 6MWD のベースラインからの変化量
（AC-065A203 試験、FAS）

	6MWD（m）			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
体重：9-<25 kg				
ベースライン	12	402.00 (132.379)	391.00	218.0, 729.0
Week 16	14	406.50 (104.749)	390.00	280.0, 630.0
ベースラインからの変化量	11	23.36 (97.710)	3.00	-178.0, 182.0
体重：25-<50 kg				
ベースライン	17	421.97 (107.837)	438.00	215.0, 630.0
Week 16	16	434.99 (124.499)	453.50	220.0, 696.0
ベースラインからの変化量	15	30.35 (49.617)	30.00	-30.0, 149.0
体重：≥50 kg				
ベースライン	13	354.31 (153.053)	360.00	158.0, 621.0
Week 16	12	377.33 (140.759)	429.50	50.0, 540.0
ベースラインからの変化量	12	8.92 (74.735)	4.50	-115.0, 159.0

［5.3.5.2-3 NS11TEFEXPL2 を引用］

2.7.3.3.3.3 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（クラス III→クラス II：5 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）。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（クラス III→クラス II）、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（クラス IIIa→クラス II：4 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 IIIa）。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（クラス IIIa→クラス II：3 例、クラス IIIb→クラス IIIa：1 例）、悪化は 1 例であった（クラス IIIa→クラス IIIb）。

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（表 2.7.3.3.3.3-1 及び表 2.7.3.3.3.3-2）。

表 2.7.3.3.3.3-1　セレキシパグ維持用量別の NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（AC-065A203 試験、FAS）

	NT-proBNP 濃度（pmol/L）			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
維持用量[a]：100-400 μg/回				
ベースライン	4	90.03 (84.497)	62.09	22.3, 213.6
Week 16	3	43.85 (34.999)	41.95	9.8, 79.8
ベースラインからの変化量	3	-4.98 (18.575)	-12.49	-18.6, 16.2
維持用量[a]：>400-1000 μg/回				
ベースライン	41	254.74 (559.804)	41.12	6.0, 2723.0
Week 16	36	72.01 (127.006)	27.28	6.0, 620.9
ベースラインからの変化量	36	-86.13 (450.665)	-3.96	-2694.8, 141.0
維持用量[a]：>1000-1600 μg/回				
ベースライン	18	147.07 (237.408)	76.45	6.0, 957.7
Week 16	16	70.00 (71.998)	34.46	6.0, 263.4
ベースラインからの変化量	16	-75.13 (230.645)	-9.45	-800.3, 159.6

a：用量維持期間開始時に処方された用量（漸増期間に中止した被験者は最後の投与量）

［5.3.5.2-3 NS19TEFEXPL4 を引用］

表 2.7.3.3.3.3-2　セレキシパグ維持用量別の 6MWD のベースラインからの変化量（AC-065A203 試験、FAS）

	6MWD（m）			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
維持用量[a]：100-400 μg/回				
ベースライン	2	235.00 (70.711)	235.00	185.0, 285.0
Week 16	1	360.00	360.00	360.0, 360.0
ベースラインからの変化量	1	75.00	75.00	75.0, 75.0
維持用量[a]：>400-1000 μg/回				
ベースライン	24	405.79 (139.630)	407.50	158.0, 729.0
Week 16	26	415.19 (123.426)	409.50	170.0, 696.0
ベースラインからの変化量	23	19.39 (77.340)	9.00	-178.0, 182.0
維持用量[a]：>1000-1600 μg/回				
ベースライン	16	399.66 (111.549)	428.50	165.0, 552.0
Week 16	15	401.59 (128.436)	441.00	50.0, 590.0
ベースラインからの変化量	14	21.31 (67.899)	4.00	-115.0, 159.0

a：用量維持期間開始時に処方された用量（漸増期間に中止した被験者は最後の投与量）

［5.3.5.2-3 NS19TEFEXPL2 を引用］

2.7.3.3.4　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

日本人小児 PAH 患者のセレキシパグの有効性を外国人小児 PAH 患者と比較するために、Week 16 における WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの変化量について、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。

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。

2.7.3.3.5 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

小児 PAH 患者のセレキシパグの有効性を成人 PAH 患者と比較するために、Week 16 における PVRI、PVR、WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度及び 6MWD のベースラインからの変化量について、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［AC-065A201 試験の成績は一変承認時資料（2021 年 8 月 25 日承認）参照］。

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 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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

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。この開始用量は以下の根拠に基づき、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）の母集団薬物動態（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）。

- セレキシパグの代謝に関与するカルボキシルエステラーゼ（CES）1、CYP2C8、CYP3A4、UGT1A3 及び UGT2B7 は、2 歳以上の小児ではほぼ成熟している[7-15]。
- 成人 PAH 患者ではセレキシパグ 100～1800 μg/回（1 日 2 回）の用量範囲において、セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量比例性を示すことが確認されており、小児 PAH 患者でも同様に用量比例性を示すことが想定される。
- AC-065A302 試験の population PK 解析の結果において、体重はセレキシパグ及び MRE-269 の分布容積並びにセレキシパグのクリアランスに有意な共変量であった（5.3.3.5-3 参照）。
- AC-065A302 試験の population PK 解析の結果において、典型的な成人 PAH 患者（女性、ベースライン時の総ビリルビン 10 μmol/L、PAH 治療薬併用なし）に、セレキシパグ 1600 μg/回を 1 日 2 回反復投与した時の定常状態における血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、セレキシパグ及び MRE-269 の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（$AUC_{\tau,ss}$）の推定値は、体重 70 kg の場合と比較して、体重 51 kg（AC-065A302 試験における被験者の体重分布の 10%タイル値）ではそれぞれ 30%及び 20%高く、体重 96 kg（AC-065A302 試験における被験者の体重分布の 90%タイル値）ではそれぞれ 20%及び 10%低かった（5.3.3.5-3 参照）。

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。なお、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 NT-proBNP 濃度、6MWD 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 項参照）。

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既存製剤（0.2 mg 錠）と開発製剤（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 試験では、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）で薬物動態が同程度と判断されている。

したがって、以下の用法・用量を小児 PAH 患者に対するウプトラビ錠（0.2 mg、0.4 mg）及びウプトラビ錠小児用（0.05 mg）の推奨用法・用量とした。

<table>
<tr><td colspan="2">用法・用量（案）</td></tr>
<tr><td>ウプトラビ錠 0.2 mg、同錠 0.4 mg</td><td>ウプトラビ錠小児用 0.05 mg</td></tr>
<tr><td>〈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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table>
〈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。</td><td>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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量
（1 回量）</th><th>増量幅
（1 回量）</th><th>最高用量
（1 回量）</th></tr>
<tr><td>9 kg 以上
25 kg 未満</td><td>0.1 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.8 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上
50 kg 未満</td><td>0.15 mg</td><td>0.15mg</td><td>1.2 mg</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

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

2.7.3.5 効果の持続、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。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　小児 PAH 患者を対象にセレキシパグの有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 相 実施国	対象	試験デザイン	被験者数	用法・用量・投与期間	有効性評価項目	評価/参考 進行状況 資料番号
NS304P-P2-1 第 II 相 日本	小児 PAH 患者	非対照 オープンラベル	6 例	＜漸増期間（Day 1～Week 12：12 週間）＞ 各体重カテゴリーの開始用量のセレキシパグを 1 日 2 回食後に経口投与し、各体重カテゴリーの増量幅、7 日間以上の間隔で、可能な限り各体重カテゴリーの最高用量まで増量し、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。 ＜用量維持期間（Week 12～Week 16：4 週間）＞ 維持用量（固定用量）を投与 ＜長期投与期（Week 16～製造販売承認取得時まで）＞ 維持用量（増量又は減量可能）を投与 【各体重カテゴリーの用量】 ＜体重 9 kg 以上 25 kg 未満＞ 開始用量及び増量幅 100 μg/回、最高用量 800 μg/回 ＜体重 25 kg 以上 50 kg 未満＞ 開始用量及び増量幅 150 μg/回、最高用量 1200 μg/回 ＜体重 50 kg 以上＞ 開始用量及び増量幅 200 μg/回、最高用量 1600 μg/回	＜主要評価項目＞ PVRI ＜副次評価項目＞ 肺血行動態（PVR、mPAP、CI、TPR、SvO_2、mRAP）、WHO 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度、6MWD	評価 進行中 5.3.5.2-1
AC-065A203 第 II 相 米国、欧州、日本を含まないアジア等（14 ヵ国）	小児 PAH 患者	非対照 オープンラベル	63 例	＜漸増期間（Day 1～Week 12：12 週間）＞ 各体重カテゴリーの開始用量のセレキシパグを 1 日 2 回経口投与し、各体重カテゴリーの増量幅、7 日間の間隔で、可能な限り各体重カテゴリーの最高用量まで増量し、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。 ＜用量維持期間（Week 12～最終被験者の初回来院日から最大 5 年間）＞ Week 12～Week 16（4 週間）は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 以降は維持用量（増量又は減量可能）を投与 【各体重カテゴリーの用量】 NS304P-P2-1 試験と同じ	＜探索的評価項目＞ WHO 機能分類クラス、Panama 機能分類クラス、NT-proBNP 濃度、6MWD、疾患進行、心エコー	評価 進行中 5.3.5.2-2 （中間解析時） 5.3.5.2-3 （追加解析時）

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験及び特定使用成績調査の概要 3
2.7.4.1.2 安全性評価方法 6
2.7.4.1.2.1 有害事象 6
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.4.1 人口統計学的及びベースライン時の疾患特性 10
2.7.4.1.4.2 併用薬 12
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 12
2.7.4.2.1.2 死亡 19
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.4 重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 26
2.7.4.3 臨床検査値の評価 26
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.7.4.4.1 バイタルサイン 27
2.7.4.4.2 標準 12 誘導心電図 28
2.7.4.4.3 タナー段階 28
2.7.4.4.4 身長、体重及び BMI 28
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.5.1 内因性要因 29
2.7.4.5.1.1 年齢別 29
2.7.4.5.1.2 体重別 33
2.7.4.5.1.3 人種 35
2.7.4.5.2 外因性要因 35
2.7.4.5.3 薬物相互作用 35
2.7.4.5.4 過量投与 35
2.7.4.5.5 薬物乱用 35
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 35
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 36
2.7.4.6 市販後データ 36
2.7.4.6.1 特定使用成績調査 36
2.7.4.6.2 Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER） 54
2.7.4.7 付録 55

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
BMI	body mass index：体格指数
CHD	congenital heart disease：先天性心疾患
ERA	endothelin receptor antagonist：エンドセリン受容体拮抗薬
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
PAH	pulmonary arterial hypertension：肺動脈性肺高血圧症
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
PT	preferred term：基本語
PVRI	pulmonary vascular resistance index：肺血管抵抗係数
QTc	corrected QT：補正 QT
QTcB	corrected QT according to Bazett：Bazett 補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT according to Fridericia：Fridericia 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
WHO	world health organization：世界保健機関

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

セレキシパグは 1 日 2 回経口投与する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、海外でも米国及び欧州等で承認されている。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、並びに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。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験及び特定使用成績調査の概要

本申請の臨床データパッケージに含めた安全性評価に用いた臨床試験及び特定使用成績調査の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。

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）の成績に基づいて、小児 PAH 患者におけるセレキシパグ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、ウプトラビ錠 0.2 mg 及び同錠 0.4 mg 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。2016 年 11 月～2023 年 6 月に収集した安全性解析対象の 1905 例のうち、0～15 歳未満の小児患者は 188 例であった。国内第 II 相試験（NS304P-P2-1）の被験者数は限られていることから、小児患者に対するセレキシパグの安全性を裏付ける目的で特定使用成績調査における小児患者の成績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。

表 2.7.4.1.1.1-1　本申請における安全性評価に用いた臨床試験及び特定使用成績調査の概要

試験番号 相 実施国	対象	試験 デザイン	安全性 解析対象 例数	用法・用量	投与期間	安全性評価項目	評価/参考 進行状況 資料番号
NS304P-P2-1 第 II 相 日本	小児 PAH 患者	非対照 オープンラベル	6	＜体重 9 kg 以上 25 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 100 μg/回 最高用量 800 μg/回 ＜体重 25 kg 以上 50 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 150 μg/回 最高用量 1200 μg/回 ＜体重 50 kg 以上＞ 開始用量・増量幅 200 μg/回 最高用量 1600 μg/回 セレキシパグを 1 日 2 回食後に反復経口投与 被験者ごとの最大耐用量まで漸増し（最高用量を超えない）、Week 12 までに維持用量を決定し、Week 16 までの 4 週間は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 以降は維持用量（調節可）を投与	漸増期間：12 週間 用量維持期間：4 週間 長期投与期：製造販売承認取得時まで	・有害事象、副作用 ・バイタルサイン（血圧、脈拍数） ・身長、体重 ・臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・標準 12 誘導心電図	評価資料 進行中 5.3.5.2-1
AC-065A203 第 II 相 米国、欧州、日本を含まないアジア等（14 ヵ国）	小児 PAH 患者	非対照 オープンラベル	63	＜体重 9 kg 以上 25 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 100 μg/回 最高用量 800 μg/回 ＜体重 25 kg 以上 50 kg 未満＞ 開始用量・増量幅 150 μg/回 最高用量 1200 μg/回 ＜体重 50 kg 以上＞ 開始用量・増量幅 200 μg/回 最高用量 1600 μg/回 セレキシパグを 1 日 2 回反復経口投与 被験者ごとの最大耐用量まで漸増し（最高用量を超えない）、Week 12 までに維持用量を決定し、Week 16 までの 4 週間は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 以降は維持用量（調節可）を投与	漸増期間：12 週間 用量維持期間：4 週間以降、最終被験者の初回来院日から最大 5 年投与	・有害事象、副作用 ・バイタルサイン（血圧、心拍数） ・身長、体格指数（BMI） ・臨床検査値（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 ・性成熟（タナー段階）	評価資料 進行中 5.3.5.2-2 （中間解析時） 5.3.5.2-3 （追加解析時）
特定使用成績調査 日本	ウプトラビ錠使用小児患者	特定使用成績調査（全例調査）	188	ウプトラビ錠 1 回 0.2 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始し、7 日以上の増量間隔で 1 回量として 0.2 mg ずつ最大耐用量まで増量 最高用量は 1 回 1.6 mg	調査期間：最大 3 年	・有害事象、副作用	— 進行中 5.3.6-2

（1） 試験デザイン

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、オープンラベル試験の第 II 相試験であった。NS304P-P2-1 試験ではセレキシパグの有効性、安全性及び薬物動態を、AC-065A203 試験ではセレキシパグの薬物動態、薬力学、安全性及び有効性を検討した。

両試験共に、セレキシパグ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 2.7.4.1.1.1-2）、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）。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の最高用量まで増量し、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 2.7.4.1.1.1-2　各体重カテゴリーにおけるセレキシパグの用量

（NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験）

体重カテゴリー	開始用量及び増量幅（1 回量）	最高用量（1 回量）
≥ 50 kg	200 µg	1600 µg
25-< 50 kg	150 µg	1200 µg
9-< 25 kg	100 µg	800 µg

（2） 安全性評価項目

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。

2.7.4.1.2 安全性評価方法

2.7.4.1.2.1 有害事象

（1） 有害事象の定義及び収集

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は徴候（臨床検査値の異常を含む）であり、治験薬との因果関係は問わないこととした。

NS304P-P2-1 試験では、治験薬投与後（投与開始～最終投与後 72 時間以内）に新たに発現した事象及び治験薬投与開始時に認められ最終投与後 72 時間までに悪化した事象を有害事象として取り扱い、集計の対象とした。臨床検査値、バイタルサイン等の異常所見については、臨床症状を伴うもの、重篤な有害事象の基準に該当するもの、治験薬の減量、休薬、中止を要するもの、治療を要するもの又は治験責任（分担）医師により臨床的に有意な（好ましくないあるいは意図しない）変動であると判断された場合、有害事象として取り扱った。

AC-065A203 試験では、治験薬投与後（投与開始～最終投与後 3 日以内）に新たに発現した事象及び治験薬投与開始時に認められ最終投与後 3 日までに悪化した事象を有害事象として取り扱い、集計の対象とした。臨床検査値の異常所見については、臨床的に重要な所見であり、臨床症状を伴うか否かを問わず、試験開始時には認められなかったもの、試験期間中に悪化したもの、又は治験薬の減量、休薬、中止を要するものを有害事象として取り扱い、身体所見及び標準 12 誘導心電図所見については、臨床的に重要な所見であり、試験開始時には認められなかったもの又は試験期間中に悪化したものを有害事象として取り扱った。

（2） 有害事象の重症度

NS304P-P2-1 試験では、有害事象の重症度を以下の 3 段階で評価した。

・軽度：通常一過性で、必要に応じて最小限の治療又は治療的介入のみを行い、日常生活の活動に支障をきたさない程度
・中等度：通常、特定の治療的介入を行うことで緩和され、日常生活の活動に支障をきたすものの、著しい又は永続的な機能不全に陥るおそれのない程度
・高度：臨床状態に著しい影響を及ぼす、又は集中的な治療的介入が必要であり、日常生活の活動を不可能にする程度

AC-065A203 試験では、有害事象の重症度を以下の 3 段階で評価した。

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

（3） 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は「関連あり」又は「関連なし」のいずれかで判定され、「関連あり」の場合に副作用として取り扱った。

（4） 有害事象の重篤度

重篤な有害事象は以下に該当する有害事象と定義した。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのあるもの
3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
4) 障害
5) 障害につながるおそれのあるもの
6) 1）～5）に準じる重篤なもの
7) 後世代における先天性の疾病又は異常
8) 医薬品を介した感染症の疑いがあるもの（AC-065A203 試験のみ）

（5） 有害事象の解析

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解析を行った。

有害事象名は医薬品規制用語集日本語版（MedDRA/J）を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。MedDRA のバージョンは、NS304P-P2-1 試験では 23.0、AC-065A203 試験では 24.1（中間解析時）又は 25.1（追加解析時）を用いた。

2.7.4.1.3 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（表 2.7.4.1.3-1）。

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（用量の定義については表 2.7.4.1.3-2 の脚注参照）、体重当たりの維持用量の平均値（最小値～最大値）は、30.08（4.0～62.5）μg/kg/回であった。また、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 1 例であり、治療期間全体における体重当たりの 1 日平均投与量の平均値（最小値～最大値）は 60.19（8.1～116.0） μg/kg/日であった（表 2.7.4.1.3-2）。

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）であった（表 2.7.4.1.3-3）。また、全ての被験者で服薬率 80%以上であった。

表 2.7.4.1.3-1　セレキシパグの投与期間（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）

投与期間 (日)	N=6
N	6
Mean (SD)	614.3 (251.9)
Median	646.0
Min, Max	316, 930
	N (%)
≤Week 4	0
>Week 4-≤Week 8	0
>Week 8-≤Week 12	0
>Week 12-≤Week 16	0
>Week 16-≤Week 52	1 (16.7%)
>Week 52	5 (83.3%)

［5.3.5.2-1 表 12.1-1 を引用］

表 2.7.4.1.3-2　セレキシパグの投与量（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）

	N=6 N (%)
維持用量（最大耐用量）区分 [a] n(%)	
低用量	1 (16.7%)
中用量	2 (33.3%)
高用量	3 (50.0%)
不明 [b]	0
体重当たりの維持用量（最大耐用量）[a] (μg/kg/回)	
Mean (SD)	30.08 (20.34)
Median	26.22
Min, Max	4.0, 62.5
データカットオフ時の投与量 n(%)	
低用量	1 (16.7%)
中用量	1 (16.7%)
高用量	3 (50.0%)
不明 [c]	1 (16.7%)
体重当たりの一日平均投与量(μg/kg/日)	
Mean (SD)	60.19 (39.80)
Median	49.55
Min, Max	8.1, 116.0

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

a：用量維持期間開始時に処方された用量

b：用量維持期開始までに中止した被験者

c：データカットオフ時までに中止した被験者

［5.3.5.2-1 表 12.1-2 を改変］

表 2.7.4.1.3-3　各被験者のセレキシパグの投与期間及び投与量（NS304P-P2-1 試験）

	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード [a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
投与期間（日）	930	512	365	783	780	316
開始用量（μg/回）	100	100	150	150	200	200
最高用量（μg/回）	1200	800	1050	1200	400	1600
維持用量（最大耐用量）（μg/回）[b]	800	800	750	1200	200	1000

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

b：用量維持期間開始時に処方された用量

［5.3.5.2-1 表 12.1-3 を引用］

（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。年齢コホート別の投与期間の平均値（標準偏差）は、12 歳以上 18 歳未満が 160.2（76.36）週、6 歳以上 12 歳未満が 179.2（45.42）週、2 歳以上 6 歳未満が 83.8（45.92）週であった。2 歳以上 6 歳未満の被験者の試験への組み入れは、12 歳以上 18 歳未満及び 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、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（表 2.7.4.1.3-4）。

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。体重 9 kg 以上 25 kg 未満は他の体重カテゴリー（25 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）と比べて最高用量に達した被験者が多かった［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%）］（表 2.7.4.1.3-5）。また、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。

表 2.7.4.1.3-4　セレキシパグの投与期間

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

	≥12-<18 歳 N=22	≥6-<12 歳 N=21	≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
総投与期間（人年）[a]	67.56	72.14	32.11	171.81
投与期間（週）				
Mean (SD)	160.2 (76.36)	179.2 (45.42)	83.8 (45.92)	142.3 (70.49)
Median	200.5	187.3	78.1	174.9
Min, Max	0.29, 224	18.14, 224	5.57, 152.14	0.29, 224
累積投与期間 n (%)				
≤Week 4	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
≤Week 8	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
≤Week 12	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
≤Week 16	1 (4.5%)	0	3 (15.0%)	4 (6.3%)
≤Week 52	3 (13.6%)	1 (4.8%)	4 (20.0%)	8 (12.7%)
≤Week 78	5 (22.7%)	1 (4.8%)	10 (50.0%)	16 (25.4%)
≤Week 104	6 (27.3%)	2 (9.5%)	13 (65.0%)	21 (33.3%)
≤Week 130	6 (27.3%)	2 (9.5%)	17 (85.0%)	25 (39.7%)
≤Week 156	6 (27.3%)	2 (9.5%)	20 (100.0%)	28 (44.4%)
≤Week 182	6 (27.3%)	7 (33.3%)	20 (100.0%)	33 (52.4%)
≤Week 208	17 (77.3%)	18 (85.7%)	20 (100.0%)	55 (87.3%)
≤Week 234	22 (100.0%)	21 (100.0%)	20 (100.0%)	63 (100.0%)

a：各被験者の投与期間（人年）の合計

［5.3.5.2-3 NSTSIEXP1 を引用］

表 2.7.4.1.3-5　各被験者のセレキシパグの維持用量（最大耐用量）
（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

	体重 9-< 25 kg N=31	体重 25-< 50 kg N=19	体重 ≥50 kg N=13	全体 N=63
被験者別の維持用量（最大耐用量）[a]				
200 µg/回	1 (3.2%)	NA	1 (7.7%)	2 (3.2%)
400 µg/回	2 (6.5%)	NA	0	2 (3.2%)
450 µg/回	NA	1 (5.3%)	NA	1 (1.6%)
600 µg/回	2 (6.5%)	1 (5.3%)	3 (23.1%)	6 (9.5%)
700 µg/回	1 (3.2%)	NA	NA	1 (1.6%)
750 µg/回	NA	1 (5.3%)	NA	1 (1.6%)
800 µg/回	25 (80.6%)	NA	0	25 (39.7%)
900 µg/回	NA	5 (26.3%)	NA	5 (7.9%)
1000 µg/回	NA	NA	2 (15.4%)	2 (3.2%)
1050 µg/回	NA	2 (10.5%)	NA	2 (3.2%)
1200 µg/回	NA	9 (47.4%)	1 (7.7%)	10 (15.9%)
1600 µg/回	NA	NA	6 (46.2%)	6 (9.5%)

a：用量維持期間開始時に処方された用量（漸増期間に中止した被験者は最後の投与量）
NA：該当の体重カテゴリーでは投与されない用量

［5.3.5.2-3 NSTSIEXP2 を引用］

2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1　人口統計学的及びベースライン時の疾患特性

NS304P-P2-1 試験及び 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を表 2.7.4.1.4.1-1 に示す。

両試験の年齢及び体重平均値は概ね類似していた（NS304P-P2-1 試験：9.2 歳及び 35.25 kg、AC-065A203 試験：9.0 歳及び 31.4 kg）。PAH 疾患分類については、NS304P-P2-1 試験では被験者数が少なく、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）が 83.3%（5/6 例）、先天性心疾患（CHD）に伴う PAH（術後に再発/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）、遺伝性肺動脈性肺高血圧症（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）、術後に再発/残存/進行する PAH：19.0%（12/63 例）］であった。ベースライン時の肺血管抵抗係数（PVRI）の平均値は両試験で類似しており（NS304P-P2-1 試験：17.960 Wood 単位･m^2、AC-065A203 試験：18.0 Wood 単位･m^2）、いずれの試験も WHO 機能分類クラス II の被験者が多かった（NS304P-P2-1 試験：83.3%、AC-065A203 試験：58.7%）。

表 2.7.4.1.4.1-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

（NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験、安全性解析対象集団）

	NS304P-P2-1 試験 N=6	AC-065A203 試験 N=63
年齢（歳）		
Mean (SD)	9.2 (4.0)	9.0 (4.53)
Median	10.0	8.0
Min, Max	3, 13	2, 17
年齢 n(%)		
2-<6 歳	1 (16.7%)	20 (31.7%)
6-<12 歳	3 (50.0%)	21 (33.3%)
12-<15 歳/12-<18 歳 [a]	2 (33.3%)	22 (34.9%)
性別 n(%)		
男性	3 (50.0%)	27 (42.9%)
女性	3 (50.0%)	36 (57.1%)
身長（cm）		
Mean (SD)	134.58 (25.72)	129.4 (24.54)
Median	137.35	126.0
Min, Max	94.6, 162.0	82, 181
体重（kg）		
Mean (SD)	35.25 (18.01)	31.4 (17.83)
Median	38.00	25.0
Min, Max	12.8, 53.8	10, 94
体重 n(%)		
9-<25 kg	2 (33.3%)	31 (49.2%)
25-<50 kg	2 (33.3%)	19 (30.2%)
≥50 kg	2 (33.3%)	13 (20.6%)
BMI（kg/m^2）		
Mean (SD)	18.02 (4.56)	17.2 (4.65)
Median	16.98	15.8
Min, Max	13.6, 25.0	11, 38
人種 n(%)		
アジア人	6 (100.0%)	16 (25.4%)
白人	0	39 (61.9%)
その他	0	2 (3.2%)
不明	0	6 (9.5%)
PAH 分類 n(%)		
IPAH	5 (83.3%)	31 (49.2%)
HPAH	0	5 (7.9%)
CHD に伴う PAH	1 (16.7%)	27 (42.9%)
小さな短絡の CHD に伴う PAH	0	15 (23.8%)
CHD の術後から 6 ヵ月以上経過し再発/残存/進行する	1 (16.7%)	12 (19.0%)
PVRI (Wood 単位･m^2)		
Mean (SD)	17.960 (9.965)	18.0 (13.86)
WHO 機能分類クラス n(%)		
II	5 (83.3%)	37 (58.7%)
III	1 (16.7%)	26 (41.3%)

a：NS304P-P2-1 試験は 12 歳以上 15 歳未満、AC-065A203 試験は 12 歳以上 18 歳未満

［5.3.5.2-1 表 10.4-1、5.3.5.2-2 TSIDEM01A, TSIDEM02A 改変］

2.7.4.1.4.2 併用薬

NS304P-P2-1 試験では、ベースライン時に半数の被験者（3/6 例）がエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及びホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬を併用しており、その内訳はいずれもマシテンタンとタダラフィルであった。

AC-065A203 試験では、ベースライン時に大半の被験者（59/63 例、93.7%）が ERA 及び/又は PDE5 阻害薬を併用していた。単剤併用は 42.9%であり、その内訳はシルデナフィル 31.7%、ボセンタン 11.1%であった。二剤併用は 50.8%であり、その内訳はボセンタンとシルデナフィル 36.5%、ボセンタンとタダラフィル 7.9%、アンブリセンタンとタダラフィル、マシテンタンとシルデナフィルが各 3.2%であった（表 2.7.4.1.4.2-1）。

表 2.7.4.1.4.2-1 ベースライン時に併用していた肺血管拡張薬
（NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験、安全性解析対象集団）

	NS304P-P2-1 試験 N=6	AC-065A203 試験 N=63
肺血管拡張薬併用なし	3 (50.0%)	4 (6.3%)
肺血管拡張薬併用あり	3 (50.0%)	59 (93.7%)
単剤併用	0	27 (42.9%)
ボセンタン（ERA）	0	7 (11.1%)
シルデナフィル（PDE5 阻害薬）	0	20 (31.7%)
二剤併用	3 (50.0%)	32 (50.8%)
アンブリセンタン（ERA）＋ タダラフィル（PDE5 阻害薬）	0	2 (3.2%)
ボセンタン（ERA）＋ シルデナフィル（PDE5 阻害薬）	0	23 (36.5%)
ボセンタン（ERA）＋ タダラフィル（PDE5 阻害薬）	0	5 (7.9%)
マシテンタン（ERA）＋ シルデナフィル（PDE5 阻害薬）	0	2 (3.2%)
マシテンタン（ERA）＋ タダラフィル（PDE5 阻害薬）	3 (50.0%)	0

［5.3.5.2-1 表 10.4-1, Listing 16.2.8.3、5.3.5.2-2 Table 9 を改変］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 因果関係別

1） NS304P-P2-1 試験

有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

有害事象及び副作用は 6 例全例に発現した。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。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用発現率
（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 23.0	N=6	
SOC (System Organ Class)	有害事象 N (%)	副作用 N (%)
PT (Preferred Terms)	6 (100.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0 (0.0)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (16.7)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (16.7)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (100.0)	6 (100.0)
腹部不快感	1 (16.7)	1 (16.7)
腹痛	2 (33.3)	1 (16.7)
便秘	2 (33.3)	2 (33.3)
下痢	4 (66.7)	3 (50.0)
歯肉出血	1 (16.7)	0 (0.0)
悪心	2 (33.3)	2 (33.3)
嘔吐	5 (83.3)	5 (83.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	2 (33.3)
胸痛	1 (16.7)	0 (0.0)
不快感	1 (16.7)	1 (16.7)
倦怠感	1 (16.7)	1 (16.7)
発熱	3 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (33.3)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (16.7)	0 (0.0)
上気道感染	1 (16.7)	0 (0.0)
COVID-19	1 (16.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0 (0.0)
創合併症	1 (16.7)	0 (0.0)
処置後発熱	1 (16.7)	0 (0.0)
臨床検査	3 (50.0)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン減少	1 (16.7)	0 (0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (16.7)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (16.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)
アシドーシス	1 (16.7)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (33.3)
筋肉痛	1 (16.7)	0 (0.0)
顎痛	3 (50.0)	2 (33.3)
神経系障害	4 (66.7)	4 (66.7)
頭痛	4 (66.7)	4 (66.7)
傾眠	1 (16.7)	0 (0.0)
精神障害	2 (33.3)	0 (0.0)
不眠症	2 (33.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (16.7)	0 (0.0)
排尿困難	1 (16.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (16.7)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.1-1　有害事象及び副作用発現率
（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J version 23.0	N=6	
	有害事象	副作用
SOC (System Organ Class)	N (%)	N (%)
PT (Preferred Terms)	6 (100.0)	6 (100.0)
血管障害	3 (50.0)	1 (16.7)
潮紅	2 (33.3)	1 (16.7)
蒼白	1 (16.7)	0 (0.0)
ほてり	1 (16.7)	1 (16.7)

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 を引用］

2）　AC-065A203 試験

追加解析時における発現率 5%以上の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。

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。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。

表 2.7.4.2.1.1-2　発現率 5%以上の有害事象及び副作用発現率
（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1	N=63	
SOC	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
発現例数	61 (96.8%)	45 (71.4%)
感染症および寄生虫症	44 (69.8%)	0
COVID-19	15 (23.8%)	0
気道感染	9 (14.3%)	0
上咽頭炎	7 (11.1%)	0
肺炎	7 (11.1%)	0
上気道感染	7 (11.1%)	0
気管支炎	4 (6.3%)	0
胃腸障害	43 (68.3%)	34 (54.0%)
嘔吐	27 (42.9%)	16 (25.4%)
下痢	20 (31.7%)	16 (25.4%)
悪心	18 (28.6%)	14 (22.2%)
腹痛	13 (20.6%)	6 (9.5%)
上腹部痛	5 (7.9%)	5 (7.9%)
胃食道逆流性疾患	4 (6.3%)	3 (4.8%)
神経系障害	33 (52.4%)	21 (33.3%)
頭痛	24 (38.1%)	19 (30.2%)
浮動性めまい	10 (15.9%)	5 (7.9%)
失神	8 (12.7%)	1 (1.6%)

表 2.7.4.2.1.1-2 発現率 5%以上の有害事象及び副作用発現率
（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA ver.25.1	N=63	
SOC	有害事象	副作用
PT	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (50.8%)	2 (3.2%)
鼻出血	11 (17.5%)	1 (1.6%)
咳嗽	7 (11.1%)	0
労作性呼吸困難	6 (9.5%)	0
肺動脈性肺高血圧症	6 (9.5%)	0
呼吸困難	5 (7.9%)	0
安静時呼吸困難	4 (6.3%)	0
肺高血圧クリーゼ	4 (6.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (39.7%)	4 (6.3%)
発熱	13 (20.6%)	0
疲労	9 (14.3%)	0
無力症	4 (6.3%)	2 (3.2%)
血管障害	19 (30.2%)	13 (20.6%)
潮紅	7 (11.1%)	6 (9.5%)
低血圧	7 (11.1%)	6 (9.5%)
臨床検査	16 (25.4%)	4 (6.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	5 (7.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (23.8%)	11 (17.5%)
筋肉痛	4 (6.3%)	4 (6.3%)
顎痛	4 (6.3%)	4 (6.3%)
心臓障害	14 (22.2%)	4 (6.3%)
動悸	4 (6.3%)	4 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	9 (14.3%)	1 (1.6%)
血小板減少症	4 (6.3%)	0
肝胆道系障害	9 (14.3%)	0
肝腫大	6 (9.5%)	0

［5.3.5.2-3 NS04TSFAE1 及び NS04TSFAE2 を改変］

（2） 重症度別

1） NS304P-P2-1 試験

重症度別の有害事象は 6 例中、軽度 5 例（83.3%）、中等度 1 例（16.7%）であり、高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、下痢・悪心・頭痛が 1 例に認められた（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-8）。

2） AC-065A203 試験

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（5.3.5.2-3 NS17TSFAE4）。

（3） 発現時投与量別及び維持用量（最大耐用量）別

1） NS304P-P2-1 試験

発現時投与量別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

発現時投与量別の有害事象は、低用量 6 例中 3 例（50.0%）、中用量 5 例中 3 例（60.0%）、高用量 5 例中 5 例(100.0%)に発現した。高用量のみに 2 例以上発現した有害事象は顎痛 3 例(60.0%)及び上咽頭炎 2 例（40.0%）であったが、いずれも軽度で非重篤であった。

維持用量（最大耐用量）別の有害事象は、低用量 1 例中 1 例（100.0%）、中用量 2 例中 2 例（100.0%）、高用量 3 例中 3 例（100.0%）に発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-14）。

表 2.7.4.2.1.1-3 発現時投与量別の有害事象及び副作用発現率

（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 23.0	有害事象			副作用		
	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量
	N=6	N=5	N=5	N=6	N=5	N=5
SOC (System Organ Class)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
PT (Preferred Terms)	3 (50.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	3 (50.0)	2 (40.0)	4 (80.0)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
下痢	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
倦怠感	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (20.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.1-3　発現時投与量別の有害事象及び副作用発現率

（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J version 23.0	有害事象			副作用		
	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量
	N=6	N=5	N=5	N=6	N=5	N=5
SOC (System Organ Class)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
PT (Preferred Terms)	3 (50.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	3 (50.0)	2 (40.0)	4 (80.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
神経系障害	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)
頭痛	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.3-1 を引用］

2）　AC-065A203 試験

追加解析時における全体で発現率 5%以上の発現時投与量別の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

発現時投与量別の有害事象発現率は、100-≤400 μg/回が 60.3%（38/63 例）、>400-≤1000 μg/回が 90.0%（54/60 例）、>1000-≤1600 μg/回が 84.8%（28/33 例）であった。COVID-19、肺炎、嘔吐は用量の増加に伴って発現率が高い傾向が認められたが、これらのうち COVID-19、肺炎は全て治験薬との因果関係が否定された。

追加解析時における維持用量（最大耐用量）別の有害事象発現率は、100-≤400 μg/回が 100.0%（4/4 例）、>400-≤1000 μg/回が 97.6%（40/41 例）、>1000-≤1600 μg/回が 94.4%（17/18 例）であった。100-≤400 μg/回の 4 例中 2 例以上に発現した有害事象は嘔吐 2 例のみであった。>400-≤1000 μg/回と比較して、>1000-≤1600 μg/回で 20%以上発現率が高かった有害事象は、頭痛、鼻出血であった。（5.3.5.2-3 NS17TSFAE5）。

表 2.7.4.2.1.1-4　全体で発現率 5%以上の発現時投与量別の有害事象

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	100-≤400 μg N=63 n (%)	>400-≤1000 μg N=60 n (%)	>1000-≤1600 μg N=33 n (%)	Total n (%)
発現例数	38 (60.3%)	54 (90%)	28 (84.8%)	61 (96.8%)
感染症および寄生虫症	12 (19%)	32 (53.3%)	15 (45.5%)	44 (69.8%)
COVID-19	2 (3.2%)	6 (10%)	7 (21.2%)	15 (23.8%)
気道感染	4 (6.3%)	4 (6.7%)	4 (12.1%)	9 (14.3%)
上咽頭炎	2 (3.2%)	5 (8.3%)	1 (3%)	7 (11.1%)
肺炎	0	3 (5%)	4 (12.1%)	7 (11.1%)
上気道感染	2 (3.2%)	4 (6.7%)	1 (3%)	7 (11.1%)
気管支炎	1 (1.6%)	2 (3.3%)	1 (3%)	4 (6.3%)
胃腸障害	15 (23.8%)	32 (53.3%)	20 (60.6%)	43 (68.3%)
嘔吐	7 (11.1%)	14 (23.3%)	11 (33.3%)	27 (42.9%)
下痢	7 (11.1%)	12 (20%)	6 (18.2%)	20 (31.7%)
悪心	3 (4.8%)	15 (25%)	6 (18.2%)	18 (28.6%)
腹痛	5 (7.9%)	6 (10%)	8 (24.2%)	13 (20.6%)
上腹部痛	2 (3.2%)	2 (3.3%)	1 (3%)	5 (7.9%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6%)	1 (1.7%)	3 (9.1%)	4 (6.3%)
神経系障害	13 (20.6%)	25 (41.7%)	12 (36.4%)	33 (52.4%)
頭痛	9 (14.3%)	16 (26.7%)	8 (24.2%)	24 (38.1%)
浮動性めまい	1 (1.6%)	8 (13.3%)	3 (9.1%)	10 (15.9%)
失神	4 (6.3%)	4 (6.7%)	1 (3%)	8 (12.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.5%)	20 (33.3%)	14 (42.4%)	32 (50.8%)
鼻出血	3 (4.8%)	4 (6.7%)	5 (15.2%)	11 (17.5%)
咳嗽	1 (1.6%)	4 (6.7%)	2 (6.1%)	7 (11.1%)
労作性呼吸困難	0	3 (5%)	3 (9.1%)	6 (9.5%)
肺動脈性肺高血圧症	0	4 (6.7%)	2 (6.1%)	6 (9.5%)
呼吸困難	0	3 (5%)	2 (6.1%)	5 (7.9%)
安静時呼吸困難	0	3 (5%)	1 (3%)	4 (6.3%)
肺高血圧クリーゼ	1 (1.6%)	1 (1.7%)	2 (6.1%)	4 (6.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.5%)	16 (26.7%)	8 (24.2%)	25 (39.7%)
発熱	2 (3.2%)	9 (15%)	2 (6.1%)	13 (20.6%)
疲労	1 (1.6%)	3 (5%)	5 (15.2%)	9 (14.3%)
無力症	1 (1.6%)	1 (1.7%)	3 (9.1%)	4 (6.3%)
血管障害	3 (4.8%)	12 (20%)	6 (18.2%)	19 (30.2%)
潮紅	2 (3.2%)	6 (10%)	1 (3%)	7 (11.1%)
低血圧	1 (1.6%)	3 (5%)	3 (9.1%)	7 (11.1%)
臨床検査	3 (4.8%)	8 (13.3%)	8 (24.2%)	16 (25.4%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント増加	1 (1.6%)	1 (1.7%)	4 (12.1%)	5 (7.9%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (7.9%)	9 (15%)	5 (15.2%)	15 (23.8%)
筋肉痛	2 (3.2%)	2 (3.3%)	2 (6.1%)	4 (6.3%)
顎痛	2 (3.2%)	3 (5%)	1 (3%)	4 (6.3%)
心臓障害	3 (4.8%)	6 (10%)	9 (27.3%)	14 (22.2%)
動悸	1 (1.6%)	3 (5%)	2 (6.1%)	4 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6%)	4 (6.7%)	4 (12.1%)	9 (14.3%)
血小板減少症	1 (1.6%)	2 (3.3%)	1 (3%)	4 (6.3%)
肝胆道系障害	1 (1.6%)	2 (3.3%)	6 (18.2%)	9 (14.3%)
肝腫大	0	1 (1.7%)	5 (15.2%)	6 (9.5%)

［5.3.5.2-3 NS01TSFAE1 を引用］

（4） 初発時期別

1） NS304P-P2-1 試験

初発時期別の有害事象は 6 例中、≤Week 4 で 3 例（50.0%）、>Week 4-≤Week 8 で 2 例（33.3%）、>Week 8-≤Week 12 で 4 例（66.7%）、>Week 12-≤Week 16 で 2 例（33.3%）、>Week 16-≤Week 52 で 5 例（83.3%）、>Week 52 で 5 例中 4 例（80.0%）に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、≤Week 4 で嘔吐、頭痛が各 3 例（50.0%）、悪心 2 例（33.3%）、>Week 16-≤Week 52 で発熱 3 例（50.0%）、下痢、顎痛が各 2 例（33.3%）であった。≤Week 4 で発現率が高かった有害事象は嘔吐、頭痛及び悪心であり、いずれもプロスタサイクリン関連の有害事象であった。投与期間の経過に伴って発現率が上昇する有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-16）。

2） AC-065A203 試験

追加解析時における初発時期別の有害事象発現率は、≤Week 4 が 68.3%（43/63 例）、>Week 4-≤Week 8 が 66.1%（41/62 例）、>Week 8-≤Week 12 が 42.6%（26/61 例）、>Week 12-≤Week 16 が 27.9%（17/61 例）、>Week 16-≤Week 52 が 54.2%（32/59 例）、>Week 52 が 83.6%（46/55 例）であった（5.3.5.2-3 NS02TSFAE1）。≤Week 4 又は>Week 4-≤Week 8 で発現率 10%以上の有害事象は頭痛、嘔吐、下痢、悪心であり、いずれもプロスタサイクリン関連の有害事象であった。>Week 52 で発現率 10%以上の有害事象は COVID-19、嘔吐、疲労、労作性呼吸困難、肝腫大であり、これらのうち COVID-19、疲労、労作性呼吸困難、肝腫大は全て治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2 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。いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.2-1）。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡に至った有害事象一覧

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

被験者 ID	性別	年齢	投与量 [a]	有害事象 [b]	発現日 [c]	持続期間 [d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted]	450	脳浮腫	229	2	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	1[redacted]	1200	うっ血性心不全	592	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	1[redacted]	1600	上室性頻脈	426	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	1200	肺高血圧クリーゼ	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	呼吸困難	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	嘔吐	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	600	心停止	40	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	800	死亡	91	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	800	肺動脈性肺高血圧症	66	23	関連なし	高度	重篤	継続	死亡

a：発現時投与量（μg/回）

b：MedDRA ver.25.1 PT

c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）

d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-3 NS17LSFAE1, Participant Narratives を改変］

2.7.4.2.1.3　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（表 2.7.4.2.1.3-1）。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象一覧

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

被験者 ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted]	1200	気道感染	38	12	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	肺炎	42	8	関連なし	高度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	1400	肺高血圧症	1156	31	関連なし	中等度	重篤	継続	後遺症ありで回復
[redacted]	女	[redacted]	200	失神	12	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1050	気道感染	815	6	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1050	COVID-19	914	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1050	肺炎	914	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1000	気管支炎	998	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			800	気道感染	1044	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			800	気道感染	1057	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
[redacted]	女	1[redacted]	1000	智歯抜歯	1048	3	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	1[redacted][e]	1400	肺動脈性肺高血圧症	1387	8	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	男	[redacted]	800	てんかん	384	1	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	[redacted]	300	失神	21	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			800	肺炎	667	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			800	関節痛	723	5	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	600	肺動脈性肺高血圧症	790	－	関連なし	軽度	重篤	継続	未回復
			800	肺動脈性肺高血圧症	951	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
			800	大静脈血栓症	1337	2	関連なし	高度	重篤	－	回復
			800	心肺移植	1337	44	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	女	1[redacted]	450	脳浮腫	229	2	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			450	肺高血圧クリーゼ	229	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
[redacted]	女	1[redacted]	900	呼吸困難	66	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	窒息感	66	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	頻脈	66	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	COVID-19	1067	10	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	肺炎	1067	10	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	1[redacted]	200	肺高血圧クリーゼ	2	18	関連なし	高度	重篤	中止	後遺症ありで回復

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象一覧

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

被験者ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	400	腹痛	43	4	関連あり	高度	重篤	減量	回復
			400	筋肉痛	43	4	関連あり	高度	重篤	減量	回復
			400	トリスムス	43	4	関連あり	高度	重篤	減量	回復
[redacted]	女	1[redacted]	200	失神	6	1	関連あり	－	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	1200	COVID-19	572	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
			1200	うっ血性心不全	592	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	100	気道感染	4	12	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	[redacted]	800	心内膜炎	442	－	関連なし	高度	重篤	不明	未回復
[redacted]	女	1[redacted]	900	非心臓性胸痛	170	3	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			900	肺炎	197	4	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	デング熱	237	5	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			900	非心臓性胸痛	488	6	関連あり	軽度	重篤	継続	回復
			900	心房粗動	624	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	房室ブロック	624	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	肺動脈性肺高血圧症	624	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	COVID-19	804	5	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	食中毒	974	7	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1200	嘔吐	1189	6	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	心不全	1190	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	胃炎	1190	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	1600	気管支炎	107	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	胃食道逆流性疾患	107	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	喘息	128	8	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	心房頻脈	128	8	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	上室性頻脈	426	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	1050	上気道感染	192	34	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1050	肺炎	486	35	関連なし	中等度	重篤	継続	後遺症ありで回復
			1050	マイコプラズマ性肺炎	551	6	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	浮動性めまい	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	呼吸困難	1202	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	嗜眠	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	肺高血圧クリーゼ	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	嘔吐	1202	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	呼吸困難	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	嘔吐	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	1[redacted]	1600	COVID-19	1074	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	右室不全	1352	3	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	800	巣状分節性糸球体硬化症	877	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
			800	COVID-19	894	9	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			800	腎生検	930	3	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	[redacted]	600	心停止	40	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	200	気管支炎	22	16	関連なし	中等度	重篤	継続	後遺症ありで回復
			700	胃炎	58	4	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			800	死亡	91	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	600	尿路感染	49	8	関連なし	軽度	重篤	継続	回復

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象一覧

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

被験者 ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	[redacted]	800	心停止	66	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			800	肺動脈性肺高血圧症	66	23	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			800	誤嚥性肺炎	68	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復

a：発現時投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.25.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
e：同意取得時の年齢で、ベースライン/登録時の年齢コホートは[redacted]に該当

［5.3.5.2-3 NS17LSFAE1, Participant Narratives を改変］

2.7.4.2.1.4　重要な有害事象

（1）　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（表 2.7.4.2.1.4-1）。

表 2.7.4.2.1.4-1　投与中止に至った有害事象一覧

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

被験者 ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted][e]	1400	肺動脈性肺高血圧症	1387	8	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	女	1[redacted]	900	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1309	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	不明
[redacted]	男	1[redacted]	800	心肺移植	1337	44	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	女	1[redacted]	200	肺高血圧クリーゼ	2	18	関連なし	高度	重篤	中止	後遺症ありで回復

a：発現時投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.25.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
e：同意取得時の年齢で、ベースライン/登録時の年齢コホートは[redacted]に該当

［5.3.5.2-3 NS17LSFAE1, Participant Narratives を改変］

2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験に共通する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設定した。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設定した。

本項で述べた注目すべき有害事象の定義は 5.3.5.2-1 統計解析計画書 表 4 及び 5.3.5.2-3 Statistical Analysis Plan APPENDIX 1 に示した。AC-065A203 試験で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。

（1） プロスタサイクリン関連

1） NS304P-P2-1 試験

プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用は 6 例中 5 例（83.3%）に発現した。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%）、顎痛 3 例（50.0%）、悪心、潮紅が各 2 例（33.3%）であった。

全てのプロスタサイクリン関連有害事象が軽度又は中等度であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び高度な有害事象は認められなかった。

プロスタサイクリン関連の減量に至った有害事象は 6 例中 2 例（33.3%）に発現した。頭痛・悪心・下痢が 1 例、頭痛・嘔吐が 1 例であり、いずれの事象も非重篤で回復したが、治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2-22）。

表 2.7.4.2.1.5-1 プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用発現率
（NS304P-P2-1 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 23.0	N=6	
	有害事象	副作用
SOC	N (%)	N (%)
PT	5 (83.3%)	5 (83.3%)
胃腸障害	5 (83.3%)	5 (83.3%)
下痢	4 (66.7%)	3 (50.0%)
悪心	2 (33.3%)	2 (33.3%)
嘔吐	5 (83.3%)	5 (83.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0%)	2 (33.3%)
筋肉痛	1 (16.7%)	0
顎痛	3 (50.0%)	2 (33.3%)
神経系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
頭痛	4 (66.7%)	4 (66.7%)
血管障害	2 (33.3%)	1 (16.7%)
潮紅	2 (33.3%)	1 (16.7%)

［5.3.5.2-1 表 12.3.4.5-1 を引用］

2） AC-065A203 試験

追加解析時におけるプロスタサイクリン関連の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。

全体におけるプロスタサイクリン関連の有害事象発現率は 73.0%（46/63 例）、副作用発現率は 61.9%（39/63 例）であった。発現率 10%以上のプロスタサイクリン関連の有害事象は、嘔吐 42.9%、頭痛 38.1%、下痢 31.7%、悪心 28.6%、浮動性めまい 15.9%、潮紅 11.1%であった。

死亡に至ったプロスタサイクリン関連の有害事象は嘔吐 1 例（1.6%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤なプロスタサイクリン関連の有害事象は、嘔吐 2 例（3.2%）、浮動性めまい、関節痛、筋肉痛が各 1 例（1.6%）認められた。これらのうち筋肉痛は治験薬との因果関係が否定されなかったが、治験薬を減量し回復した。

投与中止に至ったプロスタサイクリン関連の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-2 プロスタサイクリン関連の有害事象発現率

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1	全体
安全性解析対象例数	63
	n (%)
有害事象	46 (73.0%)
PT	
関節痛	3 (4.8%)
下痢	20 (31.7%)
浮動性めまい	10 (15.9%)
潮紅	7 (11.1%)
頭痛	24 (38.1%)
筋肉痛	4 (6.3%)
悪心	18 (28.6%)
四肢痛	3 (4.8%)
顎痛	4 (6.3%)
嘔吐	27 (42.9%)
副作用	39 (61.9%)
死亡に至った有害事象	1 (1.6%)
重篤な有害事象	4 (6.3%)
投与中止に至った有害事象	0

［5.3.5.2-3 NS17TSFAE6 を引用］

（2） 低血圧関連

NS304P-P2-1 試験では、低血圧関連の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、低血圧関連の有害事象として低血圧が 11.1%（7/63 例）認められ、1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。全ての低血圧関連の有害事象が軽度又は中等度であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE6）。

（3） 出血関連

NS304P-P2-1 試験では、出血関連の有害事象は 6 例中 1 例（16.7%）に発現し、歯肉出血・鼻出血が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2-1）。

AC-065A203 試験の追加解析時では、出血関連の有害事象は 19.0%（12/63 例）認められ、その内訳は挫傷 1 例（1.6%）、鼻出血 11 例（17.5%）であった。鼻出血 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。全ての出血関連の有害事象が軽度であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び中等度又は高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE6）。

（4） 甲状腺機能障害関連

NS304P-P2-1 試験では、甲状腺機能障害関連の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、甲状腺機能障害関連の有害事象は 6.3%（4/63 例）認められ、その内訳は、血中甲状腺刺激ホルモン増加 3 例（4.8%）、抗甲状腺抗体増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能亢進症が各 1 例（1.6%）であった。血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。全ての甲状腺機能障害関連の有害事象が軽度又は中等度であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。投与中止に至った甲状腺機能障害関連の有害事象は、血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 例であり、軽度かつ非重篤であったが、治験薬との因果関係は否定されなかった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE6, NS17LSFAE1）。

（5） 眼及び網膜障害関連

NS304P-P2-1 試験では、眼及び網膜障害関連の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、眼及び網膜障害関連の有害事象として視力障害が 1.6%（1/63 例）認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。眼及び網膜障害関連の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE6）。

（6） 主要心血管イベント関連

AC-065A203 試験の追加解析時では、主要血管イベント関連の有害事象として心停止が 3.2%（2/63 例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。いずれも 2 歳以上 6 歳未満で発現し、重篤（1 例は死亡）であった（表 2.7.4.2.1.3-1）。

（7） 貧血関連

AC-065A203 試験の追加解析時では、貧血関連の有害事象は 7.9%（5/63 例）認められ、その内訳は、貧血 3 例（4.8%）、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血が各 1 例（1.6%）であった。貧血 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。全ての貧血関連の有害事象が軽度又は中等度であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE6）。

（8） 投薬過誤関連

AC-065A203 試験の追加解析時では、投薬過誤関連の有害事象として投薬過誤が 1.6%（1/63 例）認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。投薬過誤関連の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE6）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

AC-065A203 試験の死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述は、5.3.5.2-2 AC-065A203 試験 Clinical Study Report - Participant Narratives 及び 5.3.5.2-3 AC-065A203 試験 追加解析結果（Week 52）- Participant Narratives（データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1） NS304P-P2-1 試験

臨床検査値の平均値の推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

臨床的に重要な異常は 6 例中、リンパ球数増加が 1 例（16.7%）、トリグリセリド増加が 2 例（33.3%）であった。

有害事象としては、血中フィブリノゲン減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加及び肝機能検査値上昇が各 1 例（16.7%）認められたが、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

（2） AC-065A203 試験

中間解析時において、ヘモグロビンの平均値はベースライン（143.27 g/L）から若干減少し（ベースラインからの変化量：-2.68～-8.35 g/L）、血小板数の平均値がベースライン（193.23×10^9/L）から若干増加した（ベースラインからの変化量：-2.19×10^9～28.24×10^9/L）。また、血清尿酸値の平均値がベースライン（366.12 μmol/L）から若干減少した（ベースラインからの変化量：-12.85～-60.23 μmol/L）。その他の臨床検査項目については、ベースラインから一定の変化は認められなかった。

臨床的に重要な異常は、カルシウム低値 4 例（6.3%）、ヘマトクリット高値、カリウム高値が各 2 例（3.2%）、白血球数低値、白血球数高値、血小板数低値、アルカリホスファターゼ（ALP）高値、直接ビリルビン高値、グルコース低値、グルコース高値が各 1 例（1.6%）であった（表 2.7.4.3-1）。

表 2.7.4.3-1 臨床検査値の重要な異常の発現率
（AC-065A203 試験、中間解析時、安全性解析対象集団）

			全体
安全性解析対象例数			63
			n (%)
ヘマトクリット（L/L）	HH	男: >0.60 L/L, 女: >0.55 L/L	1 (1.6%)
	HHH	>0.65 L/L	1 (1.6%)
白血球数（10^9/L）	LL	<3.0×10^9/L	1 (1.6%)
	HH	>20.0×10^9/L	1 (1.6%)
血小板数（10^9/L）	LL	<75×10^9/L	1 (1.6%)
ALP（U/L)	HH	>2.5×ULN	1 (1.6%)
カルシウム（mmol/L）	LLL	<1.75 mmol/L	3 (4.8%)
	LL	<2.0 mmol/L	1 (1.6%)
直接ビリルビン（μmol/L）	HH	>2×ULN	1 (1.6%)
グルコース（mmol/L）	LL	<3.0 mmol/L	1 (1.6%)
	HH	>8.9 mmol/L	1 (1.6%)
カリウム（mmol/L）	HHH	>6.0 mmol/L	2 (3.2%)

ULN：正常上限

［5.3.5.2-2 Table 40, Table 41 を改変］

追加解析時において、有害事象として脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加 5 例（7.9%）、血小板減少症 4 例（6.3%）、貧血、血中甲状腺刺激ホルモン増加が各 3 例（4.8%）、凝血異常、高血糖が各 2 例（3.2%）、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン減少、ヘモグロビン増加、好中球数減少、鉄欠乏性貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗甲状腺抗体増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中尿酸増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体増加、高カリウム血症、肝機能異常、高ビリルビン血症、甲状腺機能亢進症が各 1 例（1.6%）報告された。これらのうち、血中甲状腺刺激ホルモン増加 2 例、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗甲状腺抗体増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能亢進症の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも非重篤で軽度又は中等度であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1） NS304P-P2-1 試験

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

バイタルサインの重要な異常は 6 例中、収縮期血圧低値（<100 mmHg かつ≤ベースライン-20 mmHg）及び脈拍数高値（≥100 bpm かつ≥ベースライン+15 bpm）が各 3 例（50.0%）、拡張期血圧高値（≥90 mmHg かつ≥ベースライン+20 mmHg）が 2 例（33.3%）、収縮期血圧高値（≥140 bpm かつ≥ベースライン+20 bpm）が 1 例（16.7%）であった。有害事象として認められたものはなかった。

（2） AC-065A203 試験

中間解析時において、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

追加解析時において、低血圧 7 例（11.1%）、高血圧 1 例（1.6%）が有害事象として報告され、低血圧 6 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。低血圧はいずれも非重篤で軽度又は中等度であった。

2.7.4.4.2 標準 12 誘導心電図

（1） NS304P-P2-1 試験

投与期間中に臨床的に意義のある異常所見が認められた被験者は 6 例中 3 例（50.0%）であった。そのうち異常所見なし（ベースライン）から異常所見あり（投与期間中）に変動した被験者は 1 例であり、有害事象として右脚ブロックが認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

（2） AC-065A203 試験

AC-065A203 試験では、CHD に伴う小児 PAH 患者が多く含まれていたため、ベースライン時に心電図異常所見が認められた被験者の割合は 77.8%（49/63 例）と高く、異常所見のうち、QTc 延長が 33.3%（21/63 例）と最も高かった。また、投与期間中（中間解析時）に心電図異常所見が認められた被験者の割合は 85.7%（54/63 例）であり、ベースライン時と同様に QTc 延長が 31.7%（20/63 例）と最も高かった。しかしながら、Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量の平均値において、臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、Week 1 又は Week 12 の投与前 2 時間から投与後 4 時間において、QTcB 又は QTcF の平均値に臨床的意義のある変化は認められなかった。

追加解析時において、心電図 QT 延長が 2 例認められた。いずれも軽度であり、1 例は治験薬との因果関係が否定された。

2.7.4.4.3 タナー段階

AC-065A203 試験の中間解析時において、タナー段階はほとんどの被験者で正常な発達がみられたが、3 例はベースラインからタナー段階 3 で停滞した。このうち 1 例は有害事象として思春期遅発症が報告されたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、12 歳以上 18 歳未満の 2 例が、最終来院日のタナー段階が 5 から 4 になったが、タナー段階の 5 と 4 は特徴が類似しているため、観察者間変動の可能性が考えられた。

追加解析時において、上述の思春期遅発症 1 例以外に思春期の発育に関連する有害事象は認められず、セレキシパグ投与に関連して問題となる性成熟の遅延は認められなかった。

2.7.4.4.4 身長、体重及び BMI

（1） NS304P-P2-1 試験

身長及び体重の平均値はベースラインから経時的に増加し、加齢に伴う成長を反映していた。BMI の平均値においては、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） AC-065A203 試験

中間解析時において、身長及び体重の平均値はベースラインから経時的に増加し、加齢に伴う成長を反映していた。BMI の平均値においては、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。

追加解析時において、有害事象として体重減少（12 歳以上 18 歳未満）、低身長（6 歳以上 12 歳未満）が各 1 例（1.6%）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢別

（1） AC-065A203 試験のサブグループ解析

AC-065A203 試験の追加解析時における年齢コホート別の有害事象及び副作用発現率は、12 歳以上 18 歳未満で 100.0%（22/22 例）及び 86.4%（19/22 例）、6 歳以上 12 歳未満で 100.0%（21/21 例）及び 76.2%（16/21 例）、2 歳以上 6 歳未満で 90.0%（18/20 例）及び 50.0%（10/20 例）であった。

死亡に至った有害事象は、12 歳以上 18 歳未満で 3 例（脳浮腫、うっ血性心不全、上室性頻脈）、6 歳以上 12 歳未満で 1 例（肺高血圧クリーゼ・呼吸困難・嘔吐）、2 歳以上 6 歳未満で 3 例（心停止、死亡、肺動脈性肺高血圧症）に発現した。

重篤な有害事象発現率は、12 歳以上 18 歳未満が 63.6%（14/22 例）、6 歳以上 12 歳未満が 19.0%（4/21 例）、2 歳以上 6 歳未満が 35.0%（7/20 例）であった。

投与中止に至った有害事象発現率は、12 歳以上 18 歳未満が 18.2%（4/22 例）であり、12 歳未満では認められなかった。

年齢層の低下に伴い、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（表 2.7.4.5.1.1-1）。

各有害事象について、12 歳以上 18 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満と比較して、2 歳以上 6 歳未満で 10%以上発現率が高かった事象は失神 20.0%（4/20 例）、気管支炎 15.0%（3/20 例）、水痘、心停止が各 10.0%（2/20 例）であったが、全て治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4.5.1.1-2、5.3.5.2-3 NS04TSFAE1, NS04TSFAE2）。

表 2.7.4.5.1.1-1 年齢別の有害事象発現率の要約

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

	12-< 18 歳 N=22	6-< 12 歳 N=21	2-< 6 歳 N=20	全体 N=63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	22 (100.0%)	21 (100.0%)	18 (90.0%)	61 (96.8%)
全副作用	19 (86.4%)	16 (76.2%)	10 (50.0%)	45 (71.4%)
死亡に至った有害事象	3 (13.6%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	7 (11.1%)
重篤な有害事象	14 (63.6%)	4 (19.0%)	7 (35.0%)	25 (39.7%)
投与中止に至った有害事象	4 (18.2%)	0	0	4 (6.3%)

［5.3.5.2-3 NS04TSFAE1～NS04TSFAE5 を改変］

表 2.7.4.5.1.1-2 全体で発現率 5%以上の年齢別の有害事象及び副作用発現率

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	≥12-<18 歳 N=22		≥6-<12 歳 N=21		≥2-<6 歳 N=20		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	22 (100.0%)	19 (86.4%)	21 (100.0%)	16 (76.2%)	18 (90.0%)	10 (50.0%)	61 (96.8%)	45 (71.4%)
感染症および寄生虫症	16 (72.7%)	0	12 (57.1%)	0	16 (80.0%)	0	44 (69.8%)	0
COVID-19	8 (36.4%)	0	2 (9.5%)	0	5 (25.0%)	0	15 (23.8%)	0
気道感染	4 (18.2%)	0	2 (9.5%)	0	3 (15.0%)	0	9 (14.3%)	0
上咽頭炎	2 (9.1%)	0	3 (14.3%)	0	2 (10.0%)	0	7 (11.1%)	0
肺炎	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	3 (15.0%)	0	7 (11.1%)	0
上気道感染	1 (4.5%)	0	3 (14.3%)	0	3 (15.0%)	0	7 (11.1%)	0
気管支炎	1 (4.5%)	0	0	0	3 (15.0%)	0	4 (6.3%)	0
胃腸障害	17 (77.3%)	16 (72.7%)	13 (61.9%)	10 (47.6%)	13 (65.0%)	8 (40.0%)	43 (68.3%)	34 (54.0%)
嘔吐	10 (45.5%)	7 (31.8%)	10 (47.6%)	5 (23.8%)	7 (35.0%)	4 (20.0%)	27 (42.9%)	16 (25.4%)
下痢	10 (45.5%)	10 (45.5%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	5 (25.0%)	3 (15.0%)	20 (31.7%)	16 (25.4%)
悪心	9 (40.9%)	9 (40.9%)	6 (28.6%)	4 (19.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	18 (28.6%)	14 (22.2%)
腹痛	7 (31.8%)	5 (22.7%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	2 (10.0%)	0	13 (20.6%)	6 (9.5%)
上腹部痛	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	5 (7.9%)	5 (7.9%)
胃食道逆流性疾患	3 (13.6%)	2 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	4 (6.3%)	3 (4.8%)
神経系障害	12 (54.5%)	10 (45.5%)	14 (66.7%)	9 (42.9%)	7 (35.0%)	2 (10.0%)	33 (52.4%)	21 (33.3%)
頭痛	11 (50.0%)	10 (45.5%)	12 (57.1%)	9 (42.9%)	1 (5.0%)	0	24 (38.1%)	19 (30.2%)
浮動性めまい	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (23.8%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	10 (15.9%)	5 (7.9%)
失神	2 (9.1%)	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	4 (20.0%)	0	8 (12.7%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (63.6%)	1 (4.5%)	11 (52.4%)	1 (4.8%)	7 (35.0%)	0	32 (50.8%)	2 (3.2%)
鼻出血	4 (18.2%)	0	6 (28.6%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	11 (17.5%)	1 (1.6%)
咳嗽	1 (4.5%)	0	3 (14.3%)	0	3 (15.0%)	0	7 (11.1%)	0
労作性呼吸困難	2 (9.1%)	0	2 (9.5%)	0	2 (10.0%)	0	6 (9.5%)	0
肺動脈性肺高血圧症	4 (18.2%)	0	0	0	2 (10.0%)	0	6 (9.5%)	0
呼吸困難	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	1 (5.0%)	0	5 (7.9%)	0
安静時呼吸困難	2 (9.1%)	0	0	0	2 (10.0%)	0	4 (6.3%)	0
肺高血圧クリーゼ	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	4 (6.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (36.4%)	3 (13.6%)	9 (42.9%)	0	8 (40.0%)	1 (5.0%)	25 (39.7%)	4 (6.3%)
発熱	3 (13.6%)	0	5 (23.8%)	0	5 (25.0%)	0	13 (20.6%)	0
疲労	3 (13.6%)	0	5 (23.8%)	0	1 (5.0%)	0	9 (14.3%)	0
無力症	4 (18.2%)	2 (9.1%)	0	0	0	0	4 (6.3%)	2 (3.2%)
血管障害	10 (45.5%)	8 (36.4%)	8 (38.1%)	5 (23.8%)	1 (5.0%)	0	19 (30.2%)	13 (20.6%)
潮紅	5 (22.7%)	4 (18.2%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	7 (11.1%)	6 (9.5%)
低血圧	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	1 (5.0%)	0	7 (11.1%)	6 (9.5%)
臨床検査	6 (27.3%)	1 (4.5%)	6 (28.6%)	2 (9.5%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)	16 (25.4%)	4 (6.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2 (9.1%)	0	1 (4.8%)	0	2 (10.0%)	0	5 (7.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (27.3%)	6 (27.3%)	7 (33.3%)	5 (23.8%)	2 (10.0%)	0	15 (23.8%)	11 (17.5%)
筋肉痛	3 (13.6%)	3 (13.6%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	4 (6.3%)	4 (6.3%)
顎痛	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	4 (6.3%)	4 (6.3%)
心臓障害	8 (36.4%)	2 (9.1%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	3 (15.0%)	0	14 (22.2%)	4 (6.3%)
動悸	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	4 (6.3%)	4 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	5 (22.7%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0	9 (14.3%)	1 (1.6%)
血小板減少症	3 (13.6%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	4 (6.3%)	0
肝胆道系障害	5 (22.7%)	0	1 (4.8%)	0	3 (15.0%)	0	9 (14.3%)	0
肝腫大	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	2 (10.0%)	0	6 (9.5%)	0

［5.3.5.2-3 NS04TSFAE1, NS04TSFAE2 を改変］

（2） 小児 PAH 患者と成人 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。なお、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の際に提出済みである。

有害事象発現率及び副作用発現率は、両試験とも 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（表 2.7.4.5.1.1-3）。

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。

表 2.7.4.5.1.1-3　発現率 10%以上の有害事象及び副作用発現率

（AC-065A201 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA version 17.0	N=37	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	37 (100.0%)	37 (100.0%)
胃腸障害	35 (94.6%)	28 (75.7%)
下痢	24 (64.9%)	20 (54.1%)
悪心	20 (54.1%)	17 (45.9%)
嘔吐	7 (18.9%)	4 (10.8%)
腹痛	6 (16.2%)	4 (10.8%)
齲歯	6 (16.2%)	0
上腹部痛	5 (13.5%)	1 (2.7%)
胃食道逆流性疾患	5 (13.5%)	2 (5.4%)
腹部不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
便秘	4 (10.8%)	1 (2.7%)
口内炎	4 (10.8%)	0
軟便	4 (10.8%)	4 (10.8%)
感染症および寄生虫症	31 (83.8%)	0
鼻咽頭炎 [a]	25 (67.6%)	0
咽頭炎	7 (18.9%)	0
インフルエンザ	7 (18.9%)	0
上気道感染	5 (13.5%)	0
胃腸炎	5 (13.5%)	0
肺炎	5 (13.5%)	0

表 2.7.4.5.1.1-3 発現率 10%以上の有害事象及び副作用発現率
（AC-065A201 試験、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA version 17.0	N=37	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	37 (100.0%)	37 (100.0%)
神経系障害	30 (81.1%)	27 (73.0%)
頭痛	29 (78.4%)	27 (73.0%)
浮動性めまい	4 (10.8%)	3 (8.1%)
感覚鈍麻	4 (10.8%)	2 (5.4%)
筋骨格系および結合組織障害	29 (78.4%)	24 (64.9%)
顎痛	17 (45.9%)	17 (45.9%)
背部痛	13 (35.1%)	4 (10.8%)
関節痛	10 (27.0%)	6 (16.2%)
筋肉痛	8 (21.6%)	7 (18.9%)
四肢痛	6 (16.2%)	5 (13.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (64.9%)	10 (27.0%)
肺動脈性肺高血圧症	10 (27.0%)	0
鼻出血	9 (24.3%)	3 (8.1%)
アレルギー性鼻炎	4 (10.8%)	0
口腔咽頭不快感	4 (10.8%)	2 (5.4%)
血管障害	22 (59.5%)	19 (51.4%)
潮紅	13 (35.1%)	13 (35.1%)
ほてり	8 (21.6%)	7 (18.9%)
低血圧	4 (10.8%)	3 (8.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (48.6%)	12 (32.4%)
倦怠感	8 (21.6%)	7 (18.9%)
胸痛	7 (18.9%)	1 (2.7%)
発熱	6 (16.2%)	0
疼痛	5 (13.5%)	2 (5.4%)
浮腫	4 (10.8%)	2 (5.4%)
臨床検査	14 (37.8%)	9 (24.3%)
血圧低下	5 (13.5%)	5 (13.5%)
心臓障害	12 (32.4%)	5 (13.5%)
右室不全	5 (13.5%)	1 (2.7%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (32.4%)	0
挫傷	5 (13.5%)	0
血液およびリンパ系障害	11 (29.7%)	6 (16.2%)
貧血	5 (13.5%)	4 (10.8%)
鉄欠乏性貧血	5 (13.5%)	1 (2.7%)
代謝および栄養障害	11 (29.7%)	3 (8.1%)
食欲減退	4 (10.8%)	2 (5.4%)
脱水	4 (10.8%)	1 (2.7%)
低カリウム血症	4 (10.8%)	0
眼障害	11 (29.7%)	5 (13.5%)
網膜出血	4 (10.8%)	2 (5.4%)
精神障害	5 (13.5%)	0
不眠症	4 (10.8%)	0

因果関係は「関連なし」及び「関連あり」の 2 段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

a：NS304P-P2-1 試験で使用した MedDRA/J version.23.0 では上咽頭炎（PT）

［一変承認時資料（2021 年 8 月 25 日承認）5.3.5.4-1 表 111，表 31 を改変］

2.7.4.5.1.2 体重別

AC-065A203 試験の追加解析時における体重カテゴリー別の有害事象及び副作用発現率は、9 kg 以上 25 kg 未満で 96.8%（30/31 例）及び 58.1%（18/31 例）、25 kg 以上 50 kg 未満で 94.7%（18/19 例）及び 89.5%（17/19 例）、50 kg 以上で 100.0（13/13 例）及び 76.9%（10/13 例）であった。

死亡に至った有害事象は、9 kg 以上 25 kg 未満で 3 例（心停止、死亡、肺動脈性肺高血圧症）、25 kg 以上 50 kg 未満で 3 例（脳浮腫、うっ血性心不全、呼吸困難・肺高血圧クリーゼ・嘔吐）、50 kg 以上で 1 例（上室性頻脈）に発現した。

重篤な有害事象発現率は、9 kg 以上 25 kg 未満が 32.3%（10/31 例）、25 kg 以上 50 kg 未満が 31.6%（6/19 例）、50 kg 以上が 69.2%（9/13 例）であった。

投与中止に至った有害事象発現率は、25 kg 以上 50 kg 未満が 10.5%（2/19 例）、50 kg 以上が 15.4%（2/13 例）であり、9 kg 以上 25 kg 未満の被験者では認められなかった。

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った（表 2.7.4.5.1.2-1）。

各有害事象について、25 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上と比較して、9 kg 以上 25 kg 未満で 10%以上発現率が高かった事象は発熱 29.0%（9/31 例）であったが、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.5.1.2-2）。

表 2.7.4.5.1.2-1 体重別の有害事象発現率の要約

（AC-065A203 試験、安全性解析対象集団）

	9-< 25 kg N=31	25-< 50 kg N=19	≥50 kg N=13	全体 N=63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	30 (96.8%)	18 (94.7%)	13 (100.0%)	61 (96.8%)
全副作用	18 (58.1%)	17 (89.5%)	10 (76.9%)	45 (71.4%)
死亡に至った有害事象	3 (9.7%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)	7 (11.1%)
重篤な有害事象	10 (32.3%)	6 (31.6%)	9 (69.2%)	25 (39.7%)
投与中止に至った有害事象	0	2 (10.5%)	2 (15.4%)	4 (6.3%)

［5.3.5.2-3 NS06TSFAE1～NS06TSFAE5 を改変］

表 2.7.4.5.1.2-2 全体で発現率 5%以上の体重別の有害事象及び副作用発現率

（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	体重 9-<25 kg N=31		体重 25-<50 kg N=19		体重≥50 kg N=13		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	30 (96.8%)	18 (58.1%)	18 (94.7%)	17 (89.5%)	13 (100.0%)	10 (76.9%)	61 (96.8%)	45 (71.4%)
感染症および寄生虫症	23 (74.2%)	0	12 (63.2%)	0	9 (69.2%)	0	44 (69.8%)	0
COVID-19	7 (22.6%)	0	6 (31.6%)	0	2 (15.4%)	0	15 (23.8%)	0
気道感染	4 (12.9%)	0	3 (15.8%)	0	2 (15.4%)	0	9 (14.3%)	0
上咽頭炎	5 (16.1%)	0	1 (5.3%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
肺炎	3 (9.7%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
上気道感染	4 (12.9%)	0	2 (10.5%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
気管支炎	3 (9.7%)	0	0	0	1 (7.7%)	0	4 (6.3%)	0

表 2.7.4.5.1.2-2　全体で発現率 5%以上の体重別の有害事象及び副作用発現率
（AC-065A203 試験、追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	体重 9-<25 kg N=31		体重 25-<50 kg N=19		体重≥50 kg N=13		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	19 (61.3%)	11 (35.5%)	15 (78.9%)	15 (78.9%)	9 (69.2%)	8 (61.5%)	43 (68.3%)	34 (54.0%)
嘔吐	11 (35.5%)	6 (19.4%)	11 (57.9%)	7 (36.8%)	5 (38.5%)	3 (23.1%)	27 (42.9%)	16 (25.4%)
下痢	8 (25.8%)	4 (12.9%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	20 (31.7%)	16 (25.4%)
悪心	5 (16.1%)	2 (6.5%)	10 (52.6%)	9 (47.4%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	18 (28.6%)	14 (22.2%)
腹痛	5 (16.1%)	1 (3.2%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	13 (20.6%)	6 (9.5%)
上腹部痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	5 (7.9%)	5 (7.9%)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	4 (6.3%)	3 (4.8%)
神経系障害	15 (48.4%)	6 (19.4%)	12 (63.2%)	9 (47.4%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	33 (52.4%)	21 (33.3%)
頭痛	7 (22.6%)	4 (12.9%)	11 (57.9%)	9 (47.4%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	24 (38.1%)	19 (30.2%)
浮動性めまい	5 (16.1%)	2 (6.5%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	10 (15.9%)	5 (7.9%)
失神	6 (19.4%)	0	0	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	8 (12.7%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (38.7%)	0	14 (73.7%)	1 (5.3%)	6 (46.2%)	1 (7.7%)	32 (50.8%)	2 (3.2%)
鼻出血	4 (12.9%)	0	5 (26.3%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	0	11 (17.5%)	1 (1.6%)
咳嗽	4 (12.9%)	0	2 (10.5%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
労作性呼吸困難	3 (9.7%)	0	2 (10.5%)	0	1 (7.7%)	0	6 (9.5%)	0
肺動脈性肺高血圧症	2 (6.5%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	6 (9.5%)	0
呼吸困難	1 (3.2%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	5 (7.9%)	0
安静時呼吸困難	2 (6.5%)	0	0	0	2 (15.4%)	0	4 (6.3%)	0
肺高血圧クリーゼ	0	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	4 (6.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (41.9%)	1 (3.2%)	8 (42.1%)	2 (10.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	25 (39.7%)	4 (6.3%)
発熱	9 (29.0%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	13 (20.6%)	0
疲労	3 (9.7%)	0	4 (21.1%)	0	2 (15.4%)	0	9 (14.3%)	0
無力症	0	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	4 (6.3%)	2 (3.2%)
血管障害	4 (12.9%)	2 (6.5%)	10 (52.6%)	7 (36.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	19 (30.2%)	13 (20.6%)
潮紅	0	0	4 (21.1%)	3 (15.8%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	7 (11.1%)	6 (9.5%)
低血圧	3 (9.7%)	2 (6.5%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	7 (11.1%)	6 (9.5%)
臨床検査	7 (22.6%)	2 (6.5%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)	3 (23.1%)	0	16 (25.4%)	4 (6.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2 (6.5%)	0	1 (5.3%)	0	2 (15.4%)	0	5 (7.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (22.6%)	4 (12.9%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)	15 (23.8%)	11 (17.5%)
筋肉痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)
顎痛	2 (6.5%)	2 (6.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)
心臓障害	5 (16.1%)	1 (3.2%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)	14 (22.2%)	4 (6.3%)
動悸	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	3 (9.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	4 (30.8%)	0	9 (14.3%)	1 (1.6%)
血小板減少症	1 (3.2%)	0	1 (5.3%)	0	2 (15.4%)	0	4 (6.3%)	0
肝胆道系障害	3 (9.7%)	0	2 (10.5%)	0	4 (30.8%)	0	9 (14.3%)	0
肝腫大	2 (6.5%)	0	1 (5.3%)	0	3 (23.1%)	0	6 (9.5%)	0

［5.3.5.2-3 NS06TSFAE1, NS06TSFAE2 を改変］

2.7.4.5.1.3 人種

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（表 2.7.4.2.1.1-1）。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（表 2.7.4.2.1.1-2）。

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。

2.7.4.5.2 外因性要因

初回承認時資料（2016 年 9 月 28 日承認）及び一変承認時資料（2021 年 8 月 25 日承認）に記載した以外に、新たな外因性要因に関する情報はない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

小児を対象とした相互作用試験は実施していない。成人を対象とした薬物相互作用試験は、初回承認時資料（2016 年 9 月 28 日承認）に記載した。

2.7.4.5.4 過量投与

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験において、過量投与の報告はなかった。

国内外の市販後の使用経験において、小児患者に対するセレキシパグの過量投与による重篤な有害事象は報告されていない（5.3.6-1 及び 5.3.6-2 参照）。

2.7.4.5.5 薬物乱用

これまでの臨床試験、市販後の使用経験又はプロスタサイクリンに関する最新の知見から、セレキシパグの乱用の可能性は示されていない。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

NS304P-P2-1 試験及び AC-065A203 試験では、投与中止と症状の悪化に関する評価は行わなかった。離脱症状及び反跳現象の報告はなかった。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する試験は実施していない。また、これまでの臨床試験、市販後の使用経験又はプロスタサイクリンに関する最新の知見から、セレキシパグによる精神機能の障害の可能性は示されていない。

2.7.4.6 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（調査期間：2016 年 11 月～2023 年 6 月）（5.3.6-2 参照）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）（調査単位期間：2021 年 12 月 21 日～2022 年 12 月 20 日）（5.3.6-1 参照）の要約を示した。

2.7.4.6.1 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 例であり、これら患者を対象に安全性に関する集計及び解析を行った。

（1） 人口統計学的及びベースライン時の疾患特性

0 歳以上 15 歳未満の小児患者 188 例における人口統計学的及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.6.1-1 に示す。

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、年齢カテゴリーでは 2 歳未満が 32.98%（62/188 例）、2 歳以上 6 歳未満が 18.09%（34/188 例）、6 歳以上 12 歳未満が 31.38%（59/188 例）、12 歳以上 15 歳未満が 17.55%（33/188 例）であった。また、体重平均値（標準偏差）は 18.712（13.700）kg、体重カテゴリーでは 9 kg 未満が 34.57%（65/188 例）、9 kg 以上 25 kg 未満が 35.11%（66/188 例）、25 kg 以上 50 kg 未満が 26.60%（50/188 例）、50 kg 以上が 2.66%（5/188 例）、不明・未記載が 1.06%（2/188 例）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。ほぼ全ての患者（94.68%、178/188 例）が肺血管拡張薬を併用しており、ERA+PDE5 阻害薬の併用が多かった（67.02%、126/188 例）。なお、肺血管拡張薬［プロスタサイクリン（PGI_2）製剤、PDE5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬及び ERA］の併用有無の集計は、ウプトラビ錠の投与開始日から投与終了日までの期間中に、肺血管拡張薬を 1 日以上投与されている症例を併用例（併用「有」）とした。

表 2.7.4.6.1-1 人口統計学的及びベースライン時の疾患特性

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

	安全性解析対象例 N=188
年齢（歳）	188
Mean (SD)	5.6 (4.9)
Median	5.0
Min, Max	0, 14
年齢 n(%)	188
<2 歳	62 (32.98%)
2-<6 歳	34 (18.09%)
6-<12 歳	59 (31.38%)
12-<15 歳	33 (17.55%)
不明・未記載	0
性別 n(%)	188
男性	103 (54.79%)
女性	85 (45.21%)
体重（kg）	186
Mean (SD)	18.712 (13.700)
Median	15.050
Min, Max	2.69, 62.80
体重 n(%)	188
<9 kg	65 (34.57%)
9-<25 kg	66 (35.11%)
25-<50 kg	50 (26.60%)
≥50 kg	5 (2.66%)
不明・未記載	2 (1.06%)
診断名	188
PAH	156 (82.98%)
その他	32 (17.02%)
PAH 分類	156
IPAH	53 (33.97%)
HPAH	8 (5.13%)
各種疾患起因	92 (58.97%)
CHD に伴う PAH	84 (53.85%)
門脈肺高血圧症	5 (3.21%)
HIV 感染症に伴う PAH	0
住血吸虫症に伴う PAH	0
全身性強皮症に伴う PAH	0
混合性結合組織病に伴う PAH	0
全身性エリテマトーデスに伴う PAH	0
その他疾患に伴う PAH	4 (2.56%)
その他	3 (1.92%)
不明・未記載	0
肺血管拡張薬	188
有	178 (94.68%)
PGI_2 製剤	0
PDE5 阻害薬	7 (3.72%)
sGC 刺激薬	0
ERA	4 (2.13%)
ERA+PDE5 阻害薬	126 (67.02%)
ERA+sGC 刺激薬	4 (2.13%)
その他	37 (19.68%)
無	10 (5.32%)

表 2.7.4.6.1-1 人口統計学的及びベースライン時の疾患特性
（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

	安全性解析対象例 N=188
WHO 機能分類クラス n(%)	188
I	32 (17.02%)
II	69 (36.70%)
III	23 (12.23%)
IV	21 (11.17%)
不明・未記載	43 (22.87%)

［5.3.6-2 表 11.1 を引用］

（2） ウプトラビ錠の曝露状況

0 歳以上 15 歳未満の小児患者 188 例におけるウプトラビ錠の投与期間を表 2.7.4.6.1-2 に、体重カテゴリー別の維持用量を表 2.7.4.6.1-3 に示す。

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。

表 2.7.4.6.1-2 ウプトラビ錠の投与期間
（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

	安全性解析対象例 N=188
投与期間（日）	
Mean (SD)	669.8 (412.9)
Median	730.0
Min, Max	6, 1614
投与期間（休薬期間も含む） n (%)	
≤6 ヵ月	41 (21.81%)
>6 ヵ月-≤12 ヵ月	24 (12.77%)
>12 ヵ月-≤24 ヵ月	46 (24.47%)
>24 ヵ月-≤36 ヵ月	71 (37.77%)
>36 ヵ月	6 (3.19%)
不明・未記載	0

［5.3.6-2 表 11.3 を引用］

表 2.7.4.6.1-3 体重別のウプトラビ錠の維持用量

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

	< 9 kg N=49	9-< 25 kg N=56	25-< 50 kg N=43	≥50 kg N=5	不明・未記載 N=1	全体 N=154
Mean (SD)	0.36 (0.27)	0.90 (0.46)	1.89 (1.06)	2.76 (0.70)	1.60	1.07 (0.94)
Median	0.28	0.93	2.00	3.20	1.60	0.80
Min, Max	0.0, 1.1	0.1, 1.8	0.2, 3.2	1.6, 3.2	1.6, 1.6	0.0, 3.2
≤0.4 mg	33 (67.35%)	11 (19.64%)	7 (16.28%)	0	0	51 (33.12%)
>0.4 mg-≤0.8 mg	13 (26.53%)	14 (25.00%)	6 (13.95%)	0	0	33 (21.43%)
>0.8 mg-≤1.2 mg	3 (6.12%)	19 (33.93%)	1 (2.33%)	0	0	23 (14.94%)
>1.2 mg-≤1.6 mg	0	10 (17.86%)	3 (6.98%)	1 (20.00%)	1 (100.00%)	15 (9.74%)
>1.6 mg-≤2.0 mg	0	2 (3.57%)	6 (13.95%)	0	0	8 (5.19%)
>2.0 mg-≤2.4 mg	0	0	4 (9.30%)	0	0	4 (2.60%)
>2.4 mg-≤2.8 mg	0	0	7 (16.28%)	1 (20.00%)	0	8 (5.19%)
>2.8 mg-≤3.2 mg	0	0	9 (20.93%)	3 (60.00%)	0	12 (7.79%)
>3.2 mg	0	0	0	0	0	0

［5.3.6-2 表 11.2 を引用］

（3） 有害事象及び副作用

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.6.1-4 に示す。

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（表 2.7.4.7-1）と概ね同様であった。

表 2.7.4.6.1-4　有害事象及び副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	107 (56.91%)	83 (44.15%)
感染症および寄生虫症	19 (10.11%)	3 (1.60%)
脳膿瘍	1 (0.53%)	0
気管支炎	4 (2.13%)	1 (0.53%)
胃腸炎	1 (0.53%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.53%)	0
上咽頭炎	3 (1.60%)	0
百日咳	1 (0.53%)	0
咽頭炎	1 (0.53%)	1 (0.53%)
肺炎	4 (2.13%)	0
マイコプラズマ性肺炎	2 (1.06%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.53%)	0
術後創感染	1 (0.53%)	1 (0.53%)
敗血症	2 (1.06%)	1 (0.53%)
尿路感染	1 (0.53%)	0
ウイルス感染	1 (0.53%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.53%)	0
穿刺部位膿瘍	1 (0.53%)	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.53%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.53%)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.53%)	0
医療機器関連感染	2 (1.06%)	0
血液およびリンパ系障害	9 (4.79%)	6 (3.19%)
貧血	5 (2.66%)	4 (2.13%)
鉄欠乏性貧血	4 (2.13%)	1 (0.53%)
好中球減少症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
汎血球減少症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
内分泌障害	2 (1.06%)	2 (1.06%)
グレーブス病	1 (0.53%)	1 (0.53%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
代謝および栄養障害	8 (4.26%)	1 (0.53%)
脱水	1 (0.53%)	0
低クロール血症	1 (0.53%)	0
低血糖	1 (0.53%)	0
低カリウム血症	1 (0.53%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.53%)	0
低蛋白血症	1 (0.53%)	0
鉄欠乏	1 (0.53%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.53%)	0
食欲減退	1 (0.53%)	1 (0.53%)
精神障害	3 (1.60%)	1 (0.53%)
不眠症	2 (1.06%)	1 (0.53%)
統合失調症	1 (0.53%)	0
神経系障害	37 (19.68%)	30 (15.96%)
浮動性めまい	3 (1.60%)	3 (1.60%)
てんかん	2 (1.06%)	0
熱性痙攣	1 (0.53%)	0
頭痛	31 (16.49%)	29 (15.43%)
痙攣発作	1 (0.53%)	0
失神	2 (1.06%)	0

表 2.7.4.6.1-4 有害事象及び副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	107 (56.91%)	83 (44.15%)
心臓障害	9 (4.79%)	4 (2.13%)
心不全	2 (1.06%)	0
心拡大	2 (1.06%)	0
左室不全	1 (0.53%)	1 (0.53%)
心嚢液貯留	1 (0.53%)	1 (0.53%)
右室不全	1 (0.53%)	1 (0.53%)
上室性頻脈	1 (0.53%)	1 (0.53%)
頻脈	1 (0.53%)	0
血管障害	23 (12.23%)	17 (9.04%)
循環虚脱	1 (0.53%)	0
紅痛症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
潮紅	3 (1.60%)	3 (1.60%)
高血圧	1 (0.53%)	0
低血圧	15 (7.98%)	11 (5.85%)
川崎病	1 (0.53%)	0
ショック症状	1 (0.53%)	1 (0.53%)
ほてり	1 (0.53%)	1 (0.53%)
側副血行	1 (0.53%)	1 (0.53%)
末梢静脈疾患	1 (0.53%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (19.15%)	13 (6.91%)
急性呼吸不全	1 (0.53%)	0
アデノイド肥大	2 (1.06%)	1 (0.53%)
喘息	4 (2.13%)	1 (0.53%)
無気肺	2 (1.06%)	1 (0.53%)
咳嗽	4 (2.13)%	1 (0.53%)
鼻出血	4 (2.13%)	3 (1.60%)
低酸素症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
間質性肺疾患	1 (0.53%)	1 (0.53%)
気胸	1 (0.53%)	0
湿性咳嗽	1 (0.53%)	0
肺うっ血	3 (1.60%)	3 (1.60%)
肺出血	1 (0.53%)	1 (0.53%)
肺高血圧症	2 (1.06%)	0
呼吸不全	1 (0.53%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.53%)	0
鼻漏	1 (0.53%)	0
上気道の炎症	7 (3.72%)	0
線維素性気管支炎	1 (0.53%)	0
気管軟化症	1 (0.53%)	0
肺血管障害	1 (0.53%)	0
肺動脈性肺高血圧症	10 (5.32%)	1 (0.53%)
肺静脈閉塞	1 (0.53%)	1 (0.53%)
胃腸障害	47 (25.00%)	40 (21.28%)
腹痛	2 (1.06%)	2 (1.06%)
上腹部痛	1 (0.53%)	1 (0.53%)
下痢	28 (14.89%)	26 (13.83%)
胃炎	1 (0.53%)	0
血便排泄	1 (0.53%)	1 (0.53%)
悪心	15 (7.98%)	14 (7.45%)
嘔吐	10 (5.32%)	6 (3.19%)

表 2.7.4.6.1-4　有害事象及び副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	107 (56.91%)	83 (44.15%)
胃腸障害		
蛋白漏出性胃腸症	3 (1.60%)	1 (0.53%)
肝胆道系障害	4 (2.13%)	3 (1.60%)
肝機能異常	3 (1.60%)	3 (1.60%)
肝腫瘤	1 (0.53%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.60%)	2 (1.06%)
紅斑	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血管性紫斑病	1 (0.53%)	1 (0.53%)
皮脂欠乏症	1 (0.53%)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.26%)	7 (3.72%)
関節痛	3 (1.60%)	3 (1.60%)
筋肉痛	1 (0.53%)	1 (0.53%)
四肢痛	4 (2.13%)	3 (1.60%)
顎痛	2 (1.06%)	2 (1.06%)
腎および尿路障害	2 (1.06%)	0
腎不全	1 (0.53%)	0
腎前性腎不全	1 (0.53%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.53%)	1 (0.53%)
重度月経出血	1 (0.53%)	1 (0.53%)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.06%)	0
先天性動脈奇形	2 (1.06%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (7.45%)	7 (3.72%)
冷感	1 (0.53%)	1 (0.53%)
倦怠感	4 (2.13%)	4 (2.13%)
浮腫	1 (0.53%)	0
発熱	9 (4.79%)	3 (1.60%)
臨床検査	19 (10.11%)	13 (6.91%)
血中クレアチニン増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血圧低下	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血中尿素増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血中尿酸増加	1 (0.53%)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)
心電図 T 波逆転	1 (0.53%)	0
酸素飽和度低下	2 (1.06%)	2 (1.06%)
血小板数減少	7 (3.72%)	5 (2.66%)
肺動脈圧上昇	1 (0.53%)	1 (0.53%)
白血球数増加	2 (1.06%)	0
血小板数増加	2 (1.06%)	1 (0.53%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	6 (3.19%)	2 (1.06%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.53%)	0
KL-6 増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.13%)	1 (0.53%)
大腿骨骨折	1 (0.53%)	1 (0.53%)
硬膜下血腫	1 (0.53%)	0
挫傷	2 (1.06%)	0
外科および内科処置	1 (0.53%)	0
鎮静療法	1 (0.53%)	0

［5.3.6-2 表 11.4.1 を引用］

（4） 死亡に至った有害事象及び副作用

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における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（表 2.7.4.6.1-5）。

表 2.7.4.6.1-5 死亡に至った有害事象及び副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	12 (6.38%)	1 (0.53%)
心臓障害	1 (0.53%)	0
心不全	1 (0.53%)	0
血管障害	2 (1.06%)	0
循環虚脱	1 (0.53%)	0
低血圧	1 (0.53%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.32%)	1 (0.53%)
肺高血圧症	2 (1.06%)	0
肺動脈性肺高血圧症	9 (4.79%)	1 (0.53%)

［5.3.6-2 表 11.4.2 を引用］

（5） 重篤な有害事象及び副作用

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における重篤な有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.6.1-6 に示す。

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（5.3.6-2 表 10.1）。

表 2.7.4.6.1-6 重篤な有害事象及び副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	50 (26.60%)	20 (10.64%)
感染症および寄生虫症	11 (5.85%)	2 (1.06%)
脳膿瘍	1 (0.53%)	0
気管支炎	1 (0.53%)	0
胃腸炎	1 (0.53%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.53%)	0
肺炎	3 (1.60%)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.53%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.53%)	0
術後創感染	1 (0.53%)	1 (0.53%)
敗血症	2 (1.06%)	1 (0.53%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.53%)	0
穿刺部位膿瘍	1 (0.53%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.53%)	0
医療機器関連感染	1 (0.53%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.60%)	2 (1.06%)
貧血	2 (1.06%)	2 (1.06%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.53%)	0
汎血球減少症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
内分泌障害	1 (0.53%)	1 (0.53%)
グレーブス病	1 (0.53%)	1 (0.53%)
代謝および栄養障害	4 (2.13%)	0
脱水	1 (0.53%)	0
低血糖	1 (0.53%)	0
低蛋白血症	1 (0.53%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.53%)	0
精神障害	1 (0.53%)	0
不眠症	1 (0.53%)	0
神経系障害	6 (3.19%)	2 (1.06%)
熱性痙攣	1 (0.53%)	0
頭痛	4 (2.13%)	2 (1.06%)
失神	2 (1.06%)	0
心臓障害	6 (3.19%)	3 (1.60%)
心不全	2 (1.06%)	0
心拡大	1 (0.53%)	0
左室不全	1 (0.53%)	1 (0.53%)
右室不全	1 (0.53%)	1 (0.53%)
上室性頻脈	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血管障害	10 (5.32%)	5 (2.66%)
循環虚脱	1 (0.53%)	0
潮紅	1 (0.53%)	1 (0.53%)
低血圧	6 (3.19%)	4 (2.13%)
川崎病	1 (0.53%)	0
ショック症状	1 (0.53%)	1 (0.53%)
末梢静脈疾患	1 (0.53%)	0

表 2.7.4.6.1-6　重篤な有害事象及び副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	50 (26.60%)	20 (10.64%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (11.70%)	7 (3.72%)
急性呼吸不全	1 (0.53%)	0
アデノイド肥大	2 (1.06%)	1 (0.53%)
喘息	1 (0.53%)	0
無気肺	2 (1.06%)	1 (0.53%)
咳嗽	2 (1.06%)	0
低酸素症	1 (0.53%)	1 (0.53%)
間質性肺疾患	1 (0.53%)	1 (0.53%)
気胸	1 (0.53%)	0
湿性咳嗽	1 (0.53%)	0
肺うっ血	2 (1.06%)	2 (1.06%)
肺出血	1 (0.53%)	1 (0.53%)
肺高血圧症	2 (1.06%)	0
気管軟化症	1 (0.53%)	0
肺血管障害	1 (0.53%)	0
肺動脈性肺高血圧症	10 (5.32%)	1 (0.53%)
肺静脈閉塞	1 (0.53%)	1 (0.53%)
胃腸障害	8 (4.26%)	2 (1.06%)
下痢	3 (1.60%)	1 (0.53%)
胃炎	1 (0.53%)	0
嘔吐	3 (1.60%)	0
蛋白漏出性胃腸症	3 (1.60%)	1 (0.53%)
肝胆道系障害	1 (0.53%)	0
肝腫瘤	1 (0.53%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.53%)	1 (0.53%)
関節痛	1 (0.53%)	1 (0.53%)
腎および尿路障害	2 (1.06%)	0
腎不全	1 (0.53%)	0
腎前性腎不全	1 (0.53%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.53%)	1 (0.53%)
重度月経出血	1 (0.53%)	1 (0.53%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.53%)	0
先天性動脈奇形	1 (0.53%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.13%)	2 (1.06%)
浮腫	1 (0.53%)	0
発熱	3 (1.60%)	2 (1.06%)
臨床検査	3 (1.60%)	3 (1.60%)
血圧低下	1 (0.53%)	1 (0.53%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)
酸素飽和度低下	2 (1.06%)	2 (1.06%)
血小板数減少	1 (0.53%)	1 (0.53%)
KL-6 増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.06%)	1 (0.53%)
大腿骨骨折	1 (0.53%)	1 (0.53%)
硬膜下血腫	1 (0.53%)	0
外科および内科処置	1 (0.53%)	0
鎮静療法	1 (0.53%)	0

［5.3.6-2 表 11.4.3 を引用］

（6） 投与中止に至った有害事象及び副作用

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における投与中止に至った有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.6.1-7 に示す。

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。

表 2.7.4.6.1-7 投与中止に至った有害事象及び副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	30 (15.96%)	19 (10.11%)
感染症および寄生虫症	1 (0.53%)	0
敗血症	1 (0.53%)	0
医療機器関連感染	1 (0.53%)	0
神経系障害	3 (1.60%)	3 (1.60%)
頭痛	3 (1.60%)	3 (1.60%)
心臓障害	2 (1.06%)	1 (0.53%)
心不全	1 (0.53%)	0
左室不全	1 (0.53%)	1 (0.53%)
血管障害	4 (2.13%)	3 (1.60%)
循環虚脱	1 (0.53%)	0
潮紅	1 (0.53%)	1 (0.53%)
低血圧	1 (0.53%)	1 (0.53%)
ショック症状	1 (0.53%)	1 (0.53%)
側副血行	1 (0.53%)	1 (0.53%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (7.98%)	6 (3.19%)
肺うっ血	3 (1.60%)	3 (1.60%)
肺出血	1 (0.53%)	1 (0.53%)
肺高血圧症	2 (1.06%)	0
肺動脈性肺高血圧症	9 (4.79%)	1 (0.53%)
肺静脈閉塞	1 (0.53%)	1 (0.53%)
胃腸障害	5 (2.66%)	4 (2.13%)
上腹部痛	1 (0.53%)	1 (0.53%)
下痢	2 (1.06%)	2 (1.06%)
胃炎	1 (0.53%)	0
悪心	2 (1.06%)	2 (1.06%)
嘔吐	2 (1.06%)	2 (1.06%)
肝胆道系障害	1 (0.53%)	1 (0.53%)
肝機能異常	1 (0.53%)	1 (0.53%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.53%)	1 (0.53%)
関節痛	1 (0.53%)	1 (0.53%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.06%)	1 (0.53%)
冷感	1 (0.53%)	1 (0.53%)
倦怠感	1 (0.53%)	1 (0.53%)
浮腫	1 (0.53%)	0

表 2.7.4.6.1-7 投与中止に至った有害事象及び副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=188	
	有害事象	副作用
SOC	n (%)	n (%)
PT	30 (15.96%)	19 (10.11%)
臨床検査	4 (2.13%)	4 (2.13%)
血小板数減少	2 (1.06%)	2 (1.06%)
肺動脈圧上昇	1 (0.53%)	1 (0.53%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.53%)	1 (0.53%)

［5.3.6-2 表 11.4.4 を引用］

（7） 発現時投与量別有害事象及び副作用

1） 体重 9 kg 以上 25 kg 未満

体重 9 kg 以上 25 kg 未満の小児患者における発現時投与量別有害事象は、≤0.4 mg/日が 100.00%（19/19 例）、>0.4-≤1.0 mg/日が 61.29%（19/31 例）、>1.0 mg/日が 32.50%（13/40 例）、不明・未記載が 100.00%（1/1 例）であった。

発現時投与量別副作用は、≤0.4 mg/日が 73.68%（14/19 例）、>0.4-≤1.0 mg/日が 54.84%（17/31 例）、>1.0 mg/日が 20.00%（8/40 例）、不明・未記載が 0.00%（0/1 例）であった。

≤0.4 mg/日と比較して、>0.4-≤1.0 mg/日及び>1.0 mg/日で 10%以上発現率が高かった有害事象は低血圧であった（5.3.6-2 表 11.5.1）。

2） 体重 25 kg 以上 50 kg 未満

体重 25 kg 以上 50 kg 未満の小児患者における発現時投与量別有害事象は、≤0.6 mg/日が 100.00%（17/17 例）、>0.6-≤1.5 mg/日が 60.00%（15/25 例）、>1.5 mg/日が 42.42%（14/33 例）、不明・未記載が 100.00%（4/4 例）であった。

発現時投与量別副作用は、≤0.6 mg/日が 94.12%（16/17 例）、>0.6-≤1.5 mg/日が 60.00%（15/25 例）、>1.5 mg/日が 36.36%（12/33 例）、不明・未記載が 50.00%（2/4 例）であった。

投与量の増加に伴って発現率が上昇する有害事象は認められなかった（5.3.6-2 表 11.5.2）。

3） 体重 50 kg 以上

体重 50 kg 以上の小児患者における発現時投与量別有害事象は、≤0.8mg/日が 100.00%（1/1 例）、>0.8-≤2.0 mg/日が 100.00%（2/2 例）、>2.0 mg/日が 66.67%（2/3 例）であった。

発現時投与量別副作用は、≤0.8 mg/日が 100.00%（1/1 例）、>0.8-≤2.0 mg/日が 50.00%（1/2 例）、>2.0 mg/日が 66.67%（2/3 例）であった。

患者数が少なく、発現時投与量別の比較は困難であった（5.3.6-2 表 11.5.3）。

（8） 初発時期別有害事象

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における初発時期別有害事象は、≤Week 4 が 15.96%（30/188 例）、>Week 4-≤Week 8 が 11.70%（22/188 例）、>Week 8-≤Week 12 が 6.08%（11/181 例）、>Week 12-≤Week 16 が 5.56%（10/180 例）、>Week 16-≤Week 52 が 13.14%（23/175 例）、>Week 52 が 8.66%（11/127 例）であった（5.3.6-2 表 11.7.1）。

初発時期別副作用は、≤Week 4 が 12.23%（23/188 例）、>Week 4-≤Week 8 が 9.57%（18/188 例）、>Week 8-≤Week 12 が 4.97%（9/181 例）、>Week 12-≤Week 16 が 3.89%（7/180 例）、>Week 16-≤Week 52 が 12.00%（21/175 例）、>Week 52 が 3.94%（5/127 例）であった（5.3.6-2 表 11.7.2）。

投与初期に発現率が高い有害事象や投与期間の経過に伴って発現率が上昇する有害事象は認められなかった。

（9） 体重別有害事象及び副作用

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における体重別の有害事象の要約を表 2.7.4.6.1-8 に、全体で 2 例以上に発現した体重別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.6.1-9 及び表 2.7.4.6.1-10 に示す。

体重別の有害事象及び副作用発現率は、9 kg 未満が 46.15%（30/65 例）及び 26.15%（17/65 例）、9 kg 以上 25 kg 未満が 60.61%（40/66 例）及び 48.48%（32/66 例）、25 kg 以上 50 kg 未満が 66.00%（33/50 例）及び 60.00%（30/50 例）、50 kg 以上がいずれも 60.00%（3/5 例）、不明・未記載がいずれも 50.00%（1/2 例）であった。

死亡に至った有害事象は 9 kg 未満で 4 例（肺動脈性肺高血圧症 2 例、肺動脈性肺高血圧症・低血圧、肺動脈性肺高血圧症・肺高血圧症が各 1 例）、9 kg 以上 25 kg 未満で 6 例（肺動脈性肺高血圧症 4 例、心不全、肺高血圧症が各 1 例）、25 kg 以上 50 kg 未満で 2 例（循環虚脱、肺動脈性肺高血圧症が各 1 例）であり、50 kg 以上及び不明・未記載の被験者では認められなかった（5.3.6-2 表 10.1）。

重篤な有害事象は、9 kg 未満が 29.23%（19/65 例）、9 kg 以上 25 kg 未満が 28.79%（19/66 例）、25 kg 以上 50 kg 未満が 24.00%（12/50 例）であり、50 kg 以上及び不明・未記載の被験者では認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、9 kg 未満が 18.46%（12/65 例）、9 kg 以上 25 kg 未満が 15.15%（10/66 例）、25 kg 以上 50 kg 未満が 16.00%（8/50 例）であり、50 kg 以上及び不明・未記載の被験者では認められなかった。

体重 50 kg 以上については例数が少ないため比較が困難であったが、有害事象、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の発現率は、体重別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.6.1-8 体重別の有害事象の要約

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

	<9 kg N=65	≥9-<25 kg N=66	≥25-<50 kg N=50	≥50 kg N=5	不明/未記載 N=2	全体 N=188
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	30 (46.15%)	40 (60.61%)	33 (66.00%)	3 (60.00%)	1 (50.00%)	107 (56.91%)
全副作用	17 (26.15%)	32 (48.48%)	30 (60.00%)	3 (60.00%)	1 (50.00%)	83 (44.15%)
死亡に至った有害事象	4 (6.15%)	6 (9.09%)	2 (4.00%)	0	0	12 (6.38%)
重篤な有害事象	19 (29.23%)	19 (28.79%)	12 (24.00%)	0	0	50 (26.60%)
投与中止に至った有害事象	12 (18.46%)	10 (15.15%)	8 (16.00%)	0	0	30 (15.96%)

［5.3.6-2 表 11.8.2.1～表 11.8.2.4 を改変］

表 2.7.4.6.1-9 全体で 2 例以上に発現した体重別の有害事象発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J ver.26.0 SOC PT	<9 kg N=65 n (%)	≥9-<25 kg N=66 n (%)	≥25-<50 kg N=50 n (%)	≥50 kg N=5 n (%)	不明/未記載 N=2 n (%)	全体 N=188 n (%)
発現例数	30(46.15%)	40 (60.61%)	33 (66.00%)	3 (60.00%)	1 (50.00%)	107 (56.91%)
感染症および寄生虫症	7 (10.77%)	9 (13.64%)	2 (4.00%)	1 (20.00%)	0	19 (10.11%)
気管支炎	0	3 (4.55%)	0	1 (20.00%)	0	4 (2.13%)
上咽頭炎	1 (1.54%)	2 (3.03%)	0	0	0	3 (1.60%)
肺炎	3 (4.62%)	1 (1.52%)	0	0	0	4 (2.13%)
マイコプラズマ性肺炎	0	2 (3.03%)	0	0	0	2 (1.06%)
敗血症	2 (3.08%)	0	0	0	0	2 (1.06%)
医療機器関連感染	2 (3.08%)	0	0	0	0	2 (1.06%)
血液およびリンパ系障害	3 (4.62%)	3 (4.55%)	3 (6.00%)	0	0	9 (4.79%)
貧血	1 (1.54%)	2 (3.03%)	2 (4.00%)	0	0	5 (2.66%)
鉄欠乏性貧血	1 (1.54%)	1 (1.52%)	2 (4.00%)	0	0	4 (2.13%)
精神障害	1 (1.54%)	0	1 (2.00%)	1 (20.00%)	0	3 (1.60%)
不眠症	1 (1.54%)	0	1 (2.00%)	0	0	2 (1.06%)
神経系障害	2 (3.08%)	13 (19.70%)	19 (38.00%)	2 (40.00%)	1 (50.00%)	37 (19.68%)
浮動性めまい	0	0	3 (6.00%)	0	0	3 (1.60%)
てんかん	1 (1.54%)	0	0	1 (20.00%)	0	2 (1.06%)
頭痛	0	11 (16.67%)	18 (36.00%)	1 (20.00%)	1 (50.00%)	31 (16.49%)
失神	0	1 (1.52%)	1 (2.00%)	0	0	2 (1.06%)
心臓障害	3 (4.62%)	4 (6.06%)	2 (4.00%)	0	0	9 (4.79%)
心不全	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
心拡大	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
血管障害	8 (12.31%)	10 (15.15%)	5 (10.00%)	0	0	23 (12.23%)
潮紅	1 (1.54%)	1 (1.52%)	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
低血圧	6 (9.23%)	8 (12.12%)	1 (2.00%)	0	0	15 (7.98%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (20.00%)	18 (27.27%)	5 (10.00%)	0	0	36 (19.15%)
アデノイド肥大	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
喘息	1 (1.54%)	2 (3.03%)	1 (2.00%)	0	0	4 (2.13%)
無気肺	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
咳嗽	0	4 (6.06%)	0	0	0	4 (2.13%)
鼻出血	0	2 (3.03%)	2 (4.00%)	0	0	4 (2.13%)
肺うっ血	2 (3.08%)	1 (1.52%)	0	0	0	3 (1.60%)
肺高血圧症	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
上気道の炎症	1 (1.54%)	4 (6.06%)	2 (4.00%)	0	0	7 (3.72%)
肺動脈性肺高血圧症	4 (6.15%)	5 (7.58%)	1 (2.00%)	0	0	10 (5.32%)

表 2.7.4.6.1-9 全体で 2 例以上に発現した体重別の有害事象発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J ver.26.0	<9 kg	≥9-<25 kg	≥25-<50 kg	≥50 kg	不明/未記載	全体
SOC	N=65	N=66	N=50	N=5	N=2	N=188
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	6 (9.23%)	17 (25.76%)	21 (42.00%)	3 (60.00%)	0	47 (25.00%)
腹痛	0	0	2 (4.00%)	0	0	2 (1.06%)
下痢	1 (1.54%)	12 (18.18%)	13 (26.00%)	2 (40.00%)	0	28 (14.89%)
悪心	1 (1.54%)	3 (4.55%)	9 (18.00%)	2 (40.00%)	0	15 (7.98%)
嘔吐	2 (3.08%)	3 (4.55%)	5 (10.00%)	0	0	10 (5.32%)
蛋白漏出性胃腸症	1 (1.54%)	1 (1.52%)	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
肝胆道系障害	2 (3.08%)	0	2 (4.00%)	0	0	4 (2.13%)
肝機能異常	2 (3.08%)	0	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (4.55%)	5 (10.00%)	0	0	8 (4.26%)
関節痛	0	0	3 (6.00%)	0	0	3 (1.60%)
四肢痛	0	3 (4.55%)	1 (2.00%)	0	0	4 (2.13%)
顎痛	0	0	2 (4.00%)	0	0	2 (1.06%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.52%)	1 (2.00%)	0	0	2 (1.06%)
先天性動脈奇形	0	1 (1.52%)	1 (2.00%)	0	0	2 (1.06%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.15%)	6 (9.09%)	3 (6.00%)	1 (20.00%)	0	14 (7.45%)
倦怠感	0	1 (1.52%)	2 (4.00%)	1 (20.00%)	0	4 (2.13%)
発熱	3 (4.62%)	5 (7.58%)	1 (2.00%)	0	0	9 (4.79%)
臨床検査	9 (13.85%)	4 (6.06%)	6 (12.00%)	0	0	19 (10.11%)
酸素飽和度低下	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
血小板数減少	4 (6.15%)	0	3 (6.00%)	0	0	7 (3.72%)
白血球数増加	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
血小板数増加	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3 (4.62%)	1 (1.52%)	2 (4.00%)	0	0	6 (3.19%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.54%)	2 (3.03%)	1 (2.00%)	0	0	4 (2.13%)
挫傷	0	2 (3.03%)	0	0	0	2 (1.06%)

［5.3.6-2 表 11.8.2.1 を引用］

表 2.7.4.6.1-10 全体で 2 例以上に発現した体重別の副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J ver.26.0	<9 kg	≥9-<25 kg	≥25-<50 kg	≥50 kg	不明/未記載	全体
SOC	N=65	N=66	N=50	N=5	N=2	N=188
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	17 (26.15%)	32 (48.48%)	30 (60.00%)	3 (60.00%)	1 (50.00%)	83 (44.15%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.54%)	2 (3.03%)	3 (6.00%)	0	0	6 (3.19%)
貧血	0	2 (3.03%)	2 (4.00%)	0	0	4 (2.13%)
神経系障害	0	11 (16.67%)	17 (34.00%)	1 (20.00%)	1 (50.00%)	30 (15.96%)
浮動性めまい	0	0	3 (6.00%)	0	0	3 (1.60%)
頭痛	0	11 (16.67%)	16 (32.00%)	1 (20.00%)	1 (50.00%)	29 (15.43%)
血管障害	6 (9.23%)	9 (13.64%)	2 (4.00%)	0	0	17 (9.04%)
潮紅	1 (1.54%)	1 (1.52%)	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
低血圧	4 (6.15%)	7 (10.61%)	0	0	0	11 (5.85%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.69%)	5 (7.58%)	3 (6.00%)	0	0	13 (6.91%)
鼻出血	0	1 (1.52%)	2 (4.00%)	0	0	3 (1.60%)
肺うっ血	2 (3.08%)	1 (1.52%)	0	0	0	3 (1.60%)

表 2.7.4.6.1-10 全体で 2 例以上に発現した体重別の副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J ver.26.0 SOC PT	<9 kg N=65 n (%)	≥9-<25 kg N=66 n (%)	≥25-<50 kg N=50 n (%)	≥50 kg N=5 n (%)	不明/未記載 N=2 n (%)	全体 N=188 n (%)
胃腸障害	3 (4.62%)	14 (21.21%)	20 (40.00%)	3 (60.00%)	0	40 (21.28%)
腹痛	0	0	2 (4.00%)	0	0	2 (1.06%)
下痢	1 (1.54%)	11 (16.67%)	12 (24.00%)	2 (40.00%)	0	26 (13.83%)
悪心	0	3 (4.55%)	9 (18.00%)	2 (40.00%)	0	14 (7.45%)
嘔吐	2 (3.08%)	0	4 (8.00%)	0	0	6 (3.19%)
肝胆道系障害	2 (3.08%)	0	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
肝機能異常	2 (3.08%)	0	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.03%)	5 (10.00%)	0	0	7 (3.72%)
関節痛	0	0	3 (6.00%)	0	0	3 (1.60%)
四肢痛	0	2 (3.03%)	1 (2.00%)	0	0	3 (1.60%)
顎痛	0	0	2 (4.00%)	0	0	2 (1.06%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.54%)	3 (4.55%)	2 (4.00%)	1 (20.00%)	0	7 (3.72%)
倦怠感	0	1 (1.52%)	2 (4.00%)	1 (20.00%)	0	4 (2.13%)
発熱	1 (1.54%)	2 (3.03%)	0	0	0	3 (1.60%)
臨床検査	6 (9.23%)	4 (6.06%)	3 (6.00%)	0	0	13 (6.91%)
酸素飽和度低下	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)
血小板数減少	3 (4.62%)	0	2 (4.00%)	0	0	5 (2.66%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.54%)	1 (1.52%)	0	0	0	2 (1.06%)

［5.3.6-2 表 11.8.2.1 を引用］

（10） 年齢別有害事象及び副作用

0 歳以上 15 歳未満の小児患者における年齢別の有害事象の要約を表 2.7.4.6.1-11 に、全体で 2 例以上に発現した年齢別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.6.1-12 及び表 2.7.4.6.1-13 に示す。

年齢別の有害事象及び副作用発現率は、2 歳未満が 43.55%（27/62 例）及び 25.81%（16/62 例）、2 歳以上 6 歳未満が 50.00%（17/34 例）及び 38.24%（13/34 例）、6 歳以上 12 歳未満が 72.88%（43/59 例）及び 62.71%（37/59 例）、12 歳以上 15 歳未満が 60.61%（20/33 例）及び 51.52%（17/33 例）であった。

死亡に至った有害事象は 2 歳未満で 4 例（肺動脈性肺高血圧症 2 例、肺動脈性肺高血圧症・低血圧、肺動脈性肺高血圧症・肺高血圧症が各 1 例）、2 歳以上 6 歳未満で 3 例（肺動脈性肺高血圧症 2 例、肺高血圧症 1 例）、6 歳以上 12 歳未満で 2 例（心不全、肺動脈性肺高血圧症が各 1 例）、12 歳以上 15 歳未満で 3 例（肺動脈性肺高血圧症 2 例、循環虚脱 1 例）であった（5.3.6-2 表 10.1）。

重篤な有害事象は、2 歳未満が 27.42%（17/62 例）、2 歳以上 6 歳未満が 23.53%（8/34 例）、6 歳以上 12 歳未満が 27.12%（16/59 例）、12 歳以上 15 歳未満が 27.27%（9/33 例）であった。

投与中止に至った有害事象は、2 歳未満が 20.97%（13/62 例）、2 歳以上 6 歳未満が 11.76%（4/34 例）、6 歳以上 12 歳未満が 8.47%（5/59 例）、12 歳以上 15 歳未満が 24.24%（8/33 例）であった。

有害事象、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の発現率は、年齢別で臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.4.6.1-11 年齢別の有害事象の要約

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

	<2 歳 N=62	≥2-<6 歳 N=34	≥6-<12 歳 N=59	≥12-<15 歳 N=33	全体 N=188
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	27 (43.55%)	17 (50.00%)	43 (72.88%)	20 (60.61%)	107 (56.91%)
全副作用	16 (25.81%)	13 (38.24%)	37 (62.71%)	17 (51.52%)	83 (44.15%)
死亡に至った有害事象	4 (6.45%)	3 (8.82%)	2 (3.39%)	3 (9.09%)	12 (6.38%)
重篤な有害事象	17 (27.42%)	8 (23.53%)	16 (27.12%)	9 (27.27%)	50 (26.60%)
投与中止に至った有害事象	13 (20.97%)	4 (11.76%)	5 (8.47%)	8 (24.24%)	30 (15.96%)

［5.3.6-2 表 11.8.1.1～表 11.8.1.4 を改変］

表 2.7.4.6.1-12 全体で 2 例以上に発現した年齢別の有害事象発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J ver.26.0 SOC PT	<2 歳 N=62	≥2-<6 歳 N=34	≥6-<12 歳 N=59	≥12-<15 歳 N=33	全体 N=188
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	27 (43.55%)	17 (50.00%)	43 (72.88%)	20 (60.61%)	107 (56.91%)
感染症および寄生虫症	6 (9.68%)	2 (5.88%)	7 (11.86%)	4 (12.12%)	19 (10.11%)
気管支炎	0	0	3 (5.08%)	1 (3.03%)	4 (2.13%)
上咽頭炎	1 (1.61%)	0	2 (3.39%)	0	3 (1.60%)
肺炎	3 (4.84%)	0	1 (1.69%)	0	4 (2.13%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (1.69%)	1 (3.03%)	2 (1.06%)
敗血症	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	0	2 (1.06%)
医療機器関連感染	2 (3.23%)	0	0	0	2 (1.06%)
血液およびリンパ系障害	3 (4.84%)	1 (2.94%)	5 (8.47%)	0	9 (4.79%)
貧血	1 (1.61%)	1 (2.94%)	3 (5.08%)	0	5 (2.66%)
鉄欠乏性貧血	1 (1.61%)	0	3 (5.08%)	0	4 (2.13%)
精神障害	1 (1.61%)	0	2 (3.39%)	0	3 (1.60%)
不眠症	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
神経系障害	2 (3.23%)	3 (8.82%)	22 (37.29%)	10 (30.30%)	37 (19.68%)
浮動性めまい	0	0	1 (1.69%)	2 (6.06%)	3 (1.60%)
てんかん	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
頭痛	0	2 (5.88%)	20 (33.90%)	9 (27.27%)	31 (16.49%)
失神	0	1 (2.94%)	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
心臓障害	3 (4.84%)	0	6 (10.17%)	0	9 (4.79%)
心不全	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
心拡大	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
血管障害	6 (9.68%)	5 (14.71%)	6 (10.17%)	6 (18.18%)	23 (12.23%)
潮紅	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	1 (3.03%)	3 (1.60%)
低血圧	4 (6.45%)	3 (8.82%)	6 (10.17%)	2 (6.06%)	15 (7.98%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (22.58%)	4 (11.76%)	14 (23.73%)	4 (12.12%)	36 (19.15%)
アデノイド肥大	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
喘息	1 (1.61%)	0	3 (5.08%)	0	4 (2.13%)
無気肺	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
咳嗽	0	0	4 (6.78%)	0	4 (2.13%)
鼻出血	0	0	3 (5.08%)	1 (3.03%)	4 (2.13%)
肺うっ血	2 (3.23%)	0	1 (1.69%)	0	3 (1.60%)
肺高血圧症	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	0	2 (1.06%)
上気道の炎症	1 (1.61%)	1 (2.94%)	4 (6.78%)	1 (3.03%)	7 (3.72%)
肺動脈性肺高血圧症	4 (6.45%)	2 (5.88%)	2 (3.39%)	2 (6.06%)	10 (5.32%)

表 2.7.4.6.1-12 全体で 2 例以上に発現した年齢別の有害事象発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J ver.26.0	<2 歳	≥2-<6 歳	≥6-<12 歳	≥12-<15 歳	全体
SOC	N=62	N=34	N=59	N=33	N=188
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	5 (8.06%)	7 (20.59%)	23 (38.98%)	12 (36.36%)	47 (25.00%)
腹痛	0	0	0	2 (6.06%)	2 (1.06%)
下痢	1 (1.61%)	4 (11.76%)	12 (20.34%)	11 (33.33%)	28 (14.89%)
悪心	1 (1.61%)	1 (2.94%)	10 (16.95%)	3 (9.09%)	15 (7.98%)
嘔吐	2 (3.23%)	0	5 (8.47%)	3 (9.09%)	10 (5.32%)
蛋白漏出性胃腸症	0	2 (5.88%)	0	1 (3.03%)	3 (1.60%)
肝胆道系障害	2 (3.23%)	0	1 (1.69%)	1 (3.03%)	4 (2.13%)
肝機能異常	2 (3.23%)	0	1 (1.69%)	0	3 (1.60%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.94%)	5 (8.47%)	2 (6.06%)	8 (4.26%)
関節痛	0	0	2 (3.39%)	1 (3.03%)	3 (1.60%)
四肢痛	0	1 (2.94%)	3 (5.08%)	0	4 (2.13%)
顎痛	0	0	1 (1.69%)	1 (3.03%)	2 (1.06%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.69%)	1 (3.03%)	2 (1.06%)
先天性動脈奇形	0	0	1 (1.69%)	1 (3.03%)	2 (1.06%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.45%)	0	6 (10.17%)	4 (12.12%)	14 (7.45%)
倦怠感	0	0	1 (1.69%)	3 (9.09%)	4 (2.13%)
発熱	3 (4.84%)	0	5 (8.47%)	1 (3.03%)	9 (4.79%)
臨床検査	8 (12.90%)	4 (11.76%)	4 (6.78%)	3 (9.09%)	19 (10.11%)
酸素飽和度低下	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
血小板数減少	3 (4.84%)	1 (2.94%)	2 (3.39%)	1 (3.03%)	7 (3.72%)
白血球数増加	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	0	2 (1.06%)
血小板数増加	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	0	2 (1.06%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3 (4.84%)	1 (2.94%)	1 (1.69%)	1 (3.03%)	6 (3.19%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.61%)	1 (2.94%)	2 (3.39%)	0	4 (2.13%)
挫傷	0	1 (2.94%)	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)

［5.3.6-2 表 11.8.1.1 を引用］

表 2.7.4.6.1-13 全体で 2 例以上に発現した年齢別の副作用発現率

（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）

MedDRA/J ver.26.0	<2 歳	≥2-<6 歳	≥6-<12 歳	≥12-<15 歳	全体
SOC	N=62	N=34	N=59	N=33	N=188
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	16 (25.81%)	13 (38.24%)	37 (62.71%)	17 (51.52%)	83 (44.15%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.61%)	1 (2.94%)	4 (6.78%)	0	6 (3.19%)
貧血	0	1 (2.94%)	3 (5.08%)	0	4 (2.13%)
神経系障害	0	2 (5.88%)	20 (33.90%)	8 (24.24%)	30 (15.96%)
浮動性めまい	0	0	1 (1.69%)	2 (6.06%)	3 (1.60%)
頭痛	0	2 (5.88%)	20 (33.90%)	7 (21.21%)	29 (15.43%)
血管障害	5 (8.06%)	4 (11.76%)	6 (10.17%)	2 (6.06%)	17 (9.04%)
潮紅	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	1 (3.03%)	3 (1.60%)
低血圧	3 (4.84%)	2 (5.88%)	6 (10.17%)	0	11 (5.85%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.68%)	1 (2.94%)	5 (8.47%)	1 (3.03%)	13 (6.91%)
鼻出血	0	0	2 (3.39%)	1 (3.03%)	3 (1.60%)
肺うっ血	2 (3.23%)	0	1 (1.69%)	0	3 (1.60%)

表 2.7.4.6.1-13 全体で 2 例以上に発現した年齢別の副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 0 歳以上 15 歳未満）（続き）

MedDRA/J ver.26.0 SOC PT	<2 歳 N=62 n (%)	≥2-<6 歳 N=34 n (%)	≥6-<12 歳 N=59 n (%)	≥12-<15 歳 N=33 n (%)	全体 N=188 n (%)
胃腸障害	3 (4.84%)	6 (17.65%)	20 (33.90%)	11 (33.33%)	40 (21.28%)
腹痛	0	0	0	2 (6.06%)	2 (1.06%)
下痢	1 (1.61%)	4 (11.76%)	11 (18.64%)	10 (30.30%)	26 (13.83%)
悪心	0	1 (2.94%)	10 (16.95%)	3 (9.09%)	14 (7.45%)
嘔吐	2 (3.23%)	0	2 (3.39%)	2 (6.06%)	6 (3.19%)
肝胆道系障害	2 (3.23%)	0	1 (1.69%)	0	3 (1.60%)
肝機能異常	2 (3.23%)	0	1 (1.69%)	0	3 (1.60%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.94%)	4 (6.78%)	2 (6.06%)	7 (3.72%)
関節痛	0	0	2 (3.39%)	1 (3.03%)	3 (1.60%)
四肢痛	0	1 (2.94%)	2 (3.39%)	0	3 (1.60%)
顎痛	0	0	1 (1.69%)	1 (3.03%)	2 (1.06%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.61%)	0	3 (5.08%)	3 (9.09%)	7 (3.72%)
倦怠感	0	0	1 (1.69%)	3 (9.09%)	4 (2.13%)
発熱	1 (1.61%)	0	2 (3.39%)	0	3 (1.60%)
臨床検査	5 (8.06%)	4 (11.76%)	3 (5.08%)	1 (3.03%)	13 (6.91%)
酸素飽和度低下	1 (1.61%)	0	1 (1.69%)	0	2 (1.06%)
血小板数減少	2 (3.23%)	1 (2.94%)	2 (3.39%)	0	5 (2.66%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.61%)	1 (2.94%)	0	0	2 (1.06%)

［5.3.6-2 表 11.8.1.1 を引用］

2.7.4.6.2 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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 ウプトラビ錠を投与した成人患者における副作用発現率（特定使用成績調査、安全性解析対象 15 歳以上）

MedDRA/J version 26.0	N=1717
SOC PT	副作用 n (%)
	1102 (64.18%)
感染症および寄生虫症	38 (2.21%)
気管支炎	3 (0.17%)
蜂巣炎	2 (0.12%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.06%)
胃腸炎	1 (0.06%)
歯肉炎	1 (0.06%)
C 型肝炎	1 (0.06%)
帯状疱疹	1 (0.06%)
感染	1 (0.06%)
髄膜炎	1 (0.06%)
肺炎	16 (0.93%)
誤嚥性肺炎	1 (0.06%)
敗血症	1 (0.06%)
副鼻腔炎	2 (0.12%)
上気道感染	1 (0.06%)
尿路感染	1 (0.06%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.06%)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.06%)
細菌性肺炎	6 (0.35%)
感染性脊椎炎	1 (0.06%)
口腔ヘルペス	1 (0.06%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.29%)
乳癌	1 (0.06%)
結腸癌	1 (0.06%)
リンパ腫	1 (0.06%)
肺の悪性新生物	1 (0.06%)
肝細胞癌	1 (0.06%)
血液およびリンパ系障害	40 (2.33%)
貧血	20 (1.16%)
鉄欠乏性貧血	12 (0.70%)
リンパ節症	1 (0.06%)
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.06%)
汎血球減少症	2 (0.12%)
血小板減少症	2 (0.12%)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.06%)
腎性貧血	1 (0.06%)
出血性素因	1 (0.06%)
内分泌障害	12 (0.70%)
グレーブス病	1 (0.06%)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.06%)
甲状腺機能亢進症	3 (0.17%)
甲状腺機能低下症	5 (0.29%)
甲状腺炎	1 (0.06%)
副腎腫瘤	1 (0.06%)
代謝および栄養障害	35 (2.04%)
脱水	2 (0.12%)
体液貯留	3 (0.17%)
高アンモニア血症	2 (0.12%)

表 2.7.4.7-1 ウプトラビ錠を投与した成人患者における副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 15 歳以上）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=1717
	副作用
SOC	n (%)
PT	1102 (64.18%)
代謝および栄養障害	
高カリウム血症	1 (0.06%)
高ナトリウム血症	1 (0.06%)
高尿酸血症	1 (0.06%)
低血糖	1 (0.06%)
低カリウム血症	2 (0.12%)
低ナトリウム血症	2 (0.12%)
鉄欠乏	1 (0.06%)
栄養障害	1 (0.06%)
食欲減退	21 (1.22%)
精神障害	4 (0.23%)
譫妄	1 (0.06%)
不眠症	2 (0.12%)
パニック障害	1 (0.06%)
神経系障害	428 (24.93%)
浮動性めまい	34 (1.98%)
体位性めまい	4 (0.23%)
頭痛	400 (23.30%)
感覚鈍麻	6 (0.35%)
片頭痛	1 (0.06%)
坐骨神経痛	1 (0.06%)
傾眠	3 (0.17%)
失神	3 (0.17%)
橋本脳症	1 (0.06%)
腰仙部神経叢障害	1 (0.06%)
味覚障害	2 (0.12%)
眼障害	14 (0.82%)
白内障	1 (0.06%)
眼痛	3 (0.17%)
流涙増加	1 (0.06%)
羞明	4 (0.23%)
網膜出血	1 (0.06%)
霧視	2 (0.12%)
視力低下	1 (0.06%)
硝子体出血	1 (0.06%)
耳および迷路障害	6 (0.35%)
耳鳴	4 (0.23%)
回転性めまい	2 (0.12%)
心臓障害	90 (5.24%)
不整脈	2 (0.12%)
心房細動	4 (0.23%)
心房頻脈	2 (0.12%)
徐脈	1 (0.06%)
心不全	35 (2.04%)
うっ血性心不全	3 (0.17%)
心タンポナーデ	1 (0.06%)
心肺停止	2 (0.12%)
心拡大	1 (0.06%)
左室不全	4 (0.23%)
動悸	23 (1.34%)

表 2.7.4.7-1 ウプトラビ錠を投与した成人患者における副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 15 歳以上）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=1717
	副作用
SOC	n (%)
PT	1102 (64.18%)
心臓障害	
心嚢液貯留	3 (0.17%)
右室不全	11 (0.64%)
洞性頻脈	1 (0.06%)
上室性頻脈	2 (0.12%)
頻脈	2 (0.12%)
心室性期外収縮	1 (0.06%)
心室細動	1 (0.06%)
血管障害	180 (10.48%)
潮紅	23 (1.34%)
高血圧	2 (0.12%)
低血圧	139 (8.10%)
深部静脈血栓症	1 (0.06%)
ほてり	23 (1.34%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	156 (9.09%)
慢性気管支炎	3 (0.17%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.06%)
咳嗽	5 (0.29%)
発声障害	1 (0.06%)
呼吸困難	30 (1.75%)
労作性呼吸困難	5 (0.29%)
鼻出血	18 (1.05%)
喀血	8 (0.47%)
高炭酸ガス血症	1 (0.06%)
低酸素症	15 (0.87%)
間質性肺疾患	5 (0.29%)
鼻閉	9 (0.52%)
鼻閉塞	1 (0.06%)
胸水	17 (0.99%)
気胸	3 (0.17%)
湿性咳嗽	1 (0.06%)
肺うっ血	11 (0.64%)
肺出血	2 (0.12%)
肺高血圧症	4 (0.23%)
肺水腫	6 (0.35%)
肺静脈閉塞性疾患	1 (0.06%)
呼吸不全	5 (0.29%)
鼻漏	1 (0.06%)
上気道の炎症	2 (0.12%)
喉頭不快感	1 (0.06%)
痰貯留	1 (0.06%)
肺動脈性肺高血圧症	20 (1.16%)
器質化肺炎	1 (0.06%)
口腔咽頭不快感	3 (0.17%)
特発性間質性肺炎	1 (0.06%)
胃腸障害	550 (32.03%)
腹部不快感	5 (0.29%)
腹部膨満	5 (0.29%)
腹痛	25 (1.46%)
上腹部痛	5 (0.29%)

表 2.7.4.7-1 ウプトラビ錠を投与した成人患者における副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 15 歳以上）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=1717
	副作用
SOC	n (%)
PT	1102 (64.18%)
胃腸障害	
腹水	5 (0.29%)
慢性胃炎	1 (0.06%)
便秘	13 (0.76%)
下痢	401 (23.35%)
消化不良	1 (0.06%)
腸炎	1 (0.06%)
変色便	1 (0.06%)
排便回数増加	2 (0.12%)
胃炎	1 (0.06%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.17%)
舌痛	1 (0.06%)
吐血	2 (0.12%)
イレウス	1 (0.06%)
腸管拡張症	1 (0.06%)
口唇腫脹	2 (0.12%)
メレナ	3 (0.17%)
悪心	190 (11.07%)
口内炎	4 (0.23%)
嘔吐	23 (1.34%)
消化管浮腫	1 (0.06%)
口腔粘膜びらん	1 (0.06%)
軟便	8 (0.47%)
肝胆道系障害	15 (0.87%)
肝硬変	2 (0.12%)
肝機能異常	6 (0.35%)
肝障害	4 (0.23%)
肝胆道系疾患	1 (0.06%)
胆嚢腫大	1 (0.06%)
薬物性肝障害	2 (0.12%)
皮膚および皮下組織障害	42 (2.45%)
脱毛症	1 (0.06%)
冷汗	2 (0.12%)
接触皮膚炎	1 (0.06%)
薬疹	2 (0.12%)
皮膚乾燥	1 (0.06%)
湿疹	1 (0.06%)
紅斑	8 (0.47%)
特発性蕁麻疹	1 (0.06%)
光線過敏性反応	1 (0.06%)
そう痒症	9 (0.52%)
乾癬	1 (0.06%)
紫斑	1 (0.06%)
発疹	11 (0.64%)
皮膚剥脱	1 (0.06%)
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (0.06%)
蕁麻疹	3 (0.17%)
アレルギー性そう痒症	1 (0.06%)
筋骨格系および結合組織障害	198 (11.53%)
関節痛	35 (2.04%)

表 2.7.4.7-1 ウプトラビ錠を投与した成人患者における副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 15 歳以上）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=1717
	副作用
SOC	n (%)
PT	1102 (64.18%)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	14 (0.82%)
骨痛	1 (0.06%)
混合性結合組織病	1 (0.06%)
筋痙縮	1 (0.06%)
筋力低下	1 (0.06%)
筋骨格痛	1 (0.06%)
筋肉痛	28 (1.63%)
頚部痛	3 (0.17%)
骨壊死	1 (0.06%)
四肢痛	29 (1.69%)
顎痛	113 (6.58%)
多発性関節炎	1 (0.06%)
関節リウマチ	1 (0.06%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.06%)
強皮症	2 (0.12%)
顎関節症候群	1 (0.06%)
筋骨格硬直	3 (0.17%)
四肢不快感	3 (0.17%)
腎および尿路障害	9 (0.52%)
血尿	1 (0.06%)
頻尿	1 (0.06%)
腎障害	3 (0.17%)
腎不全	1 (0.06%)
腎出血	1 (0.06%)
腎機能障害	2 (0.12%)
生殖系および乳房障害	4 (0.23%)
月経中間期出血	2 (0.12%)
閉経期症状	1 (0.06%)
性器出血	1 (0.06%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.06%)
心房中隔欠損症	1 (0.06%)
一般・全身障害および投与部位の状態	116 (6.76%)
胸部不快感	3 (0.17%)
胸痛	3 (0.17%)
悪寒	1 (0.06%)
状態悪化	1 (0.06%)
死亡	6 (0.35%)
顔面浮腫	7 (0.41%)
疲労	1 (0.06%)
異常感	3 (0.17%)
熱感	1 (0.06%)
倦怠感	43 (2.50%)
浮腫	14 (0.82%)
末梢性浮腫	19 (1.11%)
疼痛	4 (0.23%)
発熱	8 (0.47%)
突然死	2 (0.12%)
口渇	4 (0.23%)
治療非遵守	1 (0.06%)

表 2.7.4.7-1　ウプトラビ錠を投与した成人患者における副作用発現率
（特定使用成績調査、安全性解析対象 15 歳以上）（続き）

MedDRA/J version 26.0	N=1717
	副作用
SOC	n (%)
PT	1102 (64.18%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
全身健康状態悪化	1 (0.06%)
多臓器機能不全症候群	1 (0.06%)
臨床検査	85 (4.95%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.12%)
肺血管造影異常	1 (0.06%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.17%)
血中ビリルビン増加	1 (0.06%)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.06%)
血中クレアチニン増加	3 (0.17%)
血中カリウム減少	1 (0.06%)
血中カリウム増加	1 (0.06%)
血圧低下	1 (0.06%)
二酸化炭素増加	1 (0.06%)
拍出量増加	1 (0.06%)
心電図異常	1 (0.06%)
心電図異常 QRS 群	2 (0.12%)
好酸球数増加	1 (0.06%)
フィブリン D ダイマー増加	2 (0.12%)
ヘモグロビン減少	2 (0.12%)
国際標準比増加	1 (0.06%)
酸素飽和度低下	1 (0.06%)
血小板数減少	31 (1.81%)
PO_2 低下	1 (0.06%)
肺動脈圧上昇	1 (0.06%)
視野検査異常	1 (0.06%)
体重減少	2 (0.12%)
体重増加	2 (0.12%)
白血球数減少	2 (0.12%)
血小板数増加	3 (0.17%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	22 (1.28%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.06%)
尿量減少	1 (0.06%)
肝酵素上昇	2 (0.12%)
便潜血陽性	1 (0.06%)
肺血管抵抗増加	1 (0.06%)
静脈血酸素分圧低下	1 (0.06%)
肝機能検査値上昇	2 (0.12%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.17%)
転倒	1 (0.06%)
硬膜下血腫	1 (0.06%)
溺水	1 (0.06%)

［5.3.6-2 表 16 を引用］

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

該当なし

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. 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＞
2. 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＞
3. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthooft MTR, Zijlstra WMH, Hillege HL, Berger RMF. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2014;44:1616-26. ＜資料番号 5.4-12＞
4. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011;1:280-285. ＜資料番号 5.4-13＞
5. Douwes JM, Hegeman AK, van der Krieke MB, Roofthooft MTR, Hillege HL, Berger RMF. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol. 2016;202:34-9. ＜資料番号 5.4-14＞
6. Ploegstra MJ, Berger RMF. Prognostic biomarkers in pediatric pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11:1089-101. ＜資料番号 5.4-15＞
7. Song G, Sun X, Hines RN, McCarver DG, Lake BG, Osimitz TG, et al. Determination of human hepatic CYP2C8 and CYP1A2 age-dependent expression to support human health risk assessment for early ages. Drug Metab Dispos. 2017;45:468-75. ＜資料番号 5.4-16＞
8. Hines RN, Simpson PM, McCarver DG. Age-dependent human hepatic carboxylesterase 1 (CES1) and carboxylesterase 2 (CES2) postnatal ontogeny. Drug Metab Dispos. 2016;44:959-66. ＜資料番号 5.4-17＞
9. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. Curr Pharm Des. 2012;18:3119-46. ＜資料番号 5.4-18＞
10. McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. AAPS PharmSci. 2002;4:E4. ＜資料番号 5.4-19＞
11. Zhu HJ, Appel DI, Jiang Y, Markowitz JS. Age- and sex-related expression and activity of carboxylesterase 1 and 2 in mouse and human liver. Drug Metab Dispos. 2009;37:1819-25. ＜資料番号 5.4-20＞
12. Shi D, Yang D, Prinssen EP, Davies BE, Yan B. Surge in expression of carboxylesterase 1 during the post-neonatal stage enables a rapid gain of the capacity to activate the anti-influenza prodrug oseltamivir. J Infect Dis. 2011;203:937-42. ＜資料番号 5.4-21＞

13. Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YJ, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. Biochem Pharmacol. 2009;77:238-47. ＜資料番号 5.4-22＞

14. Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B et al. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. Gut. 2002;50:259-65. ＜資料番号 5.4-23＞

15. Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:411-5. ＜資料番号 5.4-24＞

2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 国内第 I 相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（NS304P-P1-1） 4
2.7.6.2 海外第 I 相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（AC-065-112） ... 15
2.7.6.3 国内第 II 相：小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（NS304P-P2-1） 25
2.7.6.4 海外第 II 相：小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A203） 50

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験の 目的	試験デザイン及び 対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書の 種類
第 I 相 （評価資料）	NS304P-P1-1 日本	5.3.1.2-1	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	＜ウプトラビ錠先行群＞ 第 I 期 Day 1：ウプトラビ錠 0.2 mg×1 錠 第 II 期 Day 1：ウプトラビ錠小児用 0.05 mg×4 錠 ＜ウプトラビ錠小児用先行群＞ 第 I 期 Day 1：ウプトラビ錠小児用 0.05 mg×4 錠 第 II 期 Day 1：ウプトラビ錠 0.2 mg×1 錠 絶食単回経口投与 第 I 期と第 II 期の間の休薬期間：5 日間以上	50 例 （ウプトラビ錠 48 例、ウプトラビ錠小児用 50 例）	健康成人 男性	完了 完全な 報告書
第 I 相 （参考資料）	AC-065-112 チェコ共和国	5.3.1.2-2	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	＜ウプトラビ錠先行群＞ 第 I 期 Day 1：ウプトラビ錠 0.2 mg×1 錠 第 II 期 Day 1：海外小児用錠 0.05 mg×4 錠 ＜海外小児用錠先行群＞ 第 I 期 Day 1：海外小児用錠 0.05 mg×4 錠 第 II 期 Day 1：ウプトラビ錠 0.2 mg×1 錠 絶食単回経口投与 第 I 期と第 II 期の間の休薬期間：7 日間以上 9 日間以内	20 例 （ウプトラビ錠、海外小児用錠、各 20 例）	健康成人 男性	完了 完全な 報告書

試験の種類 （資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書 添付場所	試験の 目的	試験デザイン及び 対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （投与例数）	被験者	進行状況 報告書の 種類
第 II 相 （評価資料）	NS304P-P2-1 日本	5.3.5.2-1	薬物動態 有効性 安全性	オープンラベル	＜漸増期間（Day 1～Week 12：12 週間）＞ 各体重カテゴリーの開始用量のセレキシパグを 1 日 2 回食後に経口投与し、各体重カテゴリーの増量幅、7 日間以上の間隔で、可能な限り各体重カテゴリーの最高用量まで増量し、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。 ＜用量維持期間（Week 12～Week 16：4 週間）＞ 維持用量（固定用量）を投与 ＜長期投与期（Week 16～製造販売承認取得時まで）＞ 維持用量（増量又は減量可能）を投与 【各体重カテゴリーのセレキシパグの用量】 ＜体重 9 kg 以上 25 kg 未満＞ 開始用量及び増量幅 100 μg/回、最高用量 800 μg/回 ＜体重 25 kg 以上 50 kg 未満＞ 開始用量及び増量幅 150 μg/回、最高用量 1200 μg/回 ＜体重 50 kg 以上＞ 開始用量及び増量幅 200 μg/回、最高用量 1600 μg/回	6 例	小児 PAH 患者	進行中 カットオフまでの中間報告書
第 II 相 （評価資料）	AC-065A203 米国、欧州、日本を含まないアジア等： 計 14 ヵ国	5.3.5.2-2 5.3.5.2-3	薬物動態 薬力学 有効性 安全性	オープンラベル	＜漸増期間（Day 1～Week 12：12 週間）＞ 各体重カテゴリーの開始用量のセレキシパグを 1 日 2 回経口投与し、各体重カテゴリーの増量幅、7 日間の間隔で、可能な限り各体重カテゴリーの最高用量まで増量し、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。 ＜用量維持期間（Week 12～最終被験者の初回来院日から最大 5 年間）＞ Week 12～Week 16（4 週間）は維持用量（固定用量）を投与し、Week 16 以降は維持用量（増量又は減量可能）を投与 【各体重カテゴリーのセレキシパグの用量】 NS304P-P2-1 試験と同じ	63 例	小児 PAH 患者	進行中 カットオフまでの中間報告書

2.7.6.1　国内第 I 相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（NS304P-P1-1）

資料番号：5.3.1.2-1（評価資料）

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1　試験方法

試験の標題：健康成人男性を対象とした NS-304 Dispersible tablet の生物学的同等性試験（第 I 相）
試験番号：NS304P-P1-1
試験実施施設（実施国）：単施設（日本）
試験期間： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：なし
目的： 健康成人男性を対象に、ウプトラビ錠小児用 0.05 mg とウプトラビ錠 0.2 mg の生物学的同等性を検討する。
試験デザイン： 単施設、オープンラベル、2 剤 2 期クロスオーバー試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　50 例（1 製剤 25 例で 2 製剤） 投与例数　50 例 （ウプトラビ錠小児用 50 例、ウプトラビ錠 48 例） 薬物動態解析対象例数　48 例 （ウプトラビ錠小児用 48 例、ウプトラビ錠 48 例） 安全性解析対象例数　50 例 （ウプトラビ錠小児用 50 例、ウプトラビ錠 48 例） 被験者数の設定根拠： セレキシパグ（有効成分）を 0.2 mg 含有する錠剤と 1.6 mg 含有する錠剤の生物学的同等性が確認された海外生物学的同等性試験（AC-065-108 試験）のデータを用いて、信頼区間に基づく例数を検討した。セレキシパグの最高血漿中濃度（C_{max}）の常用対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲となり、検出力 90%以上となる 1 製剤の例数は 24 例と算出された。また、セレキシパグの最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）の常用対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲となり、検出力 90%以上となる 1 製剤の例数は 15 例と算出された。これらの結果及び脱落する被験者を考慮して、1 製剤 25 例と設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 健康成人男性 【選択基準】 (1) 文書による被験者本人の同意が得られた者 (2) 日本人男性である者 (3) スクリーニング検査時の年齢（同意取得時）が 20 歳以上で 45 歳未満の者 (4) スクリーニング検査時及び第 I 期入院時の肥満度指数（BMI）｛体重（kg）/［身長（m）］^{2}｝が 17.6 以上 26.4 以下の範囲にある者

【除外基準】
(1) 過去の消化器系の外科的処置等により、薬物吸収に影響を受ける可能性があり手術歴のある者
(2) 出血性の疾患（血友病等）に罹患している又は家族歴のある者
(3) スクリーニング検査の結果、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間-国際標準化比（PT-INR）について医学的に問題があると判断された者
(4) スクリーニング検査時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満の者
(5) 薬物及び食物に対するアレルギーの既往歴のある者
(6) 薬物依存又はアルコール依存の既往歴のある者
(7) スクリーニング検査の結果、薬物反応が陽性の者
(8) スクリーニング検査の結果、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原・抗体、B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体及び梅毒検査［脂質抗体・（トレポネーマ）TP 抗体］が陽性の者
(9) 第 I 期の治験薬投与前 1 週間（7 日）以内に薬剤［一般用医薬品（OTC）を含む］を使用した者
(10) 第 I 期の治験薬投与前 2 週間（14 日）以内に発熱を伴う疾患に罹患した者
［治験責任（分担）医師が治験への影響がないと判断した場合を除く］
(11) 第 I 期の治験薬投与前に以下の採血に関する基準に該当する者
・1 年（365 日）以内の全血採血量が 1200 mL を超えている
・12 週間（84 日）以内に 400 mL 採血（献血等）を実施している
・4 週間（28 日）以内に 200 mL 採血（献血等）を実施している
・2 週間（14 日）以内に成分献血を実施している
(12) 第 I 期の治験薬投与前 16 週間（112 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
(13) 以前にセレキシパグの投与を受けた者
(14) その他、治験責任（分担）医師が治験参加に適さないと判断した者

治験薬：

治験薬	剤型	含量
ウプトラビ錠 0.2 mg（標準製剤）	黄色の円形のフィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 0.2 mg 含有
ウプトラビ錠小児用 0.05 mg（試験製剤）	淡赤褐色の円形のフィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 0.05 mg 含有

用法・用量：
《ウプトラビ錠小児用先行群》
第 I 期の Day 1 にウプトラビ錠小児用 0.05 mg を 4 錠、第 II 期の Day 1 にウプトラビ錠 0.2 mg を 1 錠、200 mL の水にて単回経口投与した。いずれも前夜から 10 時間以上の絶食下で行った。なお、第 I 期投与日と第 II 期投与日との間の休薬期間は 5 日間以上とした。
《ウプトラビ錠先行群》
第 I 期の Day 1 にウプトラビ錠 0.2 mg を 1 錠、第 II 期の Day 1 にウプトラビ錠小児用 0.05 mg を 4 錠、200 mL の水にて単回経口投与した。いずれも前夜から 10 時間以上の絶食下で行った。なお、第 I 期投与日と第 II 期投与日との間の休薬期間は 5 日間以上とした。

投与期間：単回投与（第 I 期及び第 II 期で各 1 回投与）

前治療及び併用療法：
第 I 期の治験薬投与前 7 日から第 II 期の事後検査実施時まで、全ての薬剤（他院で処方された薬剤、OTC も含む）の使用及び全ての治療の実施は原則として禁止した。
ただし、有害事象に対する治療を行う場合は薬剤の使用及び治療の実施を可能とした。

評価項目：
(1) 薬物動態
生物学的同等性評価パラメータ：$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}

参考パラメータ：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、最終測定時間までの平均滞留時間（MRT_{0-t}）及び消失速度定数（k_{el}）

(2) 安全性
1) 有害事象、副作用
2) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
3) 標準 12 誘導心電図
4) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

統計手法：

(1) 解析対象集団
1) 薬物動態評価に関する解析対象集団
薬剤が投与された症例のうち、薬剤が未投与であることが明らかな症例、第 I 期、第 II 期のいずれかで AUC_{0-t} 若しくは C_{max} が算出できなかった症例及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反例を除いた集団とした。
2) 安全性評価に関する解析対象集団
薬剤が投与された症例のうち、薬剤が未投与であることが明らかな症例及び GCP 違反例を除いた集団とした。

(2) 人口統計学的及び他の基準値特性
各解析対象集団について、第 I 期のベースライン時の年齢、身長、体重及び BMI について、先行群別に記述統計量を求めた。

(3) 薬物動態
1) 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
標準製剤及び試験製剤のそれぞれについて、セレキシパグ（未変化体）及び MRE-269（活性代謝物）の血漿中濃度測定値の記述統計量（平均値、標準偏差）を算出した。また、セレキシパグ及び MRE-269 について薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{0-t}、k_{el}）を算出した。
2) 評価項目
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、血漿中未変化体（セレキシパグ）で評価した（血漿中 MRE-269 は参考データとした）。
3) 統計解析
生物学的同等性評価パラメータである、AUC_{0-t} 及び C_{max} の常用対数変換値を用いて、分散分析を行った。常用対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log（0.80）～log（1.25）の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定した。
その他の参考パラメータも分散分析及び同等性解析を行った。
有意水準は両側 5%とした。

(4) 安全性
有害事象・副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 23.0 の器官別大分類（SOC）別及び、基本語（PT）別に集計した。
1) 有害事象・副作用の発現例数、発現率について、製剤ごとに算出した。
2) 有害事象の因果関係別、程度別集計を製剤ごとに表示した。
3) 死亡に至った有害事象・副作用、重篤な有害事象・副作用及び中止に至った有害事象・副作用について製剤ごとに表示した。
4) 臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図について、データの種類に応じて被験者ごとの推移図、平均値±標準偏差の推移図、ベースラインからの変化量の記述統計量、シフトテーブル等により製剤ごとに表示した。

(5) ベースラインの取扱い
各投与期の治験薬投与前の検査値をベースライン値と定義した。同一検査項目に対して投与前のレコードが複数存在する場合、より後に測定した値をベースライン値とすることとした。

2.7.6.1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

50 例をウプトラビ錠小児用先行群又はウプトラビ錠先行群の各 25 例に割付け、第 I 期で各 25 例、第 II 期でそれぞれ 23 例及び 25 例に治験薬を投与した。治験を完了した被験者は、ウプトラビ錠小児用先行群 23 例、ウプトラビ錠先行群 25 例の計 48 例であり、ウプトラビ錠小児用先行群の 2 例は有害事象の発現により中止した。

薬物動態解析対象集団は、有害事象による中止 2 例を除いたウプトラビ錠小児用投与時 48 例、ウプトラビ錠投与時 48 例とした。安全性解析対象集団はウプトラビ錠小児用投与時 50 例、ウプトラビ錠投与時 48 例とした。

表 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳

先行群	ウプトラビ錠小児用先行群		ウプトラビ錠先行群	
投与期	第I期	第II期	第I期	第II期
治験薬投与された被験者	25	23	25	25
完了した被験者	23 (92.0)	23 (100.0)	25 (100.0)	25 (100.0)
中止した被験者	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

［5.3.1.2-1 表 10.1-1 を引用］

2.7.6.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

表 2.7.6.1.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性－安全性解析対象集団－

		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ウプトラビ錠小児用先行群	年齢（歳）	25.6	6.3	20	23.0	42
（N=25）	身長（cm）	172.02	5.97	157.3	171.50	185.9
	体重（kg）	62.35	8.30	52.6	59.60	88.6
	BMI（kg/m^2）	21.02	1.99	17.9	21.10	25.6
ウプトラビ錠先行群	年齢（歳）	26.0	5.8	20	24.0	41
（N=25）	身長（cm）	170.55	5.16	160.9	170.10	180.5
	体重（kg）	59.61	6.73	50.1	60.60	74.9
	BMI（kg/ m^2）	20.46	1.86	17.7	20.90	24.4

［5.3.1.2-1 表 10.4-1 を引用］

2.7.6.1.4　薬物動態

（1）　血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

1）　セレキシパグ（未変化体）

セレキシパグ血漿中濃度（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.1.4-1 に、セレキシパグ薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-1 に示す。

ウプトラビ錠小児用投与時のセレキシパグの血漿中濃度は、ウプトラビ錠投与時と同様の推移を示した。ウプトラビ錠小児用投与時のセレキシパグの血漿中濃度は投与後 1.0 時間（中央値）で C_{max} である 3.93 ± 1.47 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）に達し、$t_{1/2}$ は 0.980 ± 0.323 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ は 10.2 ± 3.7 ng·hr/mL であった。ウプトラビ錠投与時のセレキシパグの血漿中濃度は投与後 1.0 時間で C_{max} である 3.93 ± 1.42 ng/mL に達し、$t_{1/2}$ は 0.953 ± 0.270 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ は 10.0 ± 3.5 ng·hr/mL であった。

セレキシパグの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} のウプトラビ錠投与時に対するウプトラビ錠小児用投与時の比は、それぞれ 1.04 ± 0.25 及び 1.08 ± 0.39 であった。

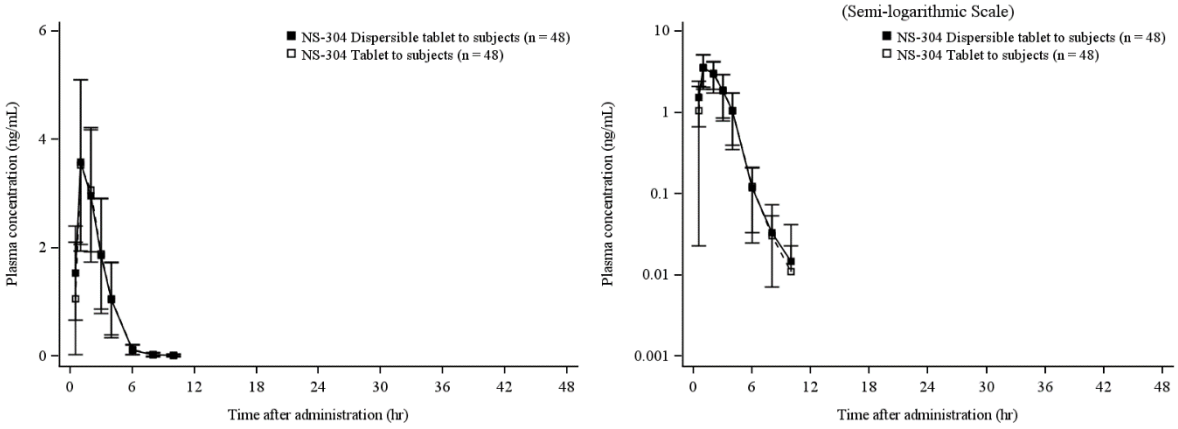


図 2.7.6.1.4-1　セレキシパグ血漿中濃度（平均値±標準偏差）－薬物動態解析対象集団－

NS-304 Dispersible tablet：ウプトラビ錠小児用、NS-304 Tablet：ウプトラビ錠

［5.3.1.2-1 図 11.1.1-1 を引用］

表 2.7.6.1.4-1　セレキシパグ薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団－

		平均値	標準偏差
ウプトラビ錠小児用	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	10.2	3.7
(N=48)	C_{max} (ng/mL)	3.93	1.47
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	10.2	3.7
	t_{max} (hr)[a]	1.0 [1, 3]	-
	$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	2.20	0.40
	k_{el} (/hr)	0.765	0.189
	$t_{1/2}$ (hr)	0.980	0.323
	$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.997	0.002
ウプトラビ錠	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	10.0	3.5
(N=48)	C_{max} (ng/mL)	3.93	1.42
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	10.1	3.5
	t_{max} (hr)[a]	1.0 [1, 3]	-
	$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	2.26	0.41
	k_{el} (/hr)	0.778	0.192
	$t_{1/2}$ (hr)	0.953	0.270
	$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.997	0.002

-：算出せず
a：中央値 [最小値, 最大値]

［5.3.1.2-1 表 11.1.1-1 を引用］

2）　MRE-269（活性代謝物）

MRE-269 血漿中濃度（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.1.4-2 に、MRE-269 薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-2 に示す。

ウプトラビ錠小児用投与時の MRE-269 の血漿中濃度は、ウプトラビ錠投与時と同様の推移を示した。ウプトラビ錠小児用投与時の MRE-269 の血漿中濃度は投与後 4.0 時間（中央値）で C_{max} である 6.05 ± 1.83 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）に達し、$t_{1/2}$ は 6.58 ± 1.19 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ は 37.0 ± 12.6 ng·hr/mL であった。ウプトラビ錠投与時の MRE-269 の血漿中濃度は投与後 4.0 時間で C_{max} である 6.04 ± 1.84 ng/mL に達し、$t_{1/2}$ は 6.50 ± 1.12 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ は 37.6 ± 13.9 ng·hr/mL であった。

MRE-269 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} のウプトラビ錠投与時に対するウプトラビ錠小児用投与時の比は、それぞれ 1.01 ± 0.19 及び 1.03 ± 0.24 であった。

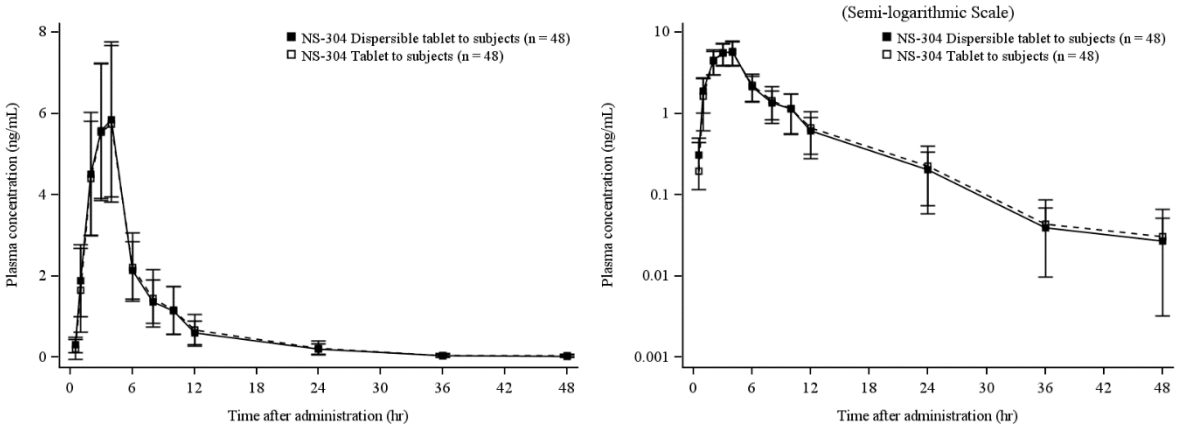


図 2.7.6.1.4-2　MRE-269 血漿中濃度（平均値±標準偏差）－薬物動態解析対象集団－
NS-304 Dispersible tablet：ウプトラビ錠小児用、NS-304 Tablet：ウプトラビ錠

［5.3.1.2-1 図 11.1.1-2 を引用］

表 2.7.6.1.4-2　MRE-269 薬物動態パラメーター薬物動態解析対象集団－

		平均値	標準偏差
ウプトラビ錠小児用	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	37.0	12.6
(N=48)	C_{max} (ng/mL)	6.05	1.83
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	37.3	12.8
	t_{max} (hr)[a]	4.0 [2, 4]	-
	$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	7.04	0.90
	k_{el} (/hr)	0.108	0.017
	$t_{1/2}$ (hr)	6.58	1.19
	$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.992	0.006
ウプトラビ錠	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	37.6	13.9
(N=48)	C_{max} (ng/mL)	6.04	1.84
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	37.9	14.2
	t_{max} (hr)[a]	4.0 [2, 4]	-
	$MRT_{0\text{-}t}$ (hr)	7.24	1.20
	k_{el} (/hr)	0.110	0.019
	$t_{1/2}$ (hr)	6.50	1.12
	$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.992	0.007

-：算出せず
a：中央値 [最小値, 最大値]

［5.3.1.2-1 表 11.1.1-2 を引用］

（2）　生物学的同等性

ウプトラビ錠小児用投与時とウプトラビ錠投与時の生物学的同等性評価パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）に関する分散分析の結果を表 2.7.6.1.4-3 に示す。

セレキシパグの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差（「ウプトラビ錠小児用投与時」－「ウプトラビ錠投与時」）の 90%信頼区間は、それぞれ log（0.959）～log（1.08）及び log（0.917）～log（1.11）であり、いずれも生物学的に同等とみなされる log（0.80）～log（1.25）の範囲内であった。

各パラメータを分散分析した結果、セレキシパグの $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$、t_{max}、$MRT_{0\text{-}t}$、k_{el} 及び $t_{1/2}$ はいずれも製剤間で有意差が認められなかった（5.3.1.2-1 表 11.1.1-3 及び表 11.1.1-4）。

表 2.7.6.1.4-3　セレキシパグの同等性解析（$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} クロスオーバー分散分析）
－薬物動態解析対象集団－

$AUC_{0\text{-}t}$（対数変換）

同等性の範囲	薬剤間差（ウプトラビ錠小児用 － ウプトラビ錠）	90%信頼区間 下限	上限
率（0.80－1.25）	1.02	0.959	1.08

C_{max}（対数変換）

同等性の範囲	薬剤間差（ウプトラビ錠小児用 － ウプトラビ錠）	90%信頼区間 下限	上限
率（0.80－1.25）	1.01	0.917	1.11

［5.3.1.2-1 表 11.1.1-3 を引用］

2.7.6.1.5　安全性

2.7.6.1.5.1　被験薬の投与量及び投与期間

ウプトラビ錠小児用（0.05 mg 4 錠）を 1 回投与した被験者数は、ウプトラビ錠小児用先行群の第 I 期及びウプトラビ錠先行群の第 II 期で各 25 例であり、ウプトラビ錠（0.2 mg 1 錠）を 1 回投与した被験者数は、ウプトラビ錠小児用先行群の第 II 期で 23 例、ウプトラビ錠先行群の第 I 期で 25 例であった。

2.7.6.1.5.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.1.5.2-1 に示す。

有害事象発現率はウプトラビ錠小児用投与時 20.0%（10/50 例）、ウプトラビ錠投与時 27.1%（13/48 例）、副作用発現率はウプトラビ錠小児用投与時 18.0%（9/50 例）、ウプトラビ錠投与時 18.8%（9/48 例）であった。

有害事象の程度は、高度と評価されたものはなく、中等度と評価されたものはウプトラビ錠小児用投与時の熱感・倦怠感・発熱 1 例（2.0%）であり、その他は全て軽度であった。また、全ての有害事象は回復した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象はウプトラビ錠小児用投与時の下痢・頭部不快感・倦怠感及び発熱が各 1 例（2.0%）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.1.5.2-1　有害事象の要約－安全性解析対象集団－

MedDRA/J ver 23.0		ウプトラビ錠小児用	ウプトラビ錠
	安全性解析対象例数	50	48
有害事象発現例数（%）	有害事象	10 (20.0)	13 (27.1)
	副作用	9 (18.0)	9 (18.8)
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	9 (18.0)	13 (27.1)
	中等度	1 (2.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
程度別副作用発現例数（%）	軽度	9 (18.0)	9 (18.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現率（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現率（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象発現率（%）	有害事象	2 (4.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の2段階で評価され、「関連あり」の有害事象を副作用として集計した。
同一被験者で繰り返して発現した事象については因果関係又は程度が同じ場合、1例として取り扱った。
因果関係又は程度が異なる場合、最も重い区分とした上で1例として取り扱った。

［5.3.1.2-1 表 12.2.1-1 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

試験期間中に発現した因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.1.5.2-2 に示す。

有害事象発現率はウプトラビ錠小児用投与時 20.0%（10/50 例）、ウプトラビ錠投与時 27.1%（13/48 例）、副作用発現率はウプトラビ錠小児用投与時 18.0%（9/50 例）、ウプトラビ錠投与時 18.8%（9/48 例）であった。

ウプトラビ錠小児用投与時で認められた有害事象は、頭痛 7 例（14.0%）、食欲減退 4 例（8.0%）、倦怠感 2 例（4.0%）、下痢、熱感、発熱、血圧低下及び頭痛不快感が各 1 例（2.0%）であり、ウプトラビ錠投与時で認められた有害事象は、頭痛 6 例（12.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加及び食欲減退が各 2 例（4.2%）、異常感及び血圧低下が各 1 例（2.1%）であった。

ウプトラビ錠小児用投与時で認められた副作用は、頭痛 7 例（14.0%）、食欲減退 4 例（8.0%）及び血圧低下 1 例（2.0%）であり、ウプトラビ錠投与時で認められた副作用は、頭痛 6 例（12.5%）、食欲減退 2 例（4.2%）、血圧低下及び異常感が各 1 例（2.1%）であった。

高度と評価された有害事象はなく、中等度と評価された有害事象はウプトラビ錠小児用投与時の熱感・倦怠感・発熱 1 例（2.0%）であり、ウプトラビ錠投与時では認められなかった。その他の有害事象は全て軽度と評価された。

表 2.7.6.1.5.2-2　因果関係別の有害事象発現率－安全性解析対象集団－

事象名（MedDRA/J ver 23.0） SOC/PT	有害事象		副作用	
	ウプトラビ小児用錠	ウプトラビ錠	ウプトラビ小児用錠	ウプトラビ錠
	(n=50)	(n=48)	(n=50)	(n=48)
	10 (20.0)	13 (27.1)	9 (18.0)	9 (18.8)
胃腸障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
異常感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
熱感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.0)	5 (10.4)	1 (2.0)	1 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	4 (8.0)	2 (4.2)	4 (8.0)	2 (4.2)
食欲減退	4 (8.0)	2 (4.2)	4 (8.0)	2 (4.2)
神経系障害	7 (14.0)	6 (12.5)	7 (14.0)	6 (12.5)
頭部不快感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	7 (14.0)	6 (12.5)	7 (14.0)	6 (12.5)

例数（%）

［5.3.1.2-1 表 12.2.2.1-1 を引用］

2.7.6.1.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

本試験で、死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2）　重篤な有害事象

本試験で、重篤な有害事象は認められなかった。

（3）　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.1.5.3-1 に示す。

投与中止に至った有害事象はウプトラビ錠小児用投与時の 2 例（4.0%）に発現した。内容は、下痢・頭部不快感・倦怠感及び発熱が各 1 例（2.0%）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.1.5.3-1　投与中止に至った有害事象一覧

製剤	被験者番号[a]	性別	年齢	投与量[b]	有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
ウプトラビ錠小児用 (N=25)	[redacted]	男	2[redacted]	0.2	頭痛	1	1	関連あり	軽度	非重篤	変更せず	回復
					下痢	2	1	関連なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
					下痢	7	2	関連なし	軽度	非重篤	中止	回復
					頭部不快感	7	2	関連なし	軽度	非重篤	中止	回復
					倦怠感	7	2	関連なし	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	男	2[redacted]	0.2	倦怠感	2	1	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
					熱感	2	1	関連なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
					発熱	2	14	関連なし	中等度	非重篤	中止	回復

a：被験者番号の「NS304P-P1-1-」は省略
b：発現時投与量（mg/日）
c：MedDRA/J ver 23.0
d：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 0 日として転帰までの日数（日）

［5.3.1.2-1 表 12.3.3-2 を引用］

2.7.6.1.5.4　臨床検査値

治験期間を通して、血液学的検査及び血液生化学的検査の各検査項目について平均値の推移は投与前後でいずれの製剤投与時も特記すべき変動は認められなかった。尿検査においても、特記すべき変動は認められなかった。

事後検査において、ウプトラビ錠投与時でクレアチンキナーゼの高値及び血糖の高値が各 2 例（4.2%）に認められ、それぞれ軽度の有害事象「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「血中ブドウ糖増加」として報告された。

臨床的に重要な異常は、ウプトラビ錠小児用投与時 1 例（2.0%）で、中止時検査におけるグレード 2 の無機リンの低値が認められた。その他の検査項目について、投与前後での変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった。

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

（1）　バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温の Day 2、Day 3 及び事後検査のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、いずれの製剤投与時もほとんど変動しなかった。

ただし、収縮期血圧についてウプトラビ錠小児用投与時及びウプトラビ錠投与時の各 1 例（2.0%及び 2.1%）で軽度の副作用「血圧低下」が、体温についてはウプトラビ錠小児用投与時 1 例（2.0%）で中等度の有害事象「発熱」が認められた。

いずれの項目も、臨床的に重要な異常は認められなかった。

（2）　標準 12 誘導心電図

治験薬投与前後で心電図パラメータの平均値の推移において臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、心電図において臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.1.6　結論

ウプトラビ錠小児用 0.05 mg 4 錠とウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠は、生物学的に同等であると判定された。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められず、高度の有害事象も認められなかった。ウプトラビ錠小児用 0.05 mg 4 錠の単回投与及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠の単回投与において、新たな安全性上の懸念はなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.2　海外第 I 相：健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（AC-065-112）

資料番号：5.3.1.2-2（参考資料）

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法

試験の標題：Single-center, open-label, randomized, two-way crossover study in healthy adult male subjects to compare the pharmacokinetics of selexipag (ACT-293987) following single oral administration of 4 film-coated pediatric tablets of 50 µg vs one film-coated tablet of 200 µg selexipag
試験番号：AC-065-112
試験実施施設（実施国）：単施設（チェコ共和国）
試験期間： 2016 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） 2016 年 6 月 [redacted] 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：なし
目的： 主目的 海外小児用錠 0.05 mg 4 錠及びウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠を単回経口投与した際のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態を比較検討する。 副次目的 健康成人男性を対象にセレキシパグ 0.2 mg（海外小児用錠 0.05 mg 4 錠あるいはウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン： 単施設、オープンラベル、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー 試験デザインは図 2.7.6.2.1-1 に示す。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　20 例 投与例数　20 例（Treatment A/B 群 10 例、Treatment B/A 群 10 例） 薬物動態解析対象例数　20 例 安全性解析対象例数　20 例 被験者数の設定根拠： 健康成人男性を対象とした第 I 相試験（AC-065-109 試験）を参考に、セレキシパグの無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換スケールでの各製剤（Treatment）の標準偏差をそれぞれ 0.470 及び 0.511 と仮定した。被験者数を 16 例とすると、Treatment A と Treatment B の幾何平均値の比（Treatment B/Treatment A）が 1 の場合、その 90%信頼区間（下限，上限）は $AUC_{0-\infty}$では（0.64, 1.56）、C_{max} では（0.62, 1.62）となった。 また、MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換スケールでの各製剤（Treatment）の標準偏差をそれぞれ 0.403 及び 0.327 と仮定した。被験者数を 16 例とすると、Treatment A と Treatment B の幾何平均値の比（Treatment B/Treatment A）が 1 の場合、その 90%信頼区間（下限，上限）は $AUC_{0-\infty}$では（0.68, 1.47）、C_{max} では（0.73, 1.36）となった。これらの結果及び脱落する被験者を考慮して、20 例とした。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 健康成人男性

【選択基準】
年齢：18～45 歳、BMI：18.0～28.0 kg/m^2、収縮期血圧：100～145 mmHg、拡張期血圧：50～90 mmHg、脈拍数：50～90 bpm の健康成人男性
【除外基準】
セレキシパグあるいは賦形剤に対する過敏症の既往歴のある者
セレキシパグの薬物動態に影響する可能性のある合併症、既往歴あるいは手術歴のある者

治験薬：

治験薬	剤型	含量
海外小児用錠 0.05 mg（試験製剤）	フィルムコーティング錠	1 錠中セレキシパグ 0.05 mg 含有
ウプトラビ錠 0.2 mg（標準製剤）	フィルムコーティング錠	1 錠中セレキシパグ 0.2 mg 含有

用法・用量：
Treatment A/B 群
Period 1 の Day 1 にウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠（Treatment A）、Period 2 の Day 1 に海外小児用錠 0.05 mg 4 錠（Treatment B）を単回経口投与した。いずれも前夜から 10 時間以上の絶食下で行った。Period 1 投与日と Period 2 投与日との間の休薬期間は 7 日以上 9 日間以内とした。

Treatment B/A 群
Period 1 の Day 1 に海外小児用錠 0.05 mg 4 錠（Treatment B）、Period 2 の Day 1 にウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠（Treatment A）を単回経口投与した。いずれも前夜から 10 時間以上の絶食下で行った。Period 1 投与日と Period 2 投与日との間の休薬期間は 7 日以上 9 日間以内とした。

治療期間：単回投与（Period 1 及び Period 2 で各 1 回投与）

前治療及び併用療法：
Period 1 の治験薬投与 2 週間前から Period 2 の事後検査実施時まで、全ての薬剤［一般用医薬品（OTC 医薬品）も含む］の使用及び全ての治療の実施を禁止した。
ただし、有害事象に対する治療を行う場合は薬剤の使用及び治療の実施を可能とした。

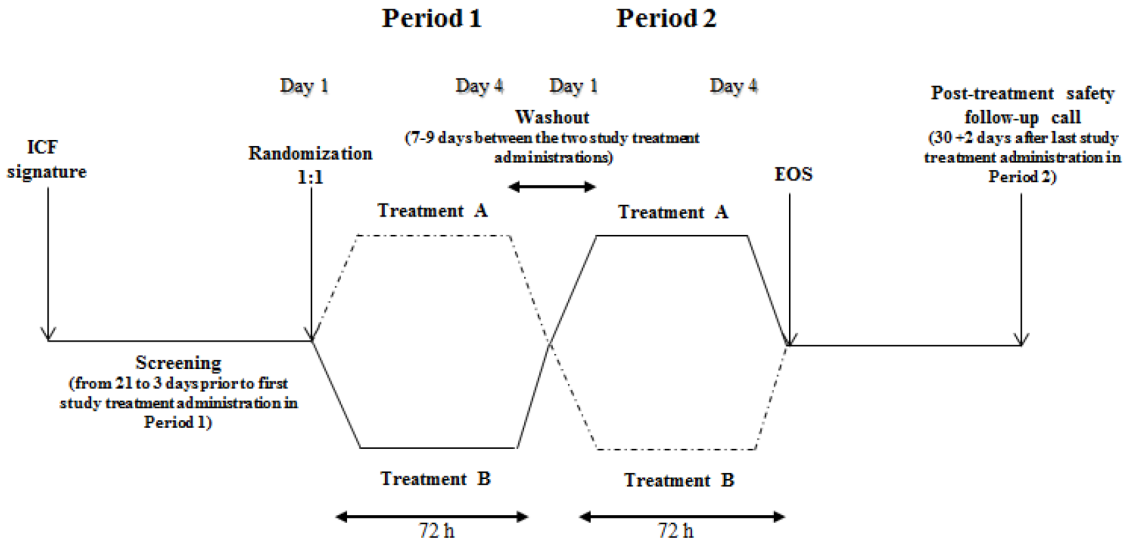
評価項目：
(1) 薬物動態
1) 主要評価項目
セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}
2) 副次評価項目
セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び半減期（$t_{1/2}$）
(2) 安全性
1) 有害事象、副作用
2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）
3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）
4) 体重
5) 標準 12 誘導心電図

統計手法：
(1) 解析対象集団
1) All-treated set（ATS）
ランダムに割り付けられ、1 回以上治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。
2) Per-protocol set（PPS）
1 回以上治験薬の投与を受けており、薬物動態を評価する上で支障となり得る治験実施計画書違反がない全ての被験者とした。
(2) 薬物動態の評価
セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度測定値の記述統計量を算出した。
セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、$t_{1/2}$）をノンコンパートメント解析により算出し、記述統計量で投与製剤毎に要約した。

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は対数変換を行い、平均値及び標準偏差を算出した。
C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の製剤（Treatment）間差については、投与製剤、投与順序及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。推定値を逆対数変換して算出した幾何平均値の比及び 90%信頼区間を用いて、生物学的同等性を検討した。
幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定した。
t_{max} は中央値の製剤（Treatment）間差及び 90%信頼区間を算出し、製剤（Treatment）間の比較のために Wilcoxon の符号順位検定を用いた。

(3) 安全性
安全性及び忍容性のデータは被験者毎に一覧表を作成し、投与製剤毎に要約した。

(4) ベースラインの取扱い
各検査項目の各投与期における治験薬投与前の最終測定値をベースライン値と定義した。



Treatment A：ウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠
Treatment B：海外小児用錠 0.05 mg 4 錠

図 2.7.6.2.1-1　試験デザイン

［5.3.1.2-2 Figure 9-1 を引用］

2.7.6.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示す。

本試験に組み入れられた 20 例を Treatment A/B 群又は Treatment B/A 群に 1：1 の比でランダムに割付け、各群 10 例に治験薬を投与した。全ての被験者で治験が完了し、中止はなかった。

ATS 及び PPS はいずれも 20 例全例とした。

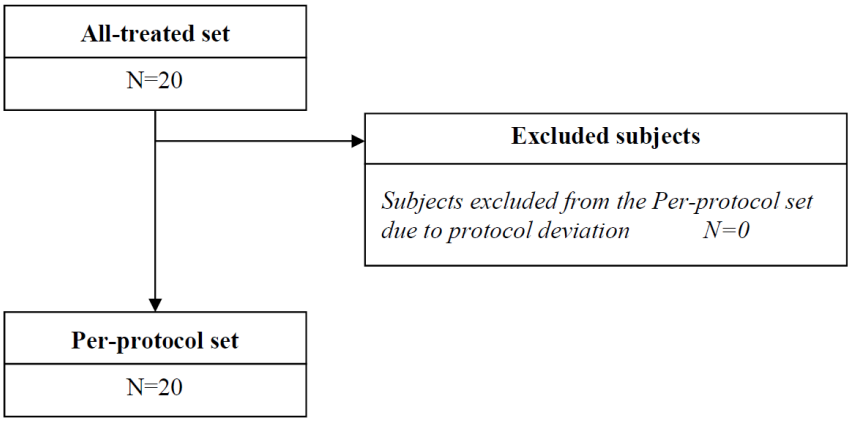


図 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳

［5.3.1.2-2 Figure 10-1 を引用］

2.7.6.2.3　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

Treatment A/B 群及び Treatment B/A 群で、人口統計学的特性は類似していた。

表 2.7.6.2.3-1　人口統計学的特性－ATS－

		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Treatment A/B群（N=10）	年齢（歳）	30.2	5.83	30.0	23	41
	体重（kg）	84.88	10.807	86.25	68.5	100.0
	身長（cm）	185.25	6.977	184.25	176.0	197.5
	BMI（kg/m^2）	24.67	2.272	24.80	20.6	27.8
Treatment B/A群（N=10）	年齢（歳）	31.1	9.41	28.5	19	44
	体重（kg）	84.54	10.465	86.05	66.6	100.5
	身長（cm）	178.60	8.013	180.50	163.5	190.0
	BMI（kg/m^2）	26.39	1.295	26.50	24.4	28.0

［5.3.1.2-2 Table 15-6 を引用］

2.7.6.2.4　薬物動態

（1）　血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

1）　セレキシパグ（未変化体）

セレキシパグの血漿中濃度（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.2.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-1 に示す。

セレキシパグの平均血漿中濃度－時間プロファイルは、Treatment A（以下、ウプトラビ錠投与時）と Treatment B（以下、海外小児用錠投与時）で類似していた。いずれの投与時もセレキシパグの血漿中濃度は速やかに上昇したが、海外小児用錠投与時ではウプトラビ錠投与時よりわずかにピークが低かった。

海外小児用錠投与時でのセレキシパグの血漿中濃度は投与後 1.0 時間（中央値）で C_{max} である 2.23（1.76～2.83）ng/mL［幾何平均値（95%信頼区間）、以下同様］に到達し、$AUC_{0-\infty}$は 6.15（4.77～7.92）ng·hr/mL、$t_{1/2}$ は 1.06（0.89～1.27）時間であった。ウプトラビ錠投与時でのセレキシパグ

の血漿中濃度は投与後 1.0 時間で C_{max} である 2.53（2.02～3.16）ng/mL に到達し、$AUC_{0-\infty}$は 6.09（4.81～7.70）ng·hr/mL、$t_{1/2}$ は 1.05（0.94～1.17）時間であった。

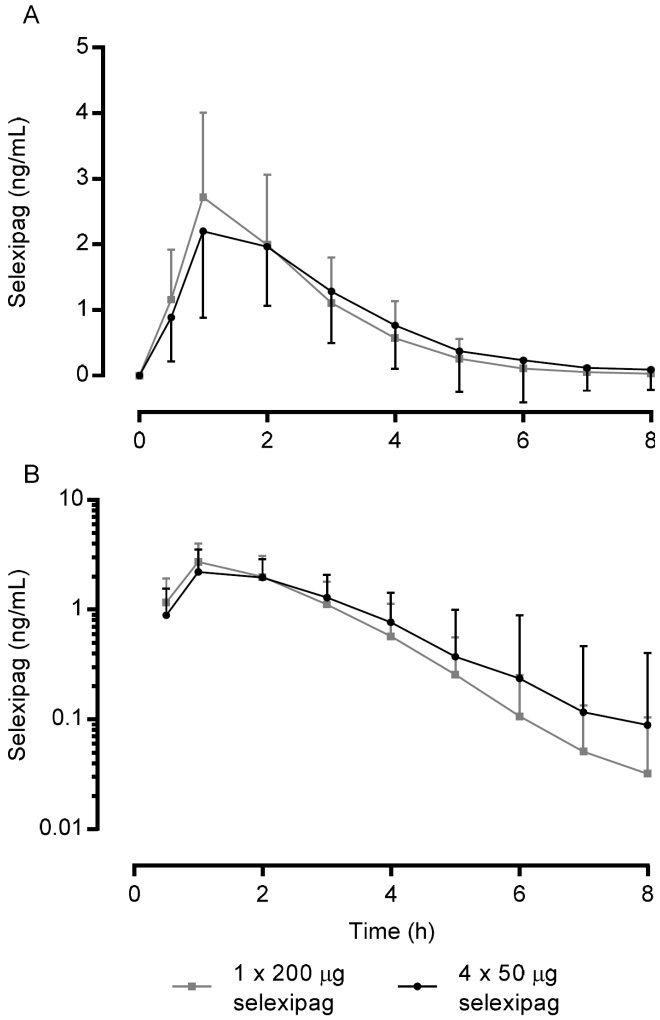


図 2.7.6.2.4-1　セレキシパグの血漿中濃度（平均値±標準偏差）－PPS－

A：線形目盛、B：片対数目盛、N=20

［5.3.1.2-2 Figure 11-1 を引用］

表 2.7.6.2.4-1　セレキシパグの薬物動態パラメータ－PPS－

		海外小児用錠 （N=20）	ウプトラビ錠 （N=20）
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	2.233	2.527
	95%信頼区間	1.761～2.831	2.023～3.157
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	幾何平均値	6.107	6.056
	95%信頼区間	4.731～7.883	4.785～7.665
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値	6.146	6.088
	95%信頼区間	4.771～7.918	4.811～7.703
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値	1.061	1.050
	95%信頼区間	0.887～1.270	0.943～1.169
t_{max} (hr)	中央値	1.000	1.000
	最小値, 最大値	1.00, 3.00	1.00, 3.00

［5.3.1.2-2 Table 11-1 を引用］

2）　MRE-269（活性代謝物）

MRE-269 の血漿中濃度（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.2.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-2 に示す。

MRE-269 の平均血漿中濃度－時間プロファイルは、ウプトラビ錠投与時と海外小児用錠投与時で類似していた。海外小児用錠投与時での MRE-269 の血漿中濃度は投与後 3.0 時間（中央値）で C_{max} である 3.29（2.66～4.06）ng/mL［幾何平均値（95%信頼区間）、以下同様］に到達し、$AUC_{0-\infty}$は 20.40（16.81～24.75）ng·hr/mL、$t_{1/2}$ は 10.34（8.09～13.22）時間であった。ウプトラビ錠投与時での MRE-269 の血漿中濃度は投与後 3.0 時間で C_{max} である 3.33（2.85～3.90）ng/mL に到達し、$AUC_{0-\infty}$は 20.31（17.21～23.97）ng·hr/mL、$t_{1/2}$ は 8.41（7.21～9.80）時間であった。

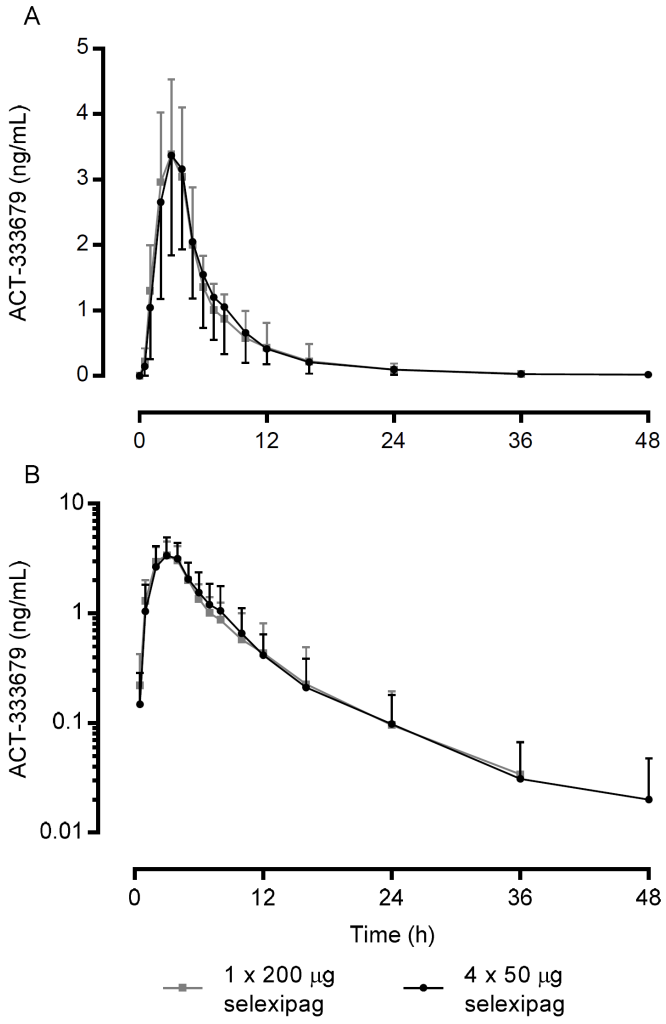


図 2.7.6.2.4-2　MRE-269 の血漿中濃度（平均値±標準偏差）－PPS－

ACT-333679：MRE-269

A：線形目盛、B：片対数目盛、N=20

［5.3.1.2-2 Figure 11-2 を引用］

表 2.7.6.2.4-2　MRE-269 の薬物動態パラメーターPPS－

		海外小児用錠 （N=20）	ウプトラビ錠 （N=20）
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	3.287	3.332
	95%信頼区間	2.662～4.057	2.848～3.900
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	幾何平均値	20.133	20.019
	95%信頼区間	16.582～24.446	16.922～23.682
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値	20.397	20.309
	95%信頼区間	16.813～24.746	17.210～23.967
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値	10.338	8.405
	95%信頼区間	8.085～13.219	7.206～9.802
t_{max} (hr)	中央値	3.000	3.000
	最小値, 最大値	2.00, 6.00	2.00, 4.17

［5.3.1.2-2 Table 11-2 を引用］

（2）　生物学的同等性

セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$ 及び t_{max}）に関する解析結果を表 2.7.6.2.4-3 に示す。

セレキシパグの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$について、幾何平均値の比（「海外小児用錠投与時」/「ウプトラビ錠投与時」、以下同様）の 90%信頼区間は、生物学的に同等とみなされる 80%～125%の範囲内であった。C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.8836（0.7508～1.0398）であり、海外小児用錠投与時はウプトラビ錠投与時と比較して 12%低く、90%信頼区間の下限は 80%をわずかに下回った。しかしながら、薬効の中心である活性代謝物 MRE-269（セレキシパグの約 37 倍の活性）の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$については、幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的に同等とみなされる 80%～125%の範囲内であったことから、海外小児用錠投与時とウプトラビ錠投与時の薬物動態プロファイルは同程度であると判断した。

表 2.7.6.2.4-3　セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータの解析結果
－PPS－

		セレキシパグ （N=20）	MRE-269 （N=20）
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値の比（B/A）	0.8836	0.9862
	90%信頼区間	0.7508～1.0398	0.8634～1.1265
	P値[a]	0.2041	0.8586
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	幾何平均値の比（B/A）	1.0084	1.0057
	90%信頼区間	0.8774～1.1590	0.9181～1.1017
	P値[a]	0.9180	0.9148
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値の比（B/A）	1.0096	1.0043
	90%信頼区間	0.8789～1.1597	0.9163～1.1009
	P値[a]	0.9063	0.9357
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均値の比（B/A）	1.0106	1.2300
	90%信頼区間	0.8548～1.1949	0.9839～1.5378
	P値[a]	0.9142	0.1253
t_{max} (hr)	中央値の差（B−A）	0.0000	0.5000
	中央値の90%信頼区間	0.0000～0.5000	0.0000～0.9900
	P値（Wilcoxon符号順位検定）	0.1992	0.2626

A：ウプトラビ錠、B：海外小児用錠
a：投与製剤、投与順序及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて算出した。

［5.3.1.2-2 Table 11-3 を引用］

2.7.6.2.5　安全性

海外小児用錠（0.05 mg 4 錠）を投与した被験者（海外小児用錠投与時）は、Treatment B/A 群の Period 1 及び Treatment A/B 群の Period 2 で各 10 例であり、ウプトラビ錠（0.2 mg 1 錠）を投与した被験者（ウプトラビ錠投与時）は、Treatment B/A 群の Period 2 及び Treatment A/B 群の Period 1 で各 10 例であった。

2.7.6.2.5.1　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

ATS における有害事象の要約を表 2.7.6.2.5.1-1 に示す。

有害事象発現率は海外小児用錠投与時 10.0%（2/20 例）、ウプトラビ錠投与時 5.0%（1/20 例）であった。副作用発現率は海外小児用錠投与時 5.0%（1/20 例）、ウプトラビ錠投与時 5.0%（1/20 例）であった。

有害事象の程度は、高度と評価されたものはなく、中等度と評価されたものは悪心及び浮動性めまいの各 1 例（5.0%）であり、その他は全て軽度であった。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.5.1-1　有害事象の要約－ATS－

		海外小児用錠 （N=20）	ウプトラビ錠 （N=20）
有害事象発現例数（%）	有害事象	2 (10.0)	1 (5.0)
	副作用	1 (5.0)	1 (5.0)
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	2 (10.0)	1 (5.0)
	中等度	1 (5.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現率（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現率（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象発現率（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係は、「関連なし」、「関連あり」の2段階で評価され、「関連あり」の有害事象を副作用として集計した。

［5.3.1.2-2 Table15-18～Table15-21、Appendix 16.2.7.4 を改変］

（2）　有害事象の表示及び分析

試験期間中に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.2.5.1-2 に示す。

有害事象発現率は海外小児用錠投与時 10.0%（2/20 例）、ウプトラビ錠投与時 5.0%（1/20 例）であった。

海外小児用錠投与時で認められた有害事象は、頭痛 2 例（10.0%）、悪心 1 例（5.0%）、浮動性めまい 1 例（5.0%）であった。これらのうち、治験薬投与 2 日後に発現した頭痛 1 例（5.0%）は治験薬との因果関係が否定された。

ウプトラビ錠投与時で認められた有害事象は、頭痛 1 例（5.0%）であり、因果関係は否定されなかった。

高度と評価されたものはなく、中等度と評価されたものは悪心及び浮動性めまいの各 1 例（5.0%）であり、その他は全て軽度であった。

いずれの投与時も、全ての有害事象は Period 2 の事後検査終了時までに回復した。

表 2.7.6.2.5.1-2　有害事象発現率－ATS－

	海外小児用錠 （N=20）	ウプトラビ錠 （N=20）
有害事象発現例数	2（10.0%）	1（5.0%）
有害事象発現件数	4	1
PT(Preferred Terms)		
頭痛	2（10.0%）	1（5.0%）
浮動性めまい	1（5.0%）	0（0.0%）
悪心	1（5.0%）	0（0.0%）

例数（%）
事象名：ICH国際医薬用語集（MedDRA） ver 19.0

［5.3.1.2-2 Table12-1 を引用］

2.7.6.2.5.2　死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.3　臨床検査値

試験期間を通して、血液学的検査及び血液生化学的検査の各検査項目の平均値の推移について、投与前後でいずれの投与時も臨床上問題となるような影響は認められなかった。

基準値を逸脱した被験者も認められたが、臨床的な関連はないと判断された。

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

（1）　バイタルサイン

試験期間を通して、バイタルサインの平均値の推移について投与前後でいずれの投与時も臨床上問題となるような影響は認められなかった。被験者の大半のバイタルサインは基準値内であり、臨床上問題となるような影響は認められなかった。

（2）　体重

試験期間を通して、体重について臨床上問題となるような影響は認められなかった。

（3）　標準 12 誘導心電図

試験期間を通して、心電図パラメータ［心拍数、QRS、PQ、QT、Bazett 補正 QT（QTcB）及び Fridericia 補正 QT（QTcF）］の平均値及び投与前後の平均値の推移について、いずれの投与時も臨床上問題となるような影響は認められなかった。

海外小児用錠投与時で認められた心電図異常は、QTcB 延長 3 例（15.0%）、洞性不整脈及び不完全右脚ブロックが各 2 例（10.0%）であった。

ウプトラビ錠投与時で認められた心電図異常は、QTcB 延長 3 例（15.0%）、洞性不整脈及び不完全右脚ブロックが各 2 例（10.0%）、早期再分極、QRS 波異常及び ST 上昇が各 1 例（5.0%）であった。

試験期間中に QTcB＞450 ms、QRS＞120 ms の被験者は認められなかったことから臨床上問題ないと判断された。

2.7.6.2.6　結論

海外小児用錠 0.05 mg 4 錠とウプトラビ錠 0.2 mg 1 錠の薬物動態は同程度であると判断し、忍容性も同程度であった。

2.7.6.3　国内第 II 相：小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（NS304P-P2-1）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1　試験方法

試験の標題：日本人小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした NS-304 の探索的試験（第 II 相）
試験番号：NS304P-P2-1
試験実施施設（実施国）：13 施設（日本）
試験期間： 2020 年 11 月 [redacted] 日（治験薬投与に至った最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者投与後 52 週データカットオフ日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：なし
目的： ＜主目的＞ 小児 PAH 患者を対象に、肺血管抵抗係数（PVRI）を指標としてセレキシパグの有効性を検討する。 ＜副次目的＞ 1) 小児 PAH 患者を対象に、PVRI 以外の肺血行動態パラメータ、6 分間歩行距離（6MWD）、WHO 機能分類クラス、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）濃度を指標としてセレキシパグの有効性を検討する。 2) 小児 PAH 患者を対象に、セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態を検討する。 3) 小児 PAH 患者を対象に、セレキシパグの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン：多施設共同、非対照、オープンラベル試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数　PVRI 評価例として 6 例以上（各体重カテゴリー1 例以上） 投与例数　6 例 有効性解析対象例数　最大の解析対象集団（FAS）6 例 安全性解析対象例数　6 例 薬物動態解析対象例数　6 例 被験者数の設定根拠： 小児期発症の PAH は、成人と比較して特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）/遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）及び先天性心疾患（CHD）に伴う PAH が多い。また、小児 PAH 患者に対する治療は、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）又はホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬が 1 剤目として汎用されている。そこで、日本人成人 PAH 患者対象の国内第 II 相試験（AC-065A201 試験）の被験者のうち、IPAH/HPAH 又は CHD に伴う PAH、かつ肺血管拡張薬を 1 剤以上併用していた患者集団について、探索的に解析を行った。セレキシパグ投与 16 週後のベースラインからの PVRI 変化量が 1 Wood 単位· m^2 以上、1 Wood 単位· m^2 未満のグループに分け、PVRI 以外の有効性評価項目に関して検討したところ、いずれの項目においても 1 Wood 単位· m^2 未満のサブグループと比較して、1 Wood 単位· m^2 以上のサブグループで改善が認められた。以上より、1 Wood 単位· m^2 以上 PVRI が改善することは臨床的に意味がある変化と考え、本試験の成功基準を「PVRI の平均変化量が 1 Wood 単位· m^2 以上の改善」と設定することとした。

上述の AC-065A201 試験の患者集団（IPAH/HPAH 又は CHD に伴う PAH、かつ肺血管拡張薬を 1 剤以上併用）におけるセレキシパグ投与 16 週後のベースラインからの PVRI 変化量は、-2.15 ± 2.29 Wood 単位· m^2（平均値±標準偏差）であった。ただし、PAH は希少疾病であり本試験は少数例の実施しか見込めないことから、PAH と病理学的類似性のある慢性血栓塞栓性肺高血圧症の成人患者を対象としたセレキシパグの国内第 II 相試験（AC-065B201 試験）における結果［PVRI 変化量：-2.1±4.09 Wood 単位· m^2（平均値±標準偏差)］と合わせて検討し、本試験の対象被験者における PVRI 変化量を平均値-2、標準偏差 4.3 と仮定した。この仮定の下、検出力 70%で成功基準である 1 Wood 単位· m^2 を超える結果を得るための必要被験者数は 6 例となった。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象】

肺動脈性肺高血圧症

【選択基準】

下記基準を全て満たした小児 PAH 患者

(1) 十分な説明を受け十分に理解した同意能力を有し、被験者の意思を尊重できる代諾者から文書による同意が得られた、2 歳以上 15 歳未満（代諾者の同意取得時)、体重 9 kg 以上の日本人男女（可能な限り、本人の自由意思によるアセントを取得する）

(2) 下記の基準に従って右心カテーテル検査により PAH と診断された患者

・安静時平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上

・肺動脈楔入圧（PAWP）が 15 mmHg 以下［肺静脈閉塞及び/又は重度の肺疾患がない場合、左房圧（LAP）で代用可能。僧帽弁狭窄症がなければ左室拡張末期圧で代用可能］

・PVRI が 3 Wood 単位·m^2 以上

ただし、ベースライン値として右心カテーテル検査による肺血行動態を測定する（ベースライン測定）場合は、①～③全ての条件を満たすこと

① 治験薬投与開始前 28 日以内

② ERA、PDE5 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬、カルシウム拮抗薬を併用している場合、90 日以上一定用量で使用

③ ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬及びプロスタサイクリン（PGI_2）とその誘導体を中止した後、ベースライン測定を予定している場合、以下に示すウォッシュアウト期間が経過

a) PGI_2 とその誘導体（ベラプロストナトリウムを除く）、ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬：4 週間（最終投与 28 日以降に実施する）

b) ベラプロストナトリウム：1 週間（最終投与 7 日以降に実施する）

(3) 肺高血圧症（PH）の Nice 分類 2013 Group 1 のうち、以下のいずれかに該当する WHO 機能分類クラス I～IV の患者

・IPAH

・HPAH

・CHD を伴う PAH

a) 小さな短絡の CHD を伴う PAH（Co-incidental CHD）; PH の Nice 分類 2013 の CHD に伴う PAH での 3 群

b) 術後進行する PAH（ベースライン検査実施時に手術から半年以上経過し、再発、残存、進行する PH があること）; PH の Nice 分類 2013 の CHD に伴う PAH での 4 群

・薬物・毒物誘発性に伴う PAH

・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症に伴う PAH

・結合組織病に伴う PAH

(4) 妊娠する可能性のある女性は、治験薬投与前の妊娠検査で陰性であり、治験期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は避妊することに同意できる患者

妊娠させる可能性のある男性は、治験期間及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は避妊することに同意できる患者

【除外基準】
下記のいずれかの基準に該当する患者は対象から除外した。
(1) 門脈圧亢進症、住血吸虫症に伴う PAH、肺静脈閉塞性疾患及び/又は肺毛細血管腫症に伴う PAH
(2) アイゼンメンジャー症候群に伴う PAH；PH の Nice 分類 2013 の CHD に伴う PAH での 1 群
(3) 有意な左–右短絡を伴う PAH；PH の Nice 分類 2013 の CHD に伴う PAH での 2 群
(4) 大血管転位、総動脈幹症、心室中隔欠損を伴う単心室又は肺動脈閉鎖、フォンタン術後などのチアノーゼ性の CHD の患者
(5) 肺疾患に伴う PH 患者（例：気管支肺異形成症）
(6) セレキシパグの投与を受けた患者
(7) 治験薬投与開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた、又は治験期間中に投与を受ける予定の患者
(8) 強い又は中程度のシトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬（クロピドグレル、デフェラシロクスなど）を治験薬投与開始前 2 週間から最終投与日+3 日目までに投与予定がある患者
(9) ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3、UGT2B7 の阻害薬（バルプロ酸、プロベネシド、フルコナゾールなど）を治験薬投与開始前 2 週間から最終投与日+3 日目までに投与予定がある患者
(10) PAH 治療に関連する手術を予定している又は PAH 治療目的での肺移植者リストに掲載されている患者
(11) 腸重積、腸閉塞、消化管閉塞の既往または合併があると医師に判断された患者
(12) 余命が 1 年未満と判断された疾病を有する患者
(13) コントロール不良の甲状腺疾患があると医師に判断された患者
(14) ヘモグロビン（Hb）又はヘマトクリット（Ht）が正常下限の 75%未満の患者
(15) PAH 特異的治療の開始が困難と判断された低血圧症の患者
(16) 中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）
(17) 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］
(18) 妊娠又は授乳中の患者
(19) 製剤添加物に対する過敏症を有する患者
(20) 精神障害、依存症、その他の状態により本治験実施計画書に沿った治験の実施が困難な患者
(21) スクリーニング開始前 3 ヵ月に 250 mL 以上（累積量）の失血のあった患者
(22) 薬物動態に影響する手術歴や疾患のある患者（例：胆嚢摘出）
(23) 治験責任（分担）医師が、その他不適当と判断した患者

治験薬：

治験薬	剤形	含量
ウプトラビ錠 200 μg	黄色の円形のフィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 200 μg 含有
ウプトラビ錠小児用 50 μg	淡赤褐色の円形のフィルムコーティング錠	1 錠中にセレキシパグ 50 μg 含有

用法・用量：
＜有効性評価期（漸増期間）：12 週間＞
各体重カテゴリーで規定された開始用量から投与を開始し、1 日 2 回食後、6 時間以上の間隔で経口投与した。被験者の忍容性を勘案しながら、体重カテゴリーごとの増量幅、7 日（14 回）以上の増量間隔で可能な限り早期に各体重カテゴリーの最高用量まで増量した。ただし、増量時に高度の血圧低下を示唆する可能性のある症状（重度の立ちくらみ、冷や汗、失神、失神しそうな感じ）やこれまで国内外で実施された臨床試験にてセレキシパグの副作用として確認された頭痛、めまい、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛、顎痛、関節痛の症状等が発現した場合は、それらの程度が中等度以下に改善するまで増量しないこととした。減量を必要とする有害事象が発現した場合は、治験責任（分担）医師の指示により減量（体重カテゴリーごとの増

量幅）を可能とし、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、再増量（体重カテゴリーごとの増量幅）も可能とした。減量後に再増量する場合は、再増量までに 8 日（16 回）以上の間隔をあけ、忍容性に問題がないことを確認した。
投与 12 週後までに被験者ごとの維持用量（最大耐用量）を決定した。
有効性評価期（漸増期間及び用量維持期間）においては、被験者の体重の増減によって体重カテゴリーが変わっても、投与開始時の体重カテゴリーから変更しないこととした。

体重カテゴリー①：体重 50 kg 以上
開始用量 200 μg/回、増量幅 200 μg/回、最高用量 1600 μg/回
体重カテゴリー②：体重 25 kg 以上 50 kg 未満
開始用量 150 μg/回、増量幅 150 μg/回、最高用量 1200 μg/回
体重カテゴリー③：体重 9 kg 以上 25 kg 未満
開始用量 100 μg/回、増量幅 100 μg/回、最高用量 800 μg/回

＜有効性評価期（用量維持期間）：4 週間＞
漸増期間で決定した維持用量（固定用量）で 4 週間投与した。

＜長期投与期：製造販売承認取得時まで＞
維持用量で投与を継続するが、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合は、各体重カテゴリーで規定した増量幅での増量、減量及び再増量を可能とした。増量、減量及び再増量は漸増期間に準じて行った。治験責任（分担）医師が有効性及び安全性を考慮し必要と判断した場合、体重増減後の体重カテゴリーに応じた用量への増減を可能とした。

なお、ウプトラビ錠 200 μg とウプトラビ錠小児用 50 μg の組み合わせは任意とした。

治療期間：有効性評価期：16 週間（漸増期間 12 週間＋用量維持期間 4 週間）
長期投与期：製造販売承認取得時まで

前治療及び併用療法：
＜併用禁止薬＞
下記(1)～(4)の薬剤は治験薬投与開始日から長期投与期終了又は中止時まで、(5)の薬剤は治験薬投与開始日から有効性評価期終了又は中止時まで併用を禁止した。
(1) PGI_2 とその誘導体
(2) 強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬
(3) UGT1A3、UGT2B7 阻害薬
(4) 他の治験薬
(5) 新規の ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬及びカルシウム拮抗薬
＜併用制限薬＞
下記薬剤は、一定条件下で治験薬投与開始日から有効性評価期終了又は中止時まで併用を可能とした。
(1) ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬及びカルシウム拮抗薬
条件：ベースライン測定日の 90 日以上前から一定用量を使用しており、有効性評価期中も変更しないこと
＜併用禁止療法＞
下記療法は、治験薬投与開始日から長期投与期終了又は中止時まで併用を禁止した。
(1) 肺循環に影響を与える開発中の器具
＜併用制限療法＞
下記療法は、一定条件下で治験薬投与開始日から有効性評価期終了又は中止時まで併用を可能とした。
(1) 酸素療法
条件：ベースライン測定日の 30 日以上前から開始されており、右心カテーテル検査（ベースライン測定時、有効性評価期終了時及び有効性評価期中止時）実施前 30 分の酸素量は一定用量とすること。ただし、酸素療法とは治験期間中の持続的な酸素使

用を指し、右心カテーテル検査後に被験者の状態が悪化したことによる一時的な使用等は酸素療法には該当しない。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
安静時の PVRI のベースラインから投与 16 週後の変化量

2) 副次評価項目
・肺血行動態［安静時の平均右房圧（mRAP）、mPAP、心係数（CI）、肺血管抵抗（PVR）、全肺血管抵抗（TPR）、混合静脈血酸素飽和度（SvO_2）］のベースラインから投与 16 週後の変化量
・6MWD のベースラインから投与 16 週後及び長期投与期の変化量
・WHO 機能分類クラスのベースラインから投与 16 週後及び長期投与期の推移
・NT-proBNP 濃度のベースラインから投与 16 週後及び長期投与期の変化量

(2) 安全性
・有害事象、副作用
・血圧、脈拍数
・身長、体重
・臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
・標準 12 誘導心電図

(3) 薬物動態
セレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

統計手法：
(1) 解析対象集団
1) 最大の解析対象集団（FAS）
薬剤が投与された被験者のうち、対象外疾患の被験者、有効性に関して解析すべきデータがない被験者、薬剤が未投与であることが明らかな被験者及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反例を除いた集団とした。
2) 安全性評価に関する解析対象集団
薬剤が投与された被験者のうち、治験薬投与開始日（Ve0）以降一度も来院せず安全性に関して解析すべきデータがない被験者、薬剤が未投与であることが明らかな被験者及び GCP 違反例を除いた集団とした。
3) 薬物動態評価に関する解析対象集団
薬剤が投与された被験者のうち、治験薬投与開始日（Ve0）以降一度も来院せず薬物動態に関して解析すべきデータがない被験者、薬剤が未投与であることが明らかな被験者及び GCP 違反例を除いた集団とした。
(2) 有効性
1) 主要評価項目：安静時 PVRI
時期別に PVRI の記述統計量を算出し、ベースラインから各時期までの PVRI の変化量について、記述統計量を算出した。有効性評価期間終了時までの変化量について、平均値と中央値の両側 95%信頼区間を求めた。さらに、前後比（有効性評価期間終了時/ベースライン）について、幾何平均値、変動係数及び幾何平均値の両側 95%信頼区間を求めた。
なお、本試験の成功基準は「PVRI の平均変化量が 1 Wood 単位· m^2 以上の改善」と設定することとした。
2) 副次評価項目
1. 肺血行動態（mRAP、mPAP、CI、PVR、TPR、SvO_2）
時期別に記述統計量を算出し、ベースラインから各時期までの変化量について、記述統計量を算出した。有効性評価期間終了時までの変化量について、平均値と中央値の両側 95%信頼区間を求めた。

2. 6MWD
時期別に記述統計量を算出し、ベースラインから各時期までの変化量について、記述統計量を算出した。有効性評価期間終了時までの変化量について、平均値と中央値の両側 95%信頼区間を求めた。長期投与期のデータが存在する場合は、検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

3. WHO 機能分類クラス
各時期の改善割合と悪化割合を算出し、ウィルソンのスコア法を用いた近似法で有効性評価期間終了時点の割合の両側 95%信頼区間を求めた。なお、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」と定義した。さらに、ベースラインと各時期のシフトテーブルを作成し、長期投与期のデータが存在する場合も同様に、ベースラインと各時期のシフトテーブルを作成した。

4. NT-proBNP 濃度
時期別に記述統計量を算出し、ベースラインから各時期までの変化量について、記述統計量を算出した。有効性評価期間終了時までの変化量について、平均値と中央値の両側 95%信頼区間を求めた。さらに、前後比（有効性評価期間終了時/ベースライン）について、幾何平均値、変動係数及び幾何平均値の両側 95%信頼区間を求めた。長期投与期のデータが存在する場合は、検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(3) 安全性
治験薬投与開始後から最終投与後 72 時間までに発現した有害事象を集計の対象とした。
有害事象のうち因果関係が「関連あり」とされた症状を副作用として取り扱い、因果関係別の集計は有害事象と副作用の 2 分類とした。
有害事象及び副作用について、MedDRA/J（Ver.23.0）に従って器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に要約表を示し、発現率（発現例数/解析対象例数）を求めた。
臨床検査値、血圧、脈拍数、身長、体重、BMI 及び標準 12 誘導心電図について、データの種類に応じて投与前後の記述統計量、シフトテーブル等により表示した。

(4) ベースラインの取扱い
各検査項目の治験薬投与前の値をベースライン値とした。同一検査項目に対して投与前のレコードが複数存在する場合、より後に測定した値をベースライン値とした。

(5) 薬物動態
セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度測定値の記述統計量を算出した。

(6) 中間解析
登録された最終被験者（6 例目）までの有効性評価期間終了後及び 52 週投与終了後時点でデータカットオフし、解析を行った。

報告書作成日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（中間報告書：最終被験者投与後 52 週データカットオフ）

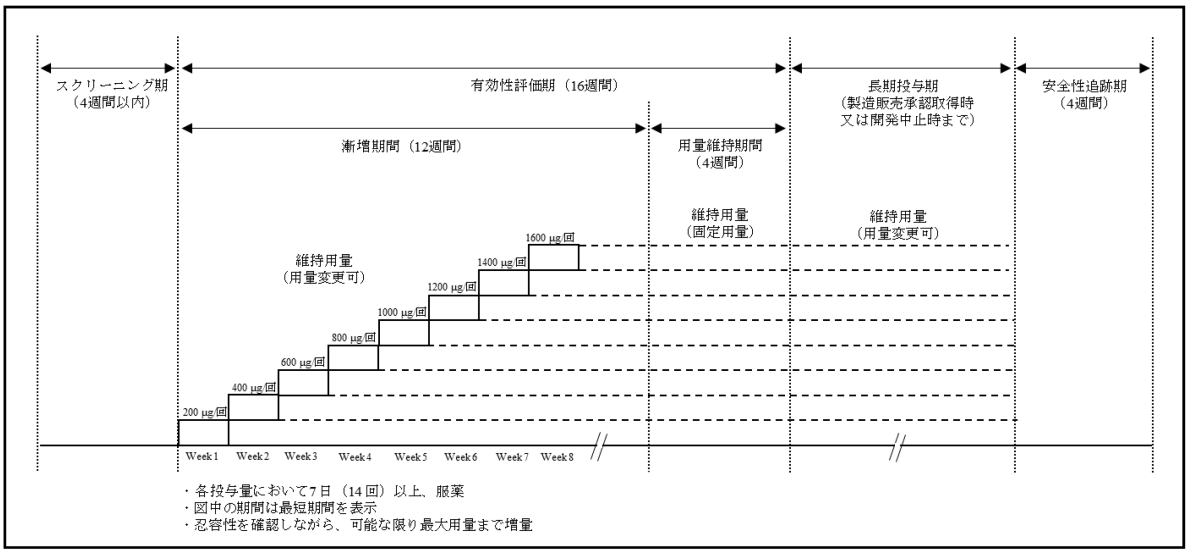


図 2.7.6.3.1-1　試験デザイン図

・用量は体重カテゴリー①（体重 50 kg 以上）を例示
・増量には来院又は入院、治験責任（分担）医師の診察が必要
・忍容性に問題がある場合、治験責任（分担）医師の指示により、いつでも減量可能
・忍容性に問題があり減量する場合、減量後、再増量するまでに、8 日（16 回）以上投与し、忍容性に問題がないことを確認

［5.3.5.2-1 図 9.1.1-1 を引用］

2.7.6.3.2　被験者の内訳

被験者 6 例にセレキシパグが投与され、全ての被験者が有効性評価期を完了した。長期投与期において 1 例が治験計画の不遵守により中止した。

セレキシパグが投与された 6 例全例が FAS、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団であった。

2.7.6.3.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-1 に、各被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-2 に示す。

男性及び女性の被験者数はいずれも 3 例（50.0%）であり、年齢の平均値（最小値～最大値）は 9.2（3～13）歳であった。体重の平均値（最小値～最大値）は 35.25（12.8～53.8）kg であった。

PAH 罹病期間の平均値及び中央値は、0.99 年及び 0.64 年であり、同意取得日前 1 年以内に PAH 治療に関連した手術歴のある被験者はいなかった。PAH 分類は IPAH が 5 例（83.3%）、CHD を伴う PAH（術後進行する PAH）が 1 例（16.7%）であった。

肺血管拡張薬併用ありの被験者は 3 例（50.0%）で、いずれも ERA 及び PDE5 阻害薬を併用していた。酸素療法を併用していた被験者はいなかった。

ベースライン時の PVRI の平均値及び中央値は、17.960 及び 15.395 Wood 単位･m^2 であった。ベースライン時の WHO 機能分類クラスは II 又は III であり、I と IV の被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

N=6	n (%)	Mean	SD	Min	Median	Max
性別						
男	3 (50.0)					
女	3 (50.0)					
年齢 (歳)		9.2	4.0	3	10.0	13
2-<6 歳	1 (16.7)					
6-<12 歳	3 (50.0)					
12-<15 歳	2 (33.3)					
身長 (cm)		134.58	25.72	94.6	137.35	162.0
<140 cm	3 (50.0)					
≥140 cm	3 (50.0)					
体重 (kg)		35.25	18.01	12.8	38.00	53.8
9-<25 kg	2 (33.3)					
25-<50 kg	2 (33.3)					
≥50 kg	2 (33.3)					
BMI (kg/m^2)		18.02	4.56	13.6	16.98	25.0
<25 kg/m^2	5 (83.3)					
≥25 kg/m^2	1 (16.7)					
PAH 罹病期間 (年)[a]		0.99	1.24	0.0	0.64	3.1
PAH 治療の手術歴 [b]						
有	0 (0.0)					
無	6 (100.0)					
PAH 分類						
IPAH	5 (83.3)					
HPAH	0 (0.0)					
CHD を伴う PAH	1 (16.7)					
小さな短絡の CHD を伴う PAH	0 (0.0)					
術後進行する PAH	1 (16.7)					
薬物・毒物誘発性に伴う PAH	0 (0.0)					
HIV 感染症に伴う PAH	0 (0.0)					
結合組織病に伴う PAH	0 (0.0)					
肺血管拡張薬併用の有無						
有	3 (50.0)					
ERA 単剤	0 (0.0)					
PDE5 阻害薬単剤	0 (0.0)					
sGC 刺激薬単剤	0 (0.0)					
ERA+PDE5 阻害薬	3 (50.0)					
ERA+sGC 刺激薬	0 (0.0)					
無	3 (50.0)					
酸素療法併用の有無						
有	0 (0.0)					
無	6 (100.0)					
PVRI (Wood 単位･m^2)		17.960	9.965	9.52	15.395	37.50
WHO 機能分類クラス						
I	0 (0.0)					
II	5 (83.3)					
III	1 (16.7)					
IV	0 (0.0)					

a：(治験薬投与開始日 - PAH 確定診断日 ＋1) / 365.25

b：同意取得日前 1 年以内

［5.3.5.2-1 表 10.4-1 を引用］

表 2.7.6.3.3-2　各被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

体重カテゴリー	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
年齢 (歳)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
身長 (cm)	11[redacted].9	9[redacted].6	13[redacted].3	14[redacted].4	16[redacted].0	15[redacted].3
体重 (kg)	1[redacted].6	1[redacted].8	2[redacted].7	4[redacted].3	5[redacted].3	5[redacted].8
BMI (kg/m^2)	13.6	14.3	14.8	25.0	19.2	21.2
PAH 罹病期間 (年)[b]	1.5	0.0	0.0	0.0	1.3	3.1
PAH 治療の手術歴[c]	無	無	無	無	無	無
PAH 分類	IPAH	IPAH	IPAH	IPAH	CHD-PAH	IPAH
肺血管拡張薬併用	有 ERA+PDE5 阻害薬	無	無	無	有 ERA+PDE5 阻害薬	有 ERA+PDE5 阻害薬
酸素療法併用	無	無	無	無	無	無
PVRI (Wood 単位･m^2)	16.79	14.00	17.05	37.50	9.52	12.90
WHO 機能分類クラス	II	II	II	III	II	II

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：(治験薬投与開始日 - PAH 確定診断日 + 1) / 365.25
c：同意取得日前 1 年以内

［5.3.5.2-1 表 10.4-2 を引用］

2.7.6.3.4　薬物動態

各体重カテゴリーのセレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータ（平均値）を表 2.7.6.3.4-1 に、各被験者の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4-2 に示す。

体重カテゴリーが 9 kg 以上 25 kg 未満の被験者にセレキシパグ 100 μg/回を 7 日間反復投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の各薬物動態パラメータの平均値は、$AUC_{\tau,ss}$（定常状態での投与 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）が 9.48 ng·hr/mL 及び 23.1 ng·hr/mL、C_{max}（最高血漿中濃度）が 2.67 ng/mL 及び 3.62 ng/mL、$t_{1/2}$（消失半減期）が 0.942 hr 及び 3.02 hr、t_{max}（最高血漿中濃度到達時間、中央値）が 1.98 hr 及び 4.01 hr であった。$AUC_{\tau,ss,combined}$（定常状態での投与後 12 時間までのセレキシパグ及び MRE-269 の効力比に基づいて補正した AUC：$1/38 \times AUC_{\tau,\ ss,\ セレキシパグ} + 37/38 \times AUC_{\tau,\ ss,\ MRE\text{-}269}$）の平均値は 22.8 ng·hr/mL であった。

体重カテゴリーが 25 kg 以上 50 kg 未満の被験者にセレキシパグ 150 μg/回を 7 日間反復投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の各薬物動態パラメータの平均値は、$AUC_{\tau,ss}$ が 10.8 ng·hr/mL 及び 46.8 ng·hr/mL、C_{max} が 3.92 ng/mL 及び 7.93 ng/mL、$t_{1/2}$ が 1.10 hr 及び 4.02 hr、t_{max}（中央値）が 1.45 hr 及び 2.92 hr であった。$AUC_{\tau,ss,combined}$ の平均値は 45.9 ng·hr/mL であった。

体重カテゴリーが 50 kg 以上の被験者にセレキシパグ 200 μg/回を 7 日間反復投与した時のセレキシパグ及び MRE-269 の各薬物動態パラメータの平均値は、$AUC_{\tau,ss}$ が 5.30 ng·hr/mL 及び 15.9 ng·hr/mL、C_{max} が 1.60 ng/mL 及び 2.60 ng/mL、$t_{1/2}$ が 1.01 hr 及び 3.00 hr、t_{max}（中央値）が 1.89 hr 及び 3.90 hr であった。$AUC_{\tau,ss,combined}$ の平均値は 15.6 ng·hr/mL であった。

各体重カテゴリーで被験者数が 2 例と少なく、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 2.7.6.3.4-1　各体重カテゴリーのセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ（平均値）（薬物動態解析対象集団）

	セレキシパグ			MRE-269		
	体重 9-< 25 kg	体重 25-< 50 kg	体重≥ 50 kg	体重 9-< 25 kg	体重 25-< 50 kg	体重≥ 50 kg
	N=2	N=2	N=2	N=2	N=2	N=2
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	9.48	10.8	5.30	23.1	46.8	15.9
t_{max} (hr)	1.98[a]	1.45[a]	1.89[a]	4.01[a]	2.92[a]	3.90[a]
C_{max} (ng/mL)	2.67	3.92	1.60	3.62	7.93	2.60
λ_z (1/hr)	0.761	0.653	0.710	0.230	0.194	0.233
$t_{1/2}$ (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	—	—	—

$AUC_{\tau,ss,comb}$：定常状態での投与後 12 時間までのセレキシパグ及び MRE-269 の効力比に基づいて補正した AUC（$AUC_{\tau,ss,combined}$= 1/38 × $AUC_{\tau,\ ss,\ セレキシパグ}$ + 37/38 × $AUC_{\tau,\ ss,\ MRE\text{-}269}$）

a：中央値

［5.3.5.2-1 表 11.2.1.1-1 を引用］

表 2.7.6.3.4-2　各被験者のセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中薬物動態パラメータ

		体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
	被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]
セレキシパグ	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	9.31	9.65	12.9	8.74	6.03	4.57
	t_{max} (hr)	2.05	1.90	1.00	1.90	1.92	1.87
	C_{max} (ng/mL)	2.97	2.37	5.10	2.73	1.70	1.49
	λ_z (1/hr)	0.899	0.622	0.780	0.525	0.580	0.841
	$t_{1/2}$ (hr)	0.771	1.11	0.888	1.32	1.20	0.824
MRE-269	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	17.8	28.5	45.4	48.2	17.1	14.8
	t_{max} (hr)	4.10	3.92	1.92	3.92	3.92	3.88
	C_{max} (ng/mL)	3.44	3.79	10.9	4.96	2.81	2.39
	λ_z (1/hr)	0.242	0.218	0.259	0.129	0.253	0.213
	$t_{1/2}$ (hr)	2.86	3.18	2.68	5.36	2.74	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	14.5

$AUC_{\tau,ss,comb}$：定常状態での投与後 12 時間までのセレキシパグ及び MRE-269 の効力比に基づいて補正した AUC（$AUC_{\tau,ss,combined}$= 1/38 × $AUC_{\tau,\ ss,\ セレキシパグ}$ + 37/38 × $AUC_{\tau,\ ss,\ MRE\text{-}269}$）

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］

2.7.6.3.5　有効性

2.7.6.3.5.1　主要評価項目（PVRI）

FAS における有効性評価期終了時の PVRI について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.1-1 に、ベースラインからの変化量及び前後比の解析結果を表 2.7.6.3.5.1-2 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.1-3 に示す。

PVRI のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -5.548（6.876）Wood 単位･m^2（95%信頼区間：-12.764, 1.668）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。

有効性評価期終了時までの各被験者の PVRI 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。

なお、前後比（有効性評価期終了時/ベースライン）の幾何平均値（95%信頼区間）は 0.694（0.464, 1.038）、幾何変動係数は 39.8%であった。

表 2.7.6.3.5.1-1　PVRI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

PVRI（Wood 単位· m^2）	N	Mean	SD	Min	Median	Max
ベースライン	6	17.960	9.965	9.52	15.395	37.50
有効性評価期終了時	6	12.412	5.845	7.19	11.575	20.89
ベースラインからの変化量	6	-5.548	6.876	-16.61	-4.310	2.58

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.1-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.1-2　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の解析結果（FAS）

PVRI（Wood 単位· m^2）	統計量	セレキシパグ
有効性評価期終了時	N	6
	Mean (SD)	-5.548 (6.876)
	Median (Min, Max)	-4.310 (-16.61, 2.58)
	平均値の 95%信頼区間	(-12.764, 1.668)
	中央値の 95%信頼区間	(-16.610, 2.580)
	前後比の幾何平均値	0.694
	前後比の幾何変動係数 (%)	39.8
	前後比の 95%信頼区間	(0.464, 1.038)

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.1-2 を引用］

表 2.7.6.3.5.1-3　各被験者における PVRI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

PVRI（Wood 単位· m^2）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ベースライン	16.79	14.00	17.05	37.50	9.52	12.90
有効性評価期終了時	7.19	7.67	16.01	20.89	7.23	15.48
ベースラインからの変化量	-9.60	-6.33	-1.04	-16.61	-2.29	2.58

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.1-3 を引用］

2.7.6.3.5.2　副次評価項目

（1）　PVR

FAS における有効性評価期終了時の PVR について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-1 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-2 に示す。

PVR のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -6.237（6.539）Wood 単位（95%信頼区間：-13.099, 0.625）であった。

有効性評価期終了時までの各被験者の PVR の変化量は、-13.03～1.39 Wood 単位であった。

表 2.7.6.3.5.2-1　PVR の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

PVR（Wood 単位）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	6	17.522	8.784	6.23	19.020	28.13
有効性評価期終了時	6	11.285	4.299	4.67	11.480	16.01
ベースラインからの変化量	6	-6.237 (-13.099, 0.625)	6.539	-13.03	-6.360 (-13.030, 1.390)	1.39

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.4-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-2　各被験者における PVR の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

PVR（Wood 単位）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	21.12	24.42	16.92	28.13	6.23	8.31
有効性評価期終了時	8.97	13.26	16.01	15.10	4.67	9.70
ベースラインからの変化量	-12.15	-11.16	-0.91	-13.03	-1.56	1.39

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.4-2 を引用］

（2）　mPAP

FAS における有効性評価期終了時の mPAP について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-3 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-4 に示す。

mPAP のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -5.7（15.6）mmHg（95%信頼区間：-22.0, 10.7）であった。

有効性評価期終了時までの各被験者の mPAP の変化量は、-30～12 mmHg であった。

表 2.7.6.3.5.2-3　mPAP の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

mPAP（mmHg）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	6	55.2	18.6	39	47.5	82
有効性評価期終了時	6	49.5	18.0	30	46.5	78
ベースラインからの変化量	6	-5.7 (-22.0, 10.7)	15.6	-30	-5.0 (-30.0, 12.0)	12

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.2-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-4　各被験者における mPAP の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

mPAP（mmHg）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	75	45	50	82	40	39
有効性評価期終了時	45	30	62	78	34	48
ベースラインからの変化量	-30	-15	12	-4	-6	9

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.2-2 を引用］

（3）　CI

FAS における有効性評価期終了時の CI について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-5 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-6 に示す。

CI のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は 0.463（0.470）L/min/m^2（95%信頼区間：-0.029, 0.956）であった。

有効性評価期終了時までの各被験者の CI の変化量は、0.04～1.24 L/min/m^2 であった。

表 2.7.6.3.5.2-5　CI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

CI（L/min/m^2）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	6	2.898	0.746	1.92	2.790	4.05
有効性評価期終了時	6	3.362	0.682	2.52	3.235	4.59
ベースラインからの変化量	6	0.463 (-0.029, 0.956)	0.470	0.04	0.335 (0.040, 1.240)	1.24

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.3-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-6　各被験者における CI の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

CI（L/min/m^2）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	4.05	3.00	2.58	1.92	3.36	2.48
有効性評価期終了時	4.59	3.13	3.31	3.16	3.46	2.52
ベースラインからの変化量	0.54	0.13	0.73	1.24	0.10	0.04

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.3-2 を引用］

（4）　TPR

FAS における有効性評価期終了時の TPR について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-7 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-8 に示す。

TPR のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -5.823（6.595）Wood 単位（95%信頼区間：-12.744, 1.097）であった。

有効性評価期終了時までの各被験者の TPR の変化量は -14.18～1.81 Wood 単位であった。

表 2.7.6.3.5.2-7　TPR の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

TPR（Wood 単位）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	6	19.770	9.386	7.78	21.260	32.03
有効性評価期終了時	6	13.947	4.680	6.36	14.400	18.73
ベースラインからの変化量	6	-5.823 (-12.744, 1.097)	6.595	-14.18	-5.505 (-14.180, 1.810)	1.81

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.5-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-8　各被験者における TPR の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

TPR（Wood 単位）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	23.29	26.16	19.23	32.03	7.78	10.13
有効性評価期終了時	12.23	16.57	18.73	17.85	6.36	11.94
ベースラインからの変化量	-11.06	-9.59	-0.50	-14.18	-1.42	1.81

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.5-2 を引用］

（5） SvO_2

FAS における有効性評価期終了時の SvO_2 について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-9 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-10 に示す。

SvO_2 のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -0.60（5.83）%（95%信頼区間：-6.72, 5.52）であった。

有効性評価期終了時までの各被験者の SvO_2 の変化量は、-11.4～4.6%であった。

表 2.7.6.3.5.2-9　SvO_2 の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

SvO_2（%）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	6	67.87	5.97	58.5	69.20	76.0
有効性評価期終了時	6	67.27	10.36	47.1	69.30	75.0
ベースラインからの変化量	6	-0.60 (-6.72, 5.52)	5.83	-11.4	0.25 (-11.40, 4.60)	4.6

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.6-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-10　各被験者における SvO_2 の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

SvO_2（%）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
ベースライン	70.3	64.0	69.0	58.5	76.0	69.4
有効性評価期終了時	74.9	68.0	70.5	47.1	75.0	68.1
ベースラインからの変化量	4.6	4.0	1.5	-11.4	-1.0	-1.3

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.6-2 を引用］

（6） mRAP

FAS における有効性評価期終了時の mRAP について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-11 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-12 に示す。

mRAP のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は、0.3（1.2）mmHg（95%信頼区間：-0.9, 1.6）であった。

有効性評価期終了時までの各被験者の mRAP の変化量は、-1～2 mmHg であった。

表 2.7.6.3.5.2-11　mRAP の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量（FAS）

mRAP（mmHg）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	6	6.0	4.5	1	5.5	14
有効性評価期終了時	6	6.3	4.2	1	5.5	13
ベースラインからの変化量	6	0.3 (-0.9, 1.6)	1.2	-1	0.5 (-1.0, 2.0)	2

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.1-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-12　各被験者における mRAP の有効性評価期終了時のベースラインからの変化量

mRAP（mmHg）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]-01
ベースライン	6	1	3	14	5	7
有効性評価期終了時	5	1	4	13	6	9
ベースラインからの変化量	-1	0	1	-1	1	2

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.1-2 を引用］

（7）　6MWD

FAS における有効性評価期終了時及び長期投与期の 6MWD について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-13 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-14 に示す。

有効性評価期について、6MWD を測定した 4 例のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -2.0（66.8）m（95%信頼区間：-108.4, 104.4）であった。

長期投与期について、6MWD のベースラインから各時点までの変化量の平均値（標準偏差）は、Week 40（4 例）で 35.8（60.0）m、Week 64（2 例）で 11.0 m であった。

各被験者の 6MWD の変化量は、有効性評価期終了時で -62～91 m、Week 40 で -9～124 m、Week 64 で -10 及び 32 m であった。

表 2.7.6.3.5.2-13　6MWD のベースラインからの変化量（FAS）

6MWD（m）	N	Mean (95%CI)	SD	Min	Median (95%CI)	Max
ベースライン	4	457.3	112.2	349	461.0	558
有効性評価期終了時	4	455.3	107.4	310	481.0	549
ベースラインからの変化量	4	-2.0 (-108.4, 104.4)	66.8	-62	-18.5 (-62.0, 91.0)	91
Week 40	4	493.0	86.1	380	511.0	570
ベースラインからの変化量	4	35.8	60.0	-9	14.0	124
Week 64	2	472.0	-	362	472.0	582
ベースラインからの変化量	2	11.0	-	-10	11.0	32

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.7-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-14　各被験者における 6MWD のベースラインからの変化量

6MWD（m）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ベースライン	-	-	349	372	550	558
有効性評価期終了時	-	-	440	310	549	522
ベースラインからの変化量	-	-	91	-62	-1	-36
Week 40	-	-	473	380	570	549
ベースラインからの変化量	-	-	124	8	20	-9
Week 64	-	-	-[b]	362	582	-[c]
ベースラインからの変化量	-	-	-[b]	-10	32	-[c]

[redacted] 及び [redacted] は 6 分間歩行試験を実施しなかった。

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

b：データカットオフ時点で Week 64 に到達せず

c：Week 64 到達前に中止

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.7-2 を引用］

（8） WHO 機能分類クラス

FAS における有効性評価期終了時及び長期投与期の WHO 機能分類クラスについて、ベースラインからのシフトテーブルを表 2.7.6.3.5.2-15 に、各被験者のベースラインからの変化を表 2.7.6.3.5.2-16 に示す。

有効性評価期終了時では、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）、悪化した被験者は認められなかった。

長期投与期では、Week 64 でさらに 1 例がベースラインから改善した（クラス II→クラス I）。

表 2.7.6.3.5.2-15　WHO 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル（FAS）

		ベースライン				
		I	II	III	IV	計
有効性評価期終了時	I	0	0	0	0	0
	II	0	5	1	0	6
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
	計	0	5	1	0	6
Week 40	I	0	0	0	0	0
	II	0	5	1	0	6
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
	計	0	5	1	0	6
Week 64	I	0	1	0	0	1
	II	0	2	1	0	3
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
	計	0	3	1	0	4

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.8-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-16　各被験者の WHO 機能分類クラスのベースラインからの変化

	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]					
ベースライン	II	II	II	III	II	II
有効性評価期終了時	II	II	II	II	II	II
Week 40	II	II	II	II	II	II
Week 64	II	II	-[b]	II	I	-[c]

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：データカットオフ時点で Week 64 に到達せず
c：Week 64 到達前に中止

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.8-2 を引用］

（9） NT-proBNP 濃度

FAS における有効性評価期終了時及び長期投与期の NT-proBNP 濃度について、ベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-17 に、ベースラインからの変化量及び前後比の解析結果（有効性評価期終了時）を表 2.7.6.3.5.2-18 に、各被験者のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5.2-19 に示す。

有効性評価期について、NT-proBNP 濃度のベースラインから有効性評価期終了時までの変化量の平均値（標準偏差）は -198.05（472.86）pg/mL（95%信頼区間：-694.29, 298.19）であった。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（95%信頼区間）は 0.946（0.614, 1.456）、幾何変動係数は 42.9%であった。

長期投与期について、NT-proBNP 濃度のベースラインから各時点までの変化量の平均値（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 であった。

各被験者の NT-proBNP 濃度の変化量は、有効性評価期終了時で -1160.0～47.0 pg/mL、Week 40 で -4795.0～274.0 pg/mL、Week 64 で -5024.0～95.7 pg/mL であった。

表 2.7.6.3.5.2-17　NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（FAS）

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

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.9-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-18　NT-proBNP 濃度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の解析結果（FAS）

NT-proBNP 濃度（pg/mL）	統計量	セレキシパグ
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)
	平均値の 95%信頼区間	(-694.29, 298.19)
	中央値の 95%信頼区間	(-1160.00, 47.00)
	前後比の幾何平均値	0.946
	前後比の幾何変動係数 (%)	42.9
	前後比の 95%信頼区間	(0.614, 1.456)

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.9-2 を引用］

表 2.7.6.3.5.2-19　各被験者における NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量

NT-proBNP 濃度（pg/mL）	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ベースライン	104.0	208.0	91.8	5270.0	39.3	139.0
有効性評価期終了時	85.3	154.0	56.9	4110.0	71.6	186.0
ベースラインからの変化量	-18.7	-54.0	-34.9	-1160.0	32.3	47.0
Week 40	111.0	130.0	128.0	475.0	147.0	413.0
ベースラインからの変化量	7.0	-78.0	36.2	-4795.0	107.7	274.0
Week 64	115.0	195.0	-[b]	246.0	135.0	-[c]
ベースラインからの変化量	11.0	-13.0	-[b]	-5024.0	95.7	-[c]

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：データカットオフ時点で Week 64 に到達せず
c：Week 64 到達前に中止

［5.3.5.2-1 表 11.1.1.2.9-3 を引用］

2.7.6.3.6　安全性

2.7.6.3.6.1　被験薬の投与量及び投与期間

安全性解析対象集団におけるセレキシパグの投与期間及び投与量の記述統計量を表 2.7.6.3.6.1-1 及び表 2.7.6.3.6.1-2 に、各被験者の投与期間及び投与量を表 2.7.6.3.6.1-3 に示す。

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（用量維持期間開始時に処方された用量）の分布は、低用量 1 例、中用量 2 例、高用量 3 例であり、体重当たりの維持用量の平均値（最小値～最大値）は、30.08（4.0～62.5）μg/kg/回であった。また、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 1 例であり、治療期間全体における体重当たりの 1 日平均投与量の平均値（最小値～最大値）は 60.19（8.1～116.0）μg/kg/日であった。

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）であった（表 2.7.6.3.6.1-3）。また、全ての被験者で服薬率 80%以上であった。

表 2.7.6.3.6.1-1　セレキシパグの投与期間（安全性解析対象集団）

投与期間 (日)	N=6
N	6
Mean (SD)	614.3 (251.9)
Median	646.0
Min, Max	316, 930
	N (%)
≤Week 4	0 (0.0)
>Week 4-≤Week 8	0 (0.0)
>Week 8-≤Week 12	0 (0.0)
>Week 12-≤Week 16	0 (0.0)
>Week 16-≤Week 52	1 (16.7)
>Week 52	5 (83.3)

［5.3.5.2-1 表 12.1-1 を引用］

表 2.7.6.3.6.1-2　セレキシパグの投与量（安全性解析対象集団）

	N=6 N (%)
維持用量区分 [a] n(%)	
低用量	1 (16.7)
中用量	2 (33.3)
高用量	3 (50.0)
不明 [b]	0 (0.0)
体重当たりの維持用量 [a] (μg/kg/回)	
Mean (SD)	30.08 (20.34)
Median	26.22
Min, Max	4.0, 62.5
累積投与量 ($\times 10^3$ μg)	
Mean (SD)	959.19 (626.01)
Median	719.10
Min, Max	317.8, 1789.0
データカットオフ時の投与量 n(%)	
低用量	1 (16.7)
中用量	1 (16.7)
高用量	3 (50.0)
不明 [c]	1 (16.7)
一日平均投与量(μg/日)	
Mean (SD)	1592.49 (676.50)
Median	1654.21
Min, Max	407.4, 2284.7
体重当たりの一日平均投与量(μg/kg/日)	
Mean (SD)	60.19 (39.80)
Median	49.55
Min, Max	8.1, 116.0

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

a：用量維持期間開始時に処方された用量

b：用量維持期間開始までに中止した被験者

c：データカットオフ時までに中止した被験者

［5.3.5.2-1 表 12.1-2 を引用］

表 2.7.6.3.6.1-3　各被験者のセレキシパグの投与期間及び投与量

	体重 9-< 25 kg		体重 25-< 50 kg		体重≥ 50 kg	
被験者識別コード [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
投与期間（日）	930	512	365	783	780	316
開始用量（μg/回）	100	100	150	150	200	200
最高用量（μg/回）	1200	800	1050	1200	400	1600
維持用量（μg/回） [b]	800	800	750	1200	200	1000

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略

b：用量維持期間開始時に処方された用量

［5.3.5.2-1 表 12.1-3 を引用］

2.7.6.3.6.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.3.6.2-1 に示す。

有害事象及び副作用は 6 例全例に認められた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。減量に至った有害事象は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

程度別の有害事象は軽度 5 例（83.3%）、中等度 1 例（16.7%）であり、高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.6.2-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		N=6
		N (%)
有害事象		6 (100.0)
副作用		6 (100.0)
程度別有害事象	軽度	5 (83.3)
	中等度	1 (16.7)
	高度	0 (0.0)
程度別副作用	軽度	5 (83.3)
	中等度	1 (16.7)
	高度	0 (0.0)
死亡に至った有害事象		0 (0.0)
死亡に至った副作用		0 (0.0)
重篤な有害事象		0 (0.0)
重篤な副作用		0 (0.0)
中止に至った有害事象		0 (0.0)
中止に至った副作用		0 (0.0)
休薬に至った有害事象		0 (0.0)
休薬に至った副作用		0 (0.0)
減量に至った有害事象		3 (50.0)
減量に至った副作用		3 (50.0)

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」及び「関連あり」の 2 分類とし、「関連あり」に判定された事象を副作用として集計した。同一被験者で繰り返して発現した事象については因果関係又は程度が同じ場合、1 例として取り扱った。因果関係又は程度が異なる場合、最も重い区分とした上で 1 例として取り扱った。

［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1 を引用］

（2）　有害事象の表示及び分析

有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.3.6.2-2 に示す。

有害事象及び副作用は 6 例全例に認められた。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。

表 2.7.6.3.6.2-2　有害事象及び副作用発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 23.0	N=6	
	有害事象	副作用
SOC (System Organ Class)	N (%)	N (%)
PT (Preferred Terms)	6 (100.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0 (0.0)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (16.7)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (16.7)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (100.0)	6 (100.0)
腹部不快感	1 (16.7)	1 (16.7)
腹痛	2 (33.3)	1 (16.7)
便秘	2 (33.3)	2 (33.3)
下痢	4 (66.7)	3 (50.0)
歯肉出血	1 (16.7)	0 (0.0)
悪心	2 (33.3)	2 (33.3)
嘔吐	5 (83.3)	5 (83.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	2 (33.3)
胸痛	1 (16.7)	0 (0.0)
不快感	1 (16.7)	1 (16.7)
倦怠感	1 (16.7)	1 (16.7)
発熱	3 (50.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (33.3)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (16.7)	0 (0.0)
上気道感染	1 (16.7)	0 (0.0)
COVID-19	1 (16.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0 (0.0)
創合併症	1 (16.7)	0 (0.0)
処置後発熱	1 (16.7)	0 (0.0)
臨床検査	3 (50.0)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン減少	1 (16.7)	0 (0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (16.7)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (16.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)
アシドーシス	1 (16.7)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (33.3)
筋肉痛	1 (16.7)	0 (0.0)
顎痛	3 (50.0)	2 (33.3)
神経系障害	4 (66.7)	4 (66.7)
頭痛	4 (66.7)	4 (66.7)
傾眠	1 (16.7)	0 (0.0)
精神障害	2 (33.3)	0 (0.0)
不眠症	2 (33.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (16.7)	0 (0.0)
排尿困難	1 (16.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (16.7)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (16.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.3.6.2-2　有害事象及び副作用発現率（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J version 23.0	N=6	
	有害事象	副作用
SOC (System Organ Class)	N (%)	N (%)
PT (Preferred Terms)	6 (100.0)	6 (100.0)
血管障害	3 (50.0)	1 (16.7)
潮紅	2 (33.3)	1 (16.7)
蒼白	1 (16.7)	0 (0.0)
ほてり	1 (16.7)	1 (16.7)

因果関係は、「関連なし」及び「関連あり」の 2 分類とし、「関連あり」に判定された事象を副作用として集計した。

［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 を引用］

程度別の有害事象は 6 例中、軽度 5 例（83.3%）、中等度 1 例（16.7%）であり、高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は下痢・悪心・頭痛が 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

発現時投与量別の有害事象は、低用量 6 例中 3 例（50.0%）、中用量 5 例中 3 例（60.0%）、高用量 5 例中 5 例（100.0%）に発現した（用量の定義については表 2.7.6.3.6.1-2 の脚注参照）。2 例以上に発現した有害事象は、低用量で悪心、嘔吐、頭痛が各 2 例（33.3%）、中用量で嘔吐 2 例（40.0%）、高用量で顎痛 3 例（60.0%）、下痢、上咽頭炎が各 2 例（40.0%）であった。高用量のみに 2 例以上発現した有害事象は顎痛 3 例（60.0%）及び上咽頭炎 2 例（40.0%）であったが、いずれも軽度で非重篤であった。

初発時期別の有害事象は 6 例中、≤Week 4 で 3 例（50.0%）、>Week 4-≤Week 8 で 2 例（33.3%）、>Week 8-≤Week 12 で 4 例（66.7%）、>Week 12-≤Week 16 で 2 例（33.3%）、>Week 16-≤Week 52 で 5 例（83.3%）、>Week 52 で 5 例中 4 例（80.0%）に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、≤Week 4 で嘔吐、頭痛が各 3 例（50.0%）、悪心 2 例（33.3%）、>Week 16-≤Week 52 で発熱 3 例（50.0%）、下痢、顎痛が各 2 例（33.3%）であった。嘔吐、頭痛及び悪心は投与初期で発現率が高く、投与期間の経過に伴って発現率が上昇する有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2）　重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

（3）　投与中止、休薬、減量に至った有害事象

投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

減量に至った有害事象は 6 例中 3 例（50.0%）に発現した。頭痛・悪心・下痢が 1 例、頭痛・嘔吐が 1 例、腹痛が 1 例であり、いずれの事象も非重篤で、腹痛を除き回復したが（腹痛はデータカットオフ時点で未回復）、治験薬との因果関係は否定されなかった（表 2.7.6.3.6.3-1）。

表 2.7.6.3.6.3-1　減量に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者コード[a]	性別	年齢	体重カテゴリー[b]	投与量[c]	有害事象[d]	発現日[e]	持続期間[f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰[g]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	50 kg 以上	400	頭痛	12	35	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				400	悪心	12	35	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
				400	下痢	21	25	関連あり	中等度	非重篤	減量	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	50 kg 以上	1200	頭痛	71	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
				1200	嘔吐	71	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	25 kg 以上 50 kg 未満	600	腹痛	29	－	関連あり	軽度	非重篤	減量	未回復

a：被験者識別コードの「NS304P-P2-1-」は省略
b：発現時体重カテゴリー
c：発現時投与量（μg/回）
d：MedDRA/J ver 23.0 PT
e：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：消失日時又は転帰確認日時の情報

［5.3.5.2-1 表 12.3.3-2 を引用］

（4）　注目すべき有害事象

本試験では、出血関連、甲状腺機能障害関連、低血圧関連、眼及び網膜障害関連、プロスタサイクリン関連の有害事象を注目すべき有害事象とした（各事象の定義は 5.3.5.2-1 付録 16.1.9）。

出血関連の有害事象は 6 例中 1 例（16.7%）に発現し、歯肉出血・鼻出血が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用は 6 例中 5 例（83.3%）に発現した。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%）、顎痛 3 例（50.0%）、悪心、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%）、顎痛、悪心が各 2 例（33.3%）であった（表 2.7.6.3.6.3-2）。

甲状腺機能障害関連、低血圧関連、並びに眼及び網膜障害関連の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.6.3-2　プロスタサイクリン関連の有害事象及び副作用発現率
（安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 23.0	N=6	
	有害事象	副作用
SOC	N (%)	N (%)
PT	5 (83.3)	5 (83.3)
胃腸障害	5 (83.3)	5 (83.3)
下痢	4 (66.7)	3 (50.0)
悪心	2 (33.3)	2 (33.3)
嘔吐	5 (83.3)	5 (83.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (33.3)
筋肉痛	1 (16.7)	0 (0.0)
顎痛	3 (50.0)	2 (33.3)
神経系障害	4 (66.7)	4 (66.7)
頭痛	4 (66.7)	4 (66.7)
血管障害	2 (33.3)	1 (16.7)
潮紅	2 (33.3)	1 (16.7)

［5.3.5.2-1 表 12.3.4.5-1 を引用］

2.7.6.3.6.4　臨床検査値

臨床検査値の平均値の推移において、白血球及びプロトロンビン時間-国際標準化比が若干低下し、クロール及びトリヨードサイロニンが若干増加する傾向がみられたが、いずれも臨床的に意義のある変化ではなかった。

尿検査のシフトテーブルにおいて、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

臨床的に重要な臨床検査異常は 6 例中、リンパ球数増加が 1 例（16.7%）、トリグリセリド増加が 2 例（33.3%）であった。有害事象としては、血中フィブリノゲン減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加及び肝機能検査値上昇が各 1 例（16.7%）認められたが、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

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

（1）　バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数）の平均値の推移について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

バイタルサインの重要な異常は 6 例中、収縮期血圧低値（<100 mmHg かつ≤ベースライン-20 mmHg）及び脈拍数高値（≥100 bpm かつ≥ベースライン+15 bpm）が各 3 例（50.0%）、拡張期血圧高値（≥90 mmHg かつ≥ベースライン+20 mmHg）が 2 例（33.3%）、収縮期血圧高値（≥140 bpm かつ≥ベースライン+20 bpm）が 1 例（16.7%）であった。

（2）　身長及び体重

身長及び体重の平均値はベースラインから経時的に増加し、加齢に伴う成長を反映していた。また、BMI の平均値において、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。

（3） 標準 12 誘導心電図

投与期間中に臨床的に意義のある異常所見が認められた被験者は 6 例中 3 例（50.0%）であった。そのうち異常所見なし（ベースライン）から異常所見あり（投与期間中）に変動した被験者は 1 例であり、有害事象として右脚ブロックが認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.3.7 結論

小児 PAH 患者を対象に安静時 PVRI を主要評価項目としてセレキシパグの有効性を検討した結果、6 例中 5 例で PVRI の改善が認められ、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。その他の肺血行動態パラメータについてもセレキシパグの一定の有効性が確認された。

安全性については、成人 PAH 患者の既知の安全性プロファイルと類似しており、プロスタサイクリン関連の有害事象の発現率が高かったものの全て非重篤であり、セレキシパグは良好な忍容性を示した。

2.7.6.4　海外第 II 相：小児 PAH 患者を対象としたオープンラベル試験（AC-065A203）

資料番号：5.3.3.5-2, 5.3.5.2-2, 5.3.5.2-3（評価資料）、5.3.4.2-1（参考資料）

本項では、データカットオフ日が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（以下、中間解析時）の最終被験者投与後 16 週以上のデータを含む中間報告書（5.3.5.2-2）とデータカットオフ日が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（以下、追加解析時）の最終被験者投与後 52 週以上のデータを含む追加解析結果（5.3.5.2-3）に基づいて、AC-065A203 試験の成績を記載する。

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1　試験方法

試験の標題：A prospective, multicenter, open-label, single-arm, Phase 2 study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of selexipag in children with pulmonary arterial hypertension.
試験番号：AC-065A203
試験実施施設（実施国）：24 施設（米国、欧州、日本を含まないアジア等：計 14 ヵ国）
試験期間： 2018 年 7 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング検査実施日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（追加解析時データカットオフ日：中止した被験者を除いた全ての被験者の投与後 52 週以上のデータを含む）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：なし
目的： ＜主目的＞ 2 歳以上 18 歳未満の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象に、成人 PAH 患者の薬物動態データからの外挿に基づいて選択されたセレキシパグの開始用量を投与した時のセレキシパグ及び活性代謝物 MRE-269 の薬物動態を検討し、成人と同程度の曝露量が得られることを確認する。 ＜副次目的＞ 2 歳以上 18 歳未満の小児 PAH 患者を対象としたセレキシパグの安全性及び忍容性を評価する。 ＜探索的目的＞ ・ セレキシパグを被験者ごとの最大耐用量で投与した時の曝露量と 6 分間歩行距離（6MWD）の関係を各評価時点で評価する。 ・ セレキシパグを被験者ごとの最大耐用量で投与した時の曝露量と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）濃度の関係を各評価時点で評価する。 ・ セレキシパグを被験者ごとの最大耐用量で投与した時の曝露量と心エコーパラメータの関係を各評価時点で評価する。 ・ セレキシパグの投与開始から最終投与後 7 日までにおいて、最初の疾患進行イベントが発現するまでの期間を評価する。 ＜その他の目的＞ ・ 5 点 facial hedonic scale を用いて本製剤に対する嗜好性を各評価時点で評価する。 ・ 3 点 categorical scale を用いて本製剤に対する許容性を各評価時点で評価する。
試験デザイン：多施設共同、非対照、オープンラベル

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時目標例数：60 例（薬物動態プロファイルの評価可能例として 45 例以上）
　コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）：20 例（15 例以上）
　コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）：20 例（15 例以上）
　コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）：20 例（15 例以上）
投与例数：63 例（コホート 1：22 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）
有効性解析対象例数（FAS：full analysis set）：
　63 例（コホート 1：22 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）
安全性解析対象例数（安全性解析対象集団）：
　63 例（コホート 1：22 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）
薬物動態解析対象例数（薬物動態解析対象集団）：
　62 例（コホート 1：21 例、コホート 2：21 例、コホート 3：20 例）

被験者数の設定根拠：
海外第 III 相試験（AC-065A302、GRIPHON）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に基づくと、セレキシパグ及び MRE-269 の曝露量［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血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）：$AUC_{\tau,ss,combined}$= 1/38×$AUC_{\tau,ss,セレキシパグ}$ ＋37/38×$AUC_{\tau,ss,MRE-269}$］の 90%信頼区間が、中央値の上下 1.4 倍の範囲に入るために必要な薬物動態プロファイルの評価可能例数は、コホート 1 及びコホート 2 では 15 例、コホート 3 では 10 例となった。
薬物動態の 2 回目の中間解析時に入手した小児薬物動態データに基づき、コホート 3 の予定被験者数（10 例）をシミュレーションにより評価した。小児のデータセットを成人モデルの 0.5、0.7、1.3、1.5 倍の曝露量（$AUC_{\tau,ss,combined}$）としてシミュレーションした場合、成人との比が有意に異なる場合の検出力は 56.4%以上［タイプ 1 エラー（成人モデルの 1 倍としたとき）は 11.8%］であった。また、コホート 3 の被験者数を 15 例とした時、検出力は 70%以上（タイプ 1 エラーは 11.0%）であった。そのため、コホート 3 の評価可能例数は 15 例とした。

診断及び主要な組み入れ基準：
＜対象＞
　小児 PAH 患者

＜選択基準＞
(1) 親又は代諾者による同意文書への署名及び同意能力を有する小児患者についてはアセントを文書により得た患者
(2) ベースライン/登録時の年齢が 2 歳以上 18 歳未満、体重が 9 kg 以上の男女
(3) 下記の基準に従って右心カテーテル検査により PAH と診断された患者
　・平均肺動脈圧（mPAP）が 25 mmHg 以上
　・肺動脈楔入圧が 15 mm Hg 以下［肺静脈閉塞及び/又は重度の肺疾患がない場合、左房圧で代用可能。僧帽弁狭窄症がなければ左室拡張末期圧で代用可能］
　・肺血管抵抗係数（PVRI）が 3 Wood 単位･m^2 を超える
(4) 肺高血圧症臨床分類（Nice 分類 2013 年）の Group 1 PAH（ダウン症を含む）のうち、以下のいずれかに該当する患者
　・特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）
　・遺伝性肺動脈性肺高血圧症（HPAH）
　・先天性心疾患（CHD）に伴う PAH
　　a) 小さな短絡の CHD を伴う PAH
　　b) 術後 PAH（CHD の術後から半年以上経過し、PAH が再発/残存/進行）
　・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
　・結合組織病に伴う PAH
(5) WHO 機能分類クラス II 又は III の患者

(6) エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）及び/又はホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬を併用している場合、治験薬投与開始前 3 ヵ月以上から一定用量で使用している、又は新たに投与を受ける予定のない患者
(7) 妊娠可能な女性は、スクリーニング時及びベースライン時の妊娠検査で陰性であり、毎月妊娠検査を受け、スクリーニング時から最終投与後 30 日間は避妊することに同意できる患者

＜除外基準＞
下記のいずれかの基準に該当する患者は対象から除外した。
(1) 門脈圧亢進症に伴う PAH、住血吸虫症に伴う PAH、肺静脈閉塞性疾患及び/又は肺毛細血管腫症に伴う PAH
(2) アイゼンメンジャー症候群に伴う PAH
(3) 中等度～多量の左-右短絡を有する患者
(4) 大血管転位、総動脈幹症、心室中隔欠損を伴う単心室又は肺動脈閉鎖、フォンタン術後等のチアノーゼ性の CHD の患者
(5) 肺疾患及び/又は低酸素症による肺高血圧患者。ダウン症の被験者の場合、肺高血圧症を引き起こす肺疾患及び低酸素症の可能性の除外について記録する必要がある（CT スキャン、睡眠ポリグラフ検査、肺機能検査等）
(6) 治験薬投与開始前 2 週間以内にセレキシパグの投与を受けた患者
(7) 治験薬投与開始前 2 ヵ月以内にプロスタサイクリン（エポプロステノール）又はその誘導体（トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト）の投与を受けた、又は試験期間中に投与を受ける予定の患者
(8) 治験薬投与開始前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
(9) 強い又は中程度のシトクロム P450（CYP）2C8 阻害薬（ゲムフィブロジル、クロピドグレル、デフェラシロクス、テリフルノミド等）を治験薬投与開始前 2 週間以内に投与を受けた又は最終投与後 3 日までに投与予定がある患者
(10) ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3 及び UGT2B7 阻害薬（バルプロ酸、プロベネシド、フルコナゾール）を治験薬投与開始前 2 週間以内に投与を受けた又は最終投与後 3 日までに投与予定がある患者
(11) PAH 治療に関連する手術を予定している又は肺移植リストに登録されている患者
(12) 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
(13) 余命が 12 ヵ月未満と判断された致死的な疾患を有する患者
(14) 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
(15) ヘモグロビン又はヘマトクリットが正常下限の 75%未満の患者
(16) 中等度以上の肝障害を有する患者（Child-Pugh クラス B 又は C）
(17) PAH 特異的治療の開始が困難な低血圧の臨床徴候を有すると判断された患者
(18) 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）
(19) 重度の冠状動脈性心疾患又は不安定狭心症と診断された患者
(20) 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞の既往を有する患者
(21) 非代償性心不全（厳重な管理下にない場合）
(22) 重度の不整脈と診断された患者
(23) 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に脳血管イベント（一過性脳虚血発作、脳卒中等）の既往を有する患者
(24) 肺高血圧症に関連しない臨床的に重要な心筋障害を有する先天的又は後天的な心臓弁膜症
(25) 妊娠（計画も含む）又は授乳中の患者
(26) 治験薬又はその賦形剤に対する過敏症を有する患者
(27) 薬物等の乱用やその他の状態により治験の計画遵守やアドヒアランスが困難と判断された患者
(28) スクリーニング開始前 3 ヵ月以内に 250 mL 以上の失血があった患者

(29) 治験薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある疾患及び/又は手術や治療の既往又は臨床所見を有する患者（例：胆嚢摘出）

治験薬：

治験薬	剤形	含量
海外小児用錠 50 μg（50 μg 錠）	フィルムコーティング錠	1 錠中セレキシパグ 50 μg 含有
ウプトラビ錠 200 μg（200 μg 錠）	フィルムコーティング錠	1 錠中セレキシパグ 200 μg 含有

用法・用量：

＜漸増期間：Day 1～Week 12（12 週間）＞

セレキシパグを 1 日 2 回、約 12 時間の間隔で経口投与し、忍容性を改善するために食事と共に服用することを推奨した。水と共に服用することが困難な場合は、ソフト食と共に服用（200 μg 錠及び 50 μg 錠）や、リンゴジュース又はオレンジジュースに分散して服用（50 μg 錠）も可能とした。

Day 1 の夜から各体重カテゴリーの開始用量（下記参照）を投与し、各体重カテゴリーの増量幅（開始用量と同量）及び 1 週間の間隔で、被験者ごとの最大耐用量［各体重カテゴリーの最高用量（開始用量の 8 倍）を超えない］まで増量した。ただし、忍容性に問題がある場合や治験薬の作用機序に関連する有害事象が認められた場合は、さらなる増量は行わず用量を維持することを可能とし、漸増の再開又は減量も可能とした。なお、投与期間中に 3 日以上投与を中断した場合には、新たに開始用量から漸増することとした。

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。

各体重カテゴリーの用量

体重 50 kg 以上（200 μg 錠のみ）：
開始用量 200 μg/回、増量幅 200 μg/回、最高用量 1600 μg/回

体重 25 kg 以上 50 kg 未満（50 μg 錠+200 μg 錠）：
開始用量 150 μg/回、増量幅 150 μg/回、最高用量 1200 μg/回

体重 9 kg 以上 25 kg 未満（50 μg 錠+200 μg 錠又は 50 μg 錠のみ）：
開始用量 100 μg/回、増量幅 100 μg/回、最高用量 800 μg/回

＜用量維持期間：Week 12 以降＞

Week 12～16（4 週間）は漸増期間で決定した維持用量（固定用量）で投与した。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の増減を可能とした。また、体重カテゴリーの変更の有無にかかわらず、必要に応じた用量調節を可能とした。治験薬投与が有益となり得ると判断された場合、最終被験者の初回来院日から最大 5 年間投与を継続することとした。

治療期間：最終被験者の初回来院日から最大 5 年間

前治療及び併用療法：

＜併用禁止薬＞

以下の薬剤は治験薬投与開始前 2 週間から最終投与後 3 日まで併用を禁止した。

・強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬（ゲムフィブロジル、クロピドグレル、デフェラシロクス、テリフルノミド等）
・UGT1A3、UGT2B7 阻害薬（バルプロ酸、プロベネシド、フルコナゾール）

以下の薬剤は治験薬投与開始前 2 ヵ月から最終投与後 3 日又は PAH の悪化まで併用を禁止した。

・プロスタサイクリン（エポプロステノール）とその誘導体（トレプロスチニル、イロプロスト、ベラプロスト等。ただし、右心カテーテル時の急性血管反応性試験に対する使用を除く）

＜併用制限薬＞
以下の薬剤は、一定条件下で併用を可能とした。
・ERA、PDE5 阻害薬
条件：治験薬投与開始前 3 ヵ月以上から一定用量を使用していること
・利尿薬
条件：治験薬投与開始前 1 ヵ月以上から一定用量を使用していること
・プロスタサイクリン（静注/吸入）、一酸化窒素（吸入）、シルデナフィル（経口）等
条件：右心カテーテル時の急性血管反応性試験に対して使用（単回投与）していること
・ホルモン避妊薬
条件：治験薬投与開始前 30 日以上から使用していること

評価項目：
(1) 薬物動態
1) 主要評価項目
漸増期間（～Week 12）に測定した血漿中濃度を用いて population PK モデルより推定したセレキシパグと 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曝露量（$AUC_{\tau,ss,combined}$）
2) 副次評価項目
・ノンコンパートメント解析に基づくセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態での投与後 12 時間までの AUC（$AUC_{\tau,ss}$）、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態における最高血漿中濃度到達時間（$t_{max,ss}$）
・Day 15、Week 4 及び Week 6 のセレキシパグ及び MRE-269 の定常状態における血漿中トラフ濃度（$C_{trough,ss}$）
(2) 薬力学（探索的評価項目）
以下の有効性データ（ベースラインから Week 16 の変化量）と曝露量（$AUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$：開始用量に補正した定常状態での投与後 12 時間までの被験者ごとの最大耐用量での AUC_{comb}）の関係
・6MWD
・NT-proBNP 濃度
・心エコーパラメータ
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）の関係
(3) 安全性（副次評価項目）
以下について、最終投与後 3 日まで評価した。
・有害事象、死亡（全ての原因）、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象
・臨床検査値［血液学的検査、血液生化学検査、甲状腺刺激ホルモン（TSH）］
・バイタルサイン（血圧、心拍数）
・標準 12 誘導心電図
・性成熟（タナー段階）
・身長、体格指数（BMI）
(4) 有効性（探索的評価項目）
以下について、ベースラインから各評価時点までの変化量を評価した。
・NT-proBNP 濃度
・心エコー（イメージング及びドプラ法）
a) 右室収縮期圧
b) 三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）
c) 右室流出路収縮期加速時間
d) 左室 eccentricity index
e) 右房面積係数（心尖部四腔断面）
f) 三尖弁弁輪径（心尖部四腔断面）
・WHO 機能分類クラス

・Panama 機能分類クラス
・6MWD

投与開始から最終投与後 7 日までの以下に定義するいずれかの疾患進行イベントが発現するまでの期間を評価した。

・死亡（全ての原因）
・心房中隔裂開術、ポッツ吻合術又は肺移植リストへの登録
・PAH 悪化による入院
・PAH の臨床症状悪化（以下に定義）：
新規の肺血管拡張薬、静注利尿薬又は長期酸素投与の開始に加え、以下の a)～d)に 1 つ以上該当する。

a) WHO 機能分類クラスの悪化
b) 失神の発現又は悪化
c) 2 つ以上の PAH 症状（息切れ、呼吸困難、胸痛、チアノーゼ、めまい/失神に近い症状、疲労）の発現又は悪化
d) 経口利尿薬に反応しない右心不全の徴候の発現又は悪化

(5) その他の評価項目

Day 1、Week 12 及び最終投与日に以下の項目を評価した。

・5 点 facial hedonic scale を用いた本製剤の嗜好性
・3 点 categorical scale を用いた本製剤の許容性

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) FAS
治験薬が投与可能な基準を満たした全ての被験者とした。

2) 安全性解析対象集団
治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。

3) 薬物動態解析対象集団
治験薬の投与を 1 回以上受け、薬物動態の結果に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。

(2) ベースラインの取扱い
治験薬投与開始前の最終測定値をベースライン値と定義した。

(3) 薬物動態

1) population PK モデル解析
小児 PAH 患者の薬物動態パラメータのベイズ推定のために、主解析として成人 PAH 患者（AC-065A302 試験）の最終 population PK モデルから用量補正で重要な体重のみに共変量を減らしたモデル（Reduced 共変量モデル）と、感度分析として全ての共変量を含む最終モデル（Full 共変量モデル）を用いた。本試験の血漿中濃度を用いて、これらのモデルの母集団薬物動態パラメータを推定した。また、ベイズ推定により個体別の薬物動態パラメータを推定した。さらに、投与後 12 時間の血漿中濃度が評価可能であった被験者の個体別の薬物動態パラメータ推定値から曝露量（$AUC_{\tau,ss,comb}$）の推定値を算出した。
セレキシパグの開始用量に補正した $AUC_{\tau,ss,comb}$ の幾何平均値について、本試験の個体別の薬物動態パラメータ（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）から算出した値（推定値）の幾何平均値と AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータから算出した値（期待値）の幾何平均値の差を算出し比較した。

2) ノンコンパートメント解析
セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータについて、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。

(4) 薬力学

$logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$（被験者ごとの最大耐用量での $AUC_{\tau,ss,comb}$）と Week 16 での 6MWD、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の関係について、線形回帰モデルを用いて解析した。
セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔQTcB の関係について、線形回帰モデルを用いて解析した。

(5) 安全性

安全性解析対象集団を解析対象集団とした。治験薬投与開始後から最終投与 3 日後までに発現した有害事象を集計の対象とし、有害事象は MedDRA Ver.24.1（中間解析時）又は Ver.25.1（追加解析時）を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類した。

(6) 有効性

中間解析時では FAS は安全性解析対象集団と同じであったため、安全性解析対象集団を解析対象集団とし、追加解析時では FAS を解析対象集団とした。
NT-proBNP 濃度、心エコーパラメータ及び 6MWD 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。
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。
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。

報告書作成日：中間報告書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

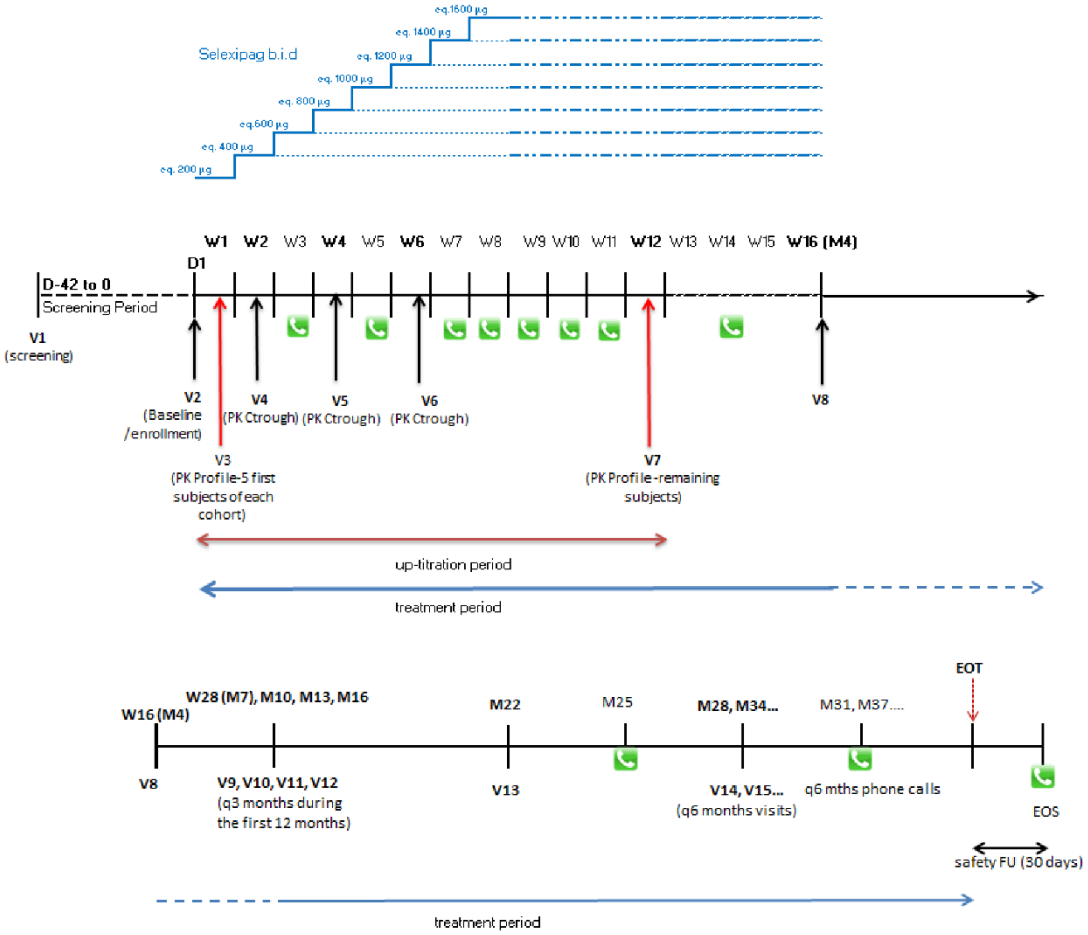


図 2.7.6.4.1-1　試験デザイン図

b.i.d：1 日 2 回、D：日、eq：体重カテゴリーごとの相当量、EOS：治験終了日、EOT：投与終了日、FU：追跡期間、M：月、q：ごとに、V：来院、W：週

［5.3.5.2-2 Figure 1 を引用］

2.7.6.4.2 被験者の内訳

被験者 63 例［コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）：22 例、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）：21 例、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）：20 例］が本試験に組み入れられ、体重カテゴリーごとに規定した用量のセレキシパグが投与された（体重 9 kg 以上 25 kg 未満：31 例、体重 25 kg 以上 50 kg 未満：19 例、体重 50 kg 以上：13 例）。

中間解析時では、51 例（コホート 1：16 例、コホート 2：19 例、コホート 3：16 例）が試験を継続中であった。中止した被験者 12 例（コホート 1：6 例、コホート 2：2 例、コホート 3：4 例）の中止理由は、死亡 6 例、効果不十分 3 例、有害事象 1 例、理由不明 2 例であった。

追加解析時では、46 例（コホート 1：13 例、コホート 2：18 例、コホート 3：15 例）が試験を継続中であった。中止した被験者 17 例（コホート 1：9 例、コホート 2：3 例、コホート 3：5 例）の中止理由は、死亡 7 例、有害事象 4 例、効果不十分 3 例であった（表 2.7.6.4.2-1）。

表 2.7.6.4.2-1　被験者の内訳（追加解析時）

	コホート 1 ≥12-<18 歳	コホート 2 ≥6-<12 歳	コホート 3 ≥2-<6 歳	全体
投与例数	22	21	20	63
継続	13 (59.1%)	18 (85.7%)	15 (75.0%)	46 (73.0%)
中止	9 (40.9%)	3 (14.3%)	5 (25.0%)	17 (27.0%)
死亡	3 (13.6%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	7 (11.1%)
有害事象	3 (13.6%)	0	1 (5.0%)	4 (6.3%)
効果不十分	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	3 (4.8%)

［5.3.5.2-3 NSTSIDS1 を改変］

セレキシパグが投与された全ての被験者 63 例が FAS 及び安全性解析対象集団であり、薬物動態解析対象集団は薬物動態サンプル欠測 1 例を除いた 62 例であった。

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

全体における年齢の平均値（最小値～最大値）は 9.0（2～17）歳、性別は男性 42.9%、女性 57.1%であり、被験者の大半が白人（61.9%）であり、アジア人は 25.4%であった。体重の平均値（最小値～最大値）は 31.4（10～94）kg であり、体重 9 kg 以上 25 kg 未満が 49.2%、25 kg 以上 50 kg 未満が 30.2%、50 kg 以上が 20.6%であった。

PAH 分類は IPAH が 49.2%と最も多く、CHD に伴う PAH のうち、小さな短絡の CHD に伴う PAH が 23.8%、CHD の手術から 6 ヵ月以上経過後に残存/再発/進行した PAH（以下、術後 PAH）が 19.0%、HPAH が 7.9%であった。WHO 機能分類クラスはクラス II が 58.7%、クラス III が 41.3%であった。

10%以上の被験者で認められた病歴は、心室中隔欠損症 25.4%、心房中隔欠損症 22.2%、慢性心不全 14.3%、動脈管開存症 11.1%であった。

表 2.7.6.4.3-1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
年齢（歳）				
Mean (SD)	14.2 (1.79)	8.5 (1.36)	3.8 (1.28)	9.0 (4.53)
Median	14.0	8.0	4.0	8.0
Min, Max	11, 17	6, 11	2, 5	2, 17
性別 n(%)				
男性	7 (31.8%)	10 (47.6%)	10 (50.0%)	27 (42.9%)
女性	15 (68.2%)	11 (52.4%)	10 (50.0%)	36 (57.1%)
妊娠不能	6 (40.0%)	11 (100.0%)	10 (100.0%)	27 (75.0%)
妊娠可能	9 (60.0%)	0	0	9 (25.0%)
人種 n(%)				
白人	16 (72.7%)	12 (57.1%)	11 (55.0%)	39 (61.9%)
アジア人	3 (13.6%)	6 (28.6%)	7 (35.0%)	16 (25.4%)
その他	0	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
不明	3 (13.6%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	6 (9.5%)
民族 n(%)				
ヒスパニック又はラテン系	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
非ヒスパニック又は非ラテン系	18 (81.8%)	19 (90.5%)	19 (95.0%)	56 (88.9%)
不明	3 (13.6%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	6 (9.5%)
身長（cm）				
Mean (SD)	156.6 (9.75)	126.8 (8.03)	102.2 (12.11)	129.4 (24.54)
Median	158.0	125.0	105.5	126.0
Min, Max	136, 181	114, 140	82, 125	82, 181
体重（kg）				
Mean (SD)	51.1 (13.95)	25.0 (6.49)	16.4 (6.95)	31.4 (17.83)
Median	50.9	23.0	15.4	25.0
Min, Max	30, 94	17, 36	10, 42	10, 94
体重カテゴリー n(%)				
9-<25 kg	0	12 (57.1%)	19 (95.0%)	31 (49.2%)
25-<50 kg	9 (40.9%)	9 (42.9%)	1 (5.0%)	19 (30.2%)
≥50 kg	13 (59.1%)	0	0	13 (20.6%)
BMI（kg/m^2）				
Mean (SD)	20.8 (5.30)	15.4 (2.65)	15.2 (3.02)	17.2 (4.65)
Median	20.8	15.0	14.5	15.8
Min, Max	11, 38	12, 21	13, 27	11, 38
PAH 分類 n(%)				
IPAH	10 (45.5%)	10 (47.6%)	11 (55.0%)	31 (49.2%)
HPAH	2 (9.1%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	5 (7.9%)
CHD に伴う PAH				
小さな短絡の CHD に伴う PAH	6 (27.3%)	4 (19.0%)	5 (25.0%)	15 (23.8%)
術後 PAH	4 (18.2%)	5 (23.8%)	3 (15.0%)	12 (19.0%)
罹病期間（月）				
Mean (SD)	76.5 (54.31)	53.4 (41.16)	23.2 (19.66)	51.9 (46.32)
Median	71.3	48.6	22.0	43.4
Min, Max	4, 218	1, 134	0, 62	0, 218
WHO 機能分類クラス n(%)				
II	7 (31.8%)	16 (76.2%)	14 (70.0%)	37 (58.7%)
III	15 (68.2%)	5 (23.8%)	6 (30.0%)	26 (41.3%)
PVRI（Wood 単位· m^2）				
Mean (SD)	21.3 (17.95)	17.8 (12.29)	14.5 (9.27)	18.0 (13.86)
Median	15.8	15.8	12.7	15.3
Min, Max	5, 74	3, 50	3, 37	3, 74

［5.3.5.2-2 TSIDEM01A, TSIDEM02A を改変］

ベースライン時に併用していた肺血管拡張薬（ERA 及び/又は PDE5 阻害薬）を表 2.7.6.4.3-2 に示す。ベースライン時に大半の被験者（93.7%）が肺血管拡張薬（ERA 及び/又は PDE5 阻害薬）を併用していた。単剤併用は 42.9%であり、その内訳はシルデナフィル 31.7%、ボセンタン 11.1%であった。二剤併用は 50.8%であり、その内訳はボセンタンとシルデナフィル 36.5%、ボセンタンとタダラフィル 7.9%、アンブリセンタンとタダラフィル、マシテンタンとシルデナフィルが各 3.2%であった。

肺血管拡張薬以外のベースライン時の併用薬では、スピロノラクトン（31.7%）及びフロセミド（27.0%）が多かった。

表 2.7.6.4.3-2　ベースライン時に併用していた肺血管拡張薬（安全性解析対象集団）

	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
肺血管拡張薬併用なし	2 (9.1%)	2 (9.5%)	0	4 (6.3%)
肺血管拡張薬併用あり	20 (90.9%)	19 (90.5%)	20 (100.0%)	59 (93.7%)
単剤併用	9 (40.9%)	13 (61.9%)	5 (25.0%)	27 (42.9%)
ボセンタン（ERA）	3 (13.6%)	2 (9.5%)	2 (10.0%)	7 (11.1%)
シルデナフィル（PDE5 阻害薬）	6 (27.3%)	11 (52.4%)	3 (15.0%)	20 (31.7%)
二剤併用	11 (50.0%)	6 (28.6%)	15 (75.0%)	32 (50.8%)
アンブリセンタン（ERA）＋ タダラフィル（PDE5 阻害薬）	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	2 (3.2%)
ボセンタン（ERA）＋ シルデナフィル（PDE5 阻害薬）	7 (31.8%)	4 (19.0%)	12 (60.0%)	23 (36.5%)
ボセンタン（ERA）＋ タダラフィル（PDE5 阻害薬）	1 (4.5%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	5 (7.9%)
マシテンタン（ERA）＋ シルデナフィル（PDE5 阻害薬）	2 (9.1%)	0	0	2 (3.2%)

［5.3.5.2-2 Table 9 を引用］

2.7.6.4.4 薬物動態

2.7.6.4.4.1 母集団薬物動態解析

AC-065A203 試験で小児 PAH 患者に体重カテゴリーごとの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と、AC-065A302 試験で成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量を 200 μg として投与した時に得られた曝露量を比較し、小児 PAH 患者に対するセレキシパグの開始用量の妥当性を検討した（5.3.3.5-2 参照）。

小児 PAH 患者（AC-065A203 試験）の薬物動態パラメータのベイズ推定のために、主解析として成人 PAH 患者（AC-065A302 試験）の最終 population PK モデルから用量補正で重要な体重のみに共変量を減らしたモデル（Reduced 共変量モデル）と、感度分析として全ての共変量を含む最終モデル（Full 共変量モデル）を用いた。AC-065A203 試験の薬物動態解析対象被験者 62 例の 1167 時点の血漿中濃度を用いて、これらのモデルの母集団薬物動態パラメータを推定した（5.3.3.5-2 Table 8 参照）。また、AC-065A203 試験の 62 例の血漿中濃度を用いて、ベイズ推定により個体別の薬物動態パラメータを推定した。さらに、定常状態での投与後 12 時間の血漿中濃度が評価可能であった 59 例の個体別の薬物動態パラメータ推定値から曝露量（$AUC_{\tau,ss,comb}$）の推定値を算出した。

セレキシパグの開始用量に補正した $AUC_{\tau,ss,comb}$ の幾何平均値について、AC-065A203 試験の個体別の薬物動態パラメータ（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）から算出した値（推定値）の幾何平均値と AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータから算出した値（期待値）の幾何平均値の差は、全ての年齢コホート（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（体重 9 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上）で 30%未満であった（表 2.7.6.4.4.1-1）。また、小児 PAH 患者の Full 共変量モデルを用いた場合でも同様の結果であった（5.3.3.5-2 Table 13 参照）。したがって、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考えた。

表 2.7.6.4.4.1-1　AC-065A203 試験（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）と AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータ推定値から算出した開始用量に補正した $AUC_{\tau,ss,comb}$ の比較（薬物動態解析対象集団）

	N	開始用量に補正した $AUC_{\tau,ss,comb}$ の幾何平均値（ng·hr/mL）		差[c]（90%CI）（%）
		推定値[a]（90%CI）	期待値[b]（90%CI）	
全体	59	20.25 (18.00~22.78)	18.61 (17.29~20.02)	8.83 (-1.82~20.64)
コホート 1（≥12-<18 歳）	21	21.56 (17.32~26.84)	21.47 (19.26~23.94)	0.43 (-17.82~22.73)
コホート 2（≥6-<12 歳）	21	20.40 (16.83~24.73)	19.14 (16.92~21.63)	6.60 (-8.65~24.40)
コホート 3（≥2-<6 歳）	17	18.57 (15.16~22.74)	15.06 (13.40~16.92)	23.30 (3.54~46.83)
開始用量 100 μg/回（体重 9-<25 kg）	28	18.92 (15.97~22.42)	16.25 (14.76~17.90)	16.43 (1.94~32.98)
開始用量 150 μg/回（体重 25-<50 kg）	19	20.95 (17.15~25.58)	20.92 (18.37~23.82)	0.13 (-17.51~21.54)
開始用量 200 μg/回（体重≥50 kg）	12	22.48 (16.77~30.14)	21.19 (18.28~24.56)	6.08 (-18.76~38.51)

a：AC-065A203 試験（小児 PAH 患者の Reduced 共変量モデル）の個体別の薬物動態パラメータ推定値に基づいて算出

b：AC-065A302 試験（成人 PAH 患者のモデル）の個体別の薬物動態パラメータ推定値に基づいて算出

c：（推定値―期待値）／期待値×100

［5.3.5.2-2 Table 45（Erratum 2）を引用］

2.7.6.4.4.2 ノンコンパートメント解析

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4.4.2-1 及び図 2.7.6.4.4.2-2 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.4.2-1（年齢コホート別）及び表 2.7.6.4.4.2-2（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。

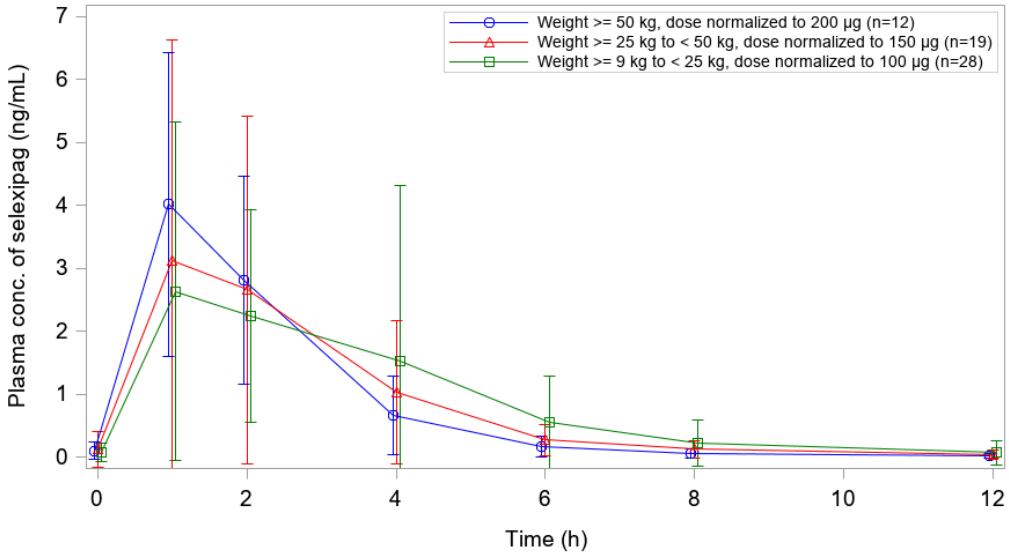


図 2.7.6.4.4.2-1　各体重カテゴリーの開始用量に補正したセレキシパグの血漿中濃度推移
（体重カテゴリー別、平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）

［5.3.5.2-2 Figure 4 を引用］

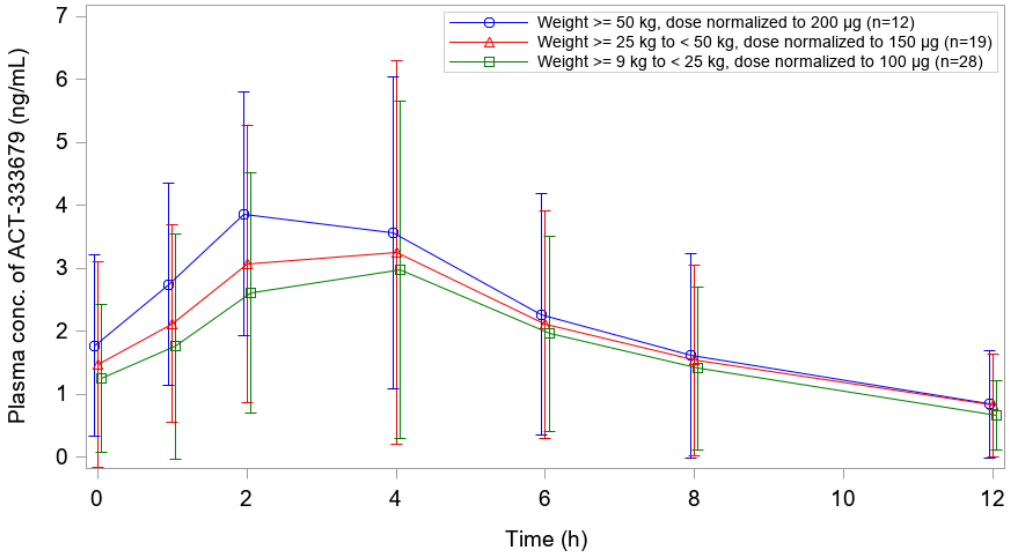


図 2.7.6.4.4.2-2　各体重カテゴリーの開始用量に補正した MRE-269 の血漿中濃度推移
（体重カテゴリー別、平均値±標準偏差、薬物動態解析対象集団）

［5.3.5.2-2 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.4.4.2-1　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（年齢コホート別、薬物動態解析対象集団）

		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)			
	Mean (SD)	3.85 (2.13)	3.48 (2.76)	5.28 (4.05)
	Geometric mean	3.19	2.45	3.78
	95% CI for geometric mean	2.33~4.38	1.61~3.75	2.36~6.06
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	Mean (SD)	9.27 (5.10)	9.35 (6.46)	13.9 (11.1)
	Geometric mean	7.86	7.45	11.0
	95% CI for geometric mean	5.88~10.5	5.28~10.5	7.66~15.7
MRE-269	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	Mean (SD)	4.14 (2.59)	3.77 (2.41)	4.09 (3.38)
	Geometric mean	3.52	3.10	3.27
	95% CI for geometric mean	2.69~4.62	2.26~4.25	2.33~4.58
	$AUC_{\tau,ss,dn}$ (ng·hr/mL)			
	Mean (SD)	26.1 (19.7)	23.7 (15.6)	21.4 (16.8)
	Geometric mean	20.4	19.1	17.8
	95% CI for geometric mean	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)			
	Mean (SD)	25.7 (19.2)	23.3 (15.4)	21.2 (16.6)
	Geometric mean	20.1	18.8	17.7
	95% CI for geometric mean	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}、SD：標準偏差、CI：信頼区間

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

表 2.7.6.4.4.2-2　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（体重カテゴリー別、薬物動態解析対象集団）

		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)			
	Mean (SD)	3.91 (3.23)	4.18 (3.35)	4.56 (2.16)
	Geometric mean	2.75	2.97	4.06
	95% CI for geometric mean	1.93~3.93	1.91~4.62	2.92~5.65
	$t_{max,ss}$ (hr)			
	Median (Min, Max)	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)			
	Mean (SD)	11.1 (9.41)	10.2 (7.34)	10.2 (4.40)
	Geometric mean	8.42	8.03	9.44
	95% CI for geometric mean	6.21~11.4	5.58~11.5	7.32~12.2
MRE-269	$C_{max,ss,dn}$ (ng/mL)			
	Mean (SD)	3.81 (2.88)	4.07 (3.02)	4.30 (2.05)
	Geometric mean	3.05	3.32	3.87
	95% CI for geometric mean	2.32~4.02	2.44~4.53	2.86~5.24
	$t_{max,ss}$ (hr)			
	Median (Min, Max)	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)			
	Mean (SD)	21.7 (14.9)	24.4 (19.3)	28.0 (19.8)
	Geometric mean	17.8	19.5	22.2
	95% CI for geometric mean	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)			
	Mean (SD)	21.5 (14.7)	24.1 (19.0)	27.5 (19.3)
	Geometric mean	17.6	19.2	21.9
	95% CI for geometric mean	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］

2.7.6.4.5 薬力学

2.7.6.4.5.1 曝露反応解析

（1）　曝露量と 6MWD、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の関係

最終 population PK 解析より推定した小児 PAH 患者の $AUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ と、Week 16 での 6MWD、NT-proBNP 濃度、心エコーパラメータ（右室収縮期圧、TAPSE、右室流出路収縮期加速時間、左室 eccentricity index、右房面積係数、三尖弁弁輪径）のベースラインからの変化量との関係を探索的に検討した（5.3.4.2-1 参照）。

$logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ と Week 16 での 6MWD、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の関係について、線形回帰モデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.4.5.1-1 に示す。左室 eccentricity index の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ は統計学的に有意な相関が認められた［線形回帰モデルの傾き：0.269 1/log（ng·hr/mL）、P=0.01451］。しかしながら、左室 eccentricity index の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ の散布図において、左室 eccentricity index の変化量は小さく 0 付近に散在し、$logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ の全評価範囲の 95%予測区間に 0 が含まれていたため、臨床的に意義のある相関ではないと考えられた（図 2.7.6.4.5.1-1）。

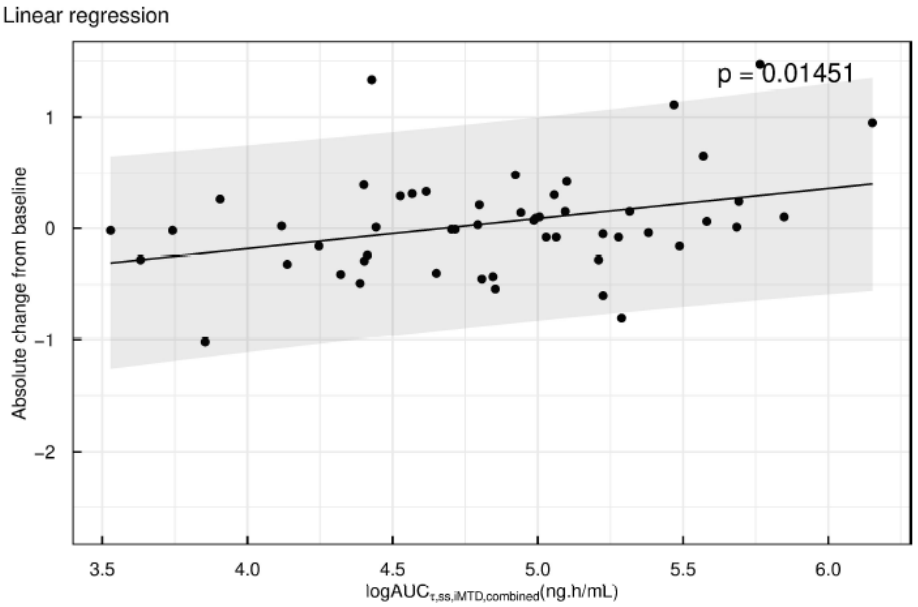
また、右室収縮期圧の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ も統計学的に有意な相関が認められたが［線形回帰モデルの傾き：-26.2 1/log（ng·hr/mL）、P=0.02488］、外れ値の 2 例（前後比がそれぞれ 120%及び 281%）を除いた感度分析の結果、統計学的に有意な相関は認められなかった（P=0.2097）。

6MWD、NT-proBNP 濃度、TAPSE、右室流出路収縮期加速時間、右房面積係数及び三尖弁弁輪径の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ については、統計学的に有意な相関が認められなかった。

表 2.7.6.4.5.1-1　$logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ と Week 16 での 6MWD、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の関係（線形回帰モデル、薬物動態解析対象集団）

	切片			傾き			P 値	R^2
		相対誤差	95%CI		相対誤差	95%CI		
6MWD	-13.4	246%	-80~53.3	4.41	153.2%	-9.3~18.1	0.5182	0.01
NT-proBNP 濃度	1.64	5206.3%	-170~173	-1.05	1654.9%	-36~33.9	0.9521	0
右室収縮期圧	132	41.9%	21~244	-26.2	43.2%	-49~ -3.46	0.02488	0.1
TAPSE	-58.2	62%	-131~14.3	14.2	52.2%	-0.692~29	0.06123	0.07
右室流出路収縮期加速時間	42.8	80.4%	-26.4~112	-6.03	116.9%	-20.2~8.13	0.3965	0.01
左室 eccentricity index	-1.26	41.2%	-2.3~ -0.216	0.269	39.5%	0.0556~0.482	0.01451	0.11
右房面積係数	14.7	213.2%	-48.2~77.6	-2.07	310%	-15~10.8	0.7483	0
三尖弁弁輪径	29.6	67.4%	-10.5~69.7	-5.87	69.6%	-14.1~2.34	0.1571	0.04

［5.3.5.2-2 Table 50 を引用］



Black line and ribbon indicate the model fit and 95% prediction interval.
Change refers to change from baseline (Visit 2 – Week 1) to Week 16 (Visit 8 – Week 16).

図 2.7.6.4.5.1-1　左室 eccentricity index のベースラインから Week 16 の変化量と $logAUC_{\tau,ss,iMTD,comb}$ の関係（線形回帰モデル、薬物動態解析対象集団）

［5.3.5.2-2 Figure 6 を引用］

（2）　セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と QTcB のベースラインからの変化量の関係

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と QTcB の時間を一致させたベースラインからの変化量（ΔQTcB）との関係を探索的に検討した（5.3.4.2-1 参照）。セレキシパグ及び MRE-269 の血漿

中濃度と ΔQTcB との関係について、線形回帰モデルを用いて検討した結果、統計学的に有意な相関は認められなかった（表 2.7.6.4.5.1-2）。

表 2.7.6.4.5.1-2　セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度と ΔQTcB の関係（線形回帰モデル、薬物動態解析対象集団）

	切片			傾き			P 値	R^2
		相対誤差	95%CI		相対誤差	95%CI		
セレキシパグ	2.71	77.9%	-1.46~6.88	0.113	815.9%	-1.71~1.94	0.9026	0
MRE-269	5.64	59.4%	-0.979~12.3	-1.41	100%	-4.2~1.38	0.3187	0.01

［5.3.5.2-2 Table 51 を引用］

2.7.6.4.6 有効性（探索的評価項目）

2.7.6.4.6.1 NT-proBNP 濃度

追加解析時における NT-proBNP 濃度の経時的推移のうち、Week 16 及び Month 13 のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.1-1 に示す。

全体における 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 であった。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 であり、ベースラインから減少したがばらつきが大きかった。

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）では NT-proBNP 濃度の平均値はベースラインから減少したがばらつきが大きく、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）では一定の変化は認められなかった。

表 2.7.6.4.6.1-1　NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

NT-proBNP 濃度（pmol/L）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	63	213.52 (470.500)				
Week 16	55	69.89 (109.457)	55	-78.51 (383.106)	-6.03	-2694.8, 159.6
Month 13	45	74.55 (117.723)	45	-29.12 (173.076)	-1.90	-867.0, 408.6
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	22	110.32 (170.410)				
Week 16	20	75.67 (142.996)	20	-34.70 (111.354)	-8.40	-445.1, 159.6
Month 13	14	68.14 (106.969)	14	-30.03 (155.276)	0.15	-466.9, 244.9
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	21	256.03 (604.537)				
Week 16	19	76.64 (104.188)	19	-189.22 (636.103)	-6.47	-2694.8, 141.0
Month 13	18	72.63 (106.352)	18	-73.30 (206.424)	-11.52	-867.0, 61.8
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	20	282.40 (535.019)				
Week 16	16	54.63 (62.078)	16	-1.78 (52.435)	7.64	-125.7, 131.0
Month 13	13	84.10 (149.144)	13	33.03 (127.428)	5.50	-140.1, 408.6

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL4 を引用］

2.7.6.4.6.2 心エコー

全体及びいずれの年齢コホートも、追加解析時における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。

（1） 右室収縮期圧

追加解析時における右室収縮期圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.2-1 に示す。

全体における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 であった。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。

表 2.7.6.4.6.2-1　右室収縮期圧のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

右室収縮期圧（mmHg）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	61	64.95 (29.730)				
Week 16	51	63.33 (30.107)	50	-2.00 (18.340)	0.22	-81.8, 37.1
Month 7	42	65.14 (29.123)	41	-3.53 (22.913)	1.55	-83.9, 33.7
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	21	68.72 (31.911)				
Week 16	19	66.57 (30.979)	19	-3.71 (25.104)	-2.11	-81.8, 37.1
Month 7	14	69.14 (33.623)	14	-5.30 (31.799)	0.98	-83.9, 33.7
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	21	63.43 (35.496)				
Week 16	19	60.49 (35.185)	19	-3.25 (14.632)	-0.10	-41.0, 20.3
Month 7	17	63.73 (32.777)	17	-4.19 (17.353)	1.82	-45.9, 28.7
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	19	62.48 (19.726)				
Week 16	13	62.73 (21.226)	12	2.71 (9.203)	2.17	-12.8, 23.4
Month 7	11	62.23 (15.928)	10	0.05 (17.817)	1.81	-37.3, 27.8

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

（2） TAPSE

追加解析時における TAPSE のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.2-2 に示す。

全体における TAPSE のベースラインの平均値（標準偏差）は 15.70（3.371）mm であった。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。

表 2.7.6.4.6.2-2　TAPSE のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

TAPSE（mm）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	60	15.70 (3.371)				
Week 16	53	16.77 (4.052)	52	1.11 (3.821)	0.52	-5.6, 12.9
Month 7	44	17.96 (4.281)	43	2.09 (4.116)	2.02	-8.4, 10.3
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	21	16.42 (3.930)				
Week 16	19	17.53 (4.516)	19	0.99 (4.359)	0.86	-5.6, 10.5
Month 7	14	20.10 (3.433)	14	3.27 (4.174)	3.73	-8.4, 9.1
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	21	14.62 (3.140)				
Week 16	19	16.44 (3.060)	19	1.94 (4.017)	0.54	-3.2, 12.9
Month 7	18	17.20 (3.810)	18	2.42 (4.180)	0.90	-3.3, 10.3
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	18	16.12 (2.726)				
Week 16	15	16.22 (4.633)	14	0.16 (2.572)	0.36	-4.9, 3.7
Month 7	12	16.61 (5.150)	11	0.08 (3.498)	0.43	-4.9, 5.2

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

（3）　右室流出路収縮期加速時間

追加解析時における右室流出路収縮期加速時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.2-3 に示す。

全体における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 であった。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。

表 2.7.6.4.6.2-3　右室流出路収縮期加速時間のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

右室流出路収縮期加速時間（msec）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	60	80.11 (25.675)				
Week 16	53	88.29 (24.471)	51	6.95 (20.234)	6.82	-47.0, 54.3
Month 7	44	91.05 (27.185)	42	8.75 (23.708)	7.75	-43.4, 60.1
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	21	75.76 (24.535)				
Week 16	19	82.66 (24.899)	19	5.51 (25.271)	11.96	-47.0, 47.5
Month 7	14	88.97 (18.963)	14	7.19 (24.289)	7.84	-43.4, 45.2
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	21	84.48 (28.643)				
Week 16	19	96.08 (24.578)	19	11.90 (20.599)	8.17	-15.6, 54.3
Month 7	18	91.69 (30.251)	18	8.26 (25.231)	5.07	-31.7, 58.4
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	18	80.10 (23.819)				
Week 16	15	85.54 (22.739)	13	1.80 (6.383)	0.82	-10.4, 12.9
Month 7	12	92.51 (32.265)	10	11.81 (22.165)	0.03	-6.7, 60.1

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

（4）　左室 eccentricity index

追加解析時における左室 eccentricity index のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.2-4 に示す。

全体における左室 eccentricity index のベースラインの平均値（標準偏差）は 1.88（0.749）であった。

表 2.7.6.4.6.2-4　左室 eccentricity index のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

左室 eccentricity index	Base Mean		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	60	1.88 (0.749)				
Week 16	53	1.86 (0.838)	52	0.05 (0.472)	0.01	-1.0, 1.5
Month 7	44	1.85 (0.799)	43	0.04 (0.427)	0.03	-0.8, 1.3
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	21	1.93 (0.731)				
Week 16	19	2.01 (0.979)	19	0.11 (0.481)	0.02	-0.5, 1.3
Month 7	14	2.03 (0.972)	14	0.08 (0.429)	0.08	-0.8, 0.7
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	20	1.94 (0.781)				
Week 16	19	1.92 (0.809)	19	0.03 (0.508)	0.03	-1.0, 1.5
Month 7	18	1.94 (0.837)	18	-0.01 (0.425)	-0.03	-0.8, 1.0
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	19	1.76 (0.761)				
Week 16	15	1.59 (0.643)	14	-0.02 (0.429)	-0.01	-0.8, 1.1
Month 7	12	1.51 (0.335)	11	0.08 (0.461)	-0.01	-0.6, 1.3

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

（5）　右房面積係数

追加解析時における右房面積係数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.2-5 に示す。

全体における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 であった。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。

表 2.7.6.4.6.2-5　右房面積係数のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

右房面積係数（cm^2/m^2）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	60	13.35 (5.568)				
Week 16	53	12.87 (5.003)	51	-0.13 (2.681)	0.35	-7.5, 6.6
Month 7	45	12.67 (4.684)	43	-0.25 (2.413)	0.14	-7.0, 5.7
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	20	12.13 (6.544)				
Week 16	19	13.73 (7.159)	18	0.79 (3.083)	0.73	-7.5, 6.6
Month 7	14	13.71 (6.469)	13	0.72 (2.121)	1.17	-4.8, 3.1
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	21	13.48 (4.207)				
Week 16	19	12.93 (2.840)	19	-0.67 (2.342)	-0.12	-5.9, 1.6
Month 7	18	13.13 (3.353)	18	-0.58 (2.972)	-0.24	-7.0, 5.7
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	19	14.50 (5.803)				
Week 16	15	11.69 (3.766)	14	-0.58 (2.406)	-0.27	-3.8, 3.4
Month 7	13	10.92 (3.783)	12	-0.79 (1.435)	-0.70	-3.2, 1.2

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

（6） 三尖弁弁輪径

追加解析時における三尖弁弁輪径のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.2-6 に示す。

全体における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 であった。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。

表 2.7.6.4.6.2-6　三尖弁弁輪径のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

三尖弁弁輪径（mm）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	61	26.08 (7.154)				
Week 16	53	26.31 (6.882)	52	-0.15 (4.686)	-0.08	-18.0, 10.7
Month 7	44	26.18 (5.910)	43	-0.22 (4.338)	-0.17	-12.0, 11.1
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	21	31.13 (7.570)				
Week 16	19	30.56 (6.897)	19	-0.81 (6.247)	-0.14	-18.0, 10.7
Month 7	14	30.81 (4.904)	14	0.19 (6.461)	-0.51	-12.0, 11.1
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	21	25.89 (4.845)				
Week 16	19	26.29 (4.027)	19	0.05 (3.597)	-0.02	-8.9, 7.0
Month 7	18	26.18 (4.317)	18	-0.40 (3.554)	-0.69	-6.8, 7.2
コホート 3（≥2-<6 歳）						
ベースライン	19	20.72 (4.547)				
Week 16	15	20.95 (6.216)	14	0.46 (3.618)	-0.19	-5.8, 8.5
Month 7	12	20.79 (4.507)	11	-0.44 (1.714)	-0.02	-3.7, 2.1

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL5 を引用］

2.7.6.4.6.3 疾患進行

追加解析時における疾患進行イベントの発現状況及び発現するまでの期間を表 2.7.6.4.6.3-1 に示す。

全体において、疾患進行イベントは 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。

年齢コホート別では、疾患進行イベントがコホート 1（12 歳以上 18 歳未満）で 5 例（22.7%）、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）で 2 例（9.5%）、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）で 4 例（20.0%）認められた。

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、全体で 187.3 週、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）で 203.0 週、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）で 187.9 週、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）で 86.9 週であった（5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL6）。

表 2.7.6.4.6.3-1　疾患進行イベントの発現状況（追加解析時、FAS）

	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
疾患進行イベントの発現				
イベント発現なし	17 (77.3%)	19 (90.5%)	16 (80.0%)	52 (82.5%)
イベント発現あり	5 (22.7%)	2 (9.5%)	4 (20.0%)	11 (17.5%)
初発のイベント				
死亡（全ての原因）	2 (9.1%)	0	2 (10.0%)	4 (6.3%)
PAH 悪化による入院	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
PAH の臨床症状悪化	3 (13.6%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	6 (9.5%)
WHO 機能分類クラスの悪化	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
2 つ以上の PAH 症状の発現又は悪化	2 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	4 (6.3%)
その他	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL7 を引用］

2.7.6.4.6.4 WHO 機能分類クラス

追加解析時における WHO 機能分類クラスの経時的推移のうち、ベースラインから Week 16 及び Month 13 のシフトテーブルを表 2.7.6.4.6.4-1 に示す。

ほとんどの被験者の WHO 機能分類クラスは、Week 16 及び Month 13 の両時点でベースラインから改善又は不変であり、いずれの年齢コホートでも同様であった。

全体において、Week 16 では 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）。

コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）については、Week 16 では 20 例中 5 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II : 5 例）、悪化は認められなかった。Month 13 では 15 例中 6 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 III→クラス I : 2 例、クラス II→クラス I : 1 例）、悪化は認められなかった。

コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）については、Week 16 では 19 例中 4 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 : 各 2 例）、悪化は認められなかった。Month 13 では 17 例中 5 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 : 2 例）、悪化は認められなかった。

コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）については、Week 16 では 16 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 1 例であった（クラス II→クラス III）。Month 13 では 14 例中 2 例がベースラインから改善し（クラス III→クラス II : 2 例）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス III）。

表 2.7.6.4.6.4-1　WHO 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル（追加解析時、FAS）

	ベースライン		
	II	III	計
全体			
Week 16	34	21	55
I	2	0	2
II	31	8	39
III	1	13	14
Month 13	28	18	46
I	3	2	5
II	24	8	32
III	1	8	9
コホート 1（≥12-<18 歳）			
Week 16	6	14	20
II	6	5	11
III	0	9	9
Month 13	4	11	15
I	1	2	3
II	3	3	6
III	0	6	6
コホート 2（≥6-<12 歳）			
Week 16	15	4	19
I	2	0	2
II	13	2	15
III	0	2	2
Month 13	13	4	17
I	2	0	2
II	11	3	14
III	0	1	1
コホート 3（≥2-<6 歳）			
Week 16	13	3	16
II	12	1	13
III	1	2	3
Month 13	11	3	14
II	10	2	12
III	1	1	2

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL1 を引用］

2.7.6.4.6.5 Panama 機能分類クラス

追加解析時における Panama 機能分類クラスの経時的推移のうち、ベースラインから Week 16 及び Month 13 のシフトテーブルを表 2.7.6.4.6.5-1 に示す。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。

ほとんどの被験者の Panama 機能分類クラスは、Week 16 及び Month 13 の両時点でベースラインから改善又は不変であり、いずれの年齢コホートでも同様であった。

全体において、Week 16 では 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）。

コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）については、Week 16 では 17 例中 4 例がベースラインから改善し（クラス IIIa→クラス II：4 例）、悪化は 1 例であった（クラス IIIa→クラス IIIb）。Month 13 では 11 例中 4 例がベースラインから改善し（クラス IIIa→クラス II：3 例、クラス IIIa→クラス I：1 例）、悪化は 1 例であった（クラス IIIa→クラス IIIb）。

コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）については、Week 16 では 19 例中 5 例がベースラインから改善し（クラス II→クラス I、クラス IIIa→クラス II：各 2 例、クラス IIIb→クラス IIIa：1 例）、悪化は認められなかった。Month 13 では 17 例中 5 例がベースラインから改善し（クラス II→クラス I、クラス IIIa→クラス II：各 2 例、クラス IIIb→クラス II：1 例）、悪化は認められなかった。

コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）については、Week 16 では 16 例中 1 例がベースラインから改善し（クラス IIIa→クラス II）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス IIIa）。Month 13 では 14 例中 2 例がベースラインから改善し（クラス IIIa→クラス II：2 例）、悪化は 1 例であった（クラス II→クラス IIIa）。

表 2.7.6.4.6.5-1　Panama 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル（追加解析時、FAS）

	ベースライン				
	I	II	IIIa	IIIb	計
全体					
Week 16	0	34	17	1	52
I	0	2	0	0	2
II	0	31	7	0	38
IIIa	0	1	9	1	11
IIIb	0	0	1	0	1
Month 13	0	27	14	1	42
I	0	2	1	0	3
II	0	24	7	1	32
IIIa	0	1	5	0	6
IIIb	0	0	1	0	1
コホート 1（≥12-<18 歳）					
Week 16	0	6	11	0	17
II	0	6	4	0	10
IIIa	0	0	6	0	6
IIIb	0	0	1	0	1
Month 13	0	3	8	0	11
I	0	0	1	0	1
II	0	3	3	0	6
IIIa	0	0	3	0	3
IIIb	0	0	1	0	1
コホート 2（≥6-<12 歳）					
Week 16	0	14	4	1	19
I	0	2	0	0	2
II	0	12	2	0	14
IIIa	0	0	2	1	3
Month 13	0	12	4	1	17
I	0	2	0	0	2
II	0	10	2	1	13
IIIa	0	0	2	0	2

表 2.7.6.4.6.5-1　Panama 機能分類クラスのベースラインからのシフトテーブル（追加解析時、FAS）（続き）

	ベースライン				
	I	II	IIIa	IIIb	計
コホート 3（≥2-<6 歳）					
Week 16	0	14	2	0	16
II	0	13	1	0	14
IIIa	0	1	1	0	2
Month 13	0	12	2	0	14
II	0	11	2	0	13
IIIa	0	1	0	0	1

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL3 を引用］

2.7.6.4.6.6 6MWD

追加解析時における 6MWD の経時的推移のうち、Week 16 及び Month 22 のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6.6-1 に示す。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。

全体における 6MWD のベースラインの平均値（標準偏差）は 395.32（130.141）m であった。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、ベースラインから増加したがばらつきが大きかった。

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）のいずれも 6MWD の平均値はベースラインから増加したがばらつきが大きかった。

表 2.7.6.4.6.6-1　6MWD のベースラインからの変化量（追加解析時、FAS）

6MWD（m）	測定値		ベースラインからの変化量			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
全体						
ベースライン	42	395.32 (130.141)				
Week 16	42	409.02 (122.575)	38	21.56 (72.502)	8.50	-178.0, 182.0
Month 22	32	422.35 (109.096)	28	26.99 (104.805)	42.50	-245.0, 224.0
コホート 1（≥12-<18 歳）						
ベースライン	22	367.11 (135.365)				
Week 16	20	383.19 (120.500)	20	16.22 (68.693)	4.50	-115.0, 159.0
Month 22	15	404.81 (113.519)	15	19.04 (113.513)	15.00	-245.0, 224.0
コホート 2（≥6-<12 歳）						
ベースライン	20	426.35 (119.835)				
Week 16	19	446.58 (125.239)	18	27.50 (78.076)	23.00	-178.0, 182.0
Month 22	14	441.08 (117.041)	13	36.17 (97.525)	51.00	-238.5, 169.0

［5.3.5.2-3 NS18TEFEXPL2 を引用］

2.7.6.4.7 安全性

2.7.6.4.7.1 被験薬の投与量及び投与期間

追加解析時のセレキシパグの投与期間を表 2.7.6.4.7.1-1 に、被験者ごとのセレキシパグの維持用量（最大耐用量）を表 2.7.6.4.7.1-2 に示す。

全体における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。年齢コホート別の投与期間の平均値（標準偏差）は、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）が 160.2（76.36）週、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）が 179.2（45.42）週、コホート 3（2 歳

以上 6 歳未満）が 83.8（45.92）週であった。コホート 3 の被験者の試験への組み入れは、コホート 1 及び 2 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 の投与期間はコホート 1 及びコホート 2 に比べて短かった。

被験者ごと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。体重 9 kg 以上 25 kg 未満は他の体重カテゴリー（25 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）と比べて最高用量に達した被験者が多かった［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。

表 2.7.6.4.7.1-1　セレキシパグの投与期間（追加解析時、安全性解析対象集団）

	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
総投与期間（人年）[a]	67.56	72.14	32.11	171.81
投与期間（週）				
Mean (SD)	160.2 (76.36)	179.2 (45.42)	83.8 (45.92)	142.3 (70.49)
Median	200.5	187.3	78.1	174.9
Min, Max	0.29, 224	18.14, 224	5.57, 152.14	0.29, 224
累積投与期間 n (%)				
≤Week 4	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
≤Week 8	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
≤Week 12	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
≤Week 16	1 (4.5%)	0	3 (15.0%)	4 (6.3%)
≤Week 52	3 (13.6%)	1 (4.8%)	4 (20.0%)	8 (12.7%)
≤Week 78	5 (22.7%)	1 (4.8%)	10 (50.0%)	16 (25.4%)
≤Week 104	6 (27.3%)	2 (9.5%)	13 (65.0%)	21 (33.3%)
≤Week 130	6 (27.3%)	2 (9.5%)	17 (85.0%)	25 (39.7%)
≤Week 156	6 (27.3%)	2 (9.5%)	20 (100.0%)	28 (44.4%)
≤Week 182	6 (27.3%)	7 (33.3%)	20 (100.0%)	33 (52.4%)
≤Week 208	17 (77.3%)	18 (85.7%)	20 (100.0%)	55 (87.3%)
≤Week 234	22 (100.0%)	21 (100.0%)	20 (100.0%)	63 (100.0%)

a：各被験者の投与期間（人年）の合計

［5.3.5.2-3 NSTSIEXP1 を引用］

表 2.7.6.4.7.1-2　被験者ごとのセレキシパグの維持用量（追加解析時、安全性解析対象集団）

	体重 9-<25 kg N=31	体重 25-<50 kg N=19	体重 ≥50 kg N=13	全体 N=63
被験者別の維持用量[a]				
200 µg/回	1 (3.2%)	NA	1 (7.7%)	2 (3.2%)
400 µg/回	2 (6.5%)	NA	0	2 (3.2%)
450 µg/回	NA	1 (5.3%)	NA	1 (1.6%)
600 µg/回	2 (6.5%)	1 (5.3%)	3 (23.1%)	6 (9.5%)
700 µg/回	1 (3.2%)	NA	NA	1 (1.6%)
750 µg/回	NA	1 (5.3%)	NA	1 (1.6%)
800 µg/回	25 (80.6%)	NA	0	25 (39.7%)
900 µg/回	NA	5 (26.3%)	NA	5 (7.9%)
1000 µg/回	NA	NA	2 (15.4%)	2 (3.2%)
1050 µg/回	NA	2 (10.5%)	NA	2 (3.2%)
1200 µg/回	NA	9 (47.4%)	1 (7.7%)	10 (15.9%)
1600 µg/回	NA	NA	6 (46.2%)	6 (9.5%)

a：用量維持期間開始時に処方された用量（漸増期間に中止した被験者は最後の投与量）

NA：該当の体重カテゴリーでは投与されない用量

［5.3.5.2-3 NSTSIEXP2 を引用］

2.7.6.4.7.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

追加解析時における有害事象の要約を表 2.7.6.4.7.2-1 に示す。

全体における有害事象発現率は 96.8%（61/63 例）、副作用発現率は 71.4%（45/63 例）であった。

死亡に至った有害事象発現率は 11.1%（7/63 例）であり、死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な有害事象発現率及び副作用発現率はそれぞれ 39.7%（25/63 例）及び 4.8%（3/63 例）、投与中止に至った有害事象及び副作用発現率はそれぞれ 6.3%（4/63 例）及び 1.6%（1/63 例）であった。

程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。

表 2.7.6.4.7.2-1　有害事象の要約（追加解析時、安全性解析対象集団）

	コホート 1 ≥12-<18 歳	コホート 2 ≥6-<12 歳	コホート 3 ≥2-<6 歳	全体
安全性解析対象例数	22	21	20	63
有害事象 n (%)	22 (100.0%)	21 (100.0%)	18 (90.0%)	61 (96.8%)
軽度	3 (13.6%)	9 (42.9%)	7 (35.0%)	19 (30.2%)
中等度	7 (31.8%)	10 (47.6%)	6 (30.0%)	23 (36.5%)
高度	12 (54.5%)	2 (9.5%)	5 (25.0%)	19 (30.2%)
副作用 n (%)	19 (86.4%)	16 (76.2%)	10 (50.0%)	45 (71.4%)
死亡に至った有害事象 n (%)	3 (13.6%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	7 (11.1%)
死亡に至った副作用 n (%)	0	0	0	0
重篤な有害事象 n (%)	14 (63.6%)	4 (19.0%)	7 (35.0%)	25 (39.7%)
重篤な副作用 n (%)	3 (13.6%)	0	0	3 (4.8%)
投与中止に至った有害事象 n (%)	4 (18.2%)	0	0	4 (6.3%)
投与中止に至った副作用 n (%)	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)

［5.3.5.2-3 NS04TSFAE1, NS04TSFAE2, NS04TSFAE3, NS04TSFAE4, NS04TSFAE5, NS17TSFAE1, NS17TSFAE4, NS17LSFAE1 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

追加解析時における全体での有害事象発現率 5%以上の有害事象発現率及び副作用発現率を表 2.7.6.4.7.2-2（年齢コホート別）及び表 2.7.6.4.7.2-3（体重カテゴリー別）に示す。

全体における有害事象発現率は 96.8%（61/63 例）、副作用発現率は 71.4%（45/63 例）であった。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。

年齢コホート別の有害事象発現率及び副作用発現率は、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）で 100.0%（22/22 例）及び 86.4%（19/22 例）、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）で 100.0%（21/21 例）及び 76.2%（16/21 例）、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）で 90.0%（18/20 例）及び 50.0%（10/20 例）であった。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）と比較して、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）で 10%以上発現率が高かった有害事象は、失神 20.0%（4/20 例）、気管支炎 15.0%（3 例）、水痘、心停止が各 10.0%（2 例）であったが、全て治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4.7.2-2　有害事象及び副作用発現率（全体での有害事象発現率 5%以上、年齢コホート別、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22		コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21		コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	22 (100.0%)	19 (86.4%)	21 (100.0%)	16 (76.2%)	18 (90.0%)	10 (50.0%)	61 (96.8%)	45 (71.4%)
感染症および寄生虫症	16 (72.7%)	0	12 (57.1%)	0	16 (80.0%)	0	44 (69.8%)	0
COVID-19	8 (36.4%)	0	2 (9.5%)	0	5 (25.0%)	0	15 (23.8%)	0
気道感染	4 (18.2%)	0	2 (9.5%)	0	3 (15.0%)	0	9 (14.3%)	0
上咽頭炎	2 (9.1%)	0	3 (14.3%)	0	2 (10.0%)	0	7 (11.1%)	0
肺炎	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	3 (15.0%)	0	7 (11.1%)	0
上気道感染	1 (4.5%)	0	3 (14.3%)	0	3 (15.0%)	0	7 (11.1%)	0
気管支炎	1 (4.5%)	0	0	0	3 (15.0%)	0	4 (6.3%)	0
胃腸障害	17 (77.3%)	16 (72.7%)	13 (61.9%)	10 (47.6%)	13 (65.0%)	8 (40.0%)	43 (68.3%)	34 (54.0%)
嘔吐	10 (45.5%)	7 (31.8%)	10 (47.6%)	5 (23.8%)	7 (35.0%)	4 (20.0%)	27 (42.9%)	16 (25.4%)
下痢	10 (45.5%)	10 (45.5%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	5 (25.0%)	3 (15.0%)	20 (31.7%)	16 (25.4%)
悪心	9 (40.9%)	9 (40.9%)	6 (28.6%)	4 (19.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	18 (28.6%)	14 (22.2%)
腹痛	7 (31.8%)	5 (22.7%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	2 (10.0%)	0	13 (20.6%)	6 (9.5%)
上腹部痛	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	5 (7.9%)	5 (7.9%)
胃食道逆流性疾患	3 (13.6%)	2 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	4 (6.3%)	3 (4.8%)
神経系障害	12 (54.5%)	10 (45.5%)	14 (66.7%)	9 (42.9%)	7 (35.0%)	2 (10.0%)	33 (52.4%)	21 (33.3%)
頭痛	11 (50.0%)	10 (45.5%)	12 (57.1%)	9 (42.9%)	1 (5.0%)	0	24 (38.1%)	19 (30.2%)
浮動性めまい	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (23.8%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	10 (15.9%)	5 (7.9%)
失神	2 (9.1%)	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	4 (20.0%)	0	8 (12.7%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (63.6%)	1 (4.5%)	11 (52.4%)	1 (4.8%)	7 (35.0%)	0	32 (50.8%)	2 (3.2%)
鼻出血	4 (18.2%)	0	6 (28.6%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	11 (17.5%)	1 (1.6%)
咳嗽	1 (4.5%)	0	3 (14.3%)	0	3 (15.0%)	0	7 (11.1%)	0
労作性呼吸困難	2 (9.1%)	0	2 (9.5%)	0	2 (10.0%)	0	6 (9.5%)	0
肺動脈性肺高血圧症	4 (18.2%)	0	0	0	2 (10.0%)	0	6 (9.5%)	0
呼吸困難	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	1 (5.0%)	0	5 (7.9%)	0
安静時呼吸困難	2 (9.1%)	0	0	0	2 (10.0%)	0	4 (6.3%)	0
肺高血圧クリーゼ	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	4 (6.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (36.4%)	3 (13.6%)	9 (42.9%)	0	8 (40.0%)	1 (5.0%)	25 (39.7%)	4 (6.3%)
発熱	3 (13.6%)	0	5 (23.8%)	0	5 (25.0%)	0	13 (20.6%)	0
疲労	3 (13.6%)	0	5 (23.8%)	0	1 (5.0%)	0	9 (14.3%)	0
無力症	4 (18.2%)	2 (9.1%)	0	0	0	0	4 (6.3%)	2 (3.2%)
血管障害	10 (45.5%)	8 (36.4%)	8 (38.1%)	5 (23.8%)	1 (5.0%)	0	19 (30.2%)	13 (20.6%)
潮紅	5 (22.7%)	4 (18.2%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	7 (11.1%)	6 (9.5%)
低血圧	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	1 (5.0%)	0	7 (11.1%)	6 (9.5%)

表 2.7.6.4.7.2-2　有害事象及び副作用発現率（全体での有害事象発現率 5%以上、年齢コホート別、追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22		コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21		コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	6 (27.3%)	1 (4.5%)	6 (28.6%)	2 (9.5%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)	16 (25.4%)	4 (6.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2 (9.1%)	0	1 (4.8%)	0	2 (10.0%)	0	5 (7.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (27.3%)	6 (27.3%)	7 (33.3%)	5 (23.8%)	2 (10.0%)	0	15 (23.8%)	11 (17.5%)
筋肉痛	3 (13.6%)	3 (13.6%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	4 (6.3%)	4 (6.3%)
顎痛	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	4 (6.3%)	4 (6.3%)
心臓障害	8 (36.4%)	2 (9.1%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	3 (15.0%)	0	14 (22.2%)	4 (6.3%)
動悸	2 (9.1%)	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	4 (6.3%)	4 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	5 (22.7%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0	9 (14.3%)	1 (1.6%)
血小板減少症	3 (13.6%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	4 (6.3%)	0
肝胆道系障害	5 (22.7%)	0	1 (4.8%)	0	3 (15.0%)	0	9 (14.3%)	0
肝腫大	3 (13.6%)	0	1 (4.8%)	0	2 (10.0%)	0	6 (9.5%)	0

［5.3.5.2-3 NS04TSFAE1, NS04TSFAE2 を改変］

体重カテゴリー別の有害事象発現率及び副作用発現率は、体重 9 kg 以上 25 kg 未満で 96.8%（30/31 例）及び 58.1%（18/31 例）、体重 25 kg 以上 50 kg 未満で 94.7%（18/19 例）及び 89.5%（17/19 例）、体重 50 kg 以上で 100.0%（13/13 例）及び 76.9%（10/13 例）であった。体重 25 kg 以上 50 kg 未満及び体重 50 kg 以上と比較して、体重 9 kg 以上 25 kg 未満で 10%以上発現率が高かった有害事象は発熱 29.0%（9/31 例）であったが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4.7.2-3　有害事象及び副作用発現率（全体での有害事象発現率 5%以上、体重カテゴリー別、追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	体重 9-<25 kg N=31		体重 25-<50 kg N=19		体重≥50 kg N=13		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	30 (96.8%)	18 (58.1%)	18 (94.7%)	17 (89.5%)	13 (100.0%)	10 (76.9%)	61 (96.8%)	45 (71.4%)
感染症および寄生虫症	23 (74.2%)	0	12 (63.2%)	0	9 (69.2%)	0	44 (69.8%)	0
COVID-19	7 (22.6%)	0	6 (31.6%)	0	2 (15.4%)	0	15 (23.8%)	0
気道感染	4 (12.9%)	0	3 (15.8%)	0	2 (15.4%)	0	9 (14.3%)	0
上咽頭炎	5 (16.1%)	0	1 (5.3%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
肺炎	3 (9.7%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
上気道感染	4 (12.9%)	0	2 (10.5%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
気管支炎	3 (9.7%)	0	0	0	1 (7.7%)	0	4 (6.3%)	0
胃腸障害	19 (61.3%)	11 (35.5%)	15 (78.9%)	15 (78.9%)	9 (69.2%)	8 (61.5%)	43 (68.3%)	34 (54.0%)
嘔吐	11 (35.5%)	6 (19.4%)	11 (57.9%)	7 (36.8%)	5 (38.5%)	3 (23.1%)	27 (42.9%)	16 (25.4%)
下痢	8 (25.8%)	4 (12.9%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	20 (31.7%)	16 (25.4%)
悪心	5 (16.1%)	2 (6.5%)	10 (52.6%)	9 (47.4%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	18 (28.6%)	14 (22.2%)
腹痛	5 (16.1%)	1 (3.2%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	13 (20.6%)	6 (9.5%)
上腹部痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	5 (7.9%)	5 (7.9%)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	4 (6.3%)	3 (4.8%)

表 2.7.6.4.7.2-3　有害事象及び副作用発現率（全体での有害事象発現率 5%以上、体重カテゴリー別、追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	体重 9-<25 kg N=31		体重 25-<50 kg N=19		体重≥50 kg N=13		全体 N=63	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	15 (48.4%)	6 (19.4%)	12 (63.2%)	9 (47.4%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	33 (52.4%)	21 (33.3%)
頭痛	7 (22.6%)	4 (12.9%)	11 (57.9%)	9 (47.4%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	24 (38.1%)	19 (30.2%)
浮動性めまい	5 (16.1%)	2 (6.5%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	10 (15.9%)	5 (7.9%)
失神	6 (19.4%)	0	0	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	8 (12.7%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (38.7%)	0	14 (73.7%)	1 (5.3%)	6 (46.2%)	1 (7.7%)	32 (50.8%)	2 (3.2%)
鼻出血	4 (12.9%)	0	5 (26.3%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	0	11 (17.5%)	1 (1.6%)
咳嗽	4 (12.9%)	0	2 (10.5%)	0	1 (7.7%)	0	7 (11.1%)	0
労作性呼吸困難	3 (9.7%)	0	2 (10.5%)	0	1 (7.7%)	0	6 (9.5%)	0
肺動脈性肺高血圧症	2 (6.5%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	6 (9.5%)	0
呼吸困難	1 (3.2%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	5 (7.9%)	0
安静時呼吸困難	2 (6.5%)	0	0	0	2 (15.4%)	0	4 (6.3%)	0
肺高血圧クリーゼ	0	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	4 (6.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (41.9%)	1 (3.2%)	8 (42.1%)	2 (10.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	25 (39.7%)	4 (6.3%)
発熱	9 (29.0%)	0	3 (15.8%)	0	1 (7.7%)	0	13 (20.6%)	0
疲労	3 (9.7%)	0	4 (21.1%)	0	2 (15.4%)	0	9 (14.3%)	0
無力症	0	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	4 (6.3%)	2 (3.2%)
血管障害	4 (12.9%)	2 (6.5%)	10 (52.6%)	7 (36.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	19 (30.2%)	13 (20.6%)
潮紅	0	0	4 (21.1%)	3 (15.8%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	7 (11.1%)	6 (9.5%)
低血圧	3 (9.7%)	2 (6.5%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	7 (11.1%)	6 (9.5%)
臨床検査	7 (22.6%)	2 (6.5%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)	3 (23.1%)	0	16 (25.4%)	4 (6.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	2 (6.5%)	0	1 (5.3%)	0	2 (15.4%)	0	5 (7.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (22.6%)	4 (12.9%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)	15 (23.8%)	11 (17.5%)
筋肉痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)
顎痛	2 (6.5%)	2 (6.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)
心臓障害	5 (16.1%)	1 (3.2%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)	14 (22.2%)	4 (6.3%)
動悸	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	3 (9.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)	4 (30.8%)	0	9 (14.3%)	1 (1.6%)
血小板減少症	1 (3.2%)	0	1 (5.3%)	0	2 (15.4%)	0	4 (6.3%)	0
肝胆道系障害	3 (9.7%)	0	2 (10.5%)	0	4 (30.8%)	0	9 (14.3%)	0
肝腫大	2 (6.5%)	0	1 (5.3%)	0	3 (23.1%)	0	6 (9.5%)	0

［5.3.5.2-3 NS06TSFAE1, NS06TSFAE2 を改変］

追加解析時における程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（5.3.5.2-3 NS17TSFAE4）。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。

追加解析時における初発時期別の有害事象発現率は、≤Week 4 が 68.3%（43/63 例）、>Week 4-≤Week 8 が 66.1%（41/62 例）、>Week 8-≤Week 12 が 42.6%（26/61 例）、>Week 12-≤Week 16 が

27.9%（17/61 例）、>Week 16-≤Week 52 が 54.2%（32/59 例）、>Week 52 が 83.6%（46/55 例）であった（5.3.5.2-3 NS02TSFAE1）。≤Week 4 又は>Week 4-≤Week 8 で発現率 10%以上の有害事象は頭痛、嘔吐、下痢、悪心であり、いずれもプロスタサイクリン関連の有害事象であった。>Week 52 で発現率 10%以上の有害事象は COVID-19、嘔吐、疲労、労作性呼吸困難、肝腫大であり、これらのうち COVID-19、疲労、労作性呼吸困難、肝腫大は全て治験薬との因果関係は否定された。

追加解析時における発現時用量別の有害事象発現率は、100～400 μg/回が 60.3%（38/63 例）、>400～1000 μg/回が 90.0%（54/60 例）、>1000～1600 μg/回が 84.8%（28/33 例）であった（5.3.5.2-3 NS01TSFAE1）。COVID-19、肺炎、嘔吐は用量の増加に伴って発現率が高い傾向が認められたが、これらのうち COVID-19、肺炎は全て治験薬との因果関係が否定された。

追加解析時における維持用量（最大耐用量）別の有害事象発現率は、100～400 μg/回が 100.0%（4/4 例）、>400～1000 μg/回が 97.6%（40/41 例）、>1000～1600 μg/回が 94.4%（17/18 例）であった（5.3.5.2-3 NS17TSFAE5）。100～400 μg/回の 4 例中 2 例以上に発現した有害事象は嘔吐 2 例のみであった。>400～1000 μg/回と比較して、>1000～1600 μg/回で 20%以上発現率が高かった有害事象は、頭痛、鼻出血であった。

2.7.6.4.7.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述は、5.3.5.2-2 AC-065A203 試験 Clinical Study Report - Participant Narratives 及び 5.3.5.2-3 AC-065A203 試験 追加解析結果（Week 52）- Participant Narratives（データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）に示した。

（1） 死亡

追加解析時における死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4.7.3-1 に示す。

全体における死亡に至った有害事象発現率は 11.1%（7/63 例）であり、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%）認められ、全て治験薬との因果関係は否定された。

年齢コホート別の死亡に至った有害事象は、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）で 3 例（脳浮腫、うっ血性心不全、上室性頻脈）、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）で 1 例（肺高血圧クリーゼ・呼吸困難・嘔吐）、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）で 3 例（心停止、死亡、肺動脈性肺高血圧症）認められた。

表 2.7.6.4.7.3-1　死亡に至った有害事象一覧（追加解析時、安全性解析対象集団）

被験者ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted]	450	脳浮腫	229	2	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	1[redacted]	1200	うっ血性心不全	592	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	1[redacted]	1600	上室性頻脈	426	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	肺高血圧クリーゼ	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	1200	呼吸困難	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	嘔吐	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	600	心停止	40	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	800	死亡	91	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	800	肺動脈性肺高血圧症	66	23	関連なし	高度	重篤	継続	死亡

a：発現時投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.25.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.5.2-3 NS17LSFAE1, Participant Narratives を改変］

（2）　重篤な有害事象

追加解析時の重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.4.7.3-2 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.4.7.3-3 に示す。

全体における重篤な有害事象発現率及び副作用発現率はそれぞれ 39.7%（25/63 例）及び 4.8%（3/63 例）であった。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（いずれもコホート 1：12 歳以上 18 歳未満）認められ、いずれも回復した。

年齢コホート別の重篤な有害事象発現率は、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）が 63.6%（14/22 例）、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）が 19.0%（4/21 例）、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）が 35.0%（7/20 例）であった。

表 2.7.6.4.7.3-2　重篤な有害事象発現率（追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重篤な有害事象発現例数	14 (63.6%)	4 (19.0%)	7 (35.0%)	25 (39.7%)
感染症および寄生虫症	6 (27.3%)	3 (14.3%)	6 (30.0%)	15 (23.8%)
COVID-19	4 (18.2%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	6 (9.5%)
肺炎	3 (13.6%)	1 (4.8%)	2 (10.0%)	6 (9.5%)
気管支炎	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)	3 (4.8%)
気道感染	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
デング熱	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
心内膜炎	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
上気道感染	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
尿路感染	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.4.7.3-2　重篤な有害事象発現率（追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA ver.25.1 SOC PT	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	10 (15.9%)
肺動脈性肺高血圧症	3 (13.6%)	0	1 (5.0%)	4 (6.3%)
肺高血圧クリーゼ	2 (9.1%)	1 (4.8%)	0	3 (4.8%)
呼吸困難	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	2 (3.2%)
喘息	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
肺高血圧症	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
窒息感	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
心臓障害	5 (22.7%)	0	2 (10.0%)	7 (11.1%)
心停止	0	0	2 (10.0%)	2 (3.2%)
心房粗動	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
心房頻脈	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
房室ブロック	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
心不全	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
うっ血性心不全	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
右室不全	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
上室性頻脈	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
頻脈	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
神経系障害	2 (9.1%)	2 (9.5%)	2 (10.0%)	6 (9.5%)
失神	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)	3 (4.8%)
脳浮腫	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
浮動性めまい	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
てんかん	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
嗜眠	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
胃腸障害	3 (13.6%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	5 (7.9%)
胃炎	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
嘔吐	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	2 (3.2%)
腹痛	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
食中毒	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
死亡	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
非心臓性胸痛	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
関節痛	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
筋肉痛	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
トリスムス	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
外科および内科処置	2 (9.1%)	0	0	2 (3.2%)
心肺移植	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
智歯抜歯	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
臨床検査	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
腎生検	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
腎および尿路障害	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
巣状分節性糸球体硬化症	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
血管障害	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
大静脈血栓症	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)

［5.3.5.2-3 NS04TSFAE4 を引用］

表 2.7.6.4.7.3-3　重篤な有害事象一覧（追加解析時、安全性解析対象集団）

被験者ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted]	1200	気道感染	38	12	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	肺炎	42	8	関連なし	高度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	1400	肺高血圧症	1156	31	関連なし	中等度	重篤	継続	後遺症ありで回復
[redacted]	女	[redacted]	200	失神	12	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1050	気道感染	815	6	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1050	COVID-19	914	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1050	肺炎	914	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1000	気管支炎	998	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			800	気道感染	1044	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			800	気道感染	1057	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
[redacted]	女	1[redacted]	1000	智歯抜歯	1048	3	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	1[redacted][e]	1400	肺動脈性肺高血圧症	1387	8	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	男	[redacted]	800	てんかん	384	1	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	[redacted]	300	失神	21	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			800	肺炎	667	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			800	関節痛	723	5	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	600	肺動脈性肺高血圧症	790	－	関連なし	軽度	重篤	継続	未回復
			800	肺動脈性肺高血圧症	951	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
			800	大静脈血栓症	1337	2	関連なし	高度	重篤	－	回復
			800	心肺移植	1337	44	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	女	1[redacted]	450	脳浮腫	229	2	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			450	肺高血圧クリーゼ	229	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
[redacted]	女	1[redacted]	900	呼吸困難	66	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	窒息感	66	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	頻脈	66	1	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	COVID-19	1067	10	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	肺炎	1067	10	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	1[redacted]	200	肺高血圧クリーゼ	2	18	関連なし	高度	重篤	中止	後遺症ありで回復
[redacted]	男	1[redacted]	400	腹痛	43	4	関連あり	高度	重篤	減量	回復
			400	筋肉痛	43	4	関連あり	高度	重篤	減量	回復
			400	トリスムス	43	4	関連あり	高度	重篤	減量	回復
[redacted]	女	1[redacted]	200	失神	6	1	関連あり	－	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	1200	COVID-19	572	－	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
			1200	うっ血性心不全	592	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	100	気道感染	4	12	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
	女	[redacted]	800	心内膜炎	442	－	関連なし	高度	重篤	不明	未回復
[redacted]	女	1[redacted]	900	非心臓性胸痛	170	3	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			900	肺炎	197	4	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	デング熱	237	5	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			900	非心臓性胸痛	488	6	関連あり	軽度	重篤	継続	回復
			900	心房粗動	624	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	房室ブロック	624	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			900	肺動脈性肺高血圧症	624	2	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	COVID-19	804	5	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	食中毒	974	7	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1200	嘔吐	1189	6	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	心不全	1190	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	胃炎	1190	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復

表 2.7.6.4.7.3-3　重篤な有害事象一覧（追加解析時、安全性解析対象集団）（続き）

被験者ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	男	1[redacted]	1600	気管支炎	107	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	胃食道逆流性疾患	107	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	喘息	128	8	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	心房頻脈	128	8	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	上室性頻脈	426	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	[redacted]	1050	上気道感染	192	34	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			1050	肺炎	486	35	関連なし	中等度	重篤	継続	後遺症ありで回復
			1050	マイコプラズマ性肺炎	551	6	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1200	浮動性めまい	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	呼吸困難	1202	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	嗜眠	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	肺高血圧クリーゼ	1202	3	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	嘔吐	1202	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			1200	呼吸困難	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			1200	嘔吐	1204	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	女	1[redacted]	1600	COVID-19	1074	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1600	右室不全	1352	3	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	1[redacted]	800	巣状分節性糸球体硬化症	877	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
			800	COVID-19	894	9	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			800	腎生検	930	3	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	女	[redacted]	600	心停止	40	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	200	気管支炎	22	16	関連なし	中等度	重篤	継続	後遺症ありで回復
			700	胃炎	58	4	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
			800	死亡	91	1	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
[redacted]	男	[redacted]	600	尿路感染	49	8	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
[redacted]	男	[redacted]	800	心停止	66	1	関連なし	高度	重篤	継続	回復
			800	肺動脈性肺高血圧症	66	23	関連なし	高度	重篤	継続	死亡
			800	誤嚥性肺炎	68	－	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復

a：発現時投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.25.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
e：同意取得時の年齢で、ベースライン/登録時の年齢カテゴリーは[redacted]に該当

［5.3.5.2-3 NS17LSFAE1, Participant Narratives を改変］

（3）　投与中止に至った有害事象

追加解析時における投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4.7.3-4 に示す。

全体における投与中止に至った有害事象発現率は 6.3%（4/63 例）であり、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%）認められた。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%）であった。

年齢コホート別の投与中止に至った有害事象は、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）で 4 例（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）認められ、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）及びコホート 3（2 歳以上 6 歳未満）では認められなかった。

表 2.7.6.4.7.3-4　投与中止に至った有害事象一覧（追加解析時、安全性解析対象集団）

被験者 ID	性別	年齢	投与量[a]	有害事象[b]	発現日[c]	持続期間[d]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
[redacted]	女	1[redacted][e]	1400	肺動脈性肺高血圧症	1387	8	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	女	1[redacted]	900	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1309	－	関連あり	軽度	非重篤	中止	不明
[redacted]	男	1[redacted]	800	心肺移植	1337	44	関連なし	高度	重篤	中止	回復
[redacted]	女	1[redacted]	200	肺高血圧クリーゼ	2	18	関連なし	高度	重篤	中止	後遺症ありで回復

a：発現時投与量（μg/回）
b：MedDRA ver.25.1 PT
c：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
d：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
e：同意取得時の年齢で、ベースライン/登録時の年齢カテゴリーは[redacted]に該当

［5.3.5.2-3 NS17LSFAE1, Participant Narratives を改変］

（4）　注目すべき有害事象

本試験では、貧血、低血圧、甲状腺機能亢進症、肺静脈閉塞症に伴う肺水腫、主要心血管イベント、腎機能障害/急性腎不全、出血、光依存性の非メラノーマ皮膚悪性腫瘍、網膜血管系に伴う眼への影響、腸重積症を示す胃腸障害及び投薬過誤に関連する事象を注目すべき有害事象とした（各事象の定義は 5.3.5.2-3 Statistical Analysis Plan APPENDIX 1 参照）。

追加解析時の注目すべき有害事象発現率を表 2.7.6.4.7.3-5 に示す。全体における発現率 5%以上の注目すべき有害事象は、出血に関連する事象 19.0%（12/63 例）、低血圧に関連する事象 11.1%（7/63 例）、貧血に関連する事象が 7.9%（5/63 例）、甲状腺機能亢進症に関連する事象 6.3%（4/63 例）であった。2 例以上発現した注目すべき副作用は、低血圧に関連する事象 6 例（9.5%）、甲状腺機能亢進症に関連する事象 3 例（4.8%）であった。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。

年齢コホート別において、注目すべき有害事象及び副作用の発現率に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.7.3-5　注目すべき有害事象発現率（追加解析時、安全性解析対象集団）

		コホート 1 ≥12-<18 歳	コホート 2 ≥6-<12 歳	コホート 3 ≥2-<6 歳	全体
安全性解析対象例数		22	21	20	63
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
貧血に関連する事象	有害事象	2 (9.1%)	1 (4.8%)	2 (10.0%)	5 (7.9%)
	副作用	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
低血圧に関連する事象	有害事象	3 (13.6%)	3 (14.3%)	1 (5.0%)	7 (11.1%)
	副作用	3 (13.6%)	3 (14.3%)	0	6 (9.5%)
甲状腺機能亢進症に関連する事象	有害事象	2 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	4 (6.3%)
	副作用	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
主要心血管イベントに関連する事象	有害事象	0	0	2 (10.0%)	2 (3.2%)
	副作用	0	0	0	0
出血に関連する事象	有害事象	4 (18.2%)	6 (28.6%)	2 (10.0%)	12 (19.0%)
	副作用	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
網膜血管系に伴う眼への影響に関連する事象	有害事象	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
	副作用	0	0	0	0
投薬過誤に関連する事象	有害事象	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
	副作用	0	0	0	0

［5.3.5.2-3 NS17TSFAE6 を引用］

(5)　その他の重要な有害事象

1)　プロスタサイクリン関連の有害事象

プロスタサイクリン関連の有害事象を関節痛、下痢、浮動性めまい、潮紅、頭痛、筋骨格痛、筋肉痛、悪心、四肢痛、顎痛、顎関節症候群、嘔吐と定義した。

追加解析時におけるプロスタサイクリン関連の有害事象発現率を表 2.7.6.4.7.3-6 に示す。

全体におけるプロスタサイクリン関連の有害事象発現率は 73.0%（46/63 例）、副作用発現率は 61.9%（39/63 例）であった。発現率 10%以上のプロスタサイクリン関連の有害事象は、嘔吐 42.9%、頭痛 38.1%、下痢 31.7%、悪心 28.6%、浮動性めまい 15.9%、潮紅 11.1%であった。

死亡に至ったプロスタサイクリン関連の有害事象は嘔吐 1 例（1.6%）であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤なプロスタサイクリン関連の有害事象は、嘔吐 2 例（3.2%）、浮動性めまい、関節痛、筋肉痛が各 1 例（1.6%）認められた。これらのうち筋肉痛は治験薬との因果関係が否定されなかったが、治験薬を減量し回復した。投与中止に至ったプロスタサイクリン関連の有害事象は認められなかった。

コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）では、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）及びコホート 3（2 歳以上 6 歳未満）に比べて、下痢、潮紅及び悪心の有害事象発現率が高かった。

表 2.7.6.4.7.3-6　プロスタサイクリン関連の有害事象発現率
（追加解析時、安全性解析対象集団）

MedDRA ver.25.1 PT	コホート 1 ≥12-<18 歳	コホート 2 ≥6-<12 歳	コホート 3 ≥2-<6 歳	全体
安全性解析対象例数	22	21	20	63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
プロスタサイクリン関連有害事象	17 (77.3%)	16 (76.2%)	13 (65.0%)	46 (73.0%)
関節痛	0	1 (4.8%)	2 (10.0%)	3 (4.8%)
下痢	10 (45.5%)	5 (23.8%)	5 (25.0%)	20 (31.7%)
浮動性めまい	2 (9.1%)	5 (23.8%)	3 (15.0%)	10 (15.9%)
潮紅	5 (22.7%)	2 (9.5%)	0	7 (11.1%)
頭痛	11 (50.0%)	12 (57.1%)	1 (5.0%)	24 (38.1%)
筋肉痛	3 (13.6%)	1 (4.8%)	0	4 (6.3%)
悪心	9 (40.9%)	6 (28.6%)	3 (15.0%)	18 (28.6%)
四肢痛	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	3 (4.8%)
顎痛	2 (9.1%)	2 (9.5%)	0	4 (6.3%)
嘔吐	10 (45.5%)	10 (47.6%)	7 (35.0%)	27 (42.9%)

［5.3.5.2-3 NS17TSFAE6 を引用］

2.7.6.4.7.4 臨床検査値

（1）　血液学的検査

中間解析時において、全体のヘモグロビンの平均値はベースライン（143.27 g/L）から若干減少し（ベースラインからの変化量：-2.68～-8.35 g/L）、血小板数の平均値がベースライン（193.23×10^9/L）から若干増加した（ベースラインからの変化量：-2.19×10^9～28.24×10^9/L）。ヘマトクリット、赤血球数、白血球数の平均値については、ベースラインから一定の変化は認められなかった。臨床的に重要な異常は、ヘマトクリット高値 2 例、白血球数低値、白血球数高値、血小板数低値が各 1 例であった（表 2.7.6.4.7.4-1）。

表 2.7.6.4.7.4-1　血液学的検査における臨床的に重要な異常
（中間解析時、安全性解析対象集団）

			コホート 1 ≥12-<18 歳	コホート 2 ≥6-<12 歳	コホート 3 ≥2-<6 歳	全体
安全性解析対象例数			22	21	20	63
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘマトクリット（L/L）	HH	男: >0.60 L/L, 女: >0.55 L/L	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
	HHH	>0.65 L/L	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
白血球数（10^9/L）	LL	<3.0×10^9/L	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
	HH	>20.0×10^9/L	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
血小板数（10^9/L）	LL	<75×10^9/L	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)

［5.3.5.2-2 Table 40 を引用］

追加解析時において、血小板減少症 4 例（6.3%）、貧血 3 例（4.8%）、凝血異常 2 例（3.2%）、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン減少、ヘモグロビン増加、好中球数減少、鉄欠乏性貧血の各 1 例（1.6%）が有害事象として報告された。これらのうち、貧血 1 例（コホート 2：6 歳以上 12 歳未満）は治験薬との因果関係が否定されなかったが、軽度であり回復した。

（2） 血液生化学検査

中間解析時において、全体の血清尿酸値の平均値がベースライン（366.12 μmol/L）から若干減少した（ベースラインからの変化量：-12.85～-60.23 μmol/L）。血清尿酸値以外については、ベースラインから一定の変化は認められなかった。臨床的に重要な異常は、カルシウム低値 4 例、カリウム高値 2 例、アルカリホスファターゼ（ALP）高値、直接ビリルビン高値、グルコース低値、グルコース高値が各 1 例であった（表 2.7.6.4.7.4-2）。

表 2.7.6.4.7.4-2　血液生化学検査における臨床的に重要な異常
（中間解析時、安全性解析対象集団）

			コホート 1 ≥12-<18 歳	コホート 2 ≥6-<12 歳	コホート 3 ≥2-<6 歳	全体
安全性解析対象例数			22	21	20	63
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ALP（U/L）	HH	>2.5×ULN	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
カルシウム（mmol/L）	LLL	<1.75 mmol/L	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)	3 (4.8%)
	LL	<2.0 mmol/L	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
直接ビリルビン（μmol/L）	HH	>2×ULN	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
グルコース（mmol/L）	LL	<3.0 mmol/L	0	1 (4.8%)	0	1 (1.6%)
	HH	>8.9 mmol/L	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
カリウム（mmol/L）	HHH	>6.0 mmol/L	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	2 (3.2%)

ULN：正常下限

［5.3.5.2-2 Table 41 を引用］

追加解析時において、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加が 5 例（7.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加 3 例（4.8%）、高血糖 2 例（3.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗甲状腺抗体増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中尿酸増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体増加、高カリウム血症、肝機能異常、高ビリルビン血症、甲状腺機能亢進症が各 1 例（1.6%）報告された。これらのうち、血中甲状腺刺激ホルモン増加 2 例（コホート 1：12 歳以上 18 歳未満、コホート 2：6 歳以上 12 歳未満で各 1 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗甲状腺抗体増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能亢進症の各 1 例（いずれもコホート 3：2 歳以上 6 歳未満）は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも非重篤で軽度又は中等度であった。

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

（1） バイタルサイン

中間解析時において、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

追加解析時点において、低血圧 7 例（11.1%）、高血圧 1 例（1.6%）が報告され、低血圧 6 例（コホート 1：12 歳以上 18 歳未満、コホート 2：6 歳以上 12 歳未満が各 3 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。低血圧はいずれも非重篤で軽度又は中等度であった。

（2） 標準 12 誘導心電図

ベースライン時及び投与期間中（中間解析時）における標準 12 誘導心電図の異常所見をそれぞれ表 2.7.6.4.7.5-1 及び表 2.7.6.4.7.5-2 に示す。本試験では、CHD に伴う小児 PAH 患者が多く含まれていたため、ベースライン時に心電図異常所見が認められた被験者の割合が 77.8%（49/63 例）と高かった。ベースライン時に認められた心電図異常所見のうち、QTc 延長が 33.3%（21/63 例）と最も高かった。また、中間解析時において、投与期間中に心電図異常所見が認められた被験者の割合は 85.7%（54/63 例）であり、ベースライン時と同様に QTc 延長が 31.7%（20/63 例）と最も高かった。しかしながら、QTcB 又は Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量の平均値において、臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、Week 1 又は Week 12 の投与前 2 時間から投与後 4 時間において、QTcB 又は QTcF の平均値に臨床的意義のある変化は認められなかった。

追加解析時において、心電図 QT 延長が 2 例（コホート 1：12 歳以上 18 歳未満、コホート 2：6 歳以上 12 歳未満で各 1 例）認められた。いずれも軽度であり、1 例は治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.4.7.5-1　ベースライン時の標準 12 誘導心電図の異常所見（安全性解析対象集団）

	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心電図異常所見あり	18 (81.8%)	15 (71.4%)	16 (80.0%)	49 (77.8%)
判定	16 (72.7%)	13 (61.9%)	12 (60.0%)	41 (65.1%)
異常あり	15 (68.2%)	13 (61.9%)	12 (60.0%)	40 (63.5%)
判定不能	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
ST 部分、T 波及び U 波	13 (59.1%)	11 (52.4%)	8 (40.0%)	32 (50.8%)
QTc 延長	11 (50.0%)	7 (33.3%)	3 (15.0%)	21 (33.3%)
陰性 T 波	5 (22.7%)	6 (28.6%)	1 (5.0%)	12 (19.0%)
ST 低下	2 (9.1%)	3 (14.3%)	3 (15.0%)	8 (12.7%)
平低 T 波	0	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (3.2%)
U 波異常	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
心室内-心房内伝導	11 (50.0%)	8 (38.1%)	7 (35.0%)	26 (41.3%)
非特異的心室内伝導遅延	5 (22.7%)	2 (9.5%)	3 (15.0%)	10 (15.9%)
右脚ブロック	4 (18.2%)	3 (14.3%)	1 (5.0%)	8 (12.7%)
不完全右脚ブロック	2 (9.1%)	3 (14.3%)	2 (10.0%)	7 (11.1%)
左脚後枝ブロック	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
洞調律及び不整脈	6 (27.3%)	7 (33.3%)	10 (50.0%)	23 (36.5%)
洞性頻脈	2 (9.1%)	3 (14.3%)	8 (40.0%)	13 (20.6%)
洞性徐脈	4 (18.2%)	4 (19.0%)	2 (10.0%)	10 (15.9%)
心室肥大又は拡大	7 (31.8%)	8 (38.1%)	7 (35.0%)	22 (34.9%)
右室肥大	5 (22.7%)	6 (28.6%)	6 (30.0%)	17 (27.0%)
左房異常	2 (9.1%)	4 (19.0%)	1 (5.0%)	7 (11.1%)
右房異常	2 (9.1%)	2 (9.5%)	1 (5.0%)	5 (7.9%)
左室肥大	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)	2 (3.2%)
房室伝導	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)
I 度房室ブロック	0	0	1 (5.0%)	1 (1.6%)

［5.3.5.2-2 Table 42 を引用］

表 2.7.6.4.7.5-2　投与期間中の標準 12 誘導心電図の異常所見
（中間解析時、安全性解析対象集団）

	コホート 1 ≥12-<18 歳 N=22	コホート 2 ≥6-<12 歳 N=21	コホート 3 ≥2-<6 歳 N=20	全体 N=63
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心電図異常所見あり	18 (81.8%)	21 (100.0%)	15 (75.0%)	54 (85.7%)
判定	6 (27.3%)	8 (38.1%)	6 (30.0%)	20 (31.7%)
異常あり	4 (18.2%)	8 (38.1%)	6 (30.0%)	18 (28.6%)
判定不能	2 (9.1%)	0	0	2 (3.2%)
ST 部分、T 波及び U 波	13 (59.1%)	13 (61.9%)	9 (45.0%)	35 (55.6%)
QTc 延長	7 (31.8%)	8 (38.1%)	5 (25.0%)	20 (31.7%)
陰性 T 波	7 (31.8%)	6 (28.6%)	6 (30.0%)	19 (30.2%)
ST 低下	4 (18.2%)	2 (9.5%)	3 (15.0%)	9 (14.3%)
心室内-心房内伝導	10 (45.5%)	13 (61.9%)	9 (45.0%)	32 (50.8%)
非特異的心室内伝導遅延	4 (18.2%)	9 (42.9%)	5 (25.0%)	18 (28.6%)
不完全右脚ブロック	4 (18.2%)	2 (9.5%)	3 (15.0%)	9 (14.3%)
左脚後枝ブロック	2 (9.1%)	3 (14.3%)	2 (10.0%)	7 (11.1%)
右脚ブロック	2 (9.1%)	2 (9.5%)	0	4 (6.3%)
洞調律及び不整脈	8 (36.4%)	13 (61.9%)	4 (20.0%)	25 (39.7%)
洞性頻脈	5 (22.7%)	8 (38.1%)	3 (15.0%)	16 (25.4%)
洞性徐脈	3 (13.6%)	5 (23.8%)	2 (10.0%)	10 (15.9%)
心室肥大又は拡大	7 (31.8%)	7 (33.3%)	6 (30.0%)	20 (31.7%)
右室肥大	5 (22.7%)	5 (23.8%)	6 (30.0%)	16 (25.4%)
右房異常	2 (9.1%)	1 (4.8%)	2 (10.0%)	5 (7.9%)
左房異常	3 (13.6%)	1 (4.8%)	0	4 (6.3%)
左室肥大	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	2 (3.2%)
房室伝導	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
I 度房室ブロック	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	3 (4.8%)
上室性不整脈	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	3 (4.8%)
異所性心房調律	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	3 (4.8%)

［5.3.5.2-2 TSFECG03AC を引用］

（3）　タナー段階

中間解析時において、ほとんどの被験者のタナー段階はベースラインから正常な発達の推移がみられたが、3 例はベースラインからタナー段階 3 で停滞した。これらのうち 1 例は有害事象として思春期遅発症が報告されたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）の 2 例が、最終来院日のタナー段階が 5 から 4 になったが、タナー段階の 5 と 4 は特徴が類似しているため、観察者間変動の可能性が考えられた。

追加解析時において、上述の思春期遅発症 1 例以外に思春期の発育に関連する有害事象は認められなかった。

（4）　身長、体重及び BMI

中間解析時において、身長及び体重の平均値はベースラインから経時的に増加し、加齢に伴う成長を反映していた。BMI の平均値においては、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。

追加解析時において、有害事象として体重減少（コホート 1 : 12 歳以上 18 歳未満）、低身長（コホート 2 : 6 歳以上 12 歳未満）が各 1 例（1.6%）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.4.8 その他の評価項目

2.7.6.4.8.1 製剤の嗜好性及び許容性

被験者 25 例［コホート 1（12 歳以上 18 歳未満）：12 例、コホート 2（6 歳以上 12 歳未満）：11 例、コホート 3（2 歳以上 6 歳未満）：2 例］が、Day 1 の本製剤に対する嗜好性質問票（5 点 facial hedonic scale）に回答した。その結果、味が嫌いな被験者が 5 例（20.0%）、錠剤の嚥下が困難な被験者が 2 例（8.0%、0.05 mg 錠及び 0.2 mg 錠が各 1 例）、1 日 2 回服薬することが嫌いな被験者が 1 例（4.2%）、パッケージ（チャイルドプルーフボトル）から錠剤を取り出すことが困難な被験者が 3 例（13.0%、0.05 mg 錠 2 例、0.2 mg 錠 1 例）であった。残りの 38 例（コホート 1 : 10 例、コホート 2 : 10 例、コホート 3 : 18 例）は介護者が被験者の代わりに回答し、味が嫌いな被験者が 3 例（7.9%）、錠剤の嚥下が困難な被験者が 1 例（2.6%、0.05 mg 錠 1 例）、1 日 2 回服薬することが嫌いな被験者が 3 例（7.9%）、パッケージ（チャイルドプルーフボトル）から錠剤を取り出すことが困難な被験者が 7 例（18.9%、0.05 mg 錠 6 例、0.2 mg 錠 : 1 例）であった。Week 12 の嗜好性質問票の回答結果は Day 1 と概ね同様の結果であった。

3 点 categorical scale（完全に嚥下、一部嚥下、全く嚥下せず）を用いた本製剤の許容性の結果は、Day 1 では回答が得られた 62 例のうち 61 例が「完全に嚥下」、1 例が「全く嚥下せず」であり、Week 12 では回答が得られた全ての被験者 56 例が「完全に嚥下」であった。

2.7.6.4.9 結論

- 小児 PAH 患者（2 歳以上 18 歳未満）に、成人 PAH 患者の薬物動態データからの外挿に基づいて選択されたセレキシパグの開始用量（体重 9 kg 以上 25 kg 未満：100 μg/回、体重 25 kg 以上 50 kg 未満：150 μg/回、体重 50 kg 以上：200 μg/回）を投与した時の全身曝露量（$AUC_{\tau,ss,combined}$）は、成人 PAH 患者にセレキシパグの開始用量（200 μg/回）を投与した時と同程度の曝露量であることが確認でき、本試験の主目的を達成した。
- 予測できない又は未知の安全性の所見は認められず、小児 PAH 患者の安全性プロファイルは成人 PAH 患者と同様であった。最も発現率が高かった有害事象はセレキシパグの作用機序に関連した事象であり、大半がセレキシパグの漸増期間中に発現した。他の発現率が高かった有害事象及び重篤な有害事象は、PAH の疾患進行及び右室不全に関連する事象、又は小児患者で一般的と認識されている感染症であった。
- 本試験で認められた死亡の原因は、主に PAH の疾患進行に関連する心血管系由来のものであった。
- セレキシパグの既存製剤（0.2 mg 錠）及び開発製剤（0.05 mg 錠）は、全ての年齢コホート（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、2 歳以上 6 歳未満）で概ね良好な嗜好性及び許容性が確認された。

· 本試験の薬物動態及び安全性の結果に基づき、検討したセレキシパグの体重カテゴリーごとの用量は、今後の小児 PAH 患者（2 歳以上）に対する安全性及び有効性の評価に適していると考えられた。